

À propos des auteurs



Jean-Nicolas Champagne, M.D., FRCPC

Le Dr Champagne a obtenu son diplôme de médecine à l'Université Laval, puis y a effectué sa formation en médecine interne. Il a par la suite complété sa double spécialité en hématologie et oncologie médicale à l'Université de Montréal. Il a obtenu la bourse d'étude Detweiler du Collège Royal du Canada pour poursuivre une formation complémentaire en syndrome lymphoproliférative au BC Cancer, Vancouver. Il travaille présentement à l'Hôpital Sacré-Cœur de Montréal, avec une pratique axée sur l'hématologie maligne, particulièrement en lymphomes.

Affiliation de l'auteur : Département d'hématologie et d'oncologie médicale, Hôpital Sacré-Cœur de Montréal, Montréal, Qc



Alina S. Gerrie, M.D., M.S.P., FRCPC

La Dre Alina Gerrie est hématologue et professeure agrégée aux Divisions de l'oncologie médicale et de l'hématologie de l'Université de la Colombie-Britannique (UBC). Elle est aussi clinicienne-chercheuse au Centre des cancers lymphoïdes du BC Cancer à Vancouver. Elle a obtenu son diplôme de médecine et effectué sa résidence en médecine interne à l'Université de Toronto, puis sa résidence en hématologie à l'UBC. Elle a fait un fellowship grâce au programme de clinicien chercheur du Collège royal et obtenu une maîtrise en santé publique de l'Université Harvard, où ses recherches ont notamment porté sur l'impact des anomalies génétiques sur les résultats des patients atteints de leucémie lymphoïde chronique (LLC). La Dre Gerrie est actuellement titulaire du prix Michael Smith du professionnel de la santé chercheur et participe à des recherches translationnelles, des essais cliniques et des recherches basées sur les résultats liés à la leucémie et au lymphome. Ses autres intérêts universitaires comprennent la recherche de nouvelles thérapies et les thérapies cellulaires pour la leucémie lymphoïde chronique et le lymphome.

Affiliation de l'autrice : Professeure agrégée, division de l'hématologie et de l'oncologie médicale, Département de médecine, Université de la Colombie-Britannique, à Vancouver, C.-B., Canada
Hématologue, Centre des cancers lymphoïdes, BC Cancer, à Vancouver, C.-B., Canada

Syndrome de Richter dans le paysage canadien : perspectives cliniques et tendances émergentes

Jean-Nicolas Champagne, M.D., FRCPC
Alina S. Gerrie, M.D., M.S.P., FRCPC

Introduction

Au cours de la dernière décennie, le traitement de la leucémie lymphoïde chronique (LLC) et de son équivalent lymphomateux, le lymphome à petits lymphocytes (LPL), a considérablement évolué. Le recours accru aux agents ciblés, tels que les inhibiteurs de la tyrosine kinase de Bruton (iTKB) et les inhibiteurs de la protéine *B-cell lymphoma-2* (iBCL2), au détriment de l'immunochimiothérapie (ICT), a permis d'améliorer considérablement les résultats des patients¹. Malgré ces progrès, certains patients connaissent encore une transformation de la maladie vers une histologie plus agressive connue sous le nom de syndrome (ou transformation) de Richter (SR) et les résultats cliniques avec cette histologie restent médiocres, avec une survie globale (SG) médiane généralement inférieure à un an^{2,3}. Par conséquent, le SR représente un besoin important non comblé pour les patients atteints de LLC/LPL. Cette revue présentera les progrès récents dans la compréhension et la prise en charge du SR dans le contexte canadien, en mettant l'accent sur la transformation en lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB).

Épidémiologie et présentation clinique

Décrit à l'origine par Maurice Richter en 1964⁴, le SR est un événement rare et imprévisible, survenant chez environ 4 % des patients atteints de LLC/LPL, tant dans les essais cliniques avec l'ICT² que dans les essais pivots avec des agents ciblés^{5,6}. Une étude observationnelle récente a cependant fait état d'une incidence plus faible de SR chez les patients chez qui une LLC a été diagnostiquée et traitée l'ère des agents ciblés. Cette réduction serait due soit à une diminution de l'exposition à l'ICT, évitant ainsi la sélection de sous-clones précoces sujets aux processus de

mutation induits par la chimiothérapie, soit à un effet protecteur des agents ciblés supprimant le sous-clone responsable susceptible de provoquer la transformation⁷. On soupçonne un SR chez les patients atteints de LLC/LPL qui présentent une progression rapide de la maladie et/ou de nouveaux symptômes constitutionnels, souvent accompagnés d'une élévation du taux de lactate déshydrogénase (LDH), d'une hypercalcémie et/ou d'une atteinte extraganglionnaire⁸. Ces observations inquiétantes devraient susciter des préoccupations quant à la transformation de la maladie en une histologie plus agressive et nécessiter des investigations rapides, notamment une tomographie par émission de positons (TEP) et une biopsie de la lésion la plus active au fluorodésoxyglucose (FDG), si possible. À l'ère de l'ICT, un seuil de 10 pour la valeur de fixation normalisée (SUV, *standard uptake value*) a été reconnu comme étant à la fois sensible et spécifique pour identifier correctement les patients atteints de SR⁹. Malheureusement, ce seuil peut être moins fiable à l'ère des nouveaux agents, car il a été démontré qu'il y avait une sensibilité et une spécificité réduites pour les patients sous iTKB¹⁰.

