

Syndrome de Richter

Actualités thérapeutiques

DIJON 29 Septembre 2023

Julien Broséus et Pierre Feugier

Hématologie Clinique et Biologique, CHRU de Nancy

INSERM U1256 N-GERE- Equipe « Métabolisme, génomique intégrative et bio-informatique »

SYNDROME DE RICHTER

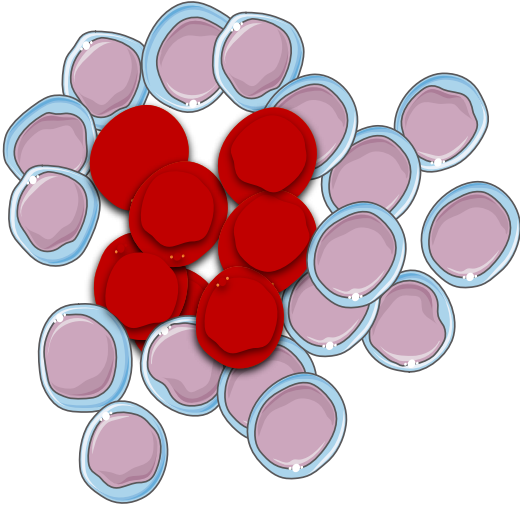
Survenue d'un lymphome agressif dans le contexte d'une LLC

Décrit par le pathologiste Maurice Richter (NYC) en 1928 comme la coexistence d'un sarcome à cellules réticulaires et d'une leucémie lymphoïde.

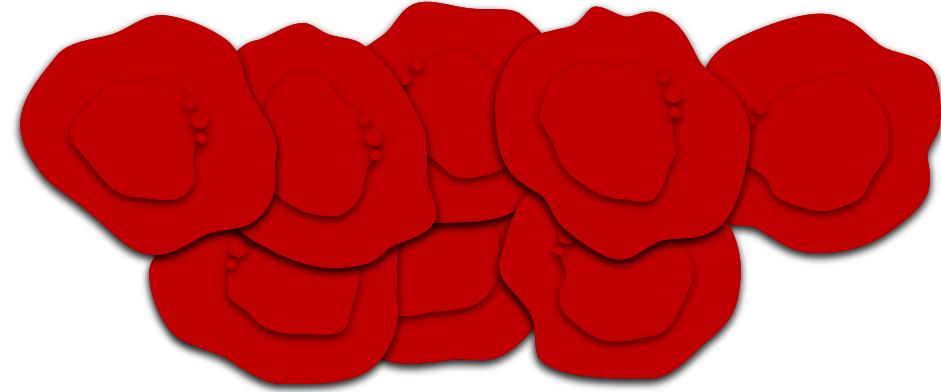
- **Richter M.** Generalized reticular cell sarcoma of lymph nodes associated with lymphatic leukemia. *Am J Pathol.* 1928;6:285–299.
- **Lortholary P**, Ripault M, Boiron M. Richter's Syndrome. *Nouv Rev Fr Hematol.* 1964;72:456–457.



Syndrome de Richter



LLC / SLL



Syndrome de Richter (SR)

- Lymphome B Diffus à Grandes Cellules (LBDGC) 90-95%
- Lymphome de Hodgkin (LH) 5-10%

Clinique évocatrice :

fièvre, augmentation rapide d'ADP,
perte de poids
hypercalcémie, LDH élevées,
maladie extraganglionnaire

Incidence annuelle 0,5 – 1%

Médiane de survie : 4 mois à 2 ans

Abrisqueta *et al.* Br J Haematol. 2020;
Hallek M *et al.* Blood. 2018; 131(25):2745-2760
Parikh *et al.* Br J Haematol. 2013; 162(6):774-82.
Rossi *et al.* Blood. 2011; 117(12):3391-3401.

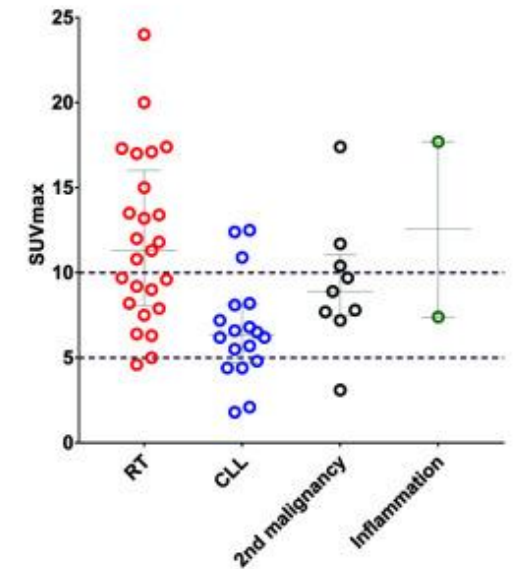
Rossi *et al.* Blood. 2018; 131(25):2761-2772.
Swerdlow *et al.* Blood. 2016; 127(20):2375-2390
Tsimberidou *et al.* J Clin Oncol. 2006; 24(15):2343-51.
Wang *et al.* Haematologica. 2020; 105(3):765-773.

Diagnostic : BIOPSIE guidée par la TEP

- Intérêt de la TEP : Seuil 5 ? (versus 10)

	Sensitivity	Specificity
PET-CT SUVmax <10/≥10	71%	50%
PET-CT SUVmax <5/≥5	71%	4%
PET-CT SUVmax <11/≥11	71%	61%
PET-CT SUVmax <12/≥12	57%	68%
Lactate dehydrogenase ≤/>ULN	83%	29%
SPD at baseline	67%	48%
TP53* mutated/unmutated	60%	63%
IGHV * mutated/unmutated	25%	86%
CD-38* positive/negative	25%	40%
ZAP-70* positive/negative	50%	23%
β2 microglobulin * </≥3 mg/L	75%	25%

	Sensitivity	Specificity	Positive predictive value	Negative predictive value
SUVmax ≥5	96%	21%	51%	86%
SUVmax ≥6	92%	28%	52%	80%
SUVmax ≥7	84%	45%	57%	76%
SUVmax ≥8	76%	62%	63%	75%
SUVmax ≥9	72%	72%	69%	75%
SUVmax ≥10	56%	76%	67%	67%
SUVmax ≥11	52%	83%	72%	67%
SUVmax ≥12	44%	86%	73%	64%
SUVmax ≥13	40%	93%	83%	64%
SUVmax ≥14	28%	93%	78%	63%
SUVmax ≥15	28%	93%	78%	60%



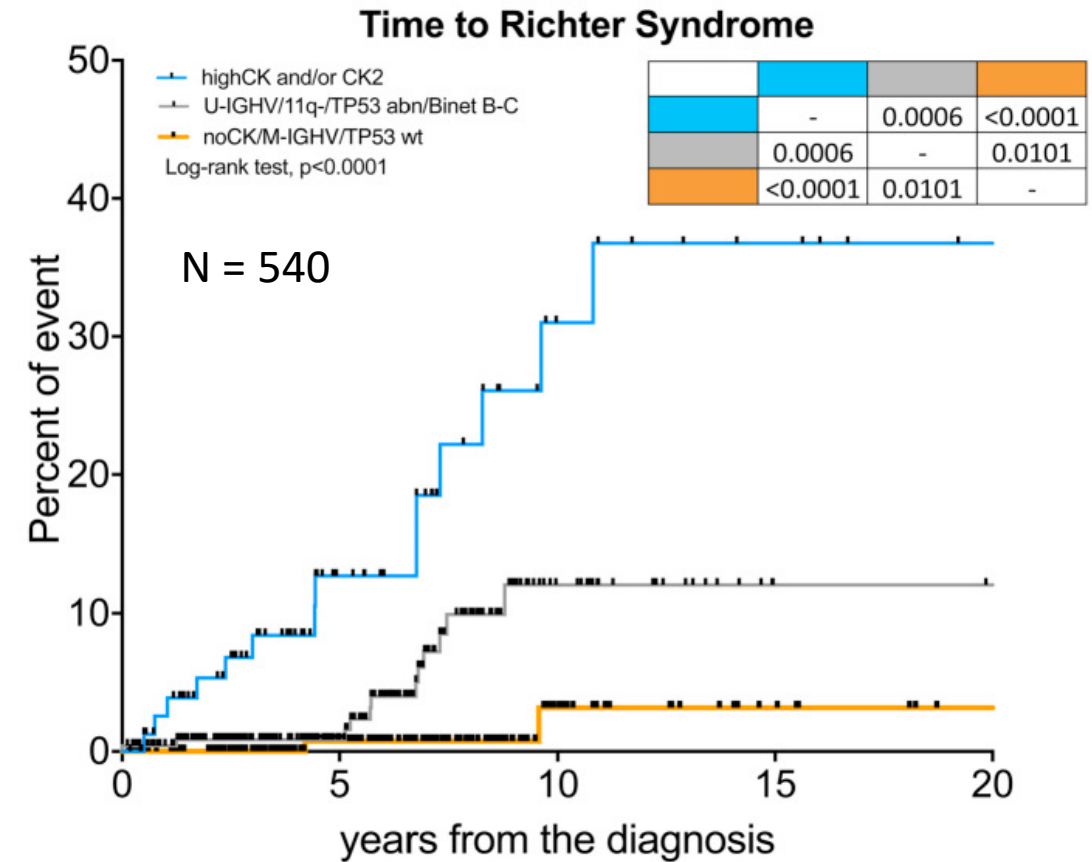
Mato AR et al. *Haematologica* 2019

Wang et al., *Haematologica* 2020

→ Documentation histologique +++

Facteurs de risque de SR

- Stade clinique avancé
- UM IGHV
- BCR stéréotypique (subset #8 [IGHV 4-39])
- Trisomie 12, NOTCH1, TP53
- Caryotype complexe



Parikh et al. *Blood* 2014

Visentin et al. *Haematologica* 2022

Et aussi LLC multitraitée versus RS « de novo »

Syndrome de Richter

Facteurs et Scores pronostiques clinico-biologiques

Table 5. Factors Independently Prognostic of Overall Survival

Risk Factors	RR	P
Performance status (0 or 1 v 2-4)	2.02	.006
Lactate dehydrogenase (< 1.5× normal v > 1.5× normal)	1.82	.003
Platelet count (> 100 × 10 ⁹ /L v < 100 × 10 ⁹ /L)	1.69	.012
Tumor size (< 5 cm v > 5 cm)	1.61	.022
Prior therapies (0-1 v > 1)	1.62	.024

Abbreviation: RR, relative risk.

