

Lymphome à grandes cellules B primitif du médiastin

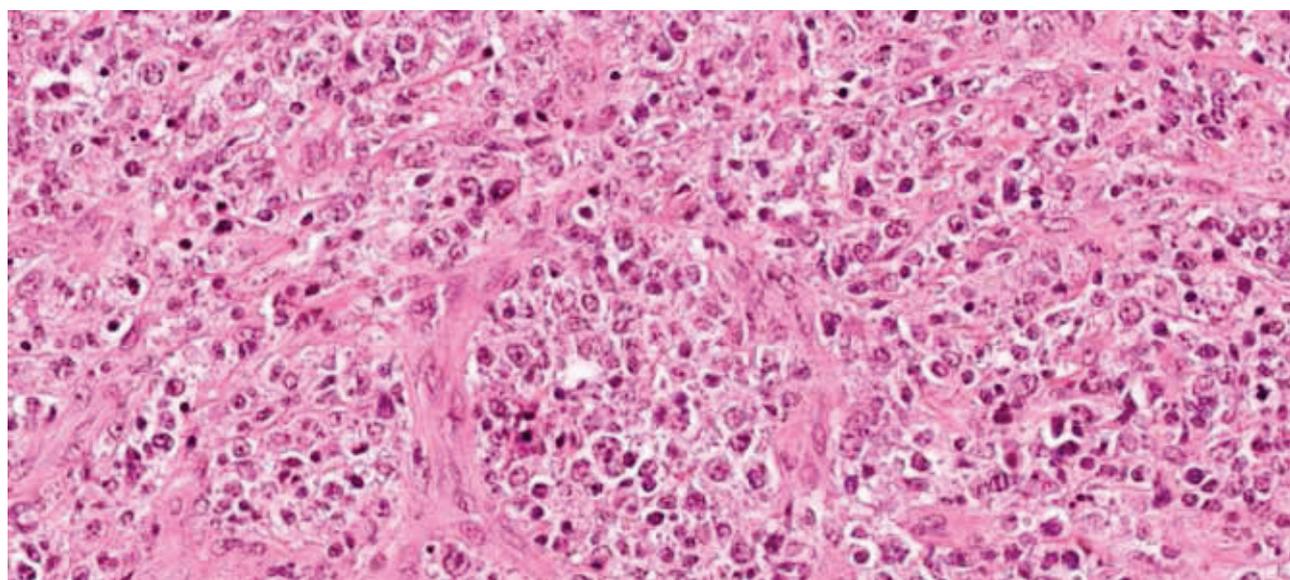
Emmanuel Caranfil*, Pierre Isnard*, Julie Bruneau, Josette Brière, Thierry Jo Molina*

Service de pathologie, hôpital Necker - Enfants Malades, AP-HP Centre, Université de Paris, 149 rue de Sèvres, 75743 Paris cedex 15, France

*Auteur correspondant

Adresse e-mail : tjmolina@gmail (T.J. Molina).

* Contribution égale



RÉSUMÉ

Le lymphome à grandes cellules B primitif du médiastin est un lymphome diffus à grandes cellules B qui a la particularité d'avoir une oncogenèse partagée avec le lymphome de Hodgkin classique. Le diagnostic différentiel avec les lymphomes diffus à grandes cellules B NOS centrofolliculaire ou de type activé B périphérique est parfois difficile. Cette revue détaille les caractéristiques cliniques, histologiques, moléculaires, phénotypiques de cette entité ainsi que les principaux diagnostics différentiels.

MOTS CLÉS

- lymphome diffus à grandes cellules B
- lymphome du médiastin
- oncogenèse

KEYWORDS

- diffuse large B-cell lymphoma
- mediastinal lymphoma
- oncogenesis

ABSTRACT

Primary mediastinal large B-cell lymphoma

Primary mediastinal large B-cell lymphoma is a diffuse large B-cell lymphoma peculiar by shared oncogenic pathways with classical Hodgkin Lymphoma. Differential diagnosis with diffuse large B-cell lymphoma NOS germinal center-type or activated B-cell type is sometimes difficult. This review details clinical, histological, molecular and phenotypical characteristics of this entity as well as the main differential diagnoses.

► Définition

Le lymphome à grandes cellules B primitif du médiastin de localisation thymique, (LBPM) est une des entités clinicopathologiques de lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB), ayant pour cellule putative d'origine le lymphocyte B de la médullaire thymique. Cette entité est définie par des critères cliniques, histopathologiques et moléculaires. Elle a la particularité parmi l'ensemble des LDGCB d'avoir une oncogenèse partagée avec le lymphome de Hodgkin classique (LHC), ce qui explique l'existence de formes non classables entre lymphome de Hodgkin classique et lymphome diffus à grandes cellules B le plus souvent de topographie médiastinale. La majorité des patients présente une masse du médiastin antérieur, mais il existe de rares cas qui présentent des localisations extra-médiastinales.