Pathologie et biologie

La plupart des patients atteints de SR confirmé par histologie subissent une transformation en LDGCB, ce qui nécessite la confirmation de grandes cellules B anormales par immunohistochimie pour un diagnostic précis. Cependant, un sous-ensemble peut développer la variante de SR vers un lymphome de Hodgkin ou présenter une progression proliférative de la LLC, précédemment appelée leucémie proliférative à cellules B, qui n'est plus reconnue comme une entité distincte par la dernière mise à jour de la Classification des tumeurs hématolymphoïdes de l'Organisation

mondiale de la Santé (World Health Organization (WHO) *Classification of Haematolymphoid Tumours*)¹¹. L'histologie sous-jacente du SR déterminera les décisions thérapeutiques. Il est donc essentiel de confirmer le sous-type de transformation au moment du diagnostic. Bien que le LDGCB soit la forme la plus courante de SR, les patients présentant une progression polyclonale sont généralement traités par des thérapies utilisées dans la LLC, et ceux atteints d'un lymphome de Hodgkin sont traités en conséquence, avec un pronostic souvent plus favorable¹². Il est également important d'interpréter avec prudence les grandes cellules B identifiées dans les rapports de pathologie, car des cas de « pseudo-transformation » ont été observés à la suite de brèves interruptions d'un traitement par iTKB, avec une résolution complète lors de la reprise du traitement, ce qui suggère qu'il ne s'agissait pas d'une véritable transformation¹³. Dans les cas où une biopsie n'est pas possible, les patients présentant un diagnostic clinique de transformation ont des résultats tout aussi médiocres¹⁴.

Ces dernières années, la biologie du SR a été mieux comprise, en partie grâce à de nouvelles analyses multi-omiques à grande échelle d'échantillons appariés de LLC et de SR, principalement d'histologie de LDGCB¹⁵. On comprend maintenant que le SR survient par évolution sous-clonale, des études récentes ayant démontré la présence précoce du sous-clone responsable du SR, même des décennies avant la transformation clinique¹⁶. Certaines caractéristiques génétiques sous-jacentes de la LLC apportent un risque plus élevé de développer un SR, notamment le statut des immunoglobulines non mutées, la perte de *TP53* et de *CDKN2A/B*, les mutations activatrices de *NOTCH1*, l'amplification de *MYC* et certains récepteurs des cellules B (BCR, *B cell receptor*) stéréotypés, en particulier le sous-type 8¹⁵. De plus, une augmentation de l'expression de la protéine de mort cellulaire programmée 1 (PD-1) a été observée dans les cellules de Richter de clones apparentés, ce qui n'est généralement pas observé dans le LDGCB *de novo*, ce qui suscite un intérêt pour bloquer le PD-1 en tant que cible thérapeutique^{17,18}. Dans l'ensemble, cette meilleure compréhension des mécanismes biologiques à l'origine du SR façonne le développement de nouvelles approches thérapeutiques et guide la conception d'essais cliniques utilisant de nouvelles stratégies de traitement.

Pronostic

Le SR est associé à un pronostic sombre et plusieurs facteurs sont reconnus comme influençant les résultats pour les patients. Le score pronostique de Richter, développé à l'époque de l'ICT, attribue un point pour chacune des caractéristiques suivantes : indice fonctionnel ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) ≥ 2 , LDH $> 1,5$ fois la limite supérieure de la normale, thrombocytopénie $< 100 \times 10^9/L$, taille de la tumeur > 5 cm et ≥ 2 lignes antérieures de traitement ciblé contre la LLC. Les patients avec un score de risque faible (0 - 1 facteur), de risque faible-intermédiaire (2 facteurs), de risque élevé-intermédiaire (3 facteurs) et de risque élevé (4 - 5 facteurs) ont montré des SG médianes respectives de 13, 11, 4 et 1 mois¹⁹. Avec la publication de nouvelles études épidémiologiques, il est reconnu que tout traitement antérieur de la LLC est un facteur de mauvais pronostic, tant à l'ère de l'ICT qu'à l'ère des nouveaux agents, même sans exposition préalable à la chimiothérapie²⁰.

Un autre facteur pronostique clé dans le SR est la relation clonale entre le LDGCB et la LLC sous-jacente. Les cas de SR sans relation clonale au LDGCB représentent environ 20 % des SR et ils tendent à avoir de meilleurs résultats, semblables à ceux des patients atteints d'un LDGCB *de novo*^{21,22}. La clonalité peut être déterminée par séquençage du gène de la région variable des chaînes lourdes des immunoglobulines (*IGHV*) à la fois dans la maladie agressive et dans la LLC sous-jacente, des séquences identiques indiquant une maladie liée à la clonalité. La clonalité étant un facteur prédictif important des résultats et les tests étant de plus en plus disponibles au Canada, nous recommandons vivement d'effectuer cette analyse au moment du diagnostic du SR afin d'orienter les décisions de prise en charge. Enfin, la présence d'une mutation *TP53* augmente non seulement le risque de SR, mais constitue également un facteur prédictif bien connu de mauvais résultats dans le traitement du SR^{21,23}.

Prise en charge

Le traitement standard du syndrome de Richter reste largement similaire à celui du LDGCB *de novo*, à savoir une ICT intensive à plusieurs agents avec le protocole R-CHOP (rituximab, cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine et prednisone). Les taux de réponse varient de 60 et 70 %, mais la durée de la réponse est