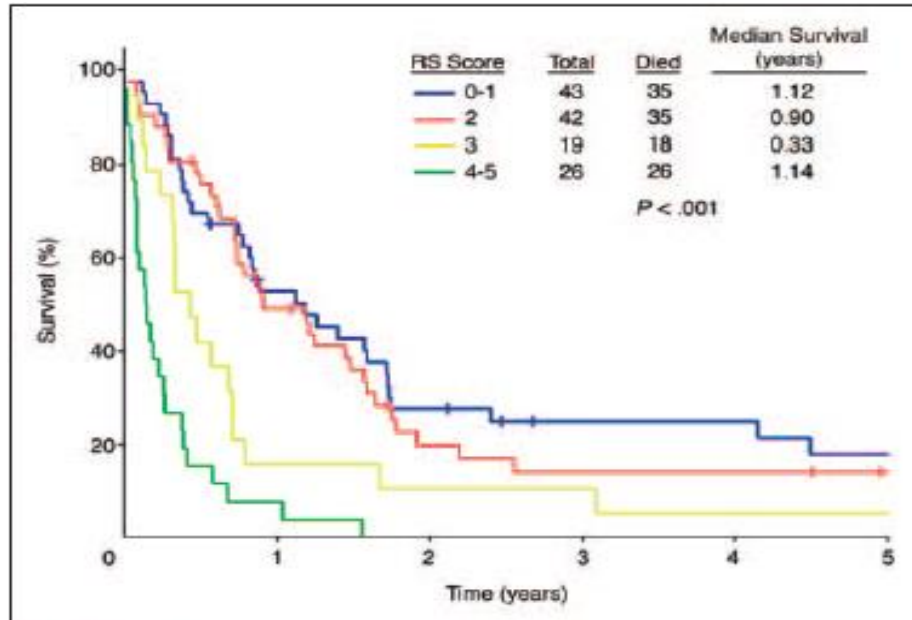
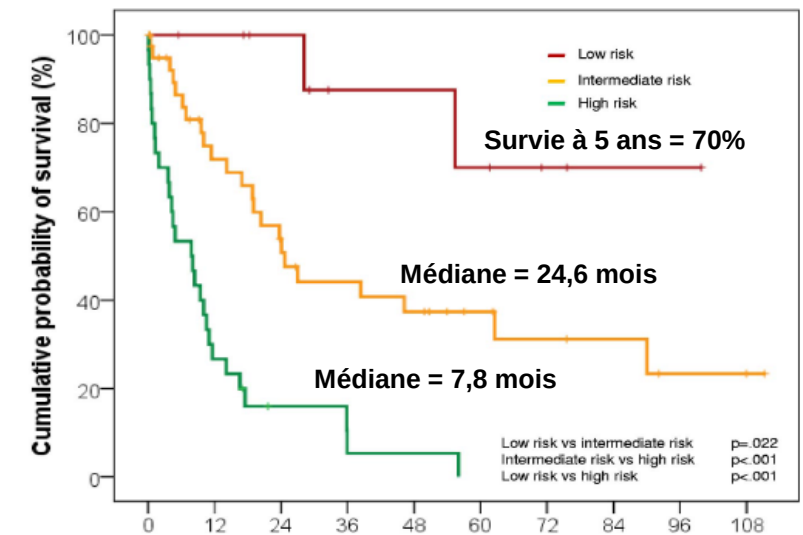
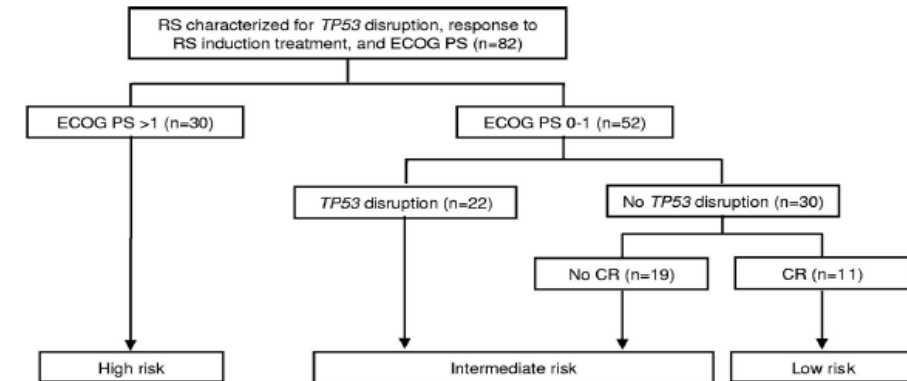


Fig 3. Survival in 130 assessable treated patients according to risk group defined by the Richter's syndrome (RS) score.



No. at risk

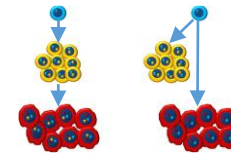
Low risk
Intermediate risk
High risk

Months	0	12	24	36	48	60	72	84	96	108
Low risk	11	11	11	5	4	4	2	1	1	0
Intermediate risk	41	24	17	13	11	7	5	4	2	1
High risk	30	8	3	1	0	0	0	0	0	0

Tsimberidou *et al.* *J Clin Oncol* 2006 24:2343-2351
 Rossi *et al.* *Blood* 2011; 117:3391-3401

Syndrome de Richter

Valeur pronostique de la relation clonale



Analyse fondée sur l'étude du réarrangement du gène *IgVH*.

90% des RS proviennent du clone LLC

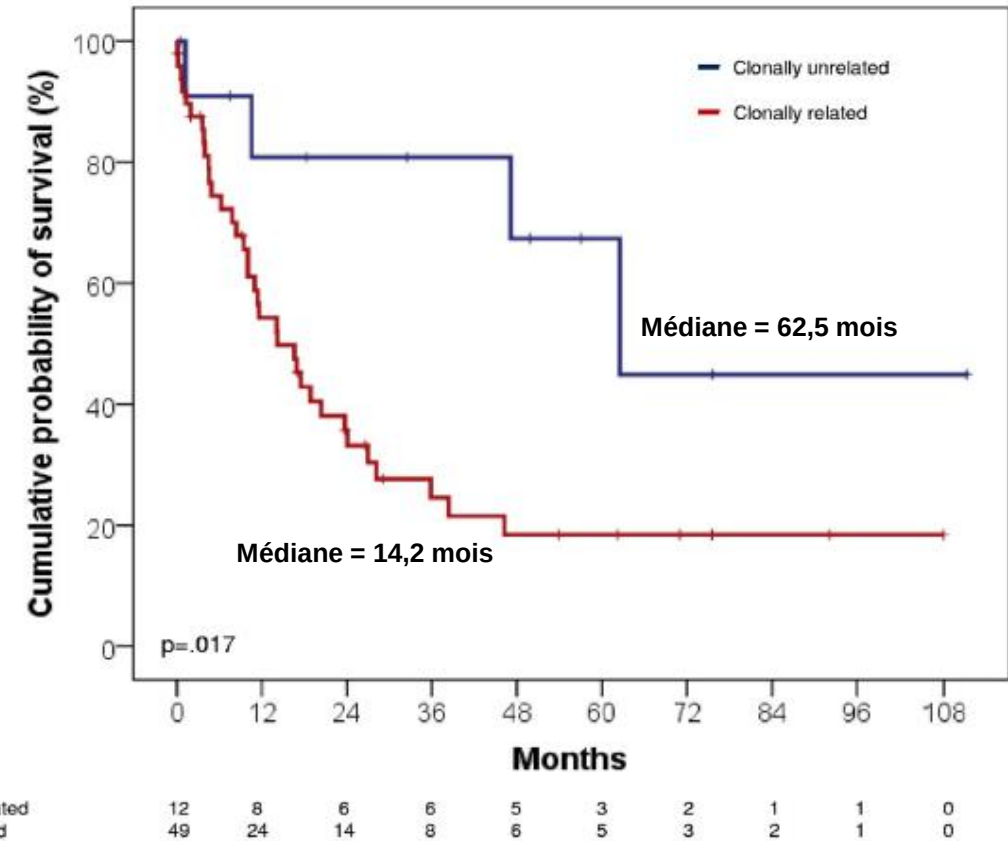
Anomalies de *TP53* (60%)

