

L'immunohistochimie PD-L1 dans les cancers pulmonaires non à petites cellules, perspectives d'avenir

Kevin Washetine^{1,2,3}, Paul Hofman^{1,2,3,*}

1 Laboratoire de pathologie clinique et expérimentale, Hôpital Pasteur BP 69, 30 avenue de la voie romaine, 06001 Nice cedex 01, Centre Hospitalo-Universitaire de Nice, Université de Nice Sophia Antipolis, France.

2 Biobanque hospitalière (BB-0033-00025), Hôpital Pasteur, Nice, France.

3 FHU OncoAge, Hôpital Pasteur, Université Nice Côte d'Azur, Nice, France.

*Auteur correspondant: hofman.p@chu-nice.fr (P. Hofman).

RÉSUMÉ

L'immunohistochimie (IHC) PD-L1 est le seul biomarqueur prédictif proposé en oncologie thoracique dans le cadre de l'immunothérapie PD-L1/PD1. Dans ce contexte, les études publiées relatives à ce biomarqueur sont nombreuses, mais elles soulèvent des interrogations sur la nature de l'anticorps à utiliser et dans quelle(s) condition(s); le seuil de positivité à appliquer; le message et les informations à établir avec l'oncologue thoracique; l'intégration de cette activité dans le fonctionnement quotidien d'un laboratoire d'anatomo-cytopathologie. L'IHC PD-L1 a un objectif «théranostic», ce qui implique de rendre un examen fiable, devant éviter impérativement, compte tenu des conséquences thérapeutiques, un résultat faussement positif ou faussement négatif. Ainsi, l'IHC PD-L1 est un test diagnostique «compagnon» ou «complémentaire» selon le clone utilisé, la molécule administrée au patient et l'indication thérapeutique. L'interprétation de l'IHC PD-L1 demande une expertise et une formation spécifique des pathologistes. Des recommandations internationales ou nationales devraient rapidement permettre d'avoir une meilleure visibilité sur les bonnes pratiques d'utilisation des différents anticorps anti-PD-L1. Cette revue fait le point sur l'utilisation des différents anticorps PD-L1 en IHC dans le cadre des cancers pulmonaires non à petites cellules (CPNPC) en phase métastatique et discute leur utilisation comme test diagnostique compagnon ou complémentaire. Puis sont abordées les limites de l'IHC PD-L1, ainsi que les perspectives à venir afin d'améliorer le potentiel prédictif de ce biomarqueur dans le cadre de l'immunothérapie des CPNPC.

ABSTRACT

PD-L1 immunohistochemistry in non-small cell lung carcinoma, future prospects

PD-L1 detection by immunohistochemistry (IHC) is the only predictive biomarker available to date for PD-L1/PD1 immunotherapy in thoracic oncology. While many studies have been published in the domain of this biomarker, they raise a number of questions mainly concerning the type of antibody for use and its condition of utilization, the threshold to be used; the message and information to communicate to the thoracic oncologist and; the adoption of this methodology as part of the daily practice of a pathology laboratory. IHC for PD-L1 can be considered as a theranostic test, which implies providing an extremely reliable result that, taken the therapeutic consequences, avoids any false positive and negative results. PD-L1 IHC can be a companion or complementary diagnostic test depending on the clone employed, the molecular therapy prescribed and the indication of use. In this context, assessment of PD-L1 IHC requires considerable expertise and specific training of pathologists, the role of which is crucial in orienting towards the best therapy. International and national recommendations have to rapidly give a better visibility for effective use of different anti-PD-L1 antibodies. This review provides an update on the use of the different PD-L1 antibodies for IHC in the context of metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) and discusses their use as companion or complementary diagnostic tests. The limits of PD-L1 IHC as a predictive test, the precautions to be adopted to set up a quality test as well as some perspectives will then be considered.

MOTS CLÉS

- cancer du poumon non à petites cellules
- immunohistochimie
- PD-L1
- test diagnostique compagnon
- test diagnostique complémentaire

KEY WORDS

- complementary diagnostic test
- companion diagnostic test
- immunohistochemistry
- non-small cell lung carcinoma
- PD-L1