Régime thérapeutique	Conception	LLC/LPL préalablement traité	SR préalablement traité	TRG (RC), %	Résultats, mois	Référence
R-CHOP n = 15	Phase II	Médiane de lignes antérieures : 2 (plage 0 à 4)	s.o.	67 (7)	SSPm, 10 SGm, 24	²⁴
Ajout du vénétoclax						
VR-EPOCH n = 27	Phase II	78 % Médiane de lignes antérieures : 1 (plage 0 à 7)	7 %	62 (50)	SSPm, 10,1 SGm, 19,6	³²
VR-CHOP n = 27	Phase II	100 % Médiane de lignes antérieures : 1 (plage 1 à 9)	15 %	68 (48)	SSPm, 7,2 SGm, 19,5	³³
VR-CHOP n = 13	Rétrospective	69 % Médiane de lignes antérieures : 1 (plage 0 à 5)	23 %	54 (46)	SSPm, 14,9 SGm, NA	³⁴
Inhibiteurs de la tyrosine kinase de Bruton						
Acalabrutinib n = 25	Phase I/II	56 % Médiane de lignes antérieures : 1 (EIQ 0 à 2)	56 %	40 (8)	SSPm, 3,2 DDRm, 6,2	ACE-CL-001 ²⁷
Zanubrutinib n = 13	Phase I/II	92 % Médiane de lignes antérieures : 1 (plage 0 à 5)	85 % Médiane 1 (plage 0 à 3)	62 (15)	SSPm, 17,3 SGm, 29,3	²⁹
Pirtobrutinib n = 82	Phase I/II	Médiane de lignes antérieures : 2 (plage 0 à 13)	100 %	50 (13)	DDRm, 7,4 SGm, 12,5	BRUIN ³¹
Inhibiteur de PD-1						
Pembrolizumab n = 23* * 2 avec variante LH	Phase II	s.o.	100 % Médiane 3 (plage 1 à 6)	4 (0) * excluant variante LH	SSPm, 1,6 SGm, 3,8	KEYNOTE-170 ³⁵
Nouvelles associations d'agents						
Tislélizumab/ zanubrutinib n = 59* * 48 analysés	Phase II	s.o.	21 %	58 (19)	DDRm, NA à 13,9 mois; SSPm, 10 à 13,9 mois SG à 12 mois : 75 %	RT1 ³⁶
Atézolizumab/ vénétoclax/ obinutuzumab n = 28	Phase II	71 % Médiane de lignes antérieures : 1 (plage 0 à 3)	0 %	68 (36)	SSP à 12 mois : 43 % SG à 12 mois : 64 %	MOLTO ³⁷

Régime thérapeutique	Conception	LLC/LPL préalablement traité	SR préalablement traité	TRG (RC), %	Résultats, mois	Référence
Anticorps bispécifiques CD20 x CD3						
Epcoritamab n = 10	Phase Ib/II	s.o.	40 %	60 (50)	s.o.	40
Glofitamab n = 11	Phase II	s.o.	Médiane 3 (page 1 à 4)	64 (46)	s.o.	41
Mosunétuzumab n = 20	Phase II	s.o.	Médiane 2,5 (page 1 à 10)	40 (20)	s.o.	42
Thérapie par cellules CAR-T						
CAR-T (axi, tisa, liso-cel) n = 69	Rétrospective	Médiane de lignes antérieures : 4 pour la LLC et/ou SR (page 1 à 15)		63 (46)	SSPm, 4,7 SSP à 2 ans : 29 % DDRm, 27,6 SGm, 8,5	46

Tableau 1. Essais cliniques sélectionnés pour le traitement du syndrome de Richter; d'après Alina S. Gerrie, M.D., M.S.P., FRCPC, Jean-Nicolas Champagne, M.D., FRCPC

Abréviations : CAR-T : lymphocyte T à récepteurs antigéniques chimériques; DDRm : durée de la réponse médiane; EIQ : écart interquartile; LH : lymphome de Hodgkin; LLC : leucémie lymphoïde chronique; NA : non atteinte; R-CHOP : rituximab, cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, prednisone; SGm : survie globale médiane; s.o. : sans objet; SSPm : survie sans progression médiane; RC : réponse complète; TRO : taux de réponse objective; SR : syndrome de Richter; VR-EPOCH : vénétoclax, rituximab, étoposide, prednisone, vincristine, cyclophosphamide, doxorubicine.

courte, avec une survie sans progression (SSP) médiane rapportée de seulement 10 mois²⁴. Des stratégies de consolidation avec une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (allo-GCSH) d'intensité réduite sont proposées chez les patients admissibles, en particulier lorsque le SR est lié de manière clonale à une LLC/LPL sous-jacente. Bien qu'il n'existe pas d'essais prospectifs, des études rétrospectives ont démontré des rémissions à long terme; 30 % des patients demeurant sans progression à trois ans après une allo-GCSH²⁵. Par conséquent, la greffe est souvent envisagée à la première rémission⁸. Mais malgré cette recommandation, des études du monde réel démontrent que la greffe n'est réalisée que chez une minorité de patients. Les données canadiennes de Puckrin *et al.* ont révélé que parmi 99 patients atteints de SR en Alberta, 20 % ont été traités dans l'intention de subir une greffe, et parmi ceux-ci, 25 % ont subi avec succès une allogreffe, ce qui ne représente que 5 % de la population totale des cas de SR²⁶. Actuellement, de nombreuses stratégies de traitement alternatives

sont explorées pour surmonter le mauvais pronostic du SR, notamment l'incorporation de nouveaux agents ciblés dans les protocoles de traitement. Des études sélectionnées sont résumées au **tableau 1**.

Les inhibiteurs de la TKB et du BCL2 ont été étudiés dans le traitement du SR et ont démontré une activité clinique. Malheureusement, ces thérapies ne procurent pas d'effets durables lorsqu'utilisées en monothérapie. Un essai de phase I/II sur l'acalabrutinib en monothérapie a démontré un certain degré de dépendance au récepteur des cellules B dans le SR, avec un taux de réponse objective (TRO) de 40 %, mais une courte durée de réponse (DDR) de seulement 6,2 mois²⁷. L'ajout de l'acalabrutinib au R-CHOP par rapport au R-CHOP seul est actuellement à l'étude dans le cadre de l'essai STELLAR, qui sera le premier essai contrôlé randomisé mené uniquement auprès de patients atteints de syndrome de Richter²⁸. Le zanubrutinib a été étudié en monothérapie pour le traitement du SR, avec un TRO de 62 %, une SSP et une SG

favorables de 17 et 29 mois, respectivement, bien que le groupe en monothérapie ne comprenait que 13 patients²⁹. Comme de nombreux patients atteints de LLC ont déjà été traités par des iTKB covalents, les iTKB non covalents suscitent un intérêt croissant pour le traitement du SR, en raison de leur efficacité dans les cas de résistance aux iTKB. Le nemtabrutinib et le pirtobrutinib ont tous deux une activité dans le SR, ce dernier ayant démontré des taux de réponse d'environ 50 % et des réponses plus durables allant jusqu'à 7,4 mois dans une cohorte dédiée aux patients atteints d'un SR dans l'essai de phase I/II BRUIN^{30,31}.