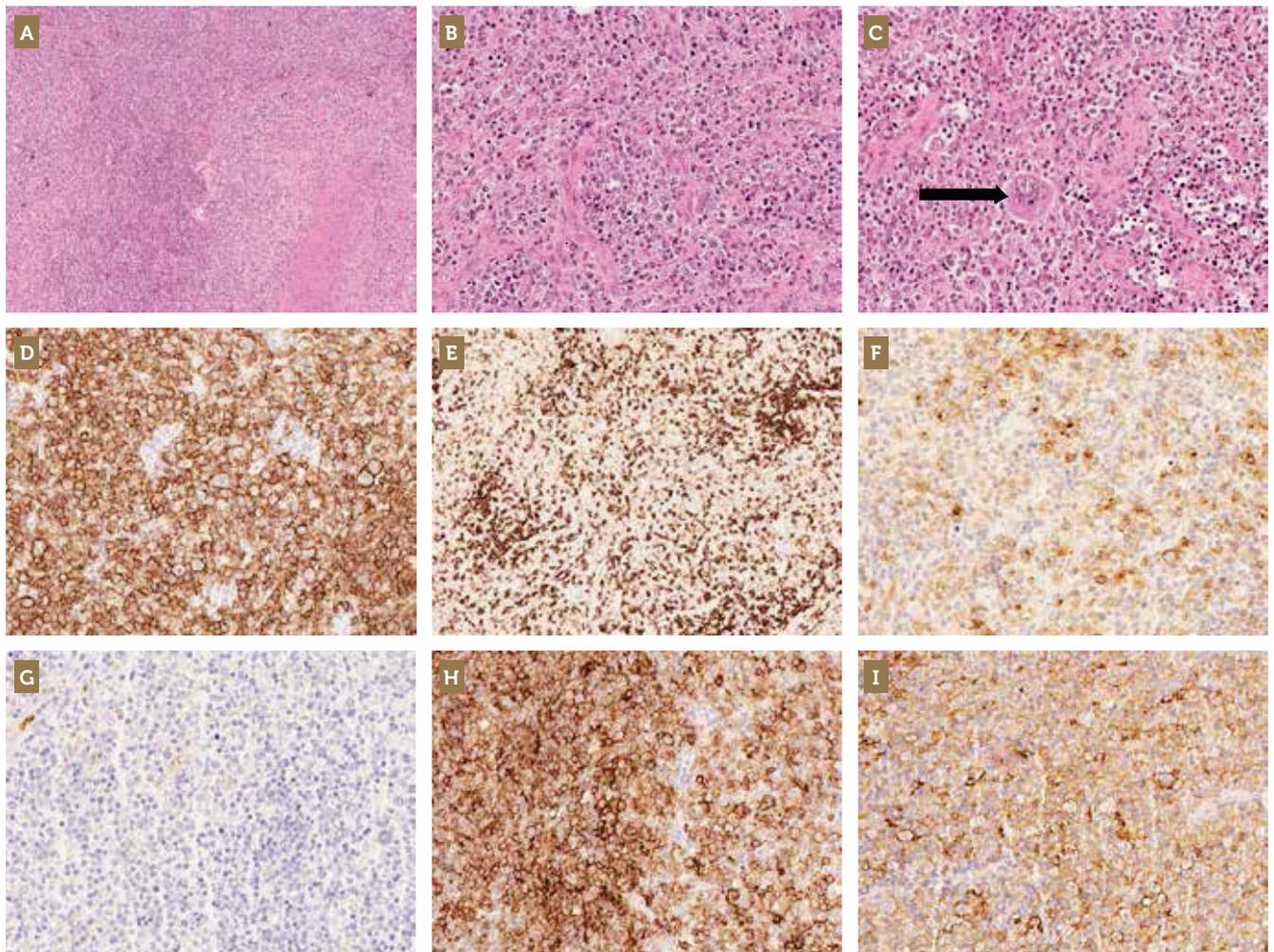
► Épidémiologie

Les LBPM représentent 2-3 % des lymphomes non-hodgkiens. Ils concernent principalement les adultes jeunes (35-40 ans) avec un rapport femmes/homme de 2 pour 1 [1,2].

► Localisation

La majorité des patients se présente avec une masse localisée au niveau du médiastin antérieur. La masse est souvent de grande taille (supérieur à 10 cm dans 60-70 % des cas), et envahit régulièrement les structures adjacentes (plèvre, poumons, péricarde). Une atteinte des ganglions cervicaux ou sus-claviculaires est possible. Si la maladie progresse, une dissémination à distance dans des sites extra-ganglionnaires tel que les reins, les glandes surrénales, le foie, le système nerveux central est possible. Cependant, une

Figure 1. Aspects histologiques et immunophénotypiques





Dossier scientifique

Anatomie et cytologie pathologiques

dissémination au niveau de la médullaire osseuse est rare. Il n'a pas été observé de phase circulante. De rares cas avec une présentation extra-médiastinale pure ont été rapportés mais ces cas ont une prévalence potentiellement sous-estimée car ils nécessitent une analyse moléculaire précise pour confirmer ce diagnostic [1,2].

