

François P. Duhoux
Service d'oncologie médicale, Institut
Roi Albert II, Clin. univ. Saint-Luc,
UCLouvain, Bruxelles

SAN ANTONIO BREAST CANCER SYMPOSIUM 2025

Recherche translationnelle en oncologie mammaire

Les données translationnelles présentées lors du *San Antonio Breast Cancer Symposium* en 2025 illustrent les avancées majeures qui transforment la prise en charge du cancer du sein.

Cet article détaille l'intégration de l'intelligence artificielle (IA) comme outil pronostique de précision, l'avènement de l'ADN tumoral circulant (ADNtc) dans le suivi de la maladie résiduelle minimale, et l'importance des biomarqueurs immunologiques tels que les TILs. Nous explorons également les nouvelles frontières de l'hormonothérapie et la redéfinition de la gestion des risques chez les patientes porteuses de mutations génétiques. L'ensemble de ces données souligne le passage d'une médecine standardisée à une oncologie de précision personnalisée.



L'Intelligence Artificielle (IA): du diagnostic au pronostic à long terme

L'intelligence artificielle n'est plus une promesse futuriste, mais un outil de routine en devenir pour l'anatomopathologie de précision.

Dans une première étude, Roberto Salgado nous a montré l'apport de l'IA dans le domaine des cancers du sein lobulaires. Les lames de 800 patientes issues de l'étude TAILORx (parmi les 8.422 incluses dans l'analyse globale) ont été revues par 16 anatomo-pathologistes, avec une bonne concordance (statistique Kappa) de

0,837 (1). Pour les patientes avec un *Recurrence Score* (RS) d'Oncotype DX inférieur à 25, l'IA a permis d'identifier des sous-groupes à risque de récurrence tardive grâce à l'analyse du microenvironnement tumoral, une donnée que le score génomique seul ne capte pas totalement.

D'autres analyses effectuées sur les données des patientes incluses dans l'étude TAILORx ont aussi permis de mettre en lumière l'intérêt de modèles multimodaux. Ces modèles intègrent la segmentation d'images histologiques, des données génétiques moléculaires et des variables cliniques (taille de la tumeur, statut ménopausique, âge, grade). L'étude présentée lors du symposium a démontré qu'un modèle fusionné performe mieux que le *Recurrence Score* ou les critères cliniques isolés pour prédire le risque de récurrence à distance à 15 ans (2). Parallèlement, le test SET ER/PR (*Sensitivity to Endocrine Therapy*) confirme son utilité pour prédire le bénéfice d'une hormonothérapie prolongée (3).

ADN tumoral circulant (ADNtc): l'ère de la biopsie liquide

La détection de la maladie résiduelle moléculaire (MRD - *Molecular Residual Disease*) révolutionne notre capacité à anticiper les récurrences bien avant l'imagerie conventionnelle.

Dans l'étude PALLAS (4), l'utilisation du test Signatera (tracking de 64 variants tumoraux) a montré une corrélation frappante entre la présence d'ADNtc et le DRFI (*Distant Relapse Free Interval*). Les Hazard Ratios (HR) sont édifiants: 15,1 lors de la détection au début du traitement par palbociclib et 21,5 en fin de traitement.

Le cancer du sein triple négatif (CSTN), de par son agressivité, est le candidat idéal pour un suivi par ADNtc. Dans l'étude GeparDouze (5), 96% des patientes avaient de l'ADNtc détectable au baseline. En post-opératoire, la présence d'ADNtc est associée à un risque de récurrence à distance de 78%, contre seulement 5% pour les patientes ADNtc-négatives.

L'étude c-TRAK-TN (6) a introduit le test Guardant Reveal, basé sur les régions différenciellement méthylées (DMR - *Differentially Methylated Regions*). En analysant 20.000 régions (dont 3.000 spécifiques au sein), ce test s'avère plus précoce et sensible que la PCR digitale (ddPCR) traditionnelle (basée dans cette étude sur l'identification de seulement 1 ou 2 gènes mutés dans la tumeur) pour identifier les patientes à haut risque de rechute.

Immunologie et TILs

Les lymphocytes infiltrant la tumeur (TILs - *Tumor Infiltrating Lymphocytes*) s'imposent comme un biomarqueur incontournable, tant en pré- qu'en post-traitement.

