

Doublent de la réponse histologique complète avec des nanoparticules de nouvelle génération (oxyde d'hafnium, NBTXR3) et la radiothérapie en phase III dans les sarcomes



Doubling complete histological response in sarcomas with radiation therapy using nanoparticles (Hafnium oxide, NBTXR3), a phase III trial

La principale limitation de la radiothérapie conformationnelle en photons est la dispersion spatiale du dépôt d'énergie dans les tissus sains avoisinants, qui limite la délivrance d'une dose d'énergie efficace lorsque les tumeurs sont proches de structures anatomiques radiosensibles. Le fractionnement (répétition des séances d'irradiation à des doses de l'ordre de 2 Gy sur plusieurs semaines) permet un effet différentiel permettant de relativement préserver les tissus sains mais le rapport bénéfique risque pourrait encore être optimisé dans les tumeurs radiorésistantes.

Les effets radiobiologiques des rayonnements ionisants augmentent avec le dépôt d'énergie dans les tissus de numéro atomique (Z) élevé [1,2]. L'utilisation de nanoparticules [3,4] comme le NBTXR3 fait de molécules d'oxyde d'hafnium [HfO₂] ouvre le champ des nanoparticules radio-amplificatrices pour optimiser le rapport bénéfice risque de la radiothérapie en augmentant l'efficacité anti-tumorale sans augmenter la toxicité dans les tissus sains à dose physique équivalente. Administré directement dans la tumeur par injection intra-tumorale, l'oxyde d'hafnium augmente, de façon spatialement très sélective dans l'environnement immédiat des nanoparticules, l'effet des rayonnements en épargnant les tissus sains. Les rayons photoniques interagissent avec l'hafnium de Z = 72 élevé qui joue le rôle de radio-amplificateur du dépôt d'énergie, induisant des dommages directs ou indirects de l'ADN via la production de bien plus de radicaux libres qu'avec une radiothérapie seule. Des études in vitro et in vivo ont montré une augmentation de la mort cellulaire.

L'essai Act.In.Sarc fait suite à un essai de phase 1 [4], qui a permis de déterminer la dose optimale de NBTXR3 à injecter avant la radiothérapie, pour les sarcomes des tissus mous localement avancés. Celle-ci correspond à l'injection d'un volume de 10 % du volume tumoral de base d'une suspension de NBTXR3 à la concentration fixe de 53,3 g/L. De plus, les propriétés physiques et le mécanisme d'action uniques du NBTXR3 ont montré un profil d'innocuité favorable par rapport à d'autres produits visant à potentialiser la radiothérapie [5,6]. Cette phase 1 démontrait que c'était techniquement réalisable avec une toxicité acceptable.

Act.In.Sarc est le premier essai international multicentrique randomisé de phase 2-3 montrant un bénéfice des nanoparticules associées à une radiothérapie. Ont été inclus des adultes (âgés de 18 ans et plus) présentant un sarcome des tissus mous localement avancé des extrémités ou de la paroi du tronc, de tout grade histologique et nécessitant une radiothérapie préopératoire.

Les patients devaient avoir un indice de performance entre 0 et 2 et une espérance de vie d'au moins 6 mois. Les patients ont été randomisés pour recevoir des nanoparticules de NBTXR3 injectées en intratumoral sous IRM en une seule administration dans la semaine précédant la réalisation de la radiothérapie externe préopératoire par faisceau photonique (50 Gy en 25 fractions) ou une radiothérapie seule. La randomisation a été stratifiée par sous-type histologique (liposarcome myxoïde, plus radiosensible, vs autres). Une intervention chirurgicale était réalisée dans les 4-6 semaines après la fin de la radiothérapie. Le critère d'évaluation principal était la proportion de patients ayant une réponse complète pathologique, définie comme la présence de moins de 5 % de cellules viables malignes résiduelles, évaluée par un comité central de revue de pathologie, constitué de quatre experts en anatomopathologie des sarcomes, selon les recommandations de l'EORTC [7], dont ils étaient auteurs.

Des analyses de sécurité ont été effectuées chez tous les patients ayant reçu au moins une injection de NBTXR3. Un suivi clinico-biologique et par imagerie TDM réguliers a été réalisé durant une période de deux ans après l'inclusion.