Présentation clinique

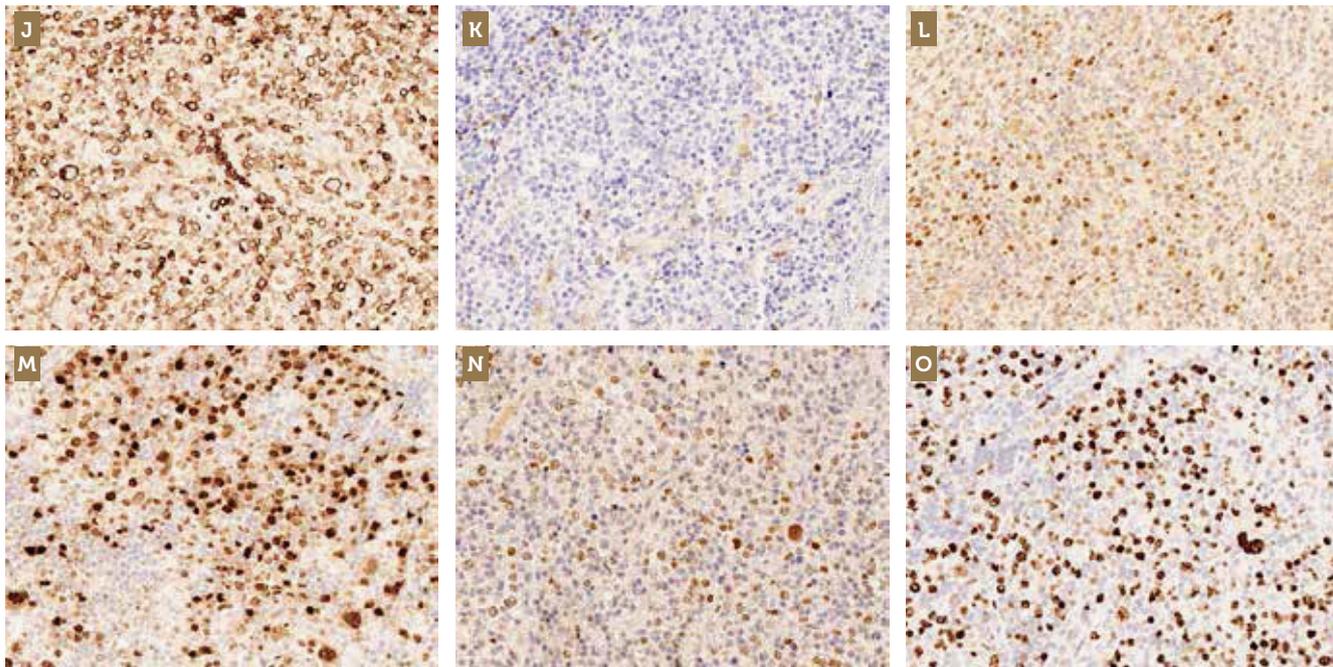
Les symptômes sont en relation avec la masse médiastinale et le syndrome compressif qu'elle entraîne. Un syndrome de la veine cave supérieure est un mode de révélation classique. Des symptômes B (fièvre, sueurs profuses, amaigrissement de plus de 10 % du poids du corps les six derniers mois) peuvent être présents. Un épanchement pleural ou péricardique est présent dans un tiers des cas. L'absence d'atteinte ganglionnaire à distance et l'absence d'atteinte médullaire sont des

arguments cliniques importants pour faire la différence avec un LBDGC NOS avec atteinte médiastinale. Environ 80 % des cas sont de stade I-II (Ann Arbor) au diagnostic [1,2].

Microscopie

La prolifération tumorale est d'architecture diffuse et est associée à une fibrose éparse avec un aspect compartimentalisé voire alvéolaire. Les cellules néoplasiques sont souvent de taille moyenne à grande avec un cytoplasme abondant, souvent clarifié, et un noyau rond ou ovale, peu nucléolé. Des zones de nécrose sont régulièrement présentes. Il est régulièrement retrouvé des cellules de grande taille, multilobulées, voire multinucléées à type de cellules de Reed-Sternberg (*figure 1*). Rarement, il existe des

du lymphome à grandes cellules B primitif du médiastin.



