

François P. Duhoux,
Dienst medische oncologie, Koning
Albert II Instituut, Clin. univ. Saint-Luc,
UCLouvain, Brussel

SAN ANTONIO BREAST CANCER SYMPOSIUM 2025

Translationeel onderzoek in de borstoncologie

De translationele gegevens die tijdens het *San Antonio Breast Cancer Symposium* in 2025 werden gepresenteerd, illustreren de belangrijke vorderingen die de aanpak van borstkanker ingrijpend veranderen. Dit artikel beschrijft de integratie van artificiële intelligentie (AI) als prognostisch precisie-instrument, de opkomst van circulerend tumor-DNA (ctDNA) bij het monitoren van minimale residuele ziekte en het belang van immunologische biomarkers zoals TIL's. We verkennen ook de nieuwe grenzen van hormoontherapie en herdefiniëren het risicobeheer bij patiënten met genetische mutaties. Al deze gegevens benadrukken de overgang van een gestandaardiseerde geneeskunde naar een gepersonaliseerde precisie-oncologie.



Artificiële intelligentie (AI): van diagnose tot langetermijnprognose

Artificiële intelligentie is niet langer een futuristische belofte, maar een routine-instrument in wording voor precisie-pathologische anatomie.

In een eerste studie heeft Roberto Salgado ons de bijdrage van AI op het gebied van lobulaire borstkankers getoond. De biopsieën van 800 patiënten uit de TAILORx-studie (onder de

(Kappa-statistiek) van 0,837 (1). Voor de patiënten met een Oncotype DX *Recurrence Score* (RS) lager dan 25 maakte AI het mogelijk om subgroepen met een risico op laat recidief te identificeren dankzij de analyse van de micro-omgeving van de tumor, een gegeven dat de genomische score alleen niet volledig weergeeft.

Andere analyses van de gegevens van de patiënten die in de TAILORx-studie zijn opgenomen, hebben ook het belang van multimodale modellen belicht. Deze modellen integreren de segmentatie van histologische beelden, moleculaire genetische gegevens en klinische variabelen (tumorgrootte, menopauzale status, leeftijd, graad). De tijdens het symposium gepresenteerde studie toonde aan dat een gecombineerd model beter presteert dan de *Recurrence Score* of de afzonderlijke klinische criteria om het risico op recidief op afstand na 15 jaar te voorspellen (2). Parallel hiermee bevestigt de SET ER/PR-test (*Sensitivity to Endocrine Therapy*) zijn nut voor het voorspel-

8.422 die in de totale analyse waren opgenomen) werden door 16 pathologen-anatomen opnieuw beoordeeld, met een goede concordantie

len van het voordeel van verlengde hormoontherapie (3).

Circulerend tumor-DNA (ctDNA): het tijdperk van de vloeibare biopsie

De detectie van moleculaire residuele ziekte (MRD - *Molecular Residual Disease*) brengt een revolutie teweeg in ons vermogen om recidieven te voorspellen, lang voordat dit met conventionele beeldvorming mogelijk is.

In de PALLAS-studie (4) liet het gebruik van de Signatera-test (tracking van 64 tumorvarianten) een opvallende correlatie zien tussen de aanwezigheid van ctDNA en het DRFI (*Distant Relapse Free Interval*). De Hazard Ratio's (HR) zijn veelzeggend: 15,1 bij detectie aan het begin van de behandeling met palbociclib en 21,5 aan het einde van de behandeling.

Triple-negatieve borstkanker (TNBC) is vanwege zijn agressiviteit de ideale kandidaat voor monitoring via ctDNA. In de GeparDouze-studie (5) had 96% van de patiënten bij aanvang van de studie detecteerbaar ctDNA. Postoperatief wordt de aanwezigheid van ctDNA geassocieerd met een risico op recidief op afstand van 78%, tegenover slechts 5% voor ctDNA-negatieve patiënten.

De c-TRAK-TN-studie (6) introduceerde de *Guardant Reveal*-test, gebaseerd op differentieel gemethyleerde regio's (DMR - *Differentially Methylated Regions*). Door 20.000 regio's (waarvan 3.000 specifiek voor de borst) te analyseren, blijkt deze test vroeger en gevoeliger te zijn dan de traditionele digitale PCR (ddPCR) (die in deze studie gebaseerd is op de identificatie van slechts 1 of 2 gemuteerde genen in de tumor) om patiënten met een hoog risico op herval te identificeren.

Immunologie en TIL's

Tumor-infiltrerende lymfocyten (TIL's- *Tumor Infiltrating Lymphocytes*) werpen zich op als een essentiële biomarker, zowel vóór als na behandeling.