Anomalies de *MYC* (26,2%) ou de *NOTCH1*(40%)

10% non liés au clone (réarrangement ≠)

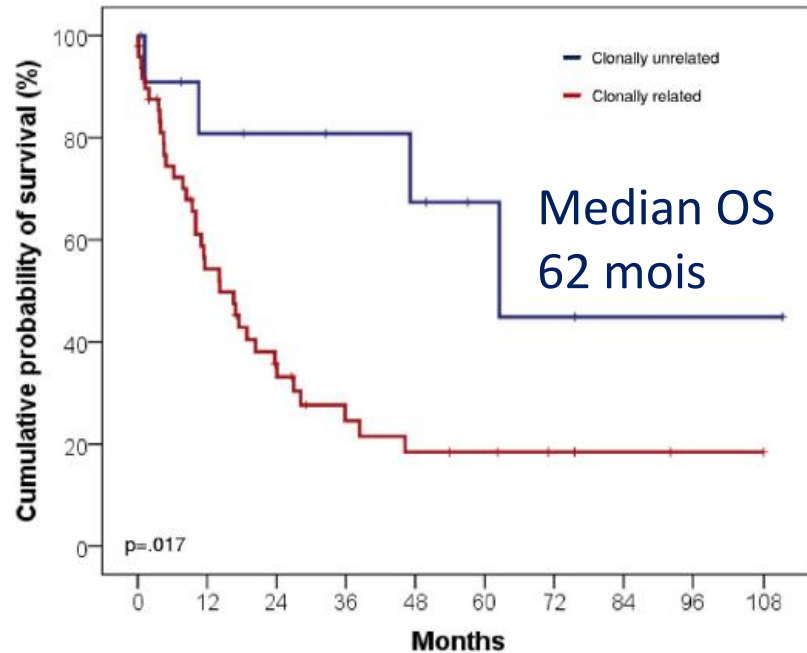
Proches LBDGC *de novo* (génétique et survie)

Peu d'anomalies de *TP53* (23%)



Pronostic

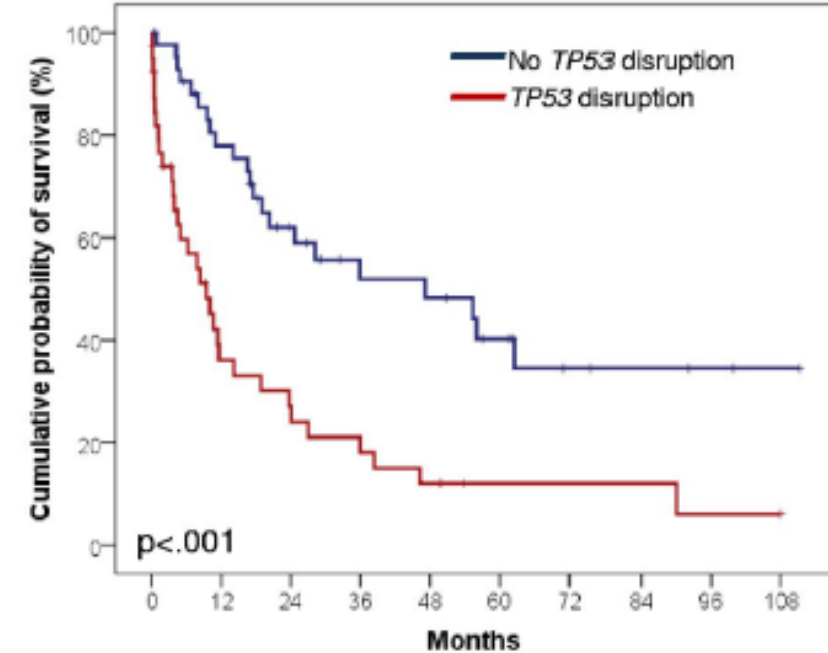
Relation clonale (typie K/L, IGHV)



No. at Risk
Clonally unrelated
Clonally related

Months	0	12	24	36	48	60	72	84	96	108
Clonally unrelated	49	24	14	8	5	3	2	1	1	0
Clonally related	12	8	6	6	5	3	2	1	1	0

TP53 disruption



No. at risk
No TP53 disruption
TP53 disruption

Months	0	12	24	36	48	60	72	84	96	108
No TP53 disruption	43	31	20	14	13	9	5	3	2	1
TP53 disruption	40	12	9	6	4	2	2	2	1	0

Characteristic	Final model*			
	HR	LCI	UCI	P
ECOG PS > 1	4.58	2.05	8.40	< .001
CR after RS induction treatment	0.21	0.08	0.51	< .001
TP53 disruption	2.27	1.28	4.05	.004

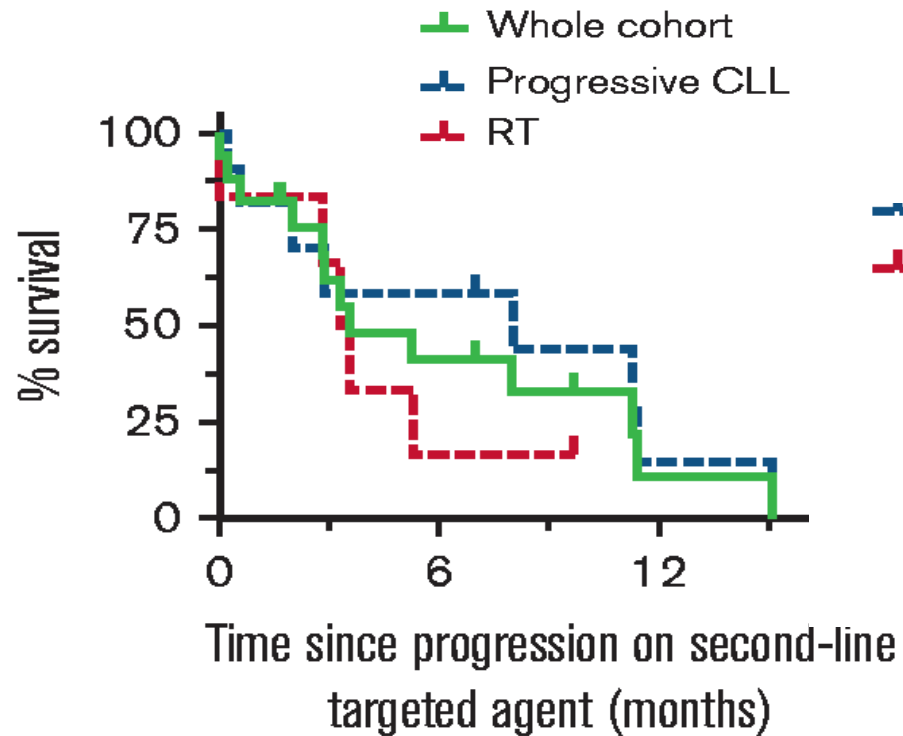
Rossi D et al., *Blood* 2011

Moulin C et al., *AJH* 2021

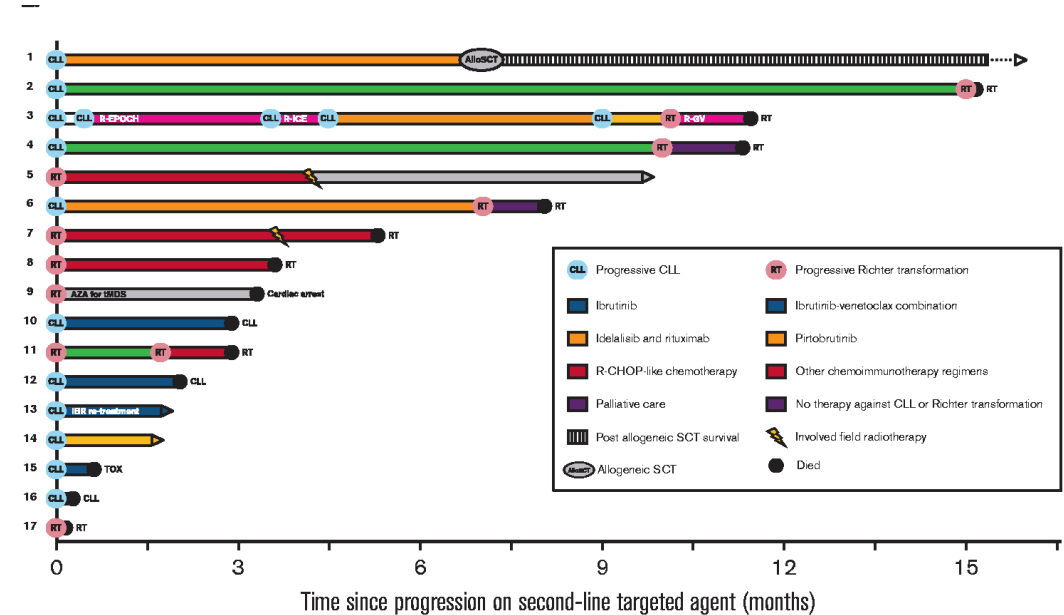
SR à l'ère des thérapies ciblées

Patients double-réfractaires (iBTK/iBCL2)

