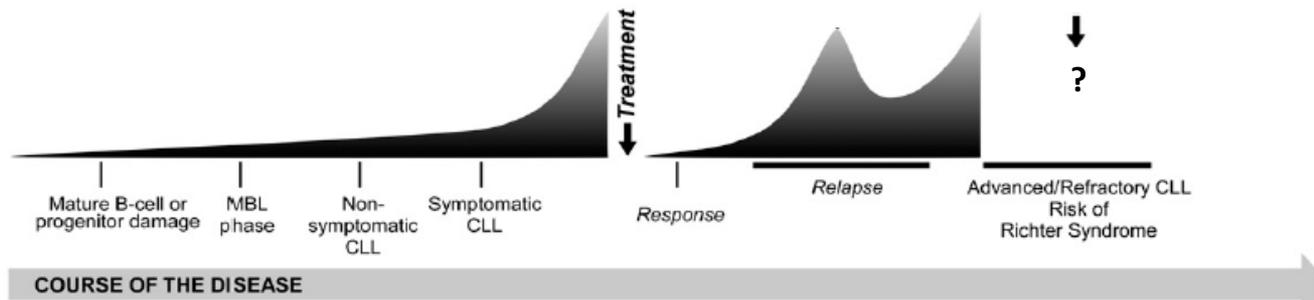
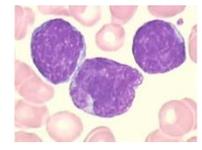
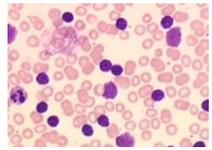
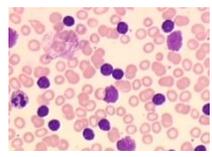


# Leucémie Lymphoïde Chronique

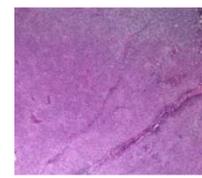
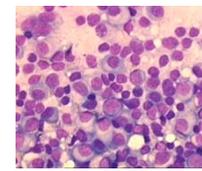
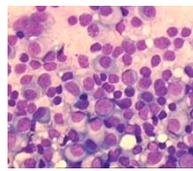
## Transformation histologique en lymphome agressif



Sang



Ganglion



# SYNDROME DE RICHTER

- Décrit en 1928 par Maurice Richter : 'reticular cell sarcoma'
- Nommé RS en son honneur par Lortholary en 1964
- WHO : développement d'un lymphome agressif sur un terrain de LLC
  
- **Richter MN.** Generalized reticular cell sarcoma of lymph nodes associated with lymphatic leukemia. Am. J. Pathol 1928
  
- **Lortholary P, Boiron M, Ripault P, Levy JP, Manus A, Bernard J.**  
CLL secondarily associated with a malignant reticulopathy: Richter's Syndrome Nouv Rev Fr Hematol1964

# Forme classique : DLBCL RS

- Incidence annuelle 0.5–1% (5–16% de tous les patients)
- Délai LLC/ transformation 2 ans environ
- Près de la moitié n'ont jamais été traités avant pour la LLC
- Facteurs de risque liés à la LLC de développer un RS :
  - stade clinique élevé, bulky,  $\beta$ -2 microglobuline et LDH élevés
  - CD38+, CD49d+, Zap-70+, *IGHV* non muté, del11q and del17p
- Impact des traitements antérieurs incertain car 50% jamais traités.
- Évolution de l'incidence avec l'utilisation des thérapies ciblées ?
  - Diminuée par un meilleur contrôle de la maladie sans chimio (qui sélectionne les clones TP53) ?
  - Augmentée car OS améliorée ?

# Variant HODGKIN

- 5–10% des RS
- Cellule de Reed–Sternberg classique avec un immunophénotypage similaire à HD de novo : Pax 5, CD30, CD15 +
- 2 types histologiques (environnement LLC ou inflammatoire)
- 50% sont reliés clonalement à la LLC (vs 80% - 90% pour les B diffus) mais pas autant d'importance pronostique
- 67–76% EBV+ mais rôle pronostique EBV non connu
- Littérature pauvre (rare)
  - Pas de caractéristiques cliniques favorisantes mais données parcellaires
  - Le plus souvent (80%) déjà traités pour la LLC
  - 60% environ IgVH non muté

# PRESENTATION

- Signes B, progression rapide des adénopathies
- Maladie souvent extranodale, Syndrome compressif
- LDH élevées
  
- **Importance de la TEP** :Forte suspicion selon SUV :
  - $\geq 5$  : avec une sensibilité de 88%–91%, une spécificité de 71%–80% (VPP et VPN de 51%–53% et 94%–97%)
  - $\geq 10$  avec une sensibilité de 91% et spécificité de 95% (VPP et VPN de 60.6% and 99.2%) (**AS Michallet Leuk Lymphoma 2016**) Probablement mieux car plus de patients correctement classés RS : 94.6% vs 73.5%.
  - Valeur pronostique : médiane OS 6.9 mois vs 56.9 mois.

# Scores clinico-biologiques pronostiques

**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 <sup>9</sup> /L v < 100 × 10 <sup>9</sup> /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.

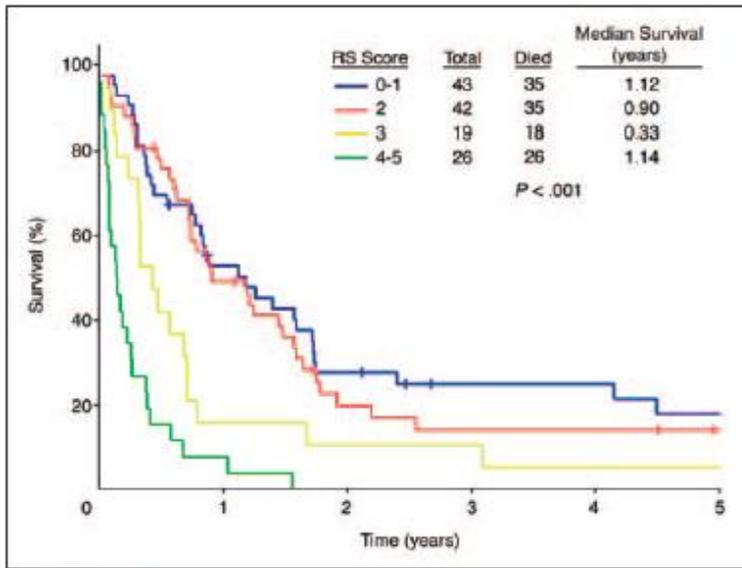


Fig 3. Survival in 130 assessable treated patients according to risk group defined by the Richter's syndrome (RS) score.