© P. Isnard

A. Microscopie optique (x 50) avec coloration HES montrant une architecture ganglionnaire détruite par une prolifération tumorale diffuse typique avec nécrose focale. **B.C.** Microscopie optique (x200) avec coloration HES montrant des cellules moyennes à grandes ayant des noyaux ronds et un cytoplasme clair et abondant avec une sclérose compartimentée et la présence de cellules ressemblant à des cellules de Hodgkin/Reed-Sternberg (Flèche). **D.** Immunohistochimie utilisant un anticorps anti-CD20 (x 200) montrant un marquage membranaire fort et homogène des cellules tumorales. **E.** Immunohistochimie utilisant un anticorps anti-CD5 (x 200) montrant un infiltrat réactionnel de cellules T. **F.** Immunohistochimie utilisant un anticorps anti-CD30 (x 200) montrant un marquage membranaire faible et hétérogène des cellules tumorales. **G.** Immunohistochimie utilisant un anticorps anti-CD15 (x 200) montrant l'absence de signal des cellules tumorales. **H.** Immunohistochimie utilisant un anticorps anti-CD23 (x200) montrant un marquage membranaire des cellules tumorales. **I.** Immunohistochimie utilisant un anticorps anti-PDL1 (x 200) montrant un marquage membranaire des cellules tumorales. **J.** Immunohistochimie utilisant un anticorps anti-BCL2 (x 200) montrant un marquage cytoplasmique hétérogène des cellules tumorales. **K.** Immunohistochimie utilisant un anticorps anti-CD10 (x 200) montrant l'absence de positivité des cellules tumorales. **L.** Immunohistochimie utilisant un anticorps anti-BCL6 (x 200) montrant un marquage nucléaire hétérogène des cellules tumorales. **M.** Immunohistochimie utilisant un anticorps anti-MUM1 (x 200) montrant un marquage nucléaire hétérogène des cellules tumorales. **N.** Immunohistochimie utilisant un anticorps anti-Myc (x 200) montrant un marquage nucléaire faible et hétérogène des cellules tumorales. **O.** Immunohistochimie utilisant l'anticorps anti-KI67 (x 200).

lymphomes séquentiels (LBPM puis rechute sous forme de LHC scléro-nodulaire ou inversement) ou composés (association dans le même territoire de LBPM et LHC), ainsi que des lymphomes B ayant des caractéristiques intermédiaires entre un LHC et un LDGCB qui sont définis comme des lymphomes de type *gray-zone* [LGZ] selon la classification OMS 2016 [1-3].

► Analyse génomique

Le LBPM a une oncogénèse singulière parmi les LDGCB. Les translocations impliquant les gènes *BCL2*, *BCL6* sont très rares et *MYC* non rapportées. Par contre, il existe des réarrangements caractéristiques du LBPM en comparaison avec les autres LBDGC, notamment le réarrangement au locus 16p13.13 concernant le gène *CIITA* (MHC class II transactivator) retrouvé dans environ 35 % des LBPM [4]. Ce dernier peut être le siège d'une translocation avec notamment les gènes *PDL1* ou *PDL2* [5]. Ces anomalies sont également retrouvées dans les LHC à hauteur de 15 % et confèrent à ces deux lymphomes un phénotype unique d'échappement immunitaire [6]. *PDL1* ou *PDL2* peuvent également être réarrangés avec d'autres partenaires [5]. Des translocations impliquant *SOCS1* sont rarement rapportées mais restent assez spécifiques dans cette entité. Une autre anomalie fréquemment retrouvée est le gain ou l'amplification du locus 9p24.1 incluant les gènes : *JAK2*, *PDL1* ou *PDL2* concernant jusqu'à 70 % des LBPM mais également retrouvée dans la majorité des LHC [7,8]. Enfin, les profils génomiques retrouvent aussi un gain au niveau du locus 2p16.1 dans plus de la moitié des LBPM ou les gènes *c-REL* et *BCL11A* sont souvent amplifiés et hyperexprimés, cette anomalie étant également présente dans 50 % des LHC [9,10]. Concernant l'activation de NF-κB, il est retrouvé des mutations de *TNFAIP3* encore appelé A20 (*tumor necrosis factor, α-induced protein 3*) dans 30 à 60 % des cas, *NFKBIE* (*NFκB inhibitor E*) et *IL4R* (*interleukin-4 receptor*) dans 30 % des cas, *NFKB2* (*NFκB subunit 2*) et *IKBKB* (*inhibitor of NFκB kinase subunit b*) dans 10 % des cas [11,12]. Concernant les voies JAK/STAT, il est retrouvé des mutations de *SOCS1* (*suppressor of cytokine signaling 1*) dans 60 % des cas, *STAT6* (*Signal transducer and activator of transcription 6*) dans 45 % des cas, *XPO1* (*exportin 1*) dans 30 % des cas et *PTPN1* (*protein tyrosine phosphatase nonreceptor type 1*) dans 20 % des cas [11]. Concernant l'échappement immunitaire, il est retrouvé des mutations de *B2M* (*beta 2-microglobulin*) dans 45 %, *CIITA* et *CD58* dans 20 % des cas [11].