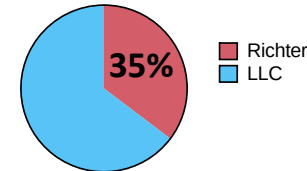
survie globale (médiane) = **3,6 mois**



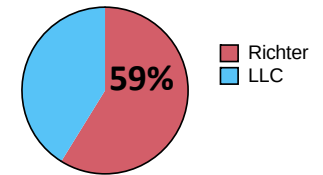
No. at risk	Whole	17	9	6	4	1
	CLL	11	5	5	3	1
	RT	6	4	1	1	



Cause de décès = progression 76% (RT 8, CLL 3)



baseline



suivi

Traitement du syndrome de Richter

- RS non clonale : traitement RS = traitement DLBCL
- Pour les « vrais » RS : essais cliniques avant tout
- **Standard actuel : immunochimiothérapie....mais 20% de RC et m OS 6 à 12 mois**
- Si RC obtenue et selon âge et comorbidités : allogreffe de CSH
- Et sinon :
 - Thérapies ciblées
 - Immunothérapie
 - CART cells
- À part variant Hodgkin : traitement « classique » du Hodgkin

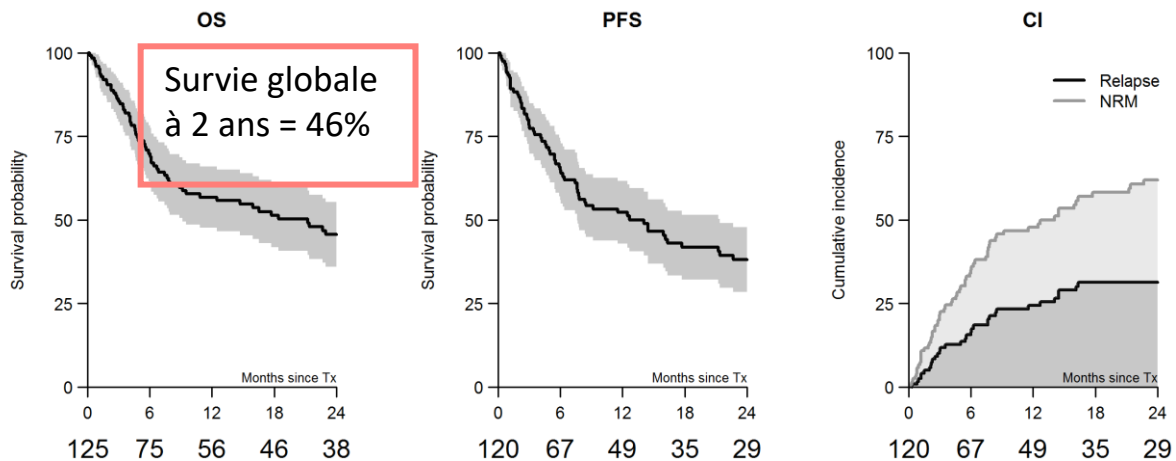
Anti CD20 + chimiothérapie : Environ 20% de RC

référence	schéma	n	RC (%)	RG (%)	Survie globale (médiane ou %)
Essais cliniques					
Eyre <i>BJH</i> 2016	O-CHOP	37	27	46	11 months
Langerbeins <i>AJH</i> 2014	R-CHOP	15	7	67	21 months
Tsimberidou <i>Clin Lymph MyeloLeuk</i> 2013	OFAR	35	8.6	42.9	7 months
Tsimberidou <i>JCO</i> 2008	OFAR	20	10	50	8 months
Tsimberidou <i>Cancer</i> 2003	R-hyper-CVXD-R-MA	30	38	41	10 months
Tsimberidou <i>Leuk Lymph</i> 2002	FACPGM	15	5	5	2,2 months
Dabaja <i>Leuk Lymph</i> 2001	Hyper-CVXD	29	38	41	10 months
Giles <i>Blood</i> 1996	PFA/CFA	12	18	45	17 months
Etudes rétrospectives					
Rogers <i>BJH</i> 2018	R-EPOCH	46	20	37	6 months
Durot E, <i>EJH</i> 2015	DHAP/ESHAP	28	25	43	8 months
Tsimberidou <i>JCO</i> 2006	chemo	79	na	34	37% à 1 an
	CIT	47	na	47	

Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques

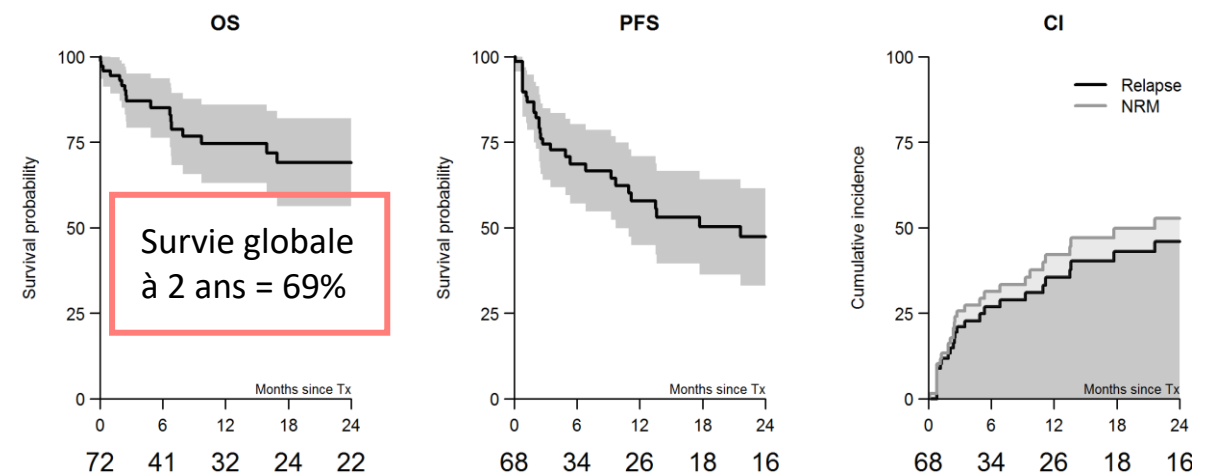
EBMT, 2008-2018

ALLO $n = 125$



Suivi de 48 mois

AUTO $n = 72$



Suivi de 12 mois
Attention aux biais de sélection

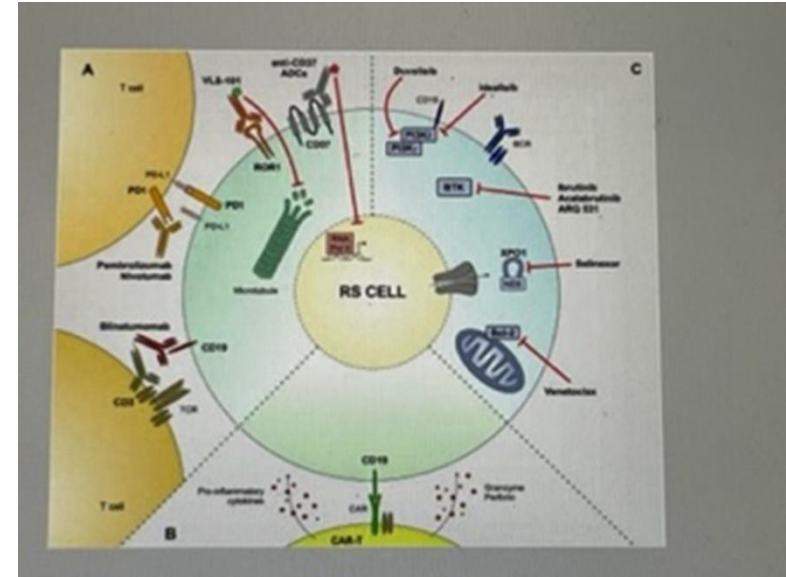
ASH 2019

Cwynarski K et al J Clin Oncol 2012

R+ DA-EPOCH+VENETOCLAX

(Blood 2022 M Davies)

- Phase 2 : 26 patients : 50% de RC et 11/13 MRD BM indétectable (LLC) et 3 RP
- PFS médiane 10.1 mois et OS médiane 19.6 mois
- Toxicité hématologique acceptable
- Pas de Syndrome de Lyse Tumorale