L'étude APHINITY, menée dans le cancer du sein précoce HER2 positif (7) a comparé les méthodes de quantification des TILs (manuelle, digitale non-IA, et IA). Bien que la concordance soit médiocre sur des scores continus, elle devient excellente (>80%) lorsqu'on utilise un seuil au 75ème percentile. Les TILs se sont révélés être des marqueurs pronostiques et prédictifs robustes, quelle que soit la méthode de comptage utilisée.

L'analyse translationnelle de GeparDouze (8) a permis de diviser les CSTN en quatre catégories:

- BLIA (*Basal-Like Immune-Activated*): meilleure survie sans événement.

- BLIS (*Basal-Like Immune-Suppressed*): pronostic moins favorable.
- LAR (*Luminal Androgen Receptor*).
- MES (Mesenchymal).

Toujours dans le CTSN, dans la maladie résiduelle post-néoadjuvante, un taux de TILs supérieur à 50% est corrélé à une survie globale et une survie sans maladie à distance (DDFS) significativement meilleures (9). Un Ki67 inférieur à 15% dans ce même tissu résiduel est également un indicateur de bon pronostic.

Hormonothérapie: mécanismes et nouvelles cibles

L'interaction entre les inhibiteurs de CDK4/6 et l'hormonothérapie est désormais mieux comprise à l'échelle moléculaire, grâce entre autres à une analyse plus fine de la voie CDK4/6-Rb-Cycline D1. En effet, il est bien connu que l'inhibition de CDK4/6 active la protéine Rb. Une équipe australienne a pu démontrer que Rb se lie alors plus fortement à la chromatine sur des régions « enhancers ». Ce mécanisme stimule paradoxalement certains gènes de réponse à l'oestrogène et la Cycline D1 (10)! Cela explique pourquoi le contrôle strict du récepteur aux estrogènes (ER) est nécessaire pour éviter une résistance induite par cette boucle de rétroaction.

L'IA est un outil de routine en devenir pour l'anatomopathologie de précision.

La voie PI3K/AKT a aussi été explorée plus en détails dans plusieurs études présentées. L'étude CAPItello-291 (11) a exploré les mécanismes de résistance au capivasertib. L'analyse de l'ADNtc a révélé des altérations génétiques dans les voies cellulaires RAS-MAPK et mTOR au moment de la progression. Par ailleurs, des mutations du gène PIK3R1 (12), le 13ème gène le plus altéré dans le cancer, activent la signalisation PI3K et augmentent la sensibilité des cellules aux inhibiteurs de PI3K et d'AKT.