La majorité des patients présente une masse du médiastin antérieur, mais il existe de rares cas qui présentent des localisations extra-médiastinales

Récemment, il a été mis en évidence de nombreuses mutations de gènes impliqués dans la signalisation interféron dans 52 % des LBPM comme *IRF1*, *IRF4*, *IRF8* et *IRF2BP2* ayant tous une fréquence mutationnelle de 10 % environ [11]. Il est également retrouvé des mutations impliquées dans l'épigénétique et le remodelage de la chromatine comme *EZH2*, *HIST1H1E*, *HIST2H2BE* et récemment des mutations concernant *ZNF217* (*zinc finger protein 217*) dans 43 % des LBPM et permettant le recrutement sur l'ADN de protéines impliquées dans la régulation transcriptionnelle [13].

À l'exception de quelques gènes comme *EZH2* ou *TP53*, la majorité des gènes mutés dans les LDGCB ont une fréquence mutationnelle différente dans les LBPM. Les gènes les plus fréquemment mutés de façon préférentielle dans les LBPM par rapport au LDGCB sont : *STAT6*, *GNA13*, *B2M*, *TNFAIP3*, *XPO1* [11,13]. En revanche la majorité des gènes mutés dans les LBPM sont également retrouvés dans les LHC soulignant à nouveau la proximité de ces deux entités. En effet, en comparant les gènes fréquemment mutés dans le LHC (série de 34 patients) avec ceux du LBPM (série 95 patients) seul trois gènes (*IGLL5*, *ITPKB* et *NUP214*) ont une différence significative de fréquence mutationnelle plus élevée dans les LBPM [11,14]. Une autre série de 37 LBPM a montré des fréquences mutationnelles plus importantes que dans le LHC pour les gènes suivants : *ZNF217*, *TP53*, *IRF2BP2*, *EZH2* et *HIST2H2BE* [13].

Les anomalies génétiques récurrentes caractéristiques des LBPM vont ainsi cibler trois voies oncogéniques : une activation constitutive de la voie NF-κB, de la voie JAK/STAT et celle responsable d'un échappement immunitaire avec en particulier l'hyperpression de *PDL1* et l'altération des CMH de classe I et 2, par la dérégulation de *CIITA* [11-13]. De plus, il existe dans 8 % des cas une instabilité des microsatellites, une charge mutationnelle élevée (*Tumor Mutation Burden*) par rapport au LDGCB favorisant la réponse à l'immunothérapie ciblant le blocage de la voie PD1.

► Analyse transcriptionnelle

Les différentes études de profil d'expression génique des LBPM ont pu définir une entité clairement distincte des autres lymphome B diffus à grandes cellules (LBDGC) mais présentant de nombreuses similitudes avec les lymphomes de Hodgkin classique (LHC) notamment dans sa variante scléro-nodulaire. En particulier, il a été retrouvé dans les LBPM comme dans