Inhibiteurs de BTK

- IBRUTINIB

- Ibrutinib + Nivolumab (N Jain Blood Adv 2023) (34 pts) ORR 42% DOR 15 mois

- ACALABRUTINIB

- 40% RP avec une DOR de 6 mois Eyre TA Lancet Hematol 2021

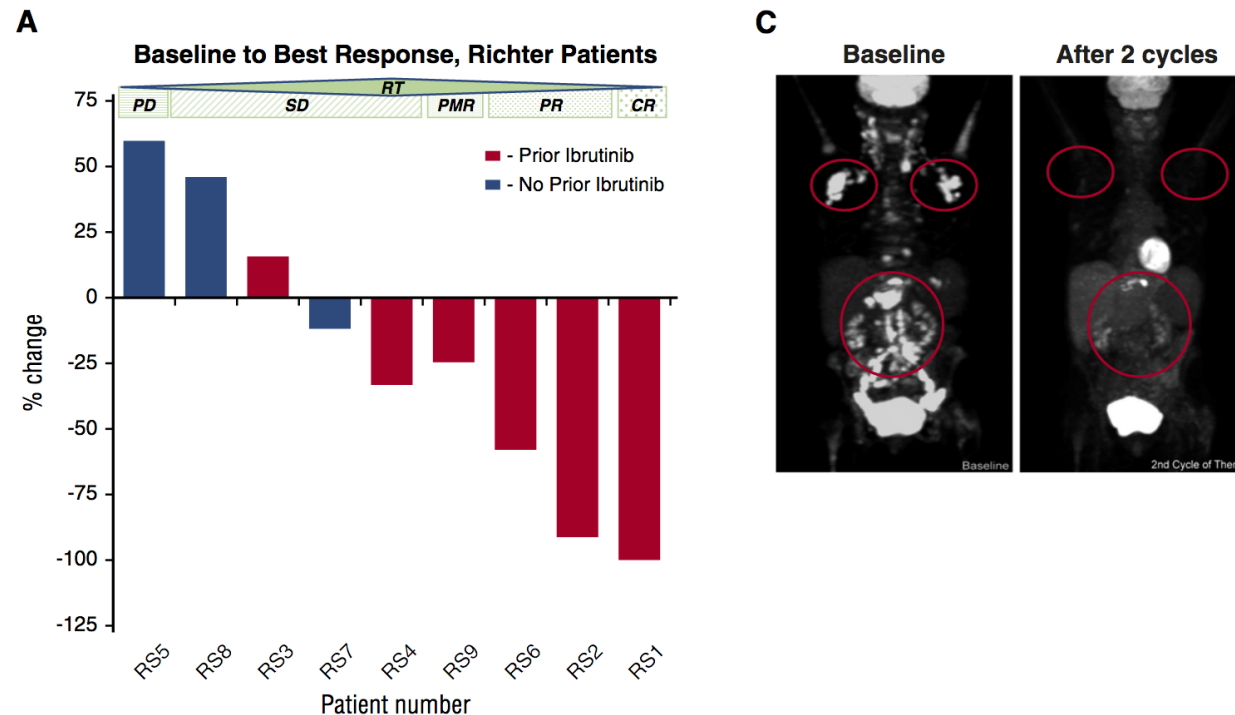
- PIRTOBRUTINIB (non covalent) Mato Lancet 2021

- Phase 2 en cours : Pirtobrutinib + Venetoclax + Obinutuzumab

Immunothérapie - inhibiteurs des checkpoints

Pembrolizumab (anti-PD1)

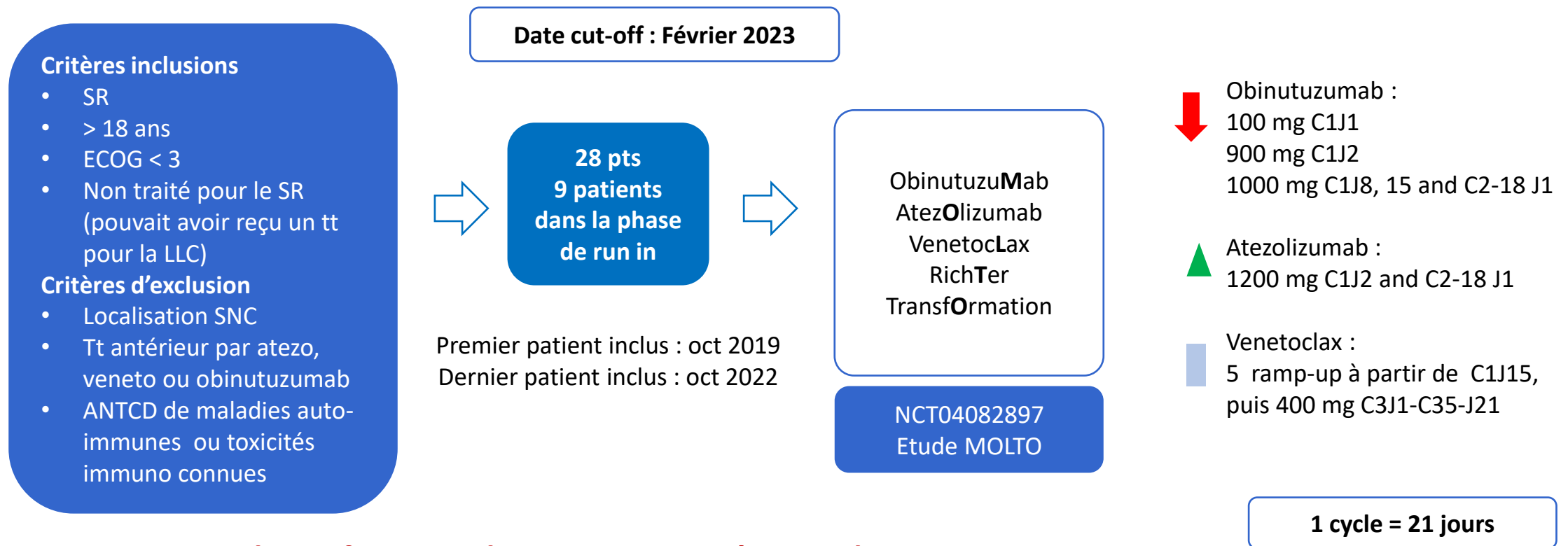
- Phase 2, LLC + SR, réponse objective chez 4/9 patients avec un SR (Ding et al. *Blood* 2017)



- Phase 2, RR PMBL + SR, réponse objective chez 3/23 patients avec un SR (Armand P, *BJH* 2020)

Venetoclax + Atezolizumab (anti PDL1) + Obinutuzumab (1)

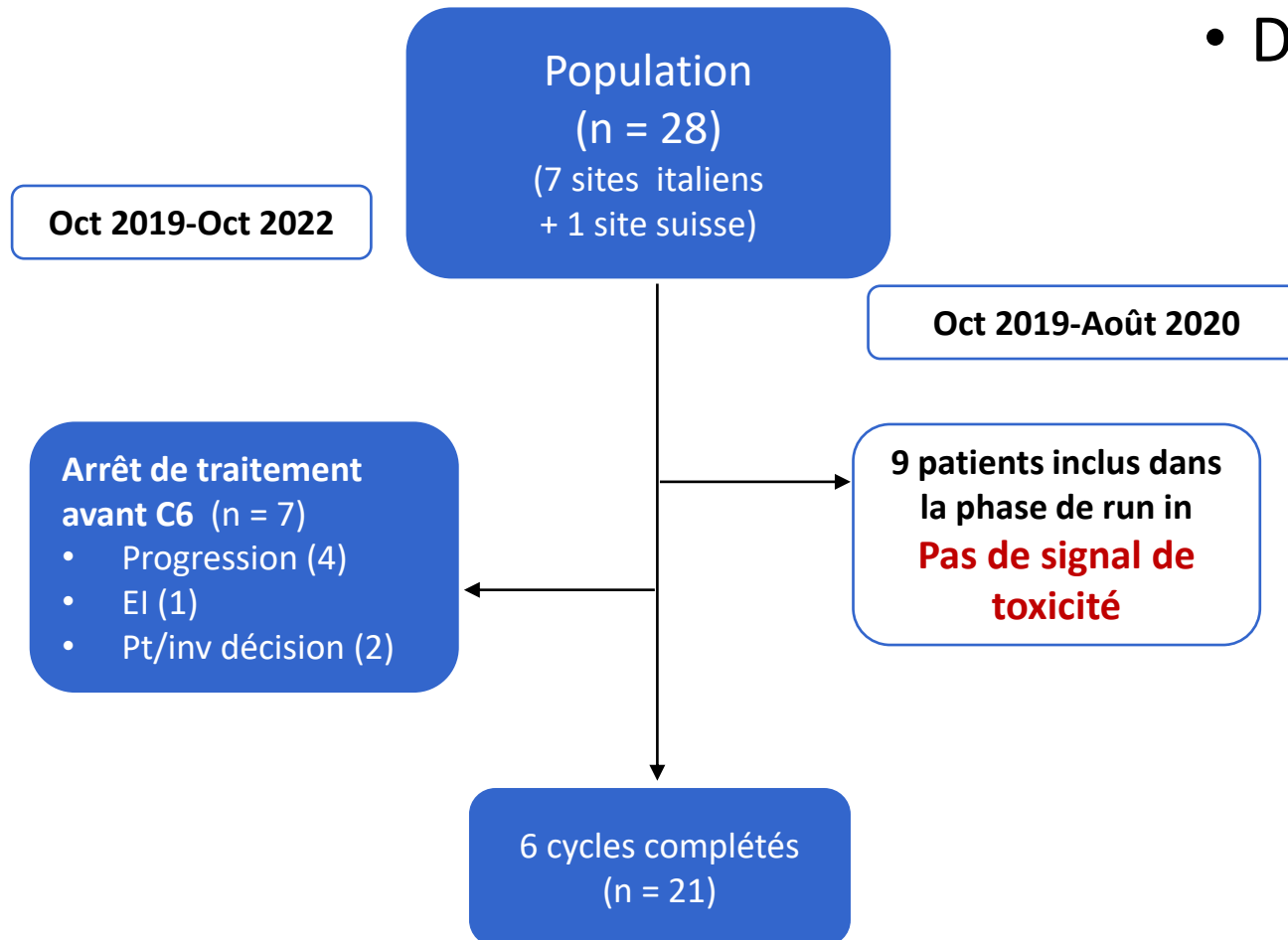
Schéma de l'étude, suivi médian : 11,6 mois



Objectif principal : RG > 67 % après 6 cycles

Objectifs secondaires : tolérance (EI, EIG, EI immuno induit), SSP, SG

Venetoclax + Atezolizumab + Obinutuzumab (2)