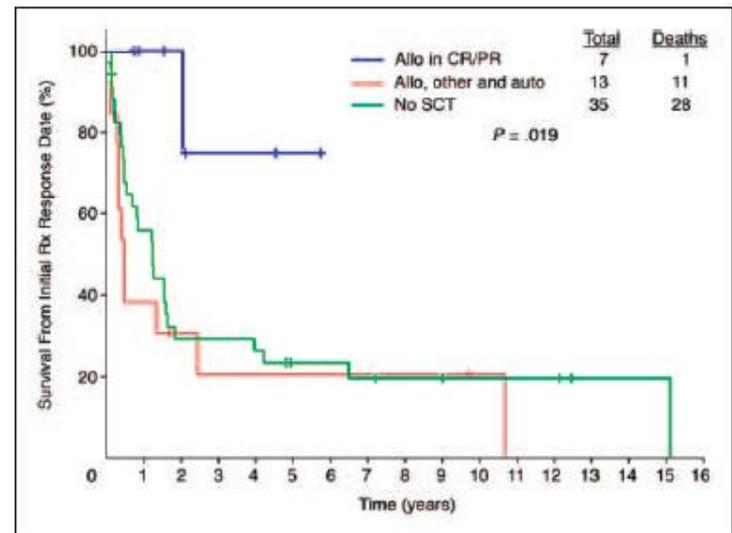
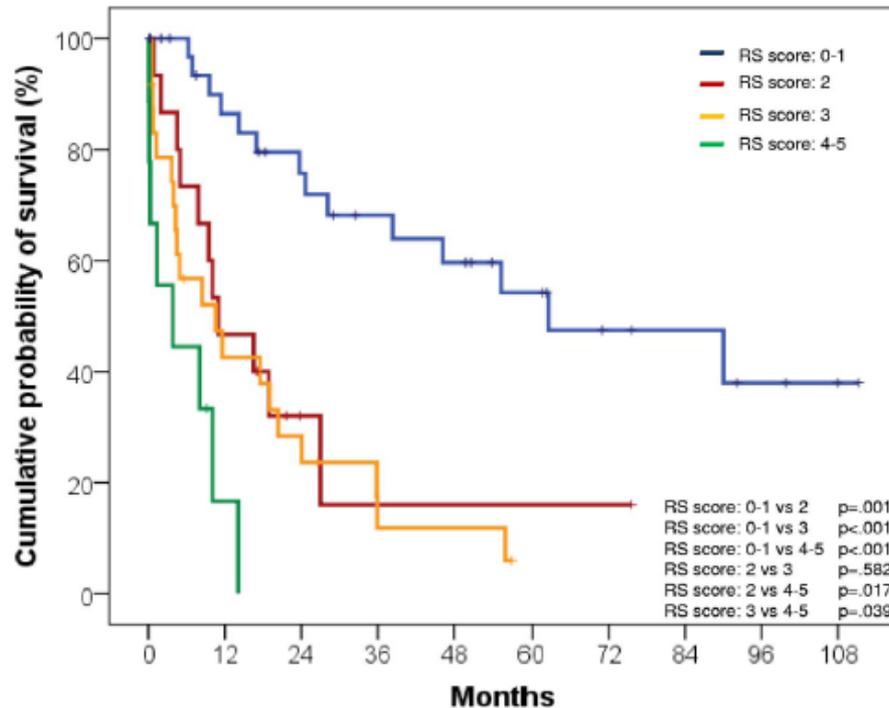


Fig 4. Survival in patients who responded to initial therapy by subsequent stem-cell transplantation (SCT). Rx, treatment; Allo, allogeneic; CR, complete remission; CRu, unconfirmed complete response; PR, partial remission; Auto, autologous.

# Scores clinico-biologiques pronostiques



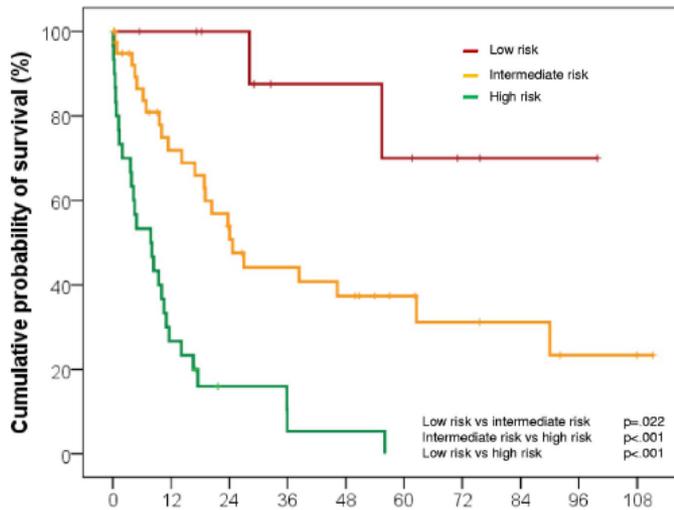
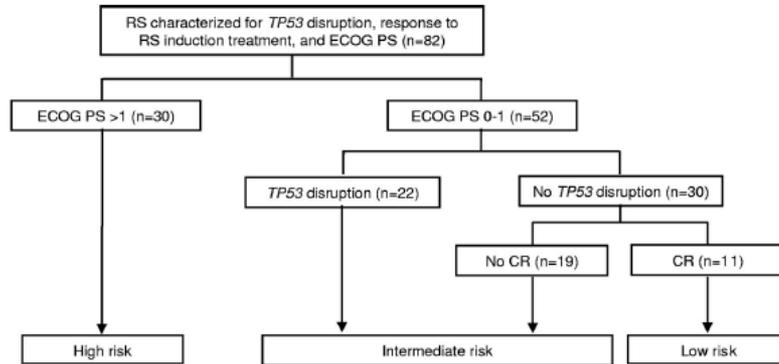
**RS score : 1 pt/item**  
 ECOG PS > 1  
 LDH > 1,5 N  
 Plaquettes < 100 G/L  
 Taille tumorale > 5 cm  
 Nb lignes de traitement > 1