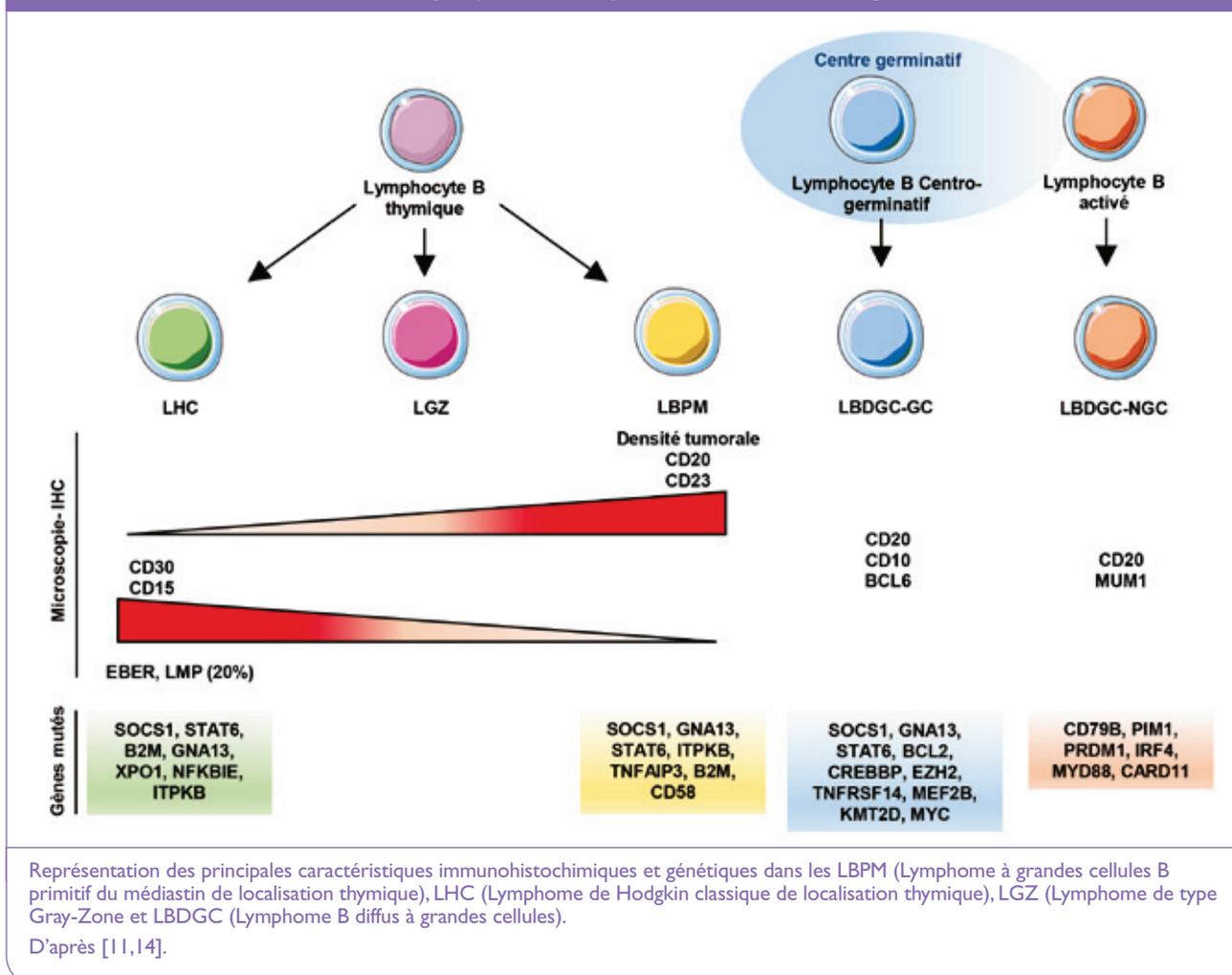
Dossier scientifique

Anatomie et cytologie pathologiques

les LHC une expression plus faible des gènes codants pour des protéines de la voie de signalisation des immunoglobulines de surface, une forte expression des gènes associées à la voie de signalisation de l'interleukine 4, l'interleukine 13 comme Janus kinase-2 (JAK2), *signal transducer and activator of transcription-1* (STAT1), et *TNF receptor-associated factor-1* (TRAF1) ou encore une forte expression de PDL2 [15, 16]. Malgré de nombreuses similitudes concernant le profil transcriptionnel des LBPM et des LHC, il existe quelques différences avec en particulier une expression plus forte dans les LBPM des gènes de maturité du lymphocyte B (CD19, CD20, CD22, CD79A, CD79B et Oct-2) comme dans les LBDGC ou encore l'identification d'un set limité de gènes uniquement enrichi dans les LBPM en comparaison avec les LHC et les LBDGC [15]. Le développement récent d'analyses transcriptionnelles restreintes sur un panel de gènes d'intérêt et utilisable sur des tissus fixés

et inclus en paraffine tel que la technologie Nanostring permettent de proposer des algorithmes diagnostiques et notamment de distinguer de façon assez précise (3,8 % d'erreur) les LBPM des LBDGC [17]. Des analyses sur tissu fixé en RT-MLPA [18] ou complétées par un séquençage [19] permettent également de bien identifier le profil d'expression du LBPM par rapport au LDGCB en ciblant principalement *IL411*, *CD23*, *CD30*, *MAL*, *CD95*, *CD71*, *FGFR1*, *JAK2*, *TRAF1*, *STAT6*, *PD-L1* et *PDL-2*. Une analyse transcriptionnelle récente réalisée dans 95 LBPM a montré un enrichissement des voies de signalisation suivante : activation du lymphocytes B, présentation des antigènes, activation du complément, signalisation dépendante de l'interféron et signalisation dépendante du récepteur Fc Gamma [11]. Une autre étude transcriptionnelle récente comparant LBPM, LHC, lymphome de type *Gray zone* (lymphome présentant des caractéristiques cytologiques et

Figure 2. Aspects génétiques du lymphome à grandes cellules B primitif du médiastin et des autres variétés de lymphome représentant des diagnostics différentiels.



immuno-phénotypiques intermédiaires entre un LBDGC et LHC) et LBDGC EBV positif a montré par une analyse en composante principale un profil transcriptionnel distinct entre LBPM, LHC et LBDGC EBV+ et a confirmé le caractère intermédiaire du LGZ entre LBPM et LHC. De façon intéressante, cette étude a également montré que les LGZ avaient un enrichissement transcriptionnel des gènes du microenvironnement tumoral notamment impliqués dans l'échappement immun avec la présence confirmée en immunohistochimie de macrophages associés à la tumeur ayant des propriétés immunomodulatrices et pro tumorales. De plus, cette étude a montré l'importance de la localisation anatomique des LGZ avec une différence transcriptionnelle entre les LGZ thymique plus proches des LBPM et des LHC *versus* les LGZ extra thymique plus proches des LBDGC [20].