• Description de la population

• Caractéristiques cliniques

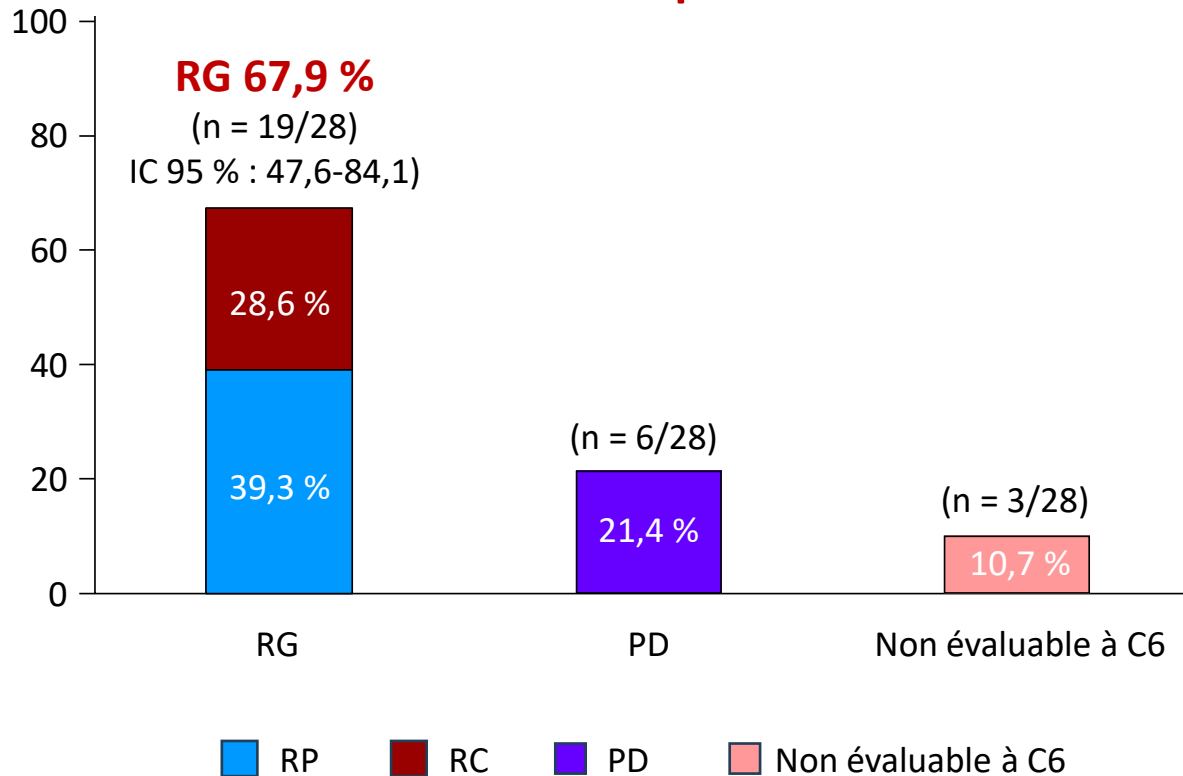
- Age médian : 70 ans (54 % > 70 ans)
- 72 % traités pour la LLC
- Traitements antérieurs : 25 % iBTK, 32 % ICT, 14 % ICT+iBTK
- Temps entre LLC et SR : 48 mois
- PS : 0 (43 %), 1 (36 %), 2 (22 %)
- Forme bulky : 57 %
- Stade III-IV : 79 %

• Caractéristiques biologiques

- 43 % porteur d'une del(17p) et/ou TP53mut
- 47 % caryotype complexe
- Statut IGHV non muté 86 %
- Expression c-Myc : 83 %

Venetoclax + Atezolizumab + Obinutuzumab (3)

Taux de réponses



Réponses indépendantes des caractéristiques biologiques

TP 53, CK, PD1/PDL1, Bcl2, Bcl6, expression c-Myc

- 19 patients ont répondu au traitement = 68 %
 - Durée de réponse à 1 an : 51 %
 - Médiane de durée de réponse : 26,3 mois
- Parmi les 19 répondeurs
 - 39 % sont toujours en rémission (6 patients > 2 ans)
 - 25 % ont progressé après une médiane de 14 cycles
- Parmi les 13 patients en progression
 - 10 ont commencé une deuxième ligne de traitement
 - 4 sont toujours en vie (médiane de suivi de 2 ans)

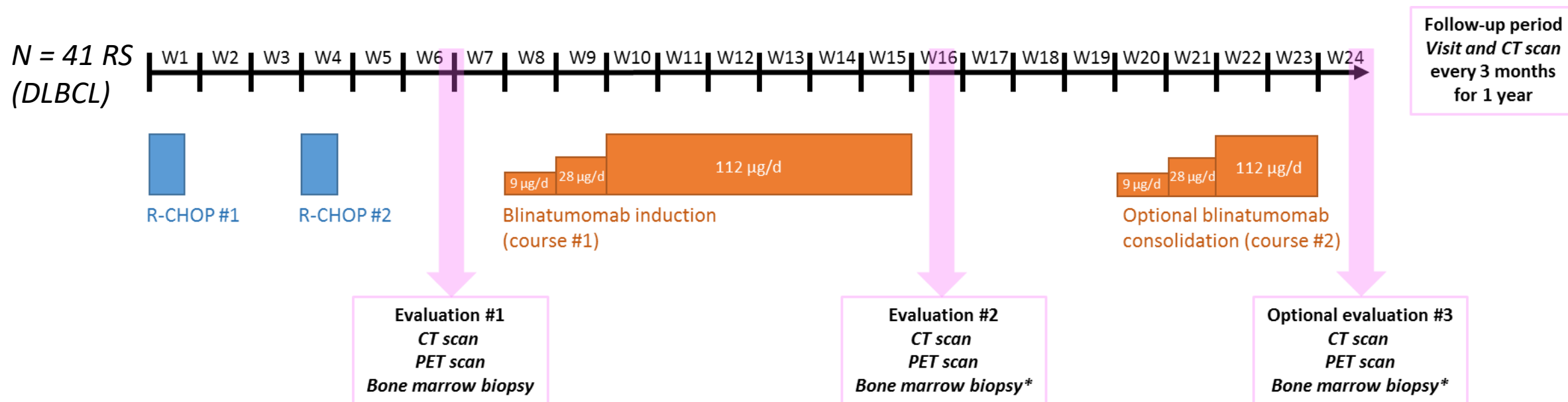
Venetoclax + Atezolizumab + Obinutuzumab (4)

El lié au traitement	Tout grade	Grade ≥ 3
Au moins 1 El	28 (100)	17 (60,7)
Neutropénie	12 (42,9)	11 (39,3)
Thrombopénie	4 (14,3)	3 (10,7)
Anémie	1 (3,6)	1 (3,6)
Neutropénie fébrile	5 (17,8)	1 (3,6)
Sepsis	1 (3,6)	1 (3,6)
Covid-19 infection	5 (17,9)	2 (7,1)
Pneumonie	4 (14,3)	2 (7,1)
Elevation Bilan hépatique	4 (14,3)	1 (3,6)
IRR	3 (10,7)	-
Hypercalcémie	1 (3,6)	1 (3,6)
Purpura	1 (3,6)	1 (3,6)
El intérêt spécifique	Tout grade	Grade ≥ 3
Au moins un El	7 (25)	3 (10,7)
Elévation amylase lipase	2 (7,1)	-
Myosite immuno-induite	1 (3,6)	-
Pancréatite immuno-induite	1 (3,6)	1 (3,6)
Encéphalite immuno-induite	1 (3,6)	1 (3,6)
Neuropathie immuno-induite	1 (3,6)	-
SMD	1 (3,6)	1 (3,6)

Tolérance

- Nbre médian de cycle administré : 10,5 (1-35)
- EIG associé à une interruption de dose : 29 %
- EIG associé à une diminution de dose : 4 %
- Décès : 7 % (1 sepsis, 1 pneumopathie)
- Aucun SLT – aucune toxicité immuno induite conduisant à un arrêt de traitement
- **Objectif principal de l'étude atteint avec un taux RG > 67 %**
- **Un allongement du temps sans progression par rapport à l'ICT classique**
- **Allongement de la durée de réponse : médiane de 26,3 mois**

BLINatumomab after R-CHOP debulking therapy for patients with Richter Transformation