► Introduction

L'immunohistochimie (IHC) anti-PD-L1 fait l'objet de nombreuses publications en particulier dans le cadre de son intérêt prédictif à une réponse à l'immunothérapie PD1/PD-L1 chez les patients atteints d'un cancer pulmonaire non à petites cellules (CPNPC) de stade avancé [1-6]. Ces publications soulignent les enjeux de ce biomarqueur dans la mise en place des traitements anti-PD1/PD-L1 de seconde ligne et surtout de première ligne [7-9]. Dans ce contexte, l'IHC PD-L1 est considérée comme un test théranostic, ce qui place les pathologistes au centre des décisions thérapeutiques. Cependant, ces derniers se trouvent face à un certain nombre d'écueils à résoudre dans leur pratique quotidienne [1,3,4,10-12]. Plusieurs clones PD-L1 ont été développés de façon concomitante à l'utilisation des molécules thérapeutiques anti-PD1/PD-L1 [3]. Ainsi, des anticorps anti-PD-L1 ont été commercialisés sous forme de kits (kits PharmDx) utilisables uniquement sur certains automates d'IHC [3]. L'emploi du kit PharmDx 22C3 (Agilent Technologies, Santa Clara, CA, USA) est un test diagnostic « compagnon » (CDX) d'une molécule thérapeutique anti-PD1, le pembrolizumab (Merck Sharp et Dohme, Kenilworth, NJ, USA) [3,13]. Ce test est prêt à l'emploi et aucune modification, même mineure, de la procédure établie par le fournisseur ne peut être réalisée au sein du laboratoire. À l'inverse, des anticorps PD-L1 n'ont pas été utilisés dans le cadre d'une analyse prédictive à l'efficacité d'une molécule thérapeutique anti-PD1/PD-L1. Pour ces anticorps, il est possible de les utiliser indifféremment sur les différents automates d'IHC et le laboratoire peut ainsi adapter le protocole d'IHC conseillé par le fournisseur (anticorps dit « LDT » ou « *Laboratory Developed Test* »). Se pose donc pour le pathologiste le choix de l'anticorps, sachant que leur coût est variable et que la plupart des laboratoires de pathologie ne sont équipés que d'un seul type d'automate d'IHC. Dans ce contexte, des analyses comparatives de validation des différents clones PD-L1 ont eu pour objectif d'étudier leur performance respective sur des mêmes séries de CPNPC [2,5,6]. Une des finalités de ces études est de pouvoir réaliser un test d'IHC PD-L1 validé quelle que soit la molécule thérapeutique PD1/PD-L1 qui sera administrée au patient. Au-delà de cette validation analytique liée à la spécificité et à la sensibilité des clones, l'IHC PD-L1 est considérée comme un examen délicat à interpréter par le pathologiste, notamment compte tenu de l'hétérogénéité des signaux, d'un

IHC PD-L1
est considérée
comme un test
théranostic, ce qui place
les pathologistes au
centre des décisions
thérapeutiques

marquage sur les cellules tumorales et sur les cellules immunitaires, et des différents seuils de positivité à prendre en compte selon les clones et les molécules thérapeutiques [3]. Ainsi, l'IHC PD-L1 nécessite une excellente expertise par les pathologistes, obtenue grâce à des formations professionnelles répétées. Il est cependant globalement admis que l'IHC PD-L1 n'est pas un biomarqueur prédictif parfait, compte tenu des discordances pouvant être observées entre son résultat et la réponse thérapeutique [10,14].

Cette revue analyse les différents clones PD-L1 disponibles et les différentes études d'IHC comparatives réalisées à ce jour, les pièges et les limites de l'IHC-PD-L1 et aborde les perspectives nouvelles d'optimisation de la prédiction de la réponse à l'immunothérapie utilisant de nouveaux tests biologiques.

► Les principaux anticorps anti-PD-L1 et les études comparatives de validation

Les différents clones PD-L1 et leur utilisation

On peut considérer différentes possibilités pour une mise en place de l'IHC PD-L1 dans un laboratoire de pathologie. L'utilisation des kits « prêts à l'emploi » ou des clones développés dans le cadre des tests diagnostiques compagnons ou complémentaires associés aux traitements anti-PD1/PD-L1 (kits PharmDx22C3 ou 28-8 d'Agilent Technologies ou clones SP263 ou SPI42 de Roche Ventana). Les avantages sont certainement que l'adaptation au sein du laboratoire est immédiate et que ces tests ont été validés cliniquement, ce qui est un gage de qualité et de reproductibilité. Ainsi l'accréditation de ces tests est grandement facilitée et les mises au point sont rapides. Un des inconvénients importants est que ces anticorps ne peuvent pas être utilisés sur toutes les plateformes d'IHC. Ainsi, les kits PharmDx ne sont utilisables que sur l'Autostainer Dako Link 48 et les anticorps SP ne peuvent fonctionner que sur les plateformes Ventana (Benchmark XT et Benchmark Ultra) [3]. Le deuxième inconvénient est un coût globalement élevé de ces anticorps comparativement aux autres solutions commerciales. Certains de ces anticorps sont disponibles sous une forme concentrée comme l'anticorps 22C3 (Agilent Technologies). Un des avantages est alors de pouvoir les utiliser sur toutes les plateformes d'IHC (Dako, Ventana ou Leica). Il est toutefois impératif de valider alors ces tests au

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/7645143>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/7645143>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)