L'analyse, en intention de traiter, a concerné 176 patients (sur 180 inclus entre mars 2015 et novembre 2017) pour le critère d'évaluation principal (87 dans le groupe NBTXR3 et 89 dans le groupe radiothérapie seule). Une réponse pathologique complète a été notée chez 14 (16 %) des 87 patients du groupe NBTXR3 et chez 7 (8 %) des 89 patients du groupe radiothérapie seule ($p = 0,04$).

Dans les deux groupes de traitement, l'événement indésirable de grade 3-4 le plus souvent survenu en cours de traitement était une complication de plaie postopératoire (8 [9 %] sur 89 patients dans le groupe NBTXR3 et 8 [9 %] sur 90 dans le groupe traité par radiothérapie seule). Les effets indésirables de grade 3-4 les plus courants liés à l'administration de NBTXR3 ont été une douleur au site d'injection (4 [4 %] sur 89) et une hypotension (4 [4 %]), et l'effet indésirable de grade 3-4 le plus couramment associé à la radiothérapie était une toxicité cutanée (cinq [6 %] sur 89 dans le groupe NBTXR3 et 4 [4 %] sur 90 dans le groupe traité par radiothérapie seule). L'hypotension (6 [7 %] des 89 patients) a été l'événement indésirable de grade 3-4 le plus souvent associé au traitement chez NBTXR3. Au total, des effets indésirables sévères aigus réversibles ont été observés chez 35 (39 %) des 89 patients du groupe NBTXR3 et chez 27 (30 %) des 90 patients du groupe radiothérapie seule. Aucun décès lié au traitement n'est survenu.

Cet essai de phase 2-3 montre le mode d'action des nanoparticules de NBTXR3 dans le sarcome des tissus mous localement avancé avant une radiothérapie et suggère un rôle de la radiothérapie dans cette indication avec une proportion de patients ayant une réponse complète dans le groupe témoin qui est similaire à celle rapportée précédemment dans d'autres études pour le sarcome des tissus mous [8-10].

Pour les critères d'évaluations secondaires, cette étude met en évidence une différence statistiquement significative ($p = 0,014$), avec un nombre moyen de nécrose intra tumorale de 28,8 contre 19,2 pour le groupe radiothérapie seule. En sachant qu'une récente méta-analyse de 21 études avec 1663 de patients présentant un sarcome des tissus mous localement avancé a montré qu'un faible taux de nécrose tumorale, après un traitement néoadjuvant, est associée à un risque accru de récurrence et à une survie globale inférieure à celle des patients présentant une nécrose tumorale majeure [11].

Cette étude montre aussi une différence significative ($p = 0,042$) de taux de résection R0 avec une proportion plus élevée de patients traités avec NBTXR3 qui ont une résection avec R0 que ceux traités par radiothérapie seule (77 % versus 74 %). De nombreuses études démontrent que la résection chirurgicale avec marges saines (R0) est un facteur pronostique de contrôle local dans le sarcome des membres [12]. De plus, les marges chirurgicales positives R1 ou R2 présentent un risque accru de récurrence, et entrent en compte de la décision d'une exérèse chirurgicale large avec un retentissement probable sur la fonction ou la préservation du membre [13,14]. Les résultats de contrôle local, survie sans maladie et survie globale sont attendus.

Cette étude ouvre un vaste champ potentiel d'applications cliniques pour divers types de tumeurs solides, y compris les métastases. Il offre, en outre, la possibilité d'étendre l'utilisation de la radiothérapie, souvent limitée en raison de l'impossibilité d'augmenter la dose ou de la proximité d'organes sensibles, aux tumeurs accessibles pour des injections intratumorales. Le

NBTXR3, par l'augmentation de dommages cellulaires locaux, pourrait induire une réponse immunitaire anti-tumorale accrue [14]. Au vu des résultats, ces nanoparticules sont en cours d'évaluation dans des essais de phase I ou II pour de nombreuses autres localisations tumorales, telles que les tumeurs prostatiques (NCT02805894), les tumeurs primitives ou secondaires hépatiques (NCT02721056) ou les tumeurs ORL au stade localement avancé (NCT01946867) ou métastatique avec radiothérapie stéréotaxique et immunothérapie (NCT03589339).