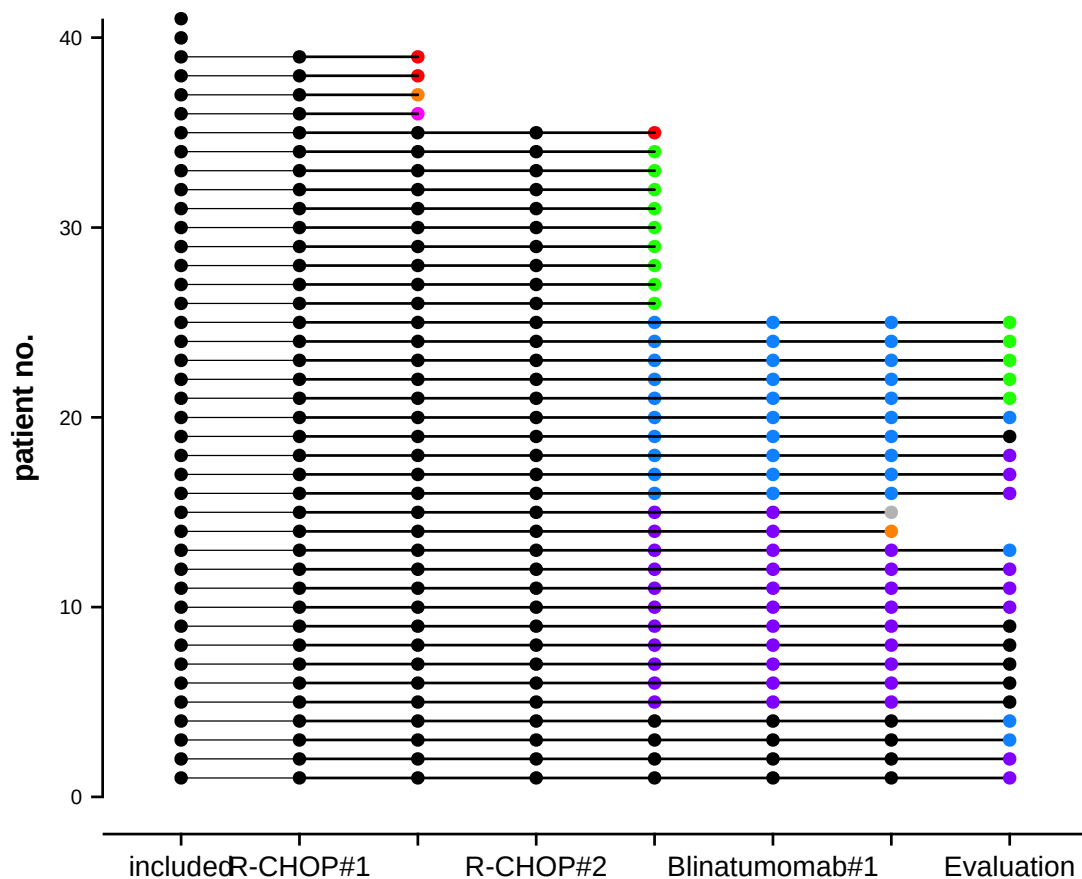
FRENCH INNOVATIVE
LEUKEMIA ORGANIZATION

Etude BLINART – caractéristiques des patients

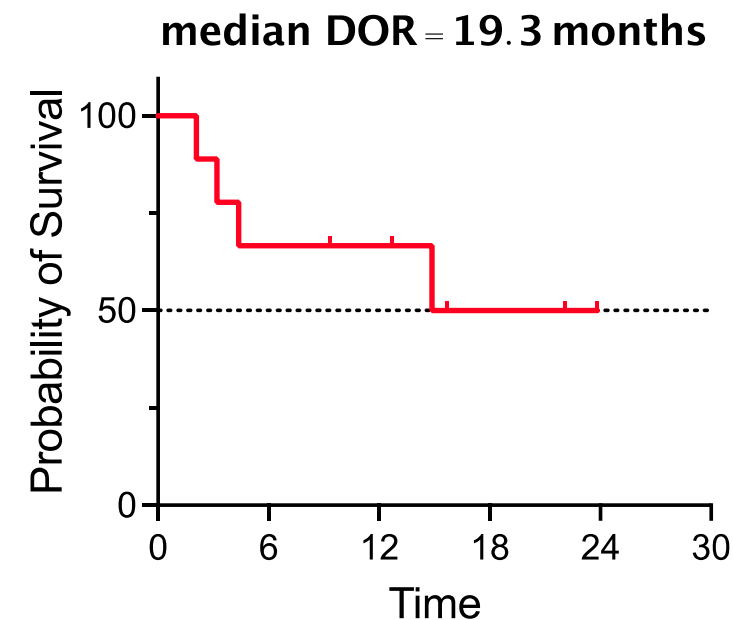
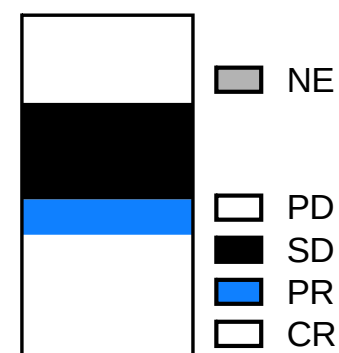
	Median [range] or n (%)
Age (years)	66 [38-82]
Gender (M/F)	26/13
Comorbidities	
CIRS > 6	6 (15)
ECOG PS > 0-1	26 (67)
2	13 (39)
CLL features	
Binet stage at baseline	
A/B/C	16 (41)/10 (26)/13 (33)
Lymphocytes count (G/L)	2.8 [0.28-453]
del(17p) (<i>missing n = 9</i>)	18/30 (60)
TP53 mutation (<i>missing n = 8</i>)	20/31 (64)
complex karyotype (<i>missing n = 5</i>)	20/32 (63)
unmutated IGHV (<i>missing n = 25</i>)	13/14 (93%)
Prior therapy for CLL	34 (87)
no. of lines	2 [0-7]
none	5 (13)
CIT	19 (54)
ibrutinib	23 (66)
idelalisib	3 (9)
venetoclax	11 (31)
Double exposés ibrutinib/vénétoclax	11 (31)
Allo-HSCT	2 (5)

	Median [range] or n (%)
Richter's syndrome features	
Time from CLL diagnosis to RS (years)	6.8 [0-27]
Ann Arbor disease stage	
I-II	4 (10)
III-IV	35 (90)
IPI	
0-1	2 (5)
2-3	28 (72)
4-5	9 (23)
Clonal related based on IGHV usage (<i>missing n = 31</i>)	7 (88)

BLINAtumomab after R-CHOP debulking therapy for patients with Richter Transformation