Immunophénotype

Le phénotype est en lien étroit avec les anomalies génomiques et les profils d'expression génique (*figure 1*). Les cellules tumorales expriment des marqueurs lymphocytaires B tel que CD19, CD20, CD22 et CD79a, mais souvent n'expriment pas d'immunoglobulines de surface, malgré un réarrangement productif des gènes des immunoglobulines avec de très nombreuses mutations somatiques et l'expression des facteurs de transcription, de différenciation et d'activation du lymphocyte B : PAX5, BOB1, OCT2, PU1 [1,2]. CD30 est positif dans la majorité des cas mais il est hétérogène et d'intensité plus faible que dans un LHC. Une minorité des cas peut exprimer CD15. L'association à l'EBV est quasiment inexistante mais il existe de rares cas qui sont associés à l'EBV. CD23 est exprimé dans 70 % des PMBL et environ 20 % des LGCB et 10 % des LHC. Les cellules tumorales sont souvent de phénotype non-centro-germinatif selon l'algorithme de Hans avec une positivité pour MUM1 et une négativité pour CD10, bien que ces lymphomes ne doivent pas faire l'objet d'une classification selon l'algorithme de Hans car ce ne sont pas des LBDGC NOS [1,2]. Par contre, en profil d'expression génique le LBPM se rapproche plus des LBDGC de phénotype centro-germinatif. BCL2, BCL6 ont une expression variable [55-80 % et 45-100 % respectivement]. Une positivité pour MYC peut être observé dans certains cas, indépendamment de l'altération du gène MYC. Par rapport aux LBDGC NOS, ils expriment MAL, TRAF1, c-REL nucléaire, CD54, FAS, STAT6 muté, CD200 en lien avec l'oncogenèse spécifique. Ils expriment PDL1 (CD274) et PDL2 dans 70 % des cas avec un niveau d'expression hétérogène d'une minorité jusqu'à 100 % des cellules [1,2,21].

Diagnostic différentiel

Les principaux diagnostics différentiels sont le LBDGC NOS, le LHC, et le LGZ (*figure 2*). Le diagnostic différentiel avec le LDGCB NOS est important lorsque la prise en charge thérapeutique est différente, ce qui est le cas dans certains centres qui font une chimiothérapie différente du R-CHOP pour les LBPM comme R-AVCBP, R-DA-EPOCH ou qui utilisent la radiothérapie en traitement adjuvant dans les LBPM. De plus, les essais ciblant la voie PD1 ont donné des résultats encourageants dans les LBPM en rechute faisant écho aux voies oncogéniques activées. En général, la fibrose alvéolaire, la topographie médiastinale, la coexpression de certains marqueurs comme TRAF-1, c-REL nucléaire, CD200 ou TRAF favorisent le diagnostic de LBPM. Il existe cependant des formes extramédiastinales de diagnostic parfois difficile justifiant l'intérêt de techniques moléculaires (FISH CIITA, Profil d'expression ciblée sur paraffine, NGS ciblée) pour évoquer ce diagnostic.

La distinction entre LBPM et LHC, même dans les formes syncytiales de LHC est le plus souvent permise par la morphologie et l'immunohistochimie avec l'aide des anticorps dirigés contre PAX5, CD20, CD30 et CD15. Par contre les marqueurs liés à l'oncogénicité comme MAL, c-REL, etc. sont souvent non discriminants du fait d'une oncogenèse partagée.

La distinction entre LBPM et LGZ, notamment médiastinal, peut être très complexe en raison d'une clinique, d'une imagerie, et d'un immunophénotypage souvent similaire. Toutefois les LGZ ont un pléomorphisme cytologique plus important avec des aires ressemblant à des LHC et des aires ressemblant à des PMBL et un immunophénotype mixte. ■■

Déclaration de liens d'intérêts: les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Points à retenir

- ▶ Le lymphome à grandes cellules B primitif du médiastin est un lymphome diffus à grandes cellules B qui représente une véritable entité clinicopathologique.
- ▶ Le lymphome a une oncogenèse différente des autres lymphomes diffus à grandes cellules B ce qui permet de les identifier sur le plan moléculaire malgré une présentation histologique proche.
- ▶ Il a par contre une oncogenèse très voisine des lymphomes de Hodgkin classique ce qui explique l'existence de lymphomes non classables, dits "gray zone", présentant des aspects intermédiaires entre lymphome de Hodgkin classique et lymphome à grandes cellules B du médiastin.