Dans une étude multicentrique de phase II, le vénétoclax a été ajouté au VR-EPOCH (rituximab, étoposide, prednisone, vincristine, cyclophosphamide et doxorubicine) à dose ajustée, en utilisant une augmentation graduelle accélérée de la dose au cycle 2. Cette association a permis d'obtenir les taux de réponse les plus élevés observés jusqu'à présent dans les essais prospectifs sur le SR, avec un TRO de 62 %, un taux de réponse complète (RC) de 50 %, une SSP médiane (m) de 10,1 mois et une SG 19,6 mois³². Huit patients ont pu bénéficier avec succès d'une allo-GCSH de consolidation. Cette augmentation de l'efficacité a cependant été observée au prix d'une toxicité importante, qui se traduisait principalement par des cytopénies et des infections. Cela a mené à une réduction de l'intensité de l'ICT dans une cohorte supplémentaire avec le protocole R-CHOP en association avec le vénétoclax (VR-CHOP). Le vénétoclax a été administré en augmentation accélérée de la dose en milieu hospitalier au cours du cycle 2 pendant 5 jours, puis à raison de 400 mg par jour les jours 1 à 10 de chaque cycle³³. Parmi les 25 patients évaluable, le TRG était de 68 %, avec un taux de RC de 48 %, et une SSPm et une SGm de 7,2 et 19,5 mois, respectivement. La toxicité était réduite, y compris une diminution de la neutropénie par rapport au protocole VR-EPOCH (36 % contre 65 %)³³. Une étude rétrospective multicentrique sur les schémas thérapeutiques à base de vénétoclax pour le traitement du SR a démontré des résultats plus favorables du VR-CHOP par rapport au vénétoclax combiné à un iTKB ou en association avec des schémas d'ICT plus intensifs. Tous les schémas à base de vénétoclax ont amélioré les résultats par rapport aux contrôles historiques³⁴. Dans le cas du SR, le vénétoclax reste actuellement hors indication. Il peut toutefois être accessible dans le contexte de la LLC sous-jacente.

Compte tenu de la forte expression de PD-1 sur les cellules du SR, une inhibition de PD-1 a été évalué dans ce contexte, principalement dans le cadre de la maladie en rechute ou réfractaire¹⁷. Cela a malheureusement donné de faibles taux de réponse lorsqu'utilisé en monothérapie³⁵. Par contre, des essais utilisant des schémas combinés ont été amorcés, notamment avec tislélizumab/zanubrutinib³⁶, étudiés en première ligne et en rechute du SR. Plus récemment, l'essai MOLTO, a évalué le triplet atézolizumab/vénétoclax/obinutuzumab en 1^{re} ligne du SR³⁷. Les deux essais ont donné d'excellents TRO, avec des taux de RC avoisinant les 20 à 35 %, et des réponses durables d'environ un an. Le doublet tislélizumab/zanubrutinib a permis d'obtenir une SSPm de 10 mois et une SGm à 12 mois de 75 %, tandis que le régime MOLTO a permis d'obtenir une SSPm et une SGm à 12 mois de 43 % et 64 %, respectivement. Les deux régimes sont prometteurs en tant qu'options de traitement de première intention pour le SR et pourraient potentiellement remplacer le traitement standard R-CHOP en fonction des résultats du suivi à plus long terme. D'autres options thérapeutiques émergentes pour le SR comprennent les traitements qui ciblent le récepteur orphelin 1 (ROR1) de type tyrosine kinase et les molécules qui dégradent la TKB. Ces agents ont donné des résultats encourageants dans les lymphomes à cellules B récidivants ou réfractaires, y compris dans la LLC/LPL et le SR^{38,39}.

Enfin, les thérapies dirigées contre les cellules T, telles que les anticorps bispécifiques engageant les cellules T⁴⁰⁻⁴² et les thérapies par cellules T à récepteurs antigéniques chimériques (CAR) anti-CD19^{43,44} montrent une activité prometteuse dans le cadre du SR en rechute ou réfractaire. Les données concernant les anticorps bispécifiques, principalement les agents ciblant les CD20/CD3, sont rares avec seulement un petit nombre de patients inclus et un suivi limité. Néanmoins, les taux de réponse semblent similaires à ceux rapportés dans les essais sur les lymphomes à grandes cellules B, avec des taux de RC de 40 % et des réponses soutenues pour ceux qui ont obtenu une RC. Les taux de réponse et les résultats à long terme des CAR-T dans la LLC ont été généralement médiocres par rapport au lymphome à grandes cellules B, hypothétiquement en raison d'un dysfonctionnement des lymphocytes T ou d'un microenvironnement tumoral potentiellement « froid » signalé dans la LLC⁴⁵, ce qui a conduit à