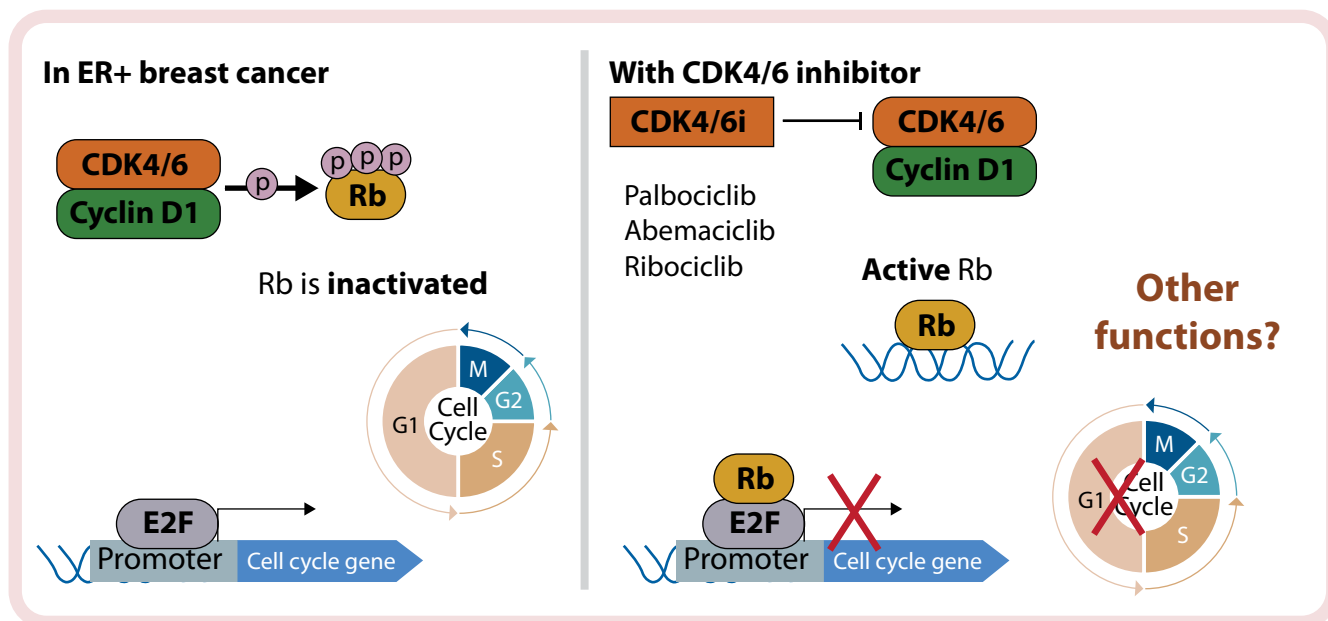


Figure 1:

CDK4/6 inhibition
activates Rb

Prévention et gestion du risque génétique

La prise en charge des patientes porteuses de mutations BRCA1/2 ou à haut risque personnel ou familial évolue vers plus de nuances.

Alors que l'annexectomie réalisée avant l'âge de la ménopause diminue le risque de mortalité de 64% chez les patientes porteuses de mutations sur les gènes BRCA1 ou BRCA2, elle augmente le risque de mortalité de 16 à 31% chez les femmes non porteuses de mutation. La question de l'utilisation d'un traitement hormonal substitutif (THS) après annexectomie chez les patientes porteuses de mutations est donc une question majeure. Une étude prospective avec appariement (13) a comparé 676 femmes ménopausées sous THS, porteuses de mutation, sans historique de cancer du sein ni mastectomie bilatérale à 676 femmes dont les caractéristiques étaient très similaires mais qui n'ont pas pris de THS. Cette étude a levé un tabou majeur: l'utilisation d'un traitement hormonal substitutif (THS) chez les femmes ménopausées porteuses de mutations n'augmente pas le risque de cancer du sein. Le *Hazard Ratio* est même de 0,48 pour l'utilisation d'un THS, suggérant un effet protecteur potentiel, particulièrement avec les oestrogènes seuls. Cela permet d'améliorer significativement la qualité de vie de ces patientes sans compromettre leur sécurité oncologique.

Enfin, les résultats de WISDOM 1.0 (14) comparent le dépistage annuel classique à un dépistage basé

sur le risque (âge, race, histoire familiale, densité mammaire, présence d'une mutation sur un gène de prédisposition au cancer du sein et risque polygénique). Les conclusions montrent:

1. Aucune augmentation des cancers de stade avancé dans le groupe dont le dépistage est adapté au risque.
2. Une réduction majeure des coûts pour la société, avec un dépistage plus poussé chez les femmes qui en ont le plus besoin et moins contraignant chez les femmes qui ont un risque plus faible.
3. Fait notable: 30% des patientes porteuses d'une mutation sur des gènes de prédisposition au cancer du sein n'avaient aucun antécédent familial, plaçant pour une analyse génétique plus large dans la population générale.

Conclusion

Le *San Antonio Breast Cancer Symposium 2025* marque un tournant pour les données moléculaires et l'intelligence artificielle, qui ne sont plus des outils de recherche isolés, mais des boussoles cliniques. Que ce soit par la précision de l'IA dans le cancer lobulaire, la surveillance ultra-sensible par ADNtc ou la déconstruction immunologique des CSTN, nous disposons désormais de moyens sans précédent pour personnaliser le traitement et le suivi de nos patientes. ✍️

- IA et histologie: l'intelligence artificielle surpasse les modèles cliniques traditionnels pour prédire la récurrence à 15 ans, particulièrement dans les carcinomes lobulaires.
- Biopsie liquide: la détection de l'ADNtc (MRD) après chirurgie ou en cours de traitement néoadjuvant est un marqueur de risque de récurrence extrêmement puissant (HR atteignant 21,5 dans certains essais).
- Immunologie: un taux de TILs élevé (>50%) dans les résidus tumoraux après chimiothérapie néoadjuvante est un indicateur pronostique majeur de survie globale.
- Sécurité du THS: le traitement hormonal substitutif après annexectomie ne semble pas augmenter le risque de cancer du sein chez les patientes porteuses de mutations germinales sur BRCA1 ou BRCA2.
- Dépistage: le passage d'un dépistage annuel systématique à un dépistage basé sur le risque personnalisé est une stratégie sûre et coût-efficace.