No. at risk	0	12	24	36	48	60	72	84	96	108
RS score: 0-1	34	25	20	16	14	10	6	5	3	1
RS score: 2	15	7	2	1	1	1	1	0	0	0
RS score: 3	24	9	6	2	2	0	0	0	0	0
RS score: 4-5	9	1	0	0	0	0	0	0	0	0

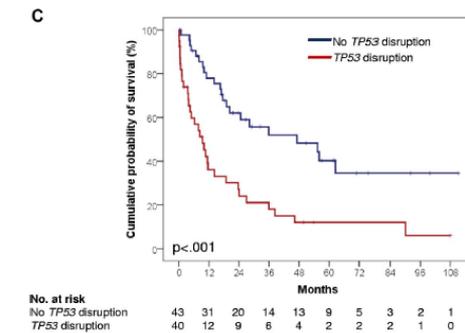
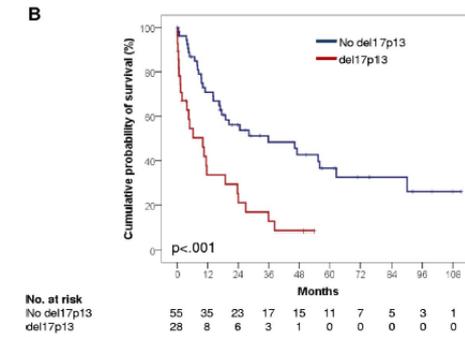
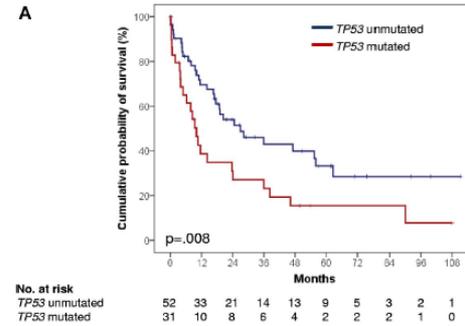
ECOG PS : Eastern Cooperative Oncology Group Performans Status

LDH : Lactate DesHydrogenases

# Valeur pronostique du statut P53 (+PS et réponse mais « a posteriori »)



No. at 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



# Valeur pronostique de la relation clonale

Analyse fondée sur l'étude du réarrangement du gènes *IgVH* VDJ et CDR3.

## 90% des RS proviennent du clone LLC

Anomalies de *TP53* (60%)

Anomalies de *MYC* (26,2%) et de *NOTCH1*(40%)  
(exclusives l'une de l'autre).

BCR stéréotypique (50%).

Peu de diversité clonale

Médiane survie 14,2 mois.

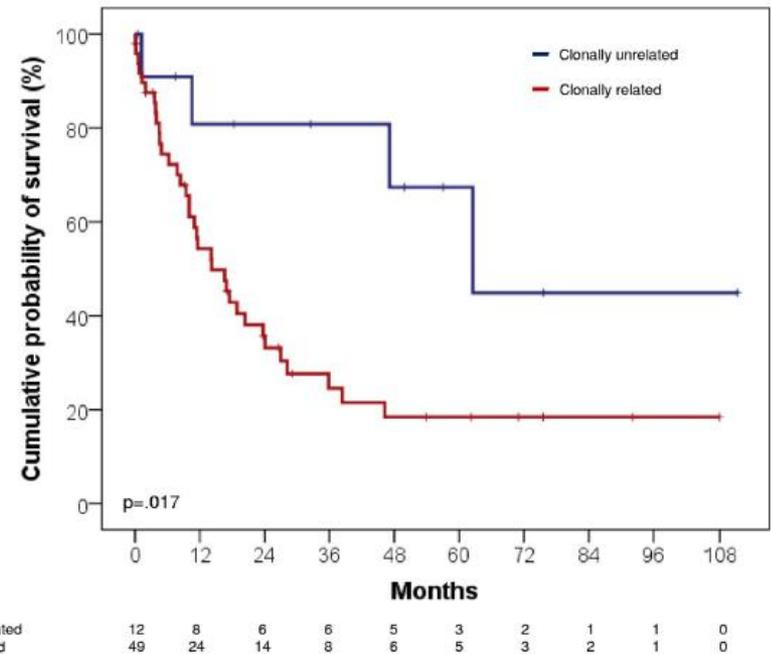
## 10% non liés au clone (réarrangement ≠)

=Proches DLBCL *de novo* (génétique et survie)

Diversité clonale

Peu d'anomalie de *TP53* (23%) et de stéréotypie  $VH_{CDR3}$   
(7,6%)

Médiane survie 62,5 mois



# Syndrome de Richter

## essais cliniques : rôle de la chimiothérapie

Study design	Patients	RS type	Regimen	ORR, %	CR, %	PFS/ FFS, mo	OS, mo	Grade 3-4			
								Neutropenia, %	Thrombocytopenia, %	Infection, %	TRM, %
Clinical trial	26	DLBCL	Hyper-CVXD	41	38	na	10	100	79	50	14
Clinical trial	28	DLBCL	DHAP, ESHAP	43	25	1	8	83	82	43	18
Clinical trial	30	DLBCL	R+hyper-CVXD+GM-CSF/R+HDM-ara-C+ GM-CSF	43	38	na	8	100	40	39	22
Clinical trial	35	DLBCL	OFAR1	50	20	3	8	85	95	8	3
Clinical trial	31	DLBCL	OFAR2	38	6	3	6	89	77	17	8
Clinical trial	15	DLBCL	R-CHOP	67	7	10	21	55	65	28	3
Clinical trial	37	DLBCL	CHOP-O	46	27	6	11	33	25	51	0
Clinical trial	8	DLBCL	Selinexor	40	0	na	na	na	na	na	na
Clinical trial	29	DLBCL	Acalabrutinib	38	14	3	na	10	na	na	na
Retrospective	4	DLBCL	Ibrutinib	75	25	na	na	na	na	na	na
Clinical trial	9	DLBCL	Pembrolizumab	44	11	5.4	10.7	na	na	na	na
Clinical trial	3	DLBCL	Nivolumab + ibrutinib	50	na	na	na	na	na	na	na
Clinical trial	7	DLBCL	Venetoclax	43	0	na	na	na	na	na	na
Retrospective	46	DLBCL	R-EPOCH	37	20	3.5	5.9	na	na	na	na
Retrospective	18	HL	ABVD (28%), CVPP (17%), CVPP/ABVD (5.5%), CHOP (5.5%), R-CHOP (5.5%), other (28%), no therapy (11%)	44	17	5	10	na	na	6	na
Retrospective	16	HL	ABVD (37.5%), MOPP + ABV (19%), BEACOPP (6%), Escalated BEACOPP (12%), ESHAP (6%), DVIP (12%), ABMT (6%)	na	37	na	39.5	na	na	na	na
Retrospective	86	HL	ABVD (31%), MOPP (16%), CHOP (13%), other (40%)	na	27	na	19	na	na	na	na

