

## TRAITEMENT ADJUVANT HER2+

Les médecins du Centre des maladies du sein du CHU de Québec – Université Laval se sont réunis pour définir les options d’investigation et de traitement issues des standards éprouvés dans la littérature. Le document qui en découle est une aide guidant notre pratique. Cependant, le jugement est toujours de mise selon les conditions médicales particulières ou l’opinion du patient.

**La participation à un essai clinique est toujours favorisée lorsque la patiente y est éligible.**

### Tests diagnostiques

Une tumeur est considérée HER2 positive si [1,2]:

- **Immunohistochimie (IHC) pour la protéine HER2 à 3+**

ou

- **FISH positif:**
  - Nombre moyen de copies HER2  $\geq 6.0$  signaux/cellule (sonde unique)
  - Ratio HER2/CEP17  $\geq 2.0$  avec nombre moyen de copies HER2  $\geq 4.0$  signaux/cellule
- **Trois situations particulières :**
  - Ratio HER2/CEP17  $< 2.0$  avec nombre moyen de copies HER2  $\geq 6.0$  : La révision de 2018 suggère de faire une IHC. Si 3+, « HER2 positif », si 0-1 « HER2 négatif mais avec un commentaire », si 2+, refaire décompte avec un autre observateur est si reste idem, conclure « HER2 positif ».
  - Ratio HER2/CEP17  $\geq 2.0$  avec nombre moyen de copies HER2  $< 4.0$  : La révision de 2018 suggère de faire IHC, Si 3+, « HER2 positif », si 0-1, « HER2 négatif avec commentaire », si IHC 2+, refaire décompte ISH et si reste idem, « HER2 négatif avec commentaire »
  - Ratio HER2/CEP17  $< 2.0$  avec nombre moyen de copies HER2  $\geq 4.0$  mais  $< 6.0$  : La révision de 2018 suggère de faire IHC, Si

3+, « HER2 positif », si 0-1, « HER2 négatif », si 2+, refaire décompte avec un autre observateur est si reste idem classier comme « HER2 négatif avec commentaire »

Dans ces cas particuliers de « négatifs avec commentaire », on devrait discuter la possibilité de répéter le test sur un autre prélèvement (ganglion ou autre partie de la tumeur). Si le résultat demeure dans la même catégorie, ces cas devraient être discutés en comité des tumeurs car le support de la littérature est faible au sujet de bénéfice ou non d'une thérapie ciblée HER2.

## À qui doit-on donner un traitement anti-HER2?

Un traitement par trastuzumab est indiqué chez les patientes avec HER2 + et [3] :

- Ganglions positifs
- Ganglions négatifs avec un T > 1 cm
- Le traitement peut être considéré chez les patientes avec ganglions négatifs et avec un T1b et dans certains cas de T1a, surtout si les récepteurs hormonaux sont négatifs. De plus, les deux conditions suivantes doivent être remplies :
  - Les patientes doivent recevoir une chimiothérapie adjuvante (le trastuzumab seul n'est pas recommandé chez les patientes qui ne reçoivent pas de chimiothérapie adjuvante)
  - Les patientes doivent avoir une fraction d'éjection normale

Bien que le traitement anti-HER2 ne soit pas donné d'emblée à toutes les patientes avec des tumeurs de  $\leq 1$  cm, il semble qu'elles aient un risque plus élevé de récurrence que les patientes avec des tumeurs HER2-négatives (survie sans récurrence, 77% vs. 94%) [4]. Parmi les petites tumeurs HER2+, le risque de récurrence semble aussi plus important si en plus, les récepteurs hormonaux sont négatifs [5]. Ces situations (T1a et T1b) devraient être discutées en comité des tumeurs. Une étude de phase II réalisée chez les patientes avec tumeurs de moins de 3 cm (42% T1c et 49% des T1a-T1b) a démontré des taux de survie sans maladie à 7 ans de 93,3% avec un traitement de paclitaxel et de trastuzumab [6,7]. Également, dans une autre étude de phase II de docetaxel-cyclophosphamide et de trastuzumab, 95 patientes avaient une tumeur de moins de 1 cm et à 3 ans, la survie sans maladie (DFS) était de 100% [8].

## Types de chimiothérapie à favoriser chez patientes HER2+

Les guidelines de l'ASCO de 2020 suggèrent que le trastuzumab peut être administré avec n'importe quel régime de chimiothérapie adjuvante acceptable [9]. La

portion de trastuzumab ne doit pas être administrée de façon concomitante avec l'anthracycline en raison des risques accrus de cardiotoxicité. Cependant, il est préférable que le trastuzumab soit administré de façon concomitante à la taxane et non de façon séquentielle.