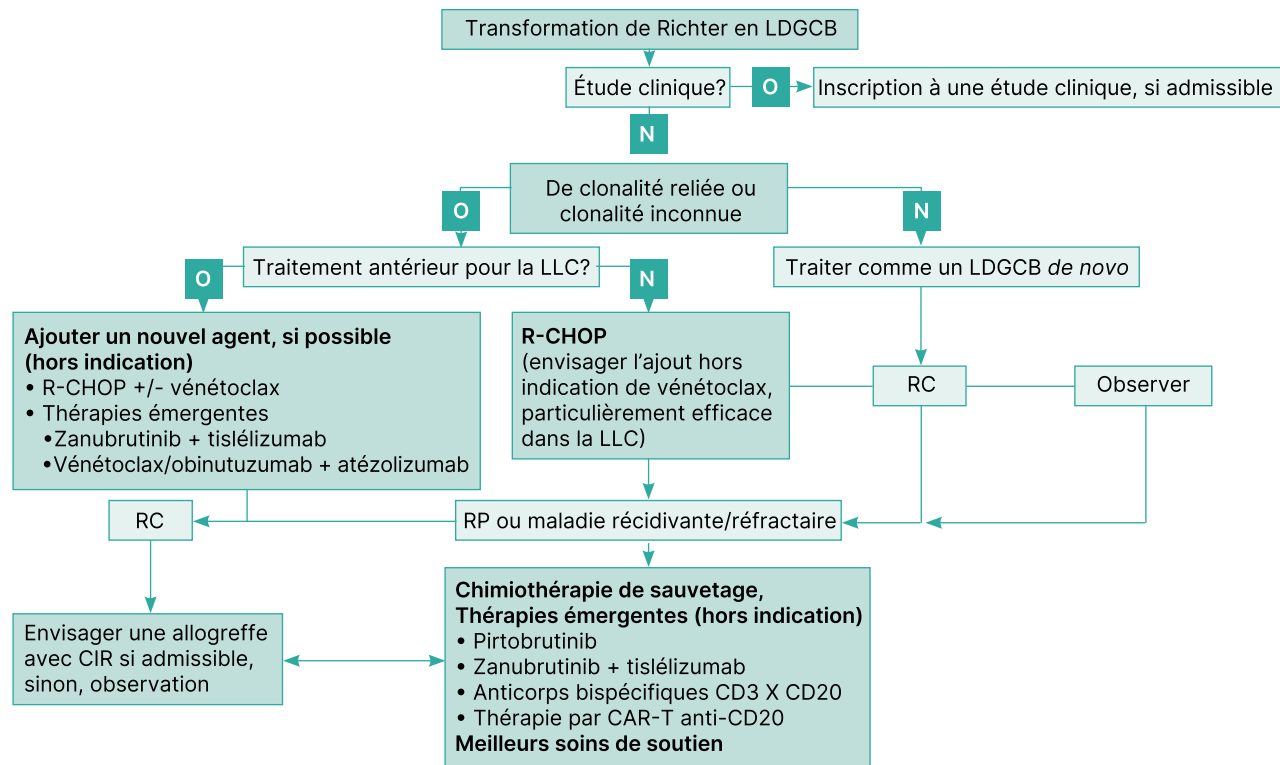


Figure 1. Algorithme de traitement proposé pour la prise en charge du syndrome de Richter (LDGCB) en 2025.; d'après Alina S. Gerrie, M.D., M.S.P., FRCPC, Jean-Nicolas Champagne, M.D., FRCPC

Abréviations : CAR : récepteurs antigéniques chimériques; CIR : conditionnement à intensité réduite; LDGCB : lymphome diffus à grandes cellules B; LLC : leucémie lymphoïde chronique; RC : réponse complète; R-CHOP : rituximab, cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, prednisone; RP : réponse partielle.

moins d'enthousiasme pour cette thérapie dans ce contexte que dans les cas de LDGCB. De plus, les patients atteints d'un SR ont été exclus des essais prospectifs de référence sur les CAR-T pour le LDGCB. Heureusement, des données du monde réel émergent à la fois pour l'axicabtagène ciloleucel (axi-cel) et le lisocabtagène maraleucel (liso-cel), démontrant des résultats encourageants chez les patients atteints de SR^{43,46,47}. Pour les patients ayant déjà reçu un traitement pour la LLC/LPL et/ou le SR, le TRO variait de 60 à 75 %, avec une SSP à 2 ans d'environ 30 %. Pour les patients ayant obtenu une RC (~ 50 %), la durée médiane de la réponse était d'un peu plus de 2 ans. Le taux élevé de mortalité sans récurrence reste préoccupant dans cette population de patients, puisqu'il atteint jusqu'à 13 % des patients à 12 mois et est principalement dû à des infections⁴⁶. Étant donné que le SR sans relation clonale partage les caractéristiques biologiques et le pronostic du LDGCB *de novo*, la possibilité d'offrir une thérapie cellulaire CAR-T comme traitement standard du SR

sans relation clonale avec le LDGCB récidivant ou réfractaire reste à l'étude.

Sur la base des essais encourageants énumérés ci-dessus et dans le **tableau 1**, une approche de traitement personnalisée est recommandée, en tenant compte des caractéristiques de la maladie, des comorbidités du patient, de sa condition physique, de ses préférences, ainsi que du coût, de l'utilisation des ressources de santé et de l'accès aux médicaments pour orienter les décisions de traitement. Étant donné la rareté relative du SR, la plupart des études ne sont pas randomisées, ont des critères d'inclusion divers et évaluent différentes lignes de traitement, ce qui rend difficiles les comparaisons entre les essais. Bien que des essais contrôlés randomisés soient en cours pour comparer différentes stratégies de traitement de première ligne, leurs résultats ne seront pas disponibles avant plusieurs années. En tenant compte de ces mises en garde et en nous concentrant sur le paysage thérapeutique

au Canada, nous proposons un algorithme de traitement stratifié en fonction des risques, illustré à la **figure 1**. Cette approche intègre les données disponibles et émergentes, y compris certains traitements non indiqués ou non financés, pour pallier les limites des options thérapeutiques actuelles.