# Syndrome de Richter

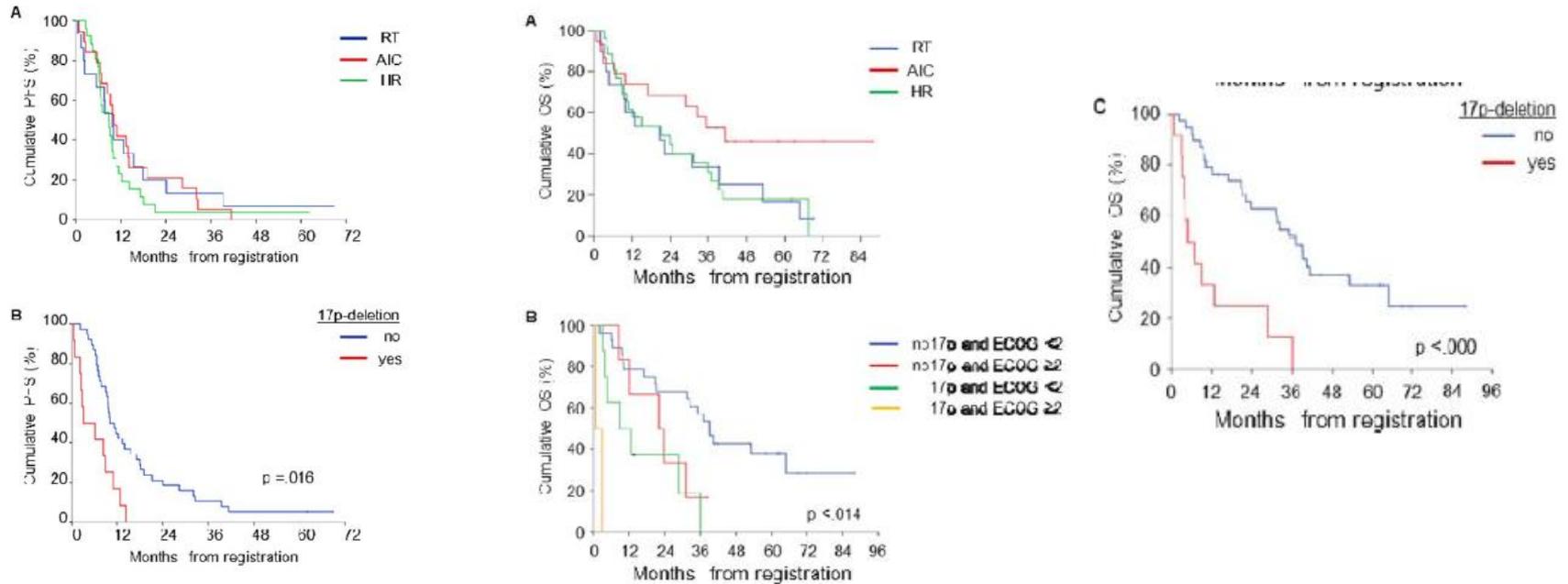
## essais cliniques : rôle de la chimiothérapie

Reference	Patients	Age <60 y, %	Transplant	CR/PR at transplant %	RIC, %	VUD, %	3-y relapse, %	3-y RFS, %	NRM, %	3-y OS, %	Prognostic factors
46	17	52	Allogeneic	41	na	52	na	na	na	75 (if remission at transplant)	Remission at transplant
59	25	60	Allogeneic	60	72	44	47	27	26	36	• Remission at transplant
											• Age <60 y
											• RIC
59	34	65	Autologous	82%	—	—	43	45	12	59	None

CR, complete response; NRM, nonrelapse mortality; OS, overall survival; PR, partial response; RFS, relapse-free survival; RIC, reduced-intensity conditioning; VUD, volunteer unrelated donor.

# Syndrome de Richter

## R-CHOPx8 (phase 2)



	RT (n = 15)	AIC (n = 19)	HR (n = 26)	
			F-refractory (n = 15)	Early relapse (n = 11)
All patients, no. (%)	15 (100)	19 (100)	15 (100)	11 (100)
Missing, no. (%)	0	2 (11)	0	0
CR	1 (7)	0	0	0
PR	9 (60)	14 (74)	7 (47)	7 (64)
SD	2 (13)	1 (5)	6 (40)	3 (27)
PD	3 (20)	2 (11)	2 (13)	1 (9)
OR	10 (67)	14 (74)	7 (47)	7 (64)

Abbreviations: CR: complete response; OR: overall response; PD: progressive disease; PR: partial response; SD: stable disease.