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

Références

- [1] Calugaru V, Magne N, Herault J, Bonvalot S, Le Tourneau C, Thariat J. Nanoparticles and radiation therapy. *Bull Cancer* 2015;102(1):83-91.
- [2] Hafsı M, Preveral S, Hoog C, Herault J, Perrier GA, Lefevre CT, et al. RGD-functionalized magnetosomes are efficient tumor radioenhancers for X-rays and protons. *Nanomedicine* 2019;102084.
- [3] Bonvalot S, Rutkowski PL, Thariat J, Carrere S, Ducassou A, Sunyach MP, et al. NBTXR3, a first-in-class radioenhancer hafnium oxide nanoparticle, plus radiotherapy versus radiotherapy alone in patients with locally advanced soft-tissue sarcoma (Act.In.Sarc): a multicentre, phase 2-3, randomised, controlled trial. *Lancet Oncol* 2019;20(8):1148-59.
- [4] Bonvalot S, Le Pechoux C, De Baere T, Kantor G, Buy X, Stoeckle E, et al. First-in-Human Study Testing a New Radioenhancer Using Nanoparticles (NBTXR3) Activated by Radiation Therapy in Patients with Locally Advanced Soft Tissue Sarcomas. *Clin Cancer Res* 2017;23(4):908-17.
- [5] Bristow RG, Alexander B, Baumann M, Bratman SV, Brown JM, Camphausen K, et al. Combining precision radiotherapy with molecular targeting and immunomodulatory agents: a guideline by the American Society for Radiation Oncology. *Lancet Oncol* 2018;19(5):e240-51.
- [6] Kraybill WG, Harris J, Spiro IJ, Ettinger DS, DeLaney TF, Blum RH, et al. Long-term results of a phase 2 study of neoadjuvant chemotherapy and radiotherapy in the management of high-risk, high-grade, soft tissue sarcomas of the extremities and body wall: Radiation Therapy Oncology Group Trial 9514. *Cancer* 2010;116(19):4613-21.
- [7] Wardelmann E, Haas RL, Bovee JV, Terrier P, Lazar A, Messiou C, et al. Evaluation of response after neoadjuvant treatment in soft tissue sarcomas; the European Organization for Research and Treatment of Cancer-Soft Tissue and Bone Sarcoma Group (EORTC-STBSG) recommendations for pathological examination and reporting. *Eur J Cancer* 2016;53:84-95.
- [8] Canter RJ, Martinez SR, Tamurian RM, Wilton M, Li CS, Ryu J, et al. Radiographic and histologic response to neoadjuvant radiotherapy in patients with soft tissue sarcoma. *Ann Surg Oncol* 2010;17(10):2578-84.
- [9] Mullen JT, Hornicek FJ, Harmon DC, Raskin KA, Chen YL, Szymonifka J, et al. Prognostic significance of treatment-induced pathologic necrosis in extremity and truncal soft tissue sarcoma after neoadjuvant chemoradiotherapy. *Cancer* 2014;120(23):3676-82.
- [10] Shah D, Borys D, Martinez SR, Li CS, Tamurian RM, Bold RJ, et al. Complete pathologic response to neoadjuvant radiotherapy is predictive of oncological outcome in patients with soft tissue sarcoma. *Anticancer Res* 2012;32(9):3911-5.
- [11] Salah S, Lewin J, Amir E, Abdul Razak A. Tumor necrosis and clinical outcomes following neoadjuvant therapy in soft tissue sarcoma: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev* 2018;69:1-10.

N. Khalladi, J. Thariat

- [12] Bonvalot S, Levy A, Terrier P, Tzanis D, Bellefqih S, Le Cesne A, et al. Primary extremity soft tissue sarcomas: does local control impact survival? *Ann Surg Oncol* 2017;24(1):194-201.
- [13] Casali PG, Abecassis N, Aro HT, Bauer S, Biagini R, Bielack S, et al. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2018;29(Suppl 4):iv51-67.
- [14] Marill J, Naeemunnisa M, Darmon A, Zhang P, Paris P. Activation of the cGAS-STING pathway by NBTXR3 nanoparticles exposed to radiotherapy. *Clin Res* 2018;4571.

Nazim Khalladi¹, Juliette Thariat^{1,2}¹Centre François-Baclesse/ARCHADE, Department of Radiation, Oncology, 3, avenue Général-Harris, 14000 Caen, France²Normandie université, UNICAEN, ENSICAEN, CNRS/IN2P3, LPC Caen, 14000 Caen, France

Correspondance : Juliette Thariat, Centre François-Baclesse/ARCHADE, Department of Radiation, Oncology, 3, avenue Général-Harris, 14000 Caen, France
jthariat@gmail.com

Reçu le 6 septembre 2019

Accepté le 2 octobre 2019

Disponible sur internet le :

20 novembre 2019

<https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2019.10.002>

© 2019 Société Française du Cancer. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.