De APHINITY-studie, uitgevoerd bij vroegstadium HER2-positieve borstkanker (7), vergeleek de methoden voor het kwantificeren van TIL's (handmatig, digitaal zonder AI en met AI). Hoewel de concordantie bij continue scores matig is, wordt deze uitstekend (>80%) bij gebruik van een drempelwaarde op het 75e percentiel. TIL's zijn robuuste prognostische en voorspellende markers gebleken, ongeacht de gebruikte telmethode.

De translationele analyse van GeparDouze (8) heeft het mogelijk gemaakt om TNBC in vier categorieën in te delen:

- BLIA (*Basal-Like Immune Activated*): beste ziekte-vrije overleving.
- BLIS (*Basal-Like Immune Suppressed*): minder gunstige prognose.
- LAR (*Luminal Androgen Receptor*).
- MES (Mesenchymaal).

Nog steeds bij TNBC wordt bij post-neoadjuvante residuele ziekte een TIL-waarde van meer dan 50% in verband gebracht met een significant betere totale overleving en een significant betere overleving zonder ziekte op afstand (DDFS) (9). Een Ki67-waarde van minder dan 15% in ditzelfde residuele weefsel is eveneens een indicator voor een goede prognose.

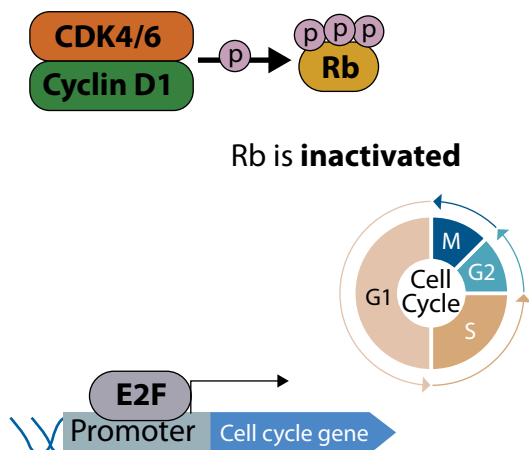
Hormoontherapie: mechanismen en nieuwe doelwitten

De interactie tussen CDK4/6-remmers en hormoontherapie wordt nu beter begrepen op moleculair niveau, onder meer dankzij een meer verfijnde analyse van de CDK4/6-Rb-Cycline D1-route. Het is immers algemeen bekend dat de remming van CDK4/6 het Rb-eiwit activeert. Een Australisch team kon aantonen dat Rb zich dan sterker aan het chromatine bindt op 'enhancer'-gebieden. Dit mechanisme stimuleert paradoxaal genoeg bepaalde genen die reageren op oestrogeen en cycline D1 (10)! Dit verklaart waarom een strikte controle van de oestrogeenreceptor (ER) noodzakelijk is om resistentie als gevolg van deze terugkoppelingslus te voorkomen.

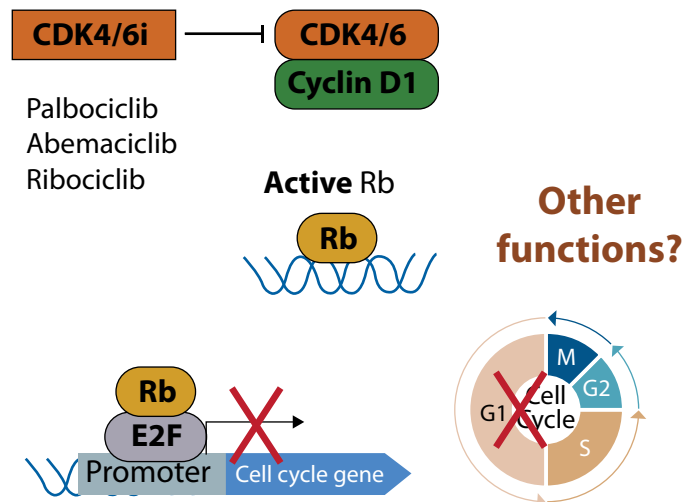
AI is een routine-instrument in wording voor precisie-pathologische anatomie.

De PI3K/AKT-route werd ook nader onderzocht in verschillende studies die werden gepresenteerd. De CAPItello-291-studie (11) onderzocht de resistentiemechanismen tegen capivasertib. De ctDNA-analyse bracht genetische wijzigingen aan het licht in de RAS-MAPK- en mTOR-celroutes op het moment van progressie. Bovendien activeren mutaties van het

In ER+ breast cancer



With CDK4/6 inhibitor



Figuur 1:

**CDK4/6 inhibition
activates Rb**

PIK3R1-gen (12), het 13e meest gewijzigde gen bij kanker, de PI3K-siginaaloverdracht en verhogen ze de gevoeligheid van cellen voor PI3K- en AKT-remmers.