# Rôle de la greffe de CSH : auto et allo

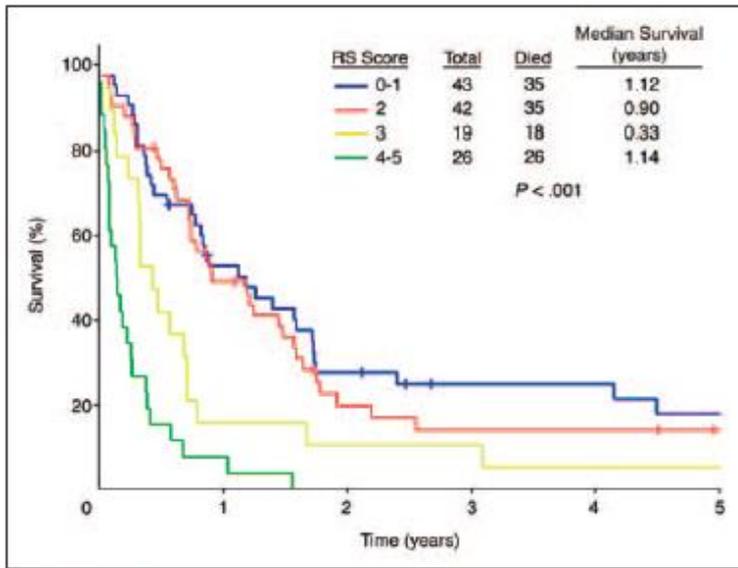
- Il faut greffer (auto ou allo) si la maladie est chimiosensible (RCHOP, AraC/Sels de platine E Durot et al 2014) mais minorité des cas
- Auto ou Allo ? Plutôt Allo pour une rémission durable
- 3 études rétrospectives :
  - Tsimberidou (MD Anderson 2006) : meilleure survie si allogreffe (petits effectifs)
  - EBMT (Cynarski 2012) 59 patients : 34 auto et 25 allo :
    - OS à 3 ans : 59% (auto) et 36% (allo)
    - RFS à 3 ans : 45% (auto) et 27% (allo)
    - Attention : pas de clonalité connue, groupe auto avec plus de patients chimiosensibles
  - Expérience unicentrique allogreffe : 2017 Kharfan-Dabaja : OS à 4 ans 50% (n=10)
- Plaide pour une allogreffe si donneur et comorbidités correctes

# Étude MD Anderson 2006

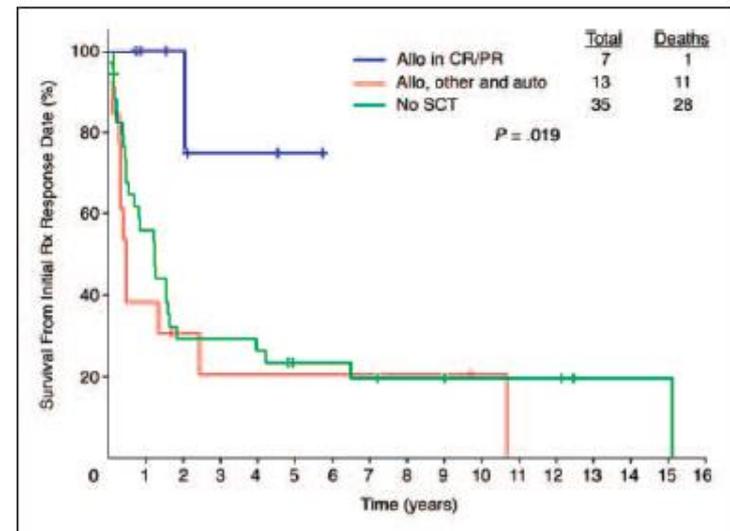
**Table 5.** Factors Independently Prognostic of Overall Survival

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 <sup>9</sup> /L v < 100 × 10 <sup>9</sup> /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.



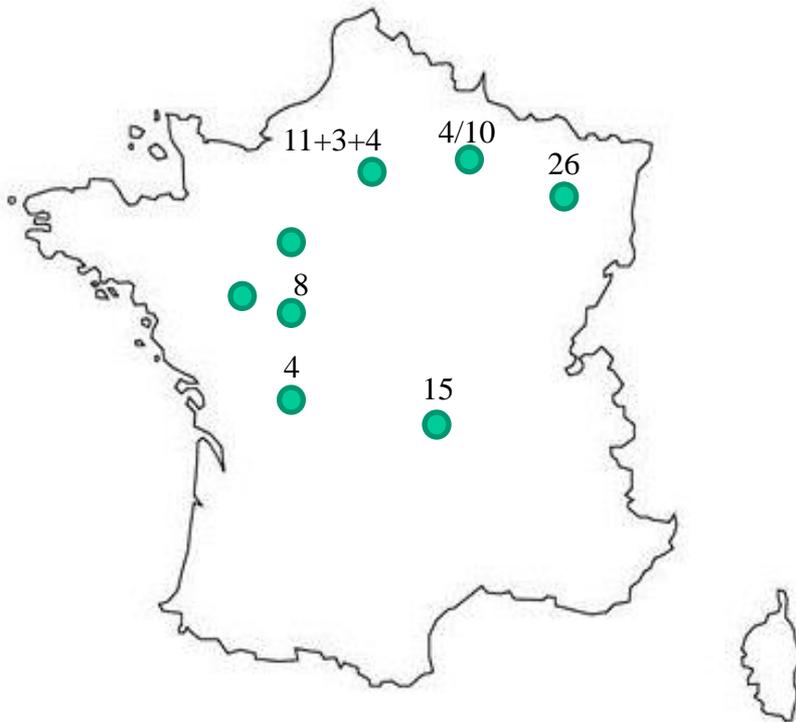
**Fig 4.** Survival in patients who responded to initial therapy by subsequent stem-cell transplantation (SCT). Rx, treatment; Allo, allogeneic; CR, complete remission; CRu, unconfirmed complete response; PR, partial remission; Auto, autologous.

## Expérience FILO (C Moulin ASH 2019)

- Décrire les caractéristiques clinico-biologiques des patients avec SR
- Confirmer les facteurs pronostiques déjà identifiés dans la littérature
- Identifier de nouveaux facteurs pronostiques
  - Cliniques
  - Biologiques

# Méthodes

- Etude ancillaire clinico-biologique de l'étude **Caractéristiques génomiques et protéomiques des Syndromes de Richter**
- Identification patients avec SR type LBDGC dans 10 centres hospitaliers français du FILO sur déclaration des centres



- Nancy
- Reims
- Paris
  - La Pitié-Salpêtrière
  - Saint Louis
  - Avicenne
- Clermont-Ferrand
- Poitiers
- Tours
- Angers
- Le Mans

# Résultats

	N	%/méd		N	%/méd
<b>Age du diagnostic LLC (en années)</b>	69	61,83 ± 10,32	<b>Mutation TP53 et/ou del17p</b>		
<b>Sexe (Homme/femme)</b>	50/20	71,4/28,6	Manquant	16	
<b>Score Matutes (variable ordinale)</b>			Absence	44	81,5
Manquant	20		Présence	10	18,5
4	17	34	<b>Statut IgVH LLC</b>		
5	33	66	Manquant	53	
<b>Stade Binet</b>			Muté	3	17,6
Manquant	8		Non muté	14	82,4
A	42	67,7	<b>Nb de lignes de traitement avant Richter</b>		
B	12	19,4	0	20	28,6
C	8	12,9	1	21	30
<b>Stade RAI</b>			≥ 2	29	41,4
Manquant	21		<b>Première ligne avant Richter</b>		
0	23	46,9	Manquant	1	
1-2	18	36,7	Pas de traitement	20	29
3-4	8	16,3	Immunochimiothérapie	18	26,1
<b>Caryotype complexe</b>			Chimiothérapie seule	26	37,7
Manquant	28		Immunothérapie seule	5	7,2
Non (< 3 anomalies)	33	78,6			
Oui (≥ 3 anomalies)	9	21,4			