Perspectives futures

Le besoin important et non satisfait dans le SR a conduit à des efforts considérables pour améliorer le traitement au cours de la dernière décennie. Les progrès dans la compréhension de la biologie du SR ont fourni une justification solide pour intégrer de nouveaux agents dans le paysage thérapeutique. L'intégration de ces agents dans des schémas thérapeutiques de haute intensité a par contre entraîné une toxicité accrue. Il est important de reconnaître que les patients atteints de SR, à l'ère des nouveaux traitements pour la LLC/SLL, sont souvent plus âgés et ont un état fonctionnel plus faible, ce qui limite leur capacité à tolérer un traitement plus intensif¹⁴. Par conséquent, les essais cliniques doivent affiner les critères d'inclusion des patients et l'intensification thérapeutique doit être soigneusement évaluée afin d'équilibrer l'efficacité et la tolérance.

Au-delà de l'approche thérapeutique, plusieurs domaines clés méritent d'être explorés plus avant, notamment l'identification précoce des patients à risque de SR et les stratégies préventives potentielles pour supprimer le clone responsable avant que la transformation clinique ne se produise. Comme nous en avons discuté, une population sous-clonale à l'origine du SR peut être identifiée des décennies avant la véritable transformation. L'identification des patients à haut risque pourrait permettre une surveillance plus étroite des signes précoces du SR et ouvrir la voie à des interventions ciblant la LLC visant à réduire le risque de transformation.

Enfin, l'accès aux médicaments reste un défi dans le système de santé canadien. Bien que les nouveaux traitements donnent des résultats encourageants, la plupart sont basés sur des études à un seul groupe, avec un manque de données randomisées solides. De plus, les patients atteints du SR sont souvent - peut-être à juste titre - exclus des grands essais cliniques sur les lymphomes agressifs à cellules B, ce qui rend difficile l'accès aux nouveaux traitements. Vu l'impact dévastateur du SR sur la durée de vie des patients atteints de LLC, les cliniciens canadiens

doivent plaider en faveur d'un meilleur accès à ces traitements. Il est essentiel de souligner auprès des autorités réglementaires que les maladies rares comme le SR sont souvent négligées dans les plans d'essais thérapeutiques classiques, alors que des arguments cliniques solides peuvent justifier l'utilisation de certains traitements en l'absence de preuves randomisées à grande échelle. Nous devons également collaborer à la conception d'essais cliniques pertinents pour le traitement du SR au Canada afin d'améliorer l'accès de nos patients à de nouveaux traitements.

Conclusion

Malgré les défis que présente le SR, les progrès réalisés dans la compréhension de sa biologie et le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques permettent d'importantes avancées dans ce domaine. Les thérapies ciblées émergentes, l'amélioration de la stratification des risques et les essais cliniques en cours permettent d'affiner les paradigmes de traitement et d'élargir les options pour les patients. Grâce à des efforts de recherche soutenus, à des initiatives d'essais cliniques collaboratifs et à des stratégies thérapeutiques innovantes, l'avenir de la prise en charge du SR évolue vers des traitements plus personnalisés et plus efficaces, offrant de plus grandes promesses d'amélioration des résultats pour les patients.

Autrice correspondante

Alina S. Gerrie, M.D., M.S.P., FRCPC

Courriel : agerrie@bccancer.bc.ca

Divulgations des liens financiers

J. -N. C. : Honoraires de BeiGene.

A. S. G. : Soutien à l'institution pour la recherche : Janssen, Roche, AstraZeneca, AbbVie, Lilly Canada et BeiGene. **Honoraires :** AstraZeneca, AbbVie, Lilly Canada et BeiGene.

Références

1. Muthiah C, Narra R, Atallah E, Juan W, Szabo A, Guru Murthy GS. Evaluating population-level outcomes in Chronic Lymphocytic leukemia in the era of novel therapies using the SEER registry. *Leukemia Research*. 2024;140:107496.
2. Al-Sawaf O, Robrecht S, Bahlo J, Fink AM, Cramer P, v Tresckow J, et al. Richter transformation in chronic lymphocytic leukemia (CLL)—a pooled analysis