Preventie en beheer van het genetisch risico

De aanpak van patiënten met BRCA1/2-mutaties of met een hoog persoonlijk of familiaal risico wordt steeds genuanceerder.

Hoewel een adnexectomie vóór de menopauze het sterfterisico met 64% verlaagt bij patiënten met mutaties in de BRCA1- of BRCA2-genen, verhoogt ze het sterfterisico met 16 tot 31% bij vrouwen zonder mutatie. De vraag of het gebruik van hormonale substitutietherapie (HST) na adnexectomie bij patiënten met mutaties moet worden toegepast, is dan ook van groot belang. In een prospectieve studie met matching (13) werden 676 menopauzale vrouwen die HST gebruikten, draagsters waren van een mutatie, geen voorgeschiedenis hadden van borstkanker of bilaterale mastectomie, vergeleken met 676 vrouwen met zeer vergelijkbare kenmerken die echter geen HST gebruikten. Deze studie heeft een belangrijk taboe doorbroken: het gebruik van hormonale substitutietherapie (HST) bij menopauzale vrouwen met mutaties verhoogt het risico op borstkanker niet. De *Hazard Ratio* is zelfs 0,48 voor het gebruik van HST, wat wijst op een mogelijk beschermend effect, vooral bij gebruik van alleen oestrogenen. Dit zorgt voor een aanzienlijke verbetering van de levenskwaliteit van deze patiënten zonder hun oncologische veiligheid in het gedrang te brengen.

Ten slotte vergelijken de resultaten van WISDOM 1.0 (14) de klassieke jaarlijkse screening met een risico-gebaseerde screening (leeftijd, ras, familiale geschiedenis, borstdensiteit, aanwezigheid van een mutatie in een gen dat vatbaarheid voor borstkanker veroorzaakt en polygeen risico). De conclusies tonen:

1. Geen toename van kankers in een gevorderd stadium in de groep met risicogebaseerde screening.
2. Een aanzienlijke kostenbesparing voor de samenleving, met een meer doorgedreven screening bij vrouwen die dit het meest nodig hebben en minder dwingende screening bij vrouwen met een lager risico.
3. Opmerkelijk feit: 30% van de patiënten met een mutatie in genen die vatbaarheid voor borstkanker veroorzaken, had geen familiale voorgeschiedenis, wat pleit voor een bredere genetische analyse in de algemene bevolking.

Conclusie

Het San Antonio Breast Cancer Symposium 2025 markeert een keerpunt voor moleculaire gegevens en artificiële intelligentie, die niet langer geïsoleerde onderzoeksinstrumenten zijn, maar klinische kompassen. Of het nu gaat om de precisie van AI bij lobulaire kanker, de ultragevoelige monitoring via ctDNA of de immunologische deconstructie van TNBC, we beschikken nu over ongekende middelen om de behandeling en opvolging van onze patiënten te personaliseren.

- AI en histologie: artificiële intelligentie overtreft de traditionele klinische modellen bij het voorspellen van recidief na 15 jaar, in het bijzonder bij lobulaire carcinomen.
- Vloeibare biopsie: de detectie van ctDNA (MRD) na een operatie of tijdens een neoadjuvante behandeling is een zeer sterke marker voor het risico op recidief (met een HR tot 21,5 in sommige studies).
- Immunologie: een hoog gehalte aan TIL's (>50%) in tumorresten na neoadjuvante chemotherapie is een belangrijke prognostische indicator voor de totale overleving.
- Veiligheid van HST: hormonale substitutietherapie na een adnexectomie lijkt het risico op borstkanker niet te verhogen bij patiënten met BRCA1- of BRCA2-kiembaanmutaties.
- Screening: de overgang van een systematische jaarlijkse screening naar een op het individuele risico gebaseerde screening is een veilige en kostenefficiënte strategie.

Take-home messages



Referenties

- 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.
- Esserman 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.



FARMA INFO

Vanaf 1 mei 2026 zal Nubeqa (darolutamide) worden terugbetaald in België voor patiënten met gemetastaseerde, hormoongevoelige prostaatkanker in combinatie met *androgen deprivation therapy* (ADT). Deze beslissing is gebaseerd op de resultaten van de fase 3 ARANOTE-studie.

Nubeqa is reeds terugbetaald voor de behandeling van patiënten met:

- niet-gemetastaseerde castratieresistente prostaatkanker met een hoog risico op metastases;
- gemetastaseerde hormoongevoelige prostaatkanker in combinatie met docetaxel en ADT.

Deze ontwikkeling kan bijdragen aan een bredere toegang tot effectieve behandelingsopties voor patiënten met prostaatkanker.