17

*Tableau 1 : Caractéristiques de l'échantillon au diagnostic de LLC*

# Résultats

	N	%/moy		N	%/moy
<b>Age à la transformation en Richter (en années)</b>	70	67,33 ± 9,41	<b>Beta 2 microglobuline</b>		
<b>Délai LLC/Richter (en années)</b>	69	5,98 ± 4,64	Manquant	46	
<b>Statut de la LLC au diagnostic de Richter</b>			≤ 3,5mg/L	7	29,2
Manquant	6		> 3,5mg/L	17	70,8
Réponse	15	23,4	<b>Score selon Tsimberidou</b>		
Progression	49	76,6	Manquant	15	
<b>ECOG</b>			Faible	17	30,9
Manquant	9		Intermédiaire faible	10	18,2
0-1	30	49,2	Intermédiaire haut	14	25,5
≥ 2	31	50,8	Haut	14	25,5
<b>Masse de plus de 5cm</b>			<b>Statut mutationnel IgVH Richter</b>		
Manquant	5		Manquant	26	
Non	30	46,2	Muté	9	20,5
Oui	35	53,8	Non muté	35	79,5
<b>Stade Ann Arbor</b>			<b>Relation clonale avec la LLC</b>		
Manquant	1		Manquant	59	
1-2	9	13	Oui	11	100
3-4	60	87			
<b>Plaquettes (en G/L)</b>	63	138,68 ± 88,91			
<b>LDH</b>					
Manquant	12				
≤ 1,5 N	20	34,5			
> 1,5N	38	65,5			

# Résultats

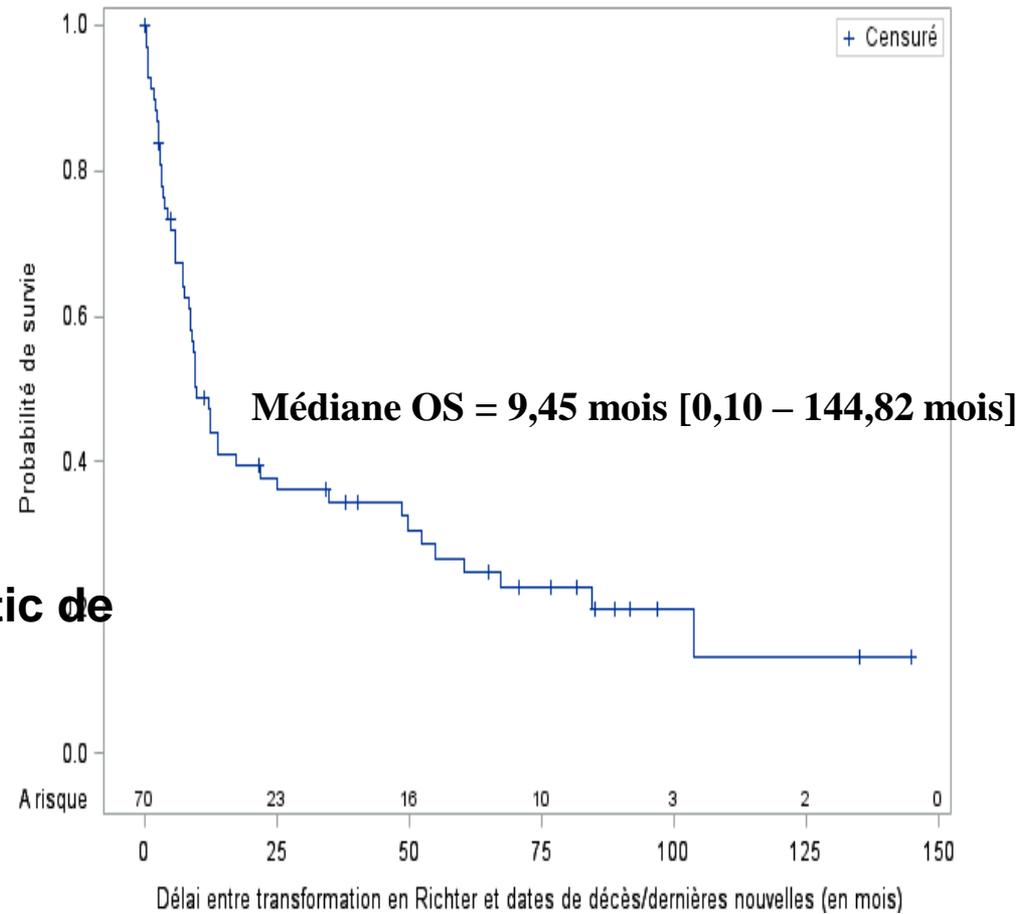
	N	%/moy
<b>Traitement #1</b>		
Manquant	4	
R-CHOP/R-ACVBP seul	48	72,7
Sels de platine	9	13,6
Chimio + autogreffe/allogreffe	7	10,6
Autre	2	3
<b>Réponse à la première ligne</b>		
Manquant	5	
RC	23	35,4
RP	3	4,6
Progression/Stable	39	60

*Tableau 3 : Traitement et réponse en 1<sup>ère</sup> ligne de traitement du SR*

# Résultats

## Facteurs pronostiques :

- **LDH (UI/L)**
  - $p=0,0281$
- **ECOG (0-1 VS >1)**
  - $p=0,0465$
- **Délai entre le diagnostic de LLC et celui de SR**
  - $p=0,0127$