ORR = 36% ORR = 46%
CRR = 20%* CRR = 36%

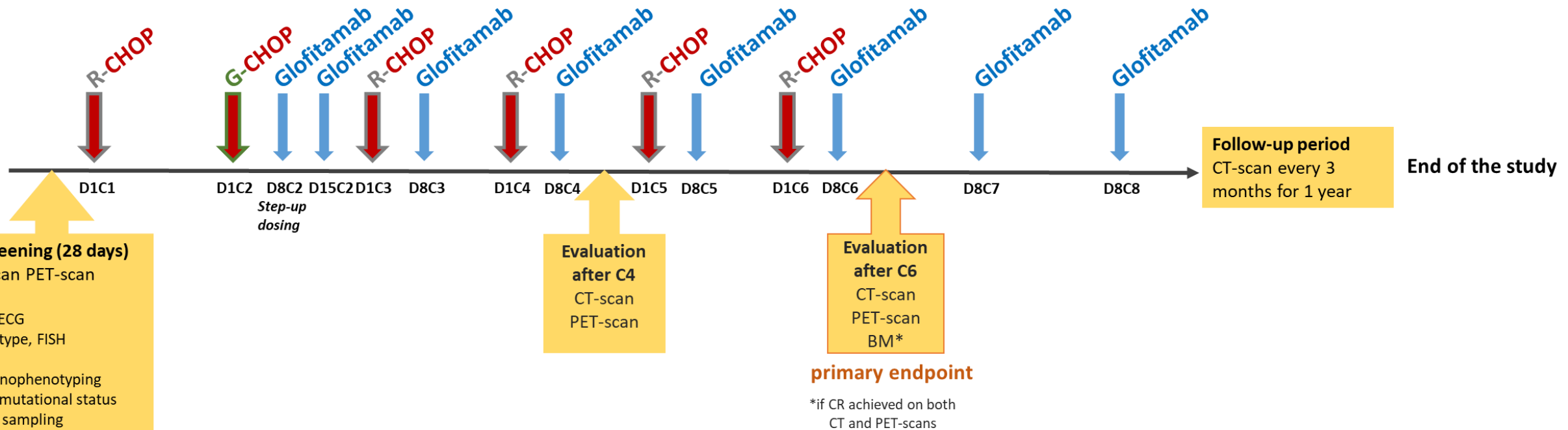


*primary endpoint

GLORIFY premières inclusions Q1 2024

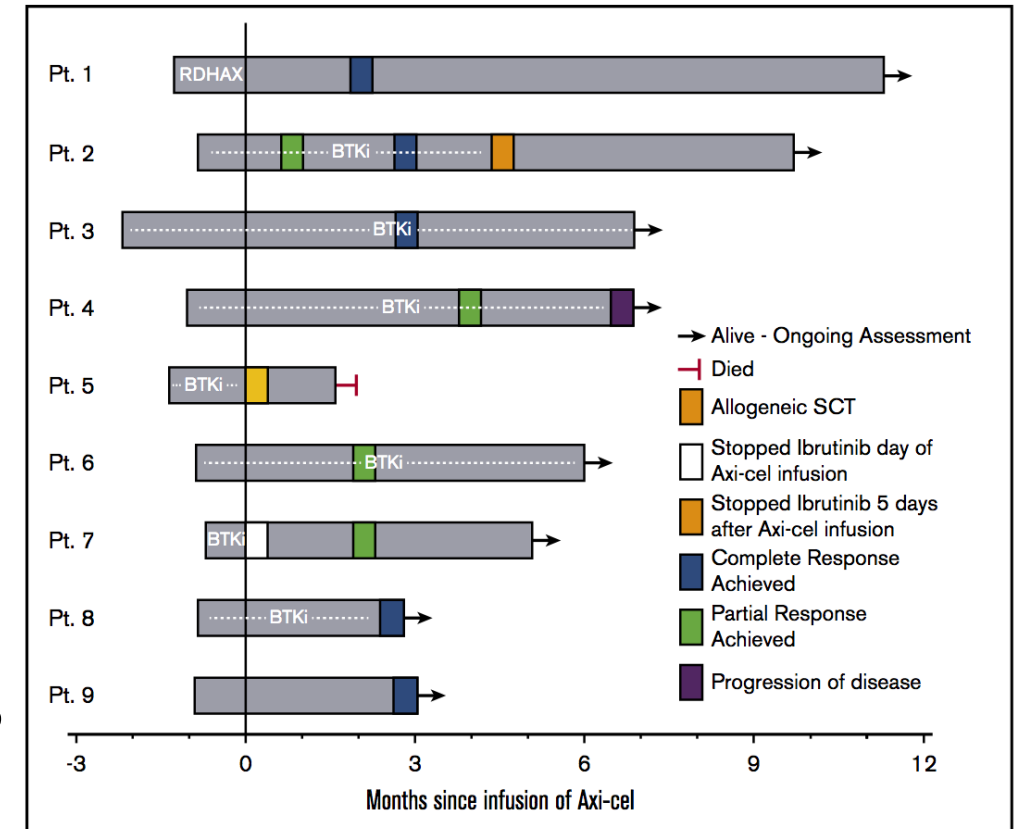
A phase 2 study evaluating the bispecific CD3xCD20 antibody GLOfitamab in combination with rituximab or obinutuzumab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone (CHOP) in patients with Richter syndrome as Frontline therapy

21-day cycles



CAR-T cells

- SR exclus des premiers essais
- Étude rétrospective avec axi-cel (N=9)
Âge médian : 64 ans
7 patients ont reçu un BTKi pendant les CAR-T
- Toxicité :
CRS tout grade/grade >2 = 9/1, ICANS grade > 2 = 3
- Efficacité :
8 réponses globales (8 patients évaluable) = 5 RC + 3 RP
Suivi médian 6 mois (7 toujours en réponse)

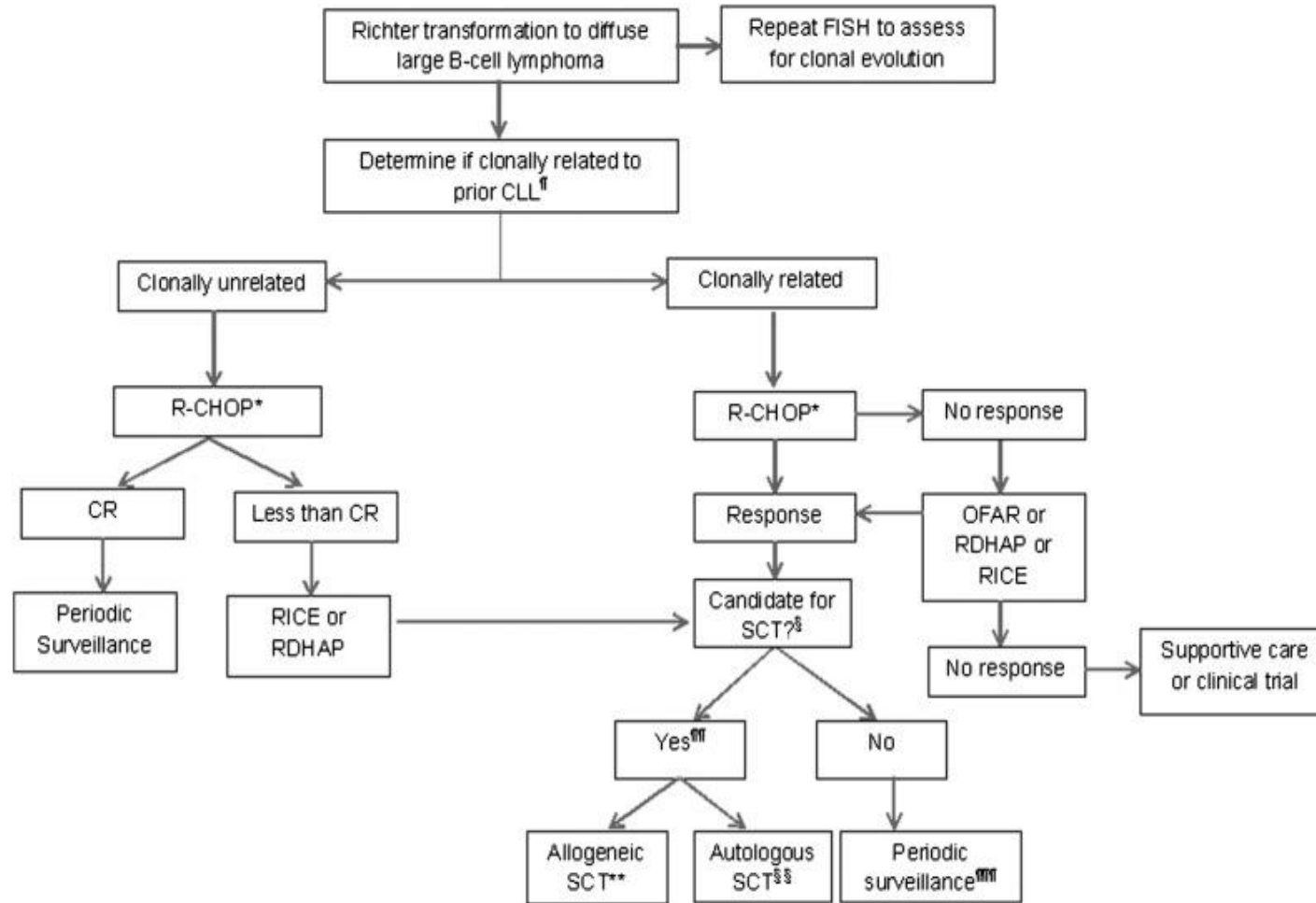


Kittai SA, *Blood Advances* 2020

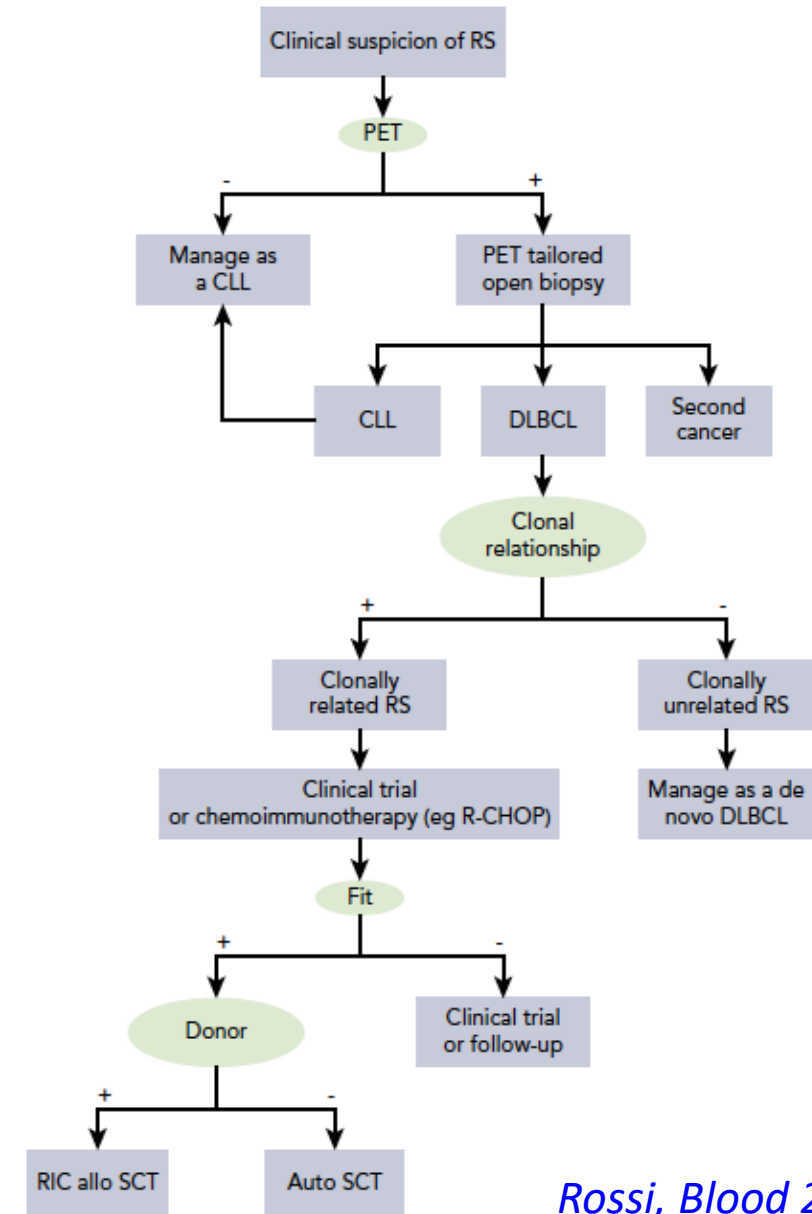


Analyse du registre DESCART en cours (R Guièze)
Et nombreux case report, sous groupes de LNH agressifs,

Orientation thérapeutique



Parikh, Blood 2014



Rossi, Blood 2018