Take-home messages



Références

- Salgado R et al. Clinical outcomes of invasive lobular carcinoma (ILC) versus non-lobular breast cancer (NLC) assessed by expert pathologists, an artificial intelligence (AI) CDH1 classifier, and AI-derived tumor microenvironment (TME) biomarkers in TAILORx. SABCs 2025, RF3-01.
- Sparano JA et al. Multimodal artificial intelligence (AI) models integrating image, clinical, and molecular data for predicting early and late breast cancer recurrence in TAILORx. SABCs 2025, GS1-08.
- Mamounas EP et al. Evaluation of the Sensitivity to Endocrine Therapy (SET ER/PR) assay to predict benefit from extended endocrine therapy in the NRG/NSABP B-42 trial. SABCs 2025, GS3-05.
- Parsons HA et al. Tumor-informed circulating tumor DNA analysis to assess molecular residual disease for prognosis and prediction of benefit from palbociclib in the PALLAS trial. SABCs 2025, RF3-04.
- Balic M et al. Evaluation of a whole-exome sequencing tumor-informed circulating tumor DNA MRD assay in patients with early triple-negative breast cancer (TNBC) receiving neoadjuvant chemotherapy (NAC) with or without atezolizumab: A prospective sub study of the NSABP-B59/GBG-96-GeparDouze Trial. SABCs 2025, RF4-03.
- Cunningham N et al. Tissue-free circulating tumour DNA detection in patients with early triple negative breast cancer from the c-TRAK-TN trial. SABCs 2025, RF3-05.
- Salgado R et al. Prognostic and predictive associations of manual, digital and AI-derived tumor infiltrating lymphocytes-scoring: A retrospective analysis from the Phase III APHINITY trial. SABCs 2025, GS1-05.
- Denkert C et al. Gene Expression-based Subtyping of Early Triple-Negative Breast Cancer (TNBC) for Prediction of Response to Neoadjuvant Immune-chemotherapy in the NSABP B-59/GBG-96-GeparDouze Trial. SABCs 2025, RF3-02.
- Holtschmidt J et al. Prognostic Markers in Residual Tumors after neoadjuvant chemotherapy (NACT) for Early Triple-negative Breast Cancer (TNBC) – a Pooled Analysis from nine Neoadjuvant GBG/AGO-B Trials. SABCs 2025, RF2-01.
- Watt AC et al. Rb Functions as a Transcriptional Activator of ER Targets Following CDK4/6 Inhibition in Luminal Breast Cancer. SABCs 2025, GS3-06.
- Sudhan DR et al. Mechanisms of resistance to capivasertib in combination with CDK4/6 inhibitor (CDK4/6i) plus fulvestrant in patients with hormone receptor-positive/HER2-negative (HR+/HER2-) advanced breast cancer (ABC): exploratory analysis from the Phase Ib CAPitello-292 study. SABCs 2025, RF4-04.
- Fernando S et al. PIK3R1 (p85) alterations define a targetable subset of breast cancer with broad sensitivity to PI3K and AKT inhibitors. SABCs 2025, RF4-05.
- Kotsopoulos J et al. Menopausal Hormone Therapy and the Risk of Breast Cancer in Women with a Pathogenic Variant in BRCA1 or BRCA2. SABCs 2025, GS3-01.
- Essexman LJ et al. Risk-based breast cancer screening is safe, preferred by women and identifies highest risk individuals: Results from WISDOM 1.0. SABCs 2025, GS3-07.



ESPACE PHARMA

À compter du 1^{er} mai 2026, Nubeqa (darolutamide) sera remboursé en Belgique pour les patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique hormono-sensible, en association avec un traitement de privation androgénique (ADT). Cette décision s'appuie sur les résultats de l'étude de phase 3 ARANOTE.

Nubeqa est déjà remboursé pour le traitement des patients atteints:

- d'un cancer de la prostate non métastatique résistant à la castration et présentant un risque élevé de métastases;
- d'un cancer de la prostate métastatique hormono-sensible, en association avec le docétaxel et l'ADT.

Cette évolution pourrait contribuer à élargir l'accès à des options thérapeutiques efficaces pour les patients atteints d'un cancer de la prostate.