# Résultats

	Patients décédés dans les 12 mois suivant la transformation en Richter		Patients ayant survécu au moins 48 mois après la transformation en Richter		p**
	N	%/med [IQR]	N	%/med [IQR]	
<b>Age à la transformation en Richter (en années)</b>	34	69,58 [60,54 - 75,28]	18	64,81 [59,39 - 73,2]	0,2823
<b>Délai entre diagnostic LLC et transformation en Richter (en années)</b>	33	5,48 [3,65 - 8,95]	18	4,87	0,2237
<b>Statut de la LLC au diagnostic de Richter</b>					0,5088
Réponse	8	24,2	5	33,3	
Progression	25	75,8	10	66,7	
Manquant	1		3		
<b>Plaquettes (en G/L)</b>	32	102 [54 - 183]	15	166 [129 - 270]	0,0185
<b>LDH (en UI/L)</b>	30	626 [368 - 1475]	14	363,5 [198 - 632]	0,0329
<b>ECOG</b>					0,0035
0-1	11	32,4	11	78,6	
≥ 2	23	67,6	3	21,4	
Manquant	0		4		
<b>Score selon Tsimberidou</b>					0,0177
Faible	5	16,7	6	50	
Intermédiaire faible	5	16,7	4	33,3	
Intermédiaire haut	11	36,7	2	16,7	
Haut	9	30	0	0	
Manquant	4		6		
<b>Positivité EBV</b>					0,2632
Négatif	9	75	7	100	
Positif	3	25	0	0	
Manquant	22		11		
<b>Réponse à la première ligne de traitement du Richter</b>					<0,0001
RC	2	6,5	16	88,9	
Progression/Stable	29	93,5	2	11,1	
Manquant	3		0		

# Conclusion

- Population représentative de la littérature
- Facteurs pronostiques identifiés en accord avec ceux de la littérature
  - Statut PS ECOG
  - Taux de plaquettes
  - Autres facteurs non significatifs
    - Données incomplètes/manque de puissance
- Hétérogénéité clinico-biologique

# Conclusion

- Identification de 2 sous-groupes de patients
  - **Short time survivors** <12 mois (vrais SR) VS **Long time survivors** > 48 mois (plutôt à considérer comme LBDGC *de novo*)
  - Distribution selon le « RS score » imparfaite
  - Corrélation avec la réponse au traitement de 1<sup>ère</sup> ligne
- Identification de facteurs pronostiques cliniques et biologiques spécifiques au groupe des *Long time survivors* -
  - **Statut PS ECOG**
  - **Taux de plaquettes, LDH** au diagnostic du SR

# Rôle des nouveaux agents

- **Inhibiteurs de BCR ou de BCL2 :**
  - Case reports, interprétation difficile, pas d'étude de clonalité, quelques RP, survie courte
  - Acalabrutinib [62]. n =21, ORR 38% CR 14% durée de réponse très courte 5.7 mois
  - Stellar : RCHOP +/- Acalabrutinib
  - Certain paradoxe à utiliser ces agents alors que LLC sous ces traitements : transformation en RS 5–16% chez des patients lourdement prétraités avec survie de quelques mois [63].
- **Check point inhibitor :** Pembrolizumab (Ding et al Mayo 2017, Rogers Blood 2017) n=10 ORR 44% RC 11%)
- **LcT ciblant CD19 :**
  - CD19 CAR-T cells : case report (Xia 2019), données sporadiques
  - Bispécifiques CD3-CD19 : Blincyto : Viardot et B diffus en RR : ORR 43% RC 19% ESSAI BLINART ?

# FILOCLL13-BLINART

**BLINAtumomab après traitement de cytoréduction par R-CHOP  
pour les patients présentant un syndrome de RichTer.**

Promoteur: **FILO**

EudraCT n°2018-003483-32

Autorité Nationale Compétente	Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (ANSM)	Date d'autorisation : 25/04/19
		Référence : MEDAECNAT-2019-03- 00001_2018-003483-32
Comité d'éthique	Nom : <b>CPP Nord Ouest III</b>	Date d'avis favorable : 18/04/19
		Référence : 2019-32

# Description de l'étude

- **Essai de phase II, en ouvert, multicentrique, non randomisé**
- **Nombre de centres FILO : 28**
- **Nombre de patients prévus : 35**
- **Période de recrutement : 18 mois**
- **Durée de traitement /patient : 4-6 mois**
- **Période de suivi : 12 mois**
- **Durée totale de l'étude : 36 mois**

# Objectifs de L'étude

- **Principal**

Identifier une réponse objective à un cycle de 8 semaines de blinatumomab après un traitement par R-CHOP chez les patients présentant un SR.

- **Secondaires**

Caractériser le profil de tolérance du blinatumomab, la réponse globale et le devenir des patients.

- **Exploratoires**

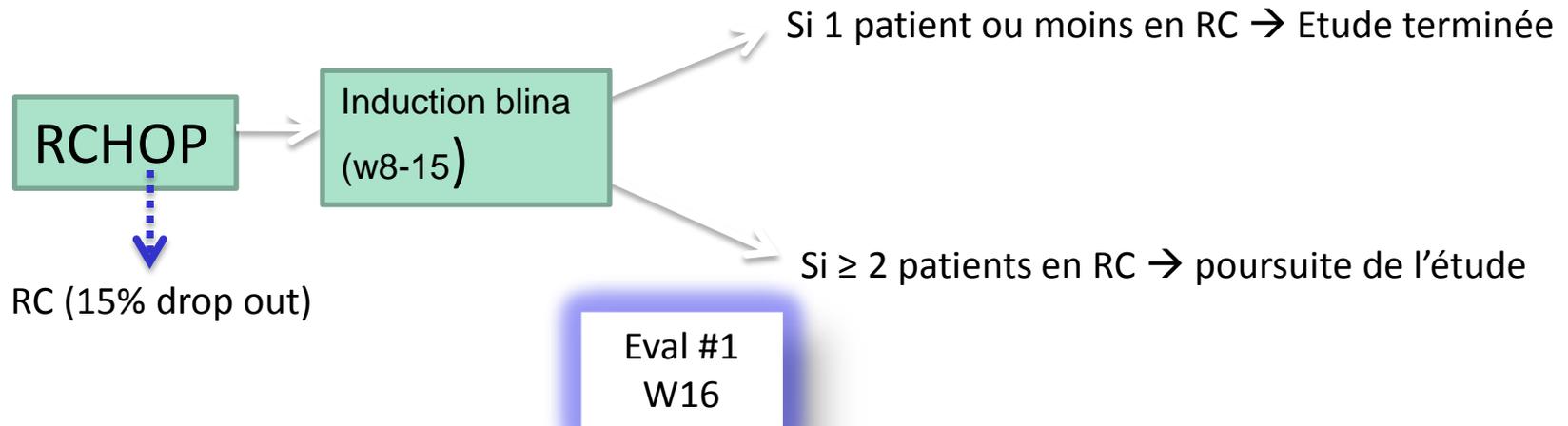
Déterminer la relation clonale entre la LLC et le SR et rechercher les évènements génétiques à l'origine de la transformation.