Références

[1] Swerdlow S, Campo E, Harris N, Jaffe E. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, France: IARC Press, 2017.

[2] Griffin G, Rodig S. Primary mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma. in Molina TJ, editor. Hematopathology (Encyclopedia of Pathology). Heidelberg: Springer Berlin; 2020. pp 426-30.

[3] Sarkozy C, Molina T, Ghesquières H et al. Mediastinal gray zone lymphoma: Clinico-pathological characteristics and outcomes of 99 patients from the Lymphoma Study Association. *Haematologica* 2017; 102:150-159.

[4] Mottok A, Woolcock B, Chun F et al. Genomic Alterations in CIITA Are Frequent in Primary Mediastinal Large B Cell Lymphoma and Are Associated with Diminished MHC Class II Expression Article Genomic Alterations in CIITA Are Frequent in Primary Mediastinal Large B Cell Lymphoma and Are Associ. *Cell Rep* 2015; 13:1418-31.

[5] Twa DDW, Chan FC, Ben-neriah S et al. Genomic rearrangements involving programmed death ligands are recurrent in primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Blood* 2014; 123:2062-5.

[6] Steidl C, Shah SP, Woolcock BW et al. MHC class II transactivator CIITA is a recurrent gene fusion partner in lymphoid cancers. *Nature* 2011; 471:377-81.

[7] Wessendorf S, Schwaenen C. Further delineation of chromosomal consensus regions in primary mediastinal B-cell lymphomas : an analysis of 37 tumor samples using high-resolution genomic profiling. *Leukemia* 2007; 21:2463-9.

[8] Green MR, Monti S, Rodig SJ et al. Integrative analysis reveals selective 9p24 . 1 amplification , increased PD-1 ligand expression , and further induction via JAK2 in nodular sclerosing Hodgkin lymphoma and primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Blood* 2010; 116:3268-77.

[9] Dyer MJS, Siebert R, Weniger MA, Gesk S et al. Gains of REL in Primary Mediastinal B-Cell Lymphoma Coincide with Nuclear Accumulation of REL Protein. *Genes Chromosomes Cancer* 2007; 415:406-15.

[10] Gesk S, Harder L, Sonoki T et al. Recurrent involvement of the REL and BCL11A loci in classical Hodgkin lymphoma. *Blood* 2002; 99:1474-77.

[11] Mottok A, Chong LC, Meissner B et al. Integrative genomic analysis identifies key pathogenic mechanisms in primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Blood* 2019; 134:802-13.

[12] Dubois S, Vially P, Mareschal S et al. Next-Generation Sequencing in Diffuse Large B-Cell Lymphoma Highlights Molecular Divergence and Therapeutic Opportunities : a LYSA Study. *Clin Cancer Res* 2016; :2919-29.

[13] Chapuy B, Stewart C, Dunford AJ et al. Genomic analyses of PMBL reveal new drivers and mechanisms of sensitivity to PD-1 blockade. *Blood* 2019; 134:2369-82.

[14] Tiaci E, Ladewig E, Schiavoni G et al. Pervasive mutations of JAK-STAT pathway genes in classical Hodgkin lymphoma. *Blood* 2018; 131:2454-65.

[15] Rosenwald A, Wright G, Leroy K et al. Molecular diagnosis of primary mediastinal B cell lymphoma identifies a clinically favorable subgroup of diffuse large B cell lymphoma related to Hodgkin lymphoma. *J Exp Med* 2003; 198:851-62.

[16] Savage KJ, Monti S, Kutok JL et al. The molecular signature of mediastinal large B-cell lymphoma differs from that of other diffuse large B-cell lymphomas and shares features with classical Hodgkin lymphoma. *Blood* 2003; 102:3871-9.

[17] Mottok A, Wright G, Rosenwald A et al. Molecular classification of primary mediastinal large B-cell lymphoma using routinely available tissue specimens. *Blood* 2018; 132:2401-5.

[18] Bobée V, Ruminy P, Marchand V et al. Determination of Molecular Subtypes of Diffuse Large B-Cell Lymphoma Using a Reverse Transcriptase Multiplex Ligation-Dependent Probe Amplification Classifier: A CALYM Study. *J Mol Diagnostics* 2017; 19:892-904.

[19] Bobée V, Drieux F, Marchand V et al. Combining gene expression profiling and machine learning to diagnose B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Blood Cancer J.* 2020;10:59, <https://doi.org/10.1038/s41408-020-0322-5>

[20] Sarkozy C, Boyle M, Slack GW et al. Gene expression profiling of gray zone lymphoma. *Blood Adv* 2020; 4:2523-35.

[21] Van Slambrouck C, Huh J, Suh C et al. Diagnostic utility of STAT6YE361 expression in classical Hodgkin lymphoma and related entities. *Mod Pathol* 2020; 33:834-45.