- of German CLL Study Group (GCLLSG) front line treatment trials. *Leukemia*. 2021;35(1):169-76.
3. Walker SK, Harrop S, Di Ciaccio P, Lewis KL, Boles R, Tedjaseputra A, et al. Real World Data on the Outcomes of Richter's Transformation of Chronic Lymphocytic Leukemia and Small Lymphocytic Lymphoma in the Australian Population: An Australasian Lymphoma Alliance Study. *Blood*. 2021;138:1455.
4. Lortholary P, Boiron M, Ripault P, Levy JP, Manus A, Bernard J. [CHRONIC LYMPHOID LEUKEMIA SECONDARILY ASSOCIATED WITH A MALIGNANT RETICULOPATHY: RICHTER'S SYNDROME]. *Nouv Rev Fr Hematol*. 1964;4:621-44.
5. Ahn IE, Farooqui MZH, Tian X, Valdez J, Sun C, Soto S, et al. Depth and durability of response to ibrutinib in CLL: 5-year follow-up of a phase 2 study. *Blood*. 2018;131(21):2357-66.
6. Byrd JC, Hillmen P, Ghia P, Kater AP, Chanan-Khan A, Furman RR, et al. Acalabrutinib Versus Ibrutinib in Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia: Results of the First Randomized Phase III Trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2021;39(31):3441-52.
7. Hampel PJ, Rabe KG, Wang Y, Hwang SR, Kenderian SS, Muchtar E, et al. Incidence of Richter transformation of chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma in the targeted therapy era. *Leukemia*. 2025;39(2):503-7.
8. Ryan CE, Davids MS. Practical Management of Richter Transformation in 2023 and Beyond. *American Society of Clinical Oncology Educational Book*. 2023(43):e390804.
9. Michallet A-S, Sesques P, Rabe KG, Itti E, Tordot J, Tychyj-Pinel C, et al. An 18F-FDG-PET maximum standardized uptake value > 10 represents a novel valid marker for discerning Richter's Syndrome. *Leukemia & Lymphoma*. 2016;57(6):1474-7.
10. Mato AR, Wierda WG, Davids MS, Cheson BD, Coutre SE, Choi M, et al. Utility of positron emission tomography-computed tomography in patients with chronic lymphocytic leukemia following B-cell receptor pathway inhibitor therapy. *Haematologica*. 2019;104(11):2258-64.
11. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, Attygalle AD, Araujo IBdO, Berti E, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia*. 2022;36(7):1720-48.
12. Zhu K, Jamroz A, Huang S, Villa D, Freeman CL, Scott DW, et al. Outcomes of Hodgkin variant Richter transformation in chronic lymphocytic leukaemia and small lymphocytic lymphoma in British Columbia. *Br J Haematol*. 2022;198(4):684-92.
13. Barnea Slonim L, Ma S, Behdad A, Chen Q. Pseudo-Richter transformation of chronic lymphocytic leukaemia/small lymphocytic lymphoma following ibrutinib interruption: a diagnostic pitfall. *Br J Haematol*. 2020;191(1):e22-e5.
14. Champagne J-N, Huang S, Ramadan R, Venner CP, Ramadan K, Sehn LH, et al. Richter Transformation (RT) in Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) and Small Lymphocytic Lymphoma (SLL): A Comparison of Two Eras. *Blood*. 2024;144(Supplement 1):5095-.
15. Parry EM, ten Hacken E, Wu CJ. Richter syndrome: novel insights into the biology of transformation. *Blood*. 2023;142(1):11-22.
16. Nadeu F, Royo R, Massoni-Badosa R, Playa-Albinyana H, Garcia-Torre B, Duran-Ferrer M, et al. Detection of early seeding of Richter transformation in chronic lymphocytic leukemia. *Nature medicine*. 2022;28(8):1662-71.
17. He R, Ding W, Viswanatha DS, Chen D, Shi M, Van Dyke D, et al. PD-1 Expression in Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma (CLL/SLL) and Large B-cell Richter Transformation (DLBCL-RT): A Characteristic Feature of DLBCL-RT and Potential Surrogate Marker for Clonal Relatedness. *The American Journal of Surgical Pathology*. 2018;42(7):843-54.
18. Behdad A, Griffin B, Chen Y-H, Ma S, Kelemen K, Lu X, et al. PD-1 is highly expressed by neoplastic B-cells in Richter transformation. *British Journal of Haematology*. 2019;185(2):370-3.
19. Tsimberidou A-M, O'Brien S, Khouri I, Giles FJ, Kantarjian HM, Champlin R, et al. Clinical Outcomes and Prognostic Factors in Patients With Richter's Syndrome Treated With Chemotherapy or Chemoimmunotherapy With or Without Stem-Cell Transplantation. *Journal of Clinical Oncology*. 2006;24(15):2343-51.
20. Kittai AS, Huang Y, Miller S, Allan JN, Bhat SA, Bond DA, et al. Outcomes of Patients with Richter Transformation without Prior Chemoimmunotherapy for CLL/SLL: An International Multicenter Retrospective Study. *Blood*. 2023;142(Supplement 1):497-.
21. Rossi D, Spina V, Deambrogi C, Rasi S, Laurenti L, Stamatoopoulos K, et al. The genetics of Richter syndrome reveals disease heterogeneity and predicts survival after transformation. *Blood*. 2011;117(12):3391-401.
22. Mao Z, Quintanilla-Martinez L, Raffeld M, Richter M, Krugmann J, Burek C, et al. IgVH Mutational Status and Clonality Analysis of Richter's Transformation: Diffuse Large B-cell Lymphoma and Hodgkin Lymphoma in Association With B-cell Chronic Lymphocytic Leukemia (B-CLL) Represent 2 Different Pathways of Disease Evolution. *The American Journal of Surgical Pathology*. 2007;31(10):1605-14.
23. Negara I, Tomuleasa C, Buruiana S, Efremov DG. Molecular Subtypes and the Role of TP53 in Diffuse Large B-Cell Lymphoma and Richter Syndrome. *Cancers*. 2024;16(12):2170.
24. Langerbeins P, Busch R, Anheier N, Dürig J, Bergmann M, Goebeler M-E, et al. Poor efficacy and tolerability of R-CHOP in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia and Richter transformation. *American Journal of Hematology*. 2014;89(12):E239-E43.
25. Guièze R, Eikema DJ, Koster L, Schetelig J, Sengeloiev H, Passweg J, et al. Allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation for patients with Richter transformation: a retrospective study on behalf of the Chronic Malignancies Working Party of the EBMT. *Bone Marrow Transplant*. 2024;59(7):950-6.
26. Puckrin R, Owen C, Fontaine A, Peters A, Stewart D, Shafey M. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for Richter transformation of chronic lymphocytic leukemia: an intention-to-transplant analysis. *Bone Marrow Transplantation*. 2023;58(7):817-9.