# HYPOTHESE STATISTIQUE

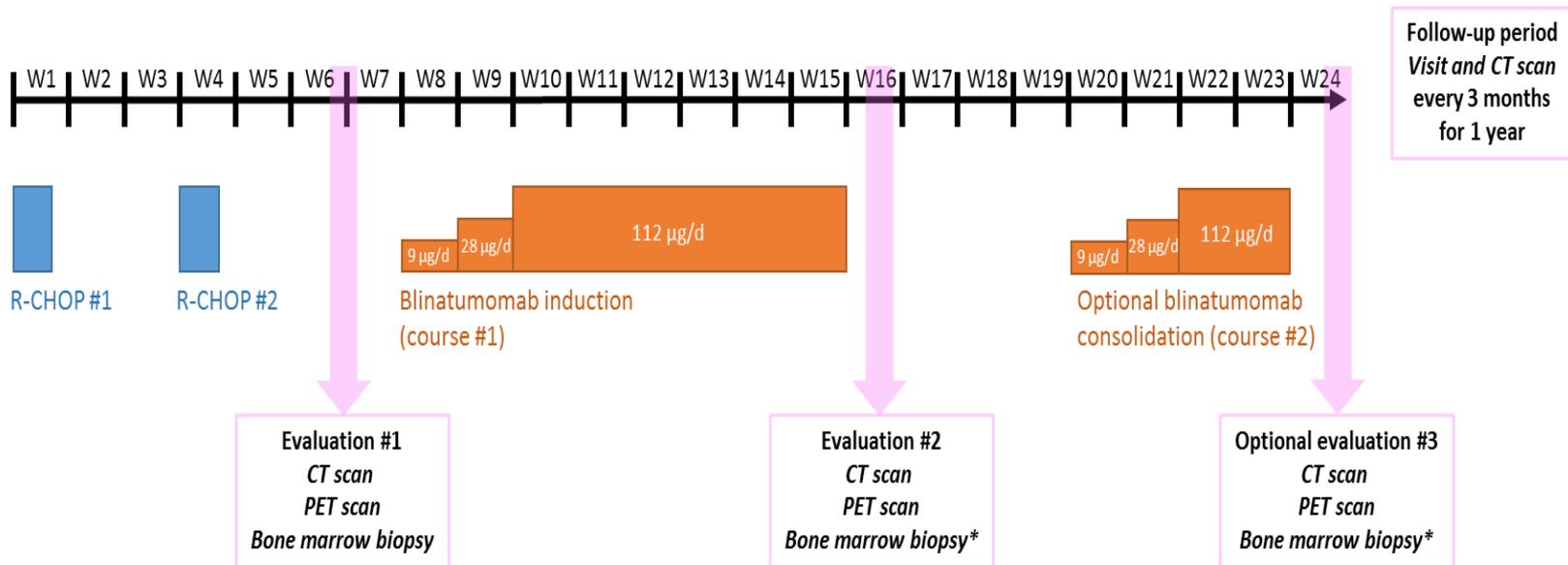
**Hypothèse** : cycle de 8 semaines de blinatumomab permet une amélioration du taux de RC (critères de Lugano révisés) de 7%

le blinatumomab ne serait pas considéré comme suffisamment efficace si le taux de RC est  $< 10\%$

→ Analyse intermédiaire pour les 10 premiers patients traités avec le blina (DSMB)



# Schéma de l'étude



Si RP, stable, progression → blina

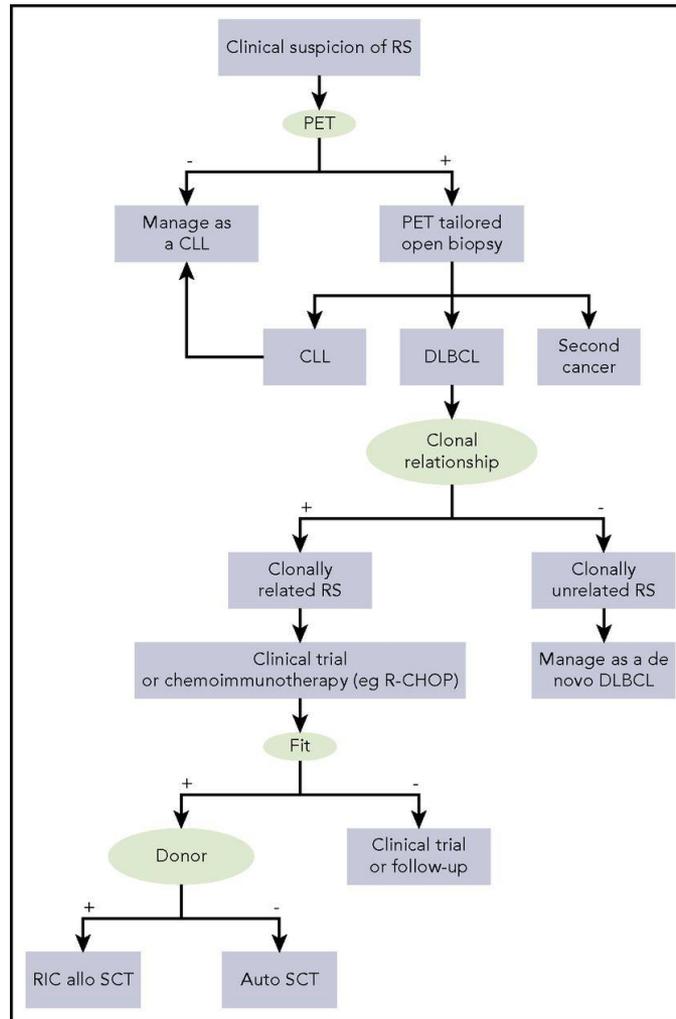
Si RC



FUP

\* Si envahissement de la BOM au point précédent

# Algorithm for the management of DLBCL-type RS.



Davide Rossi et al. Blood 2018;131:2761-2772