27. Eyre TA, Schuh A, Wierda WG, Brown JR, Ghia P, Pagel JM, et al. Acalabrutinib monotherapy for treatment of chronic lymphocytic leukaemia (ACE-CL-001): analysis of the Richter transformation cohort of an open-label, single-arm, phase 1-2 study. *Lancet Haematol*. 2021;8(12):e912-e21.
28. Appleby N, Eyre TA, Cabes M, Jackson A, Boucher R, Yates F, et al. The STELLAR trial protocol: a prospective multicentre trial for Richter's syndrome consisting of a randomised trial investigation CHOP-R with or without acalabrutinib for newly diagnosed RS and a single-arm platform study for evaluation of novel agents in relapsed disease. *BMC Cancer*. 2019;19(1):471.
29. Tam C, Munoz J, Cull G, Opat S, Allewelt H, Zhang X, et al. Zanubrutinib, Alone and in Combination With Tislelizumab, for the Treatment of Richter Transformation of Chronic Lymphocytic Leukemia. *Hemasphere*. 2023;7(4):e870.
30. Woyach J, Stephens DM, Flinn IW, Bhat SA, Savage RE, Chai F, et al. Final results of phase 1, dose escalation study evaluating ARQ 531 in patients with relapsed or refractory B-cell lymphoid malignancies. *Blood*. 2019;134:4298.
31. Wierda WG, Shah NN, Cheah CY, Lewis D, Hoffmann MS, Coombs CC, et al. Pirtobrutinib, a highly selective, non-covalent (reversible) BTK inhibitor in patients with B-cell malignancies: analysis of the Richter transformation subgroup from the multicentre, open-label, phase 1/2 BRUIN study. *Lancet Haematol*. 2024;11(9):e682-e92.
32. Davids MS, Rogers KA, Tyekucheva S, Wang Z, Pazienza S, Renner SK, et al. Venetoclax plus dose-adjusted R-EPOCH for Richter syndrome. *Blood*. 2022;139(5):686-9.
33. Davids MS, Rogers KA, Jain N, Tyekucheva S, Ren Y, Carey C, et al. Initial results of a multicenter phase 2 study of venetoclax in combination with R-CHOP (VR-CHOP) for patients with Richter Syndrome. *Hematol Oncol*. 2023;41(S2):466-8.
34. Hampel PJ, Swaminathan M, Rogers KA, Parry EM, Burger JA, Davids MS, et al. A multicenter study of venetoclax-based treatment for patients with Richter transformation of chronic lymphocytic leukemia. *Blood Adv*. 2024;8(10):2342-50.
35. Armand P, Murawski N, Molin D, Zain J, Eichhorst B, Gulbas Z, et al. Pembrolizumab in relapsed or refractory Richter syndrome. *Br j haematol*. 2020;190(2):e117-e20.
36. Al-Sawaf O, Ligtvoet R, Robrecht S, Stumpf J, Fink A-M, Tausch E, et al. Tislelizumab plus zanubrutinib for Richter transformation: the phase 2 RT1 trial. *Nat Med*. 2024;30(1):240-8.
37. Tedeschi A, Frustaci AM, Condoluci A, Coscia M, Chiarle R, Zinzani PL, et al. Atezolizumab, venetoclax, and obinutuzumab combination in Richter transformation diffuse large B-cell lymphoma (MOLTO): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2024;25(10):1298-309.
38. Thompson MC, Parrondo RD, Frustaci AM, Allan JN, Ghia P, Mocanu I, et al. Preliminary Efficacy and Safety of the Bruton Tyrosine Kinase Degradar BGB-16673 in Patients with Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma: Results from the Phase 1 CaDAnCe-101 Study. *Blood*. 2024;144(Supplement 1):885-.
39. Spurgeon SE, Mei M, Barr PM, Barrientos JC, de Vos S, Furman RR, et al. Waveline-001: Updated Results from a Phase 1 Dose Escalation and Cohort Expansion Study of Zilovetamab Vedotin (MK-2140) in Non-Hodgkin Lymphoma. *Blood*. 2022;140(Supplement 1):6640-1.
40. Kater AP, Ye JC, Sandoval-Sus J, Bellido M, Christensen JH, Mato AR, et al. Subcutaneous Epcoritamab in Patients with Richter's Syndrome: Early Results from Phase 1b/2 Trial (EPCORE CLL-1). *Blood*. 2022;140(Supplement 1):850-1.
41. Carlo-Stella C, Hutchings M, Offner F, Mulvihill E, Relf J, Byrne B, et al. Glofitamab monotherapy induces durable complete remissions and has a manageable safety profile in patients with Richter's transformation. *Hematol Oncol*. 2023;41(S2):63-5.
42. Cheah CY, Assouline S, Baker R, Bartlett NL, El-Sharkawi D, Giri P, et al. Mosunetuzumab Monotherapy Demonstrates Activity and a Manageable Safety Profile in Patients with Relapsed or Refractory Richter's Transformation. *Blood*. 2023;142(Supplement 1):614-.
43. Winter AM, Bharadwaj S, Herrera AF, Iragavarapu C, Mirza S, Palomba ML, et al. Real-world outcomes of lisocabtagene maraleucel (liso-cel) in patients (pt) with Richter transformation (RT) from the Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR). *J Clin Oncol*. 2024;42(16_suppl):7010-.
44. Kittai AS, Bond DA, William B, Saad A, Penza S, Efebera Y, et al. Clinical activity of axicabtagene ciloleucel in adult patients with Richter syndrome. *Blood Advances*. 2020;4(19):4648-52.
45. Todorovic Z, Todorovic D, Markovic V, Ladjevac N, Zdravkovic N, Djurdjevic P, et al. CAR T Cell Therapy for Chronic Lymphocytic Leukemia: Successes and Shortcomings. *Curr Oncol*. 2022;29(5):3647-57.
46. Kittai AS, Bond D, Huang Y, Bhat SA, Blyth E, Byrd JC, et al. Anti-CD19 Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy for Richter Transformation: An International, Multicenter, Retrospective Study. *J Clin Oncol*. 2024;42(17):2071-9.
47. Nadiminti KV, Ahn KW, Patel DJ, Lian Q, Pasquini MC, Hamadani M, et al. CD19-Directed CAR-T Therapy for Richter Transformation: A CIBMTR Analysis. *Transplantation and Cellular Therapy*. 2025;31(2):S207-S8.