❖ **Régimes avec anthracyclines :**

- AC ×4-paclitaxel hebdo ×12 + trastuzumab (concomitant au paclitaxel)
- AC ×4-docetaxel ×4 + trastuzumab (concomitant au docetaxel)
- FEC-D + trastuzumab concomitant au docetaxel
- AC ×4 Dose-dense suivi de Paclitaxel et trastuzumab ~~Dose-dense~~ [10].

❖ **Régime sans anthracyclines :**

- TCH ×6 (docetaxel/carboplatin/trastuzumab)
- Paclitaxel hebdomadaire ×12 + trastuzumab concomitant (étudié dans les tumeurs T1N0 principalement)
- TC ×4 (docetaxel/cyclophosphamide) + trastuzumab concomitant

**Pour les patientes avec tumeurs à risque plus faible (par ex.: ganglion négatif) :**

Le régime paclitaxel hebdomadaire x 12 avec trastuzumab a été étudié en phase II, où 49,4% des tumeurs étaient T1a-T1b, 41,6% des T1c et 98,5% N0. À 7 ans, la survie sans maladie (DFS) est de 93,3% [6,7]. A noter que seulement 39 patientes sur 406 dans cette étude avaient des tumeurs entre 2 et 3 cm. C'est le régime que nous recommandons généralement pour les tumeurs  $\leq 2$  cm ( $\leq T1c$ ) N0 et il est raisonnable de le donner pour des tumeurs de 2-3 cm chez des patientes sélectionnées.

Le régime TC (docetaxel/cyclophosphamide) avec trastuzumab a été étudié en phase II, patients N0 ou N1 (incluait 95 patientes avec des tumeurs de moins de 1 cm N0 et 79,3% au total étaient N0) [8]. À 3 ans, la survie sans maladie (DFS) de 93,5% N+, 97,8% N- et 100% T1a-T1bN0. Peut-être utilisé dans certaines circonstances où on veut diminuer le risque de cardiotoxicité en particulier chez des tumeurs N0 qui ne rencontreraient pas les critères de l'étude avec Paclitaxel hebdo ×12 et trastuzumab ou que l'on juge à plus haut risque.

Chez les patientes ayant des ganglions négatifs, les régimes d'anthracyclines et de taxanes séquentielles ou TCarboH ont été étudiés dans les grands essais cliniques et peuvent aussi être considérés chez des patientes que l'on juge à risque plus élevé.

**Pour les patientes à plus haut risque (ex : ganglions positifs)**

On suggère un régime d'anthracycline et taxanes séquentielles ou TCarboH. Basé

sur les données d'une méta analyse qui ont démontré un meilleur taux de survie sans récurrence à 10 ans (86% vs. 82% mais il n'y a pas de différence de survie globale [10]), le régime AC DD suivi de taxane et trastuzumab peut être considéré chez les patientes jugées à risques et capables de tolérer le traitement. Sinon, un régime standard avec anthracycline suivi de taxane et trastuzumab demeure un très bon choix.

Il y a actuellement beaucoup de discussions sur l'utilisation de l'anthracycline. Une tendance à ne plus utiliser d'anthracycline afin de limiter les risques de cardiotoxicité est supportée par plusieurs experts mais les opinions demeurent partagées. Des données en néoadjuvant avec l'étude TRAIN2 ont montré des bénéfices potentiels à éviter l'anthracycline avec un taux inférieur de neutropénie fébriles (10 vs 1 %) et une moins grande baisse de la FE cardiaque (22% vs. 36%) avec un OS identique à 3 ans de suivi [11].

Donc, pour les patientes avec facteurs de risque cardiaque ou crainte de cardiotoxicité des régimes sans anthracycline sont à considérer.

Les patientes avec une fraction d'éjection limitée ou avec des facteurs de risque cardiaques pourraient être évaluées en cardiologie avant de débuter une thérapie à base de trastuzumab.

## **Pertuzumab**

L'essai clinique randomisé APHINITY a étudié l'ajout de pertuzumab au trastuzumab en adjuvant chez les patientes HER2+. Les résultats globaux ont montré une amélioration de 1,7% (HR 0,81 p = 0,045) de la survie sans récurrence invasive (IDFS) en faveur de la combinaison, au dépend d'une augmentation de la diarrhée (9,8% de grade  $\geq 3$  dans le groupe pertuzumab vs. 3,7% dans le groupe placebo). Les résultats de la 2<sup>ème</sup> analyse intermédiaire publiés en 2021 confirment l'absence de bénéfice chez la population ganglions négatif, la différence à 6 ans pour la survie sans récurrence invasive (IDFS) était de 0.1% (HR 1.02; 95%CI 0.69-1.53) et alors que chez les patientes ganglions positifs, la différence était de 4.5% (1.9-7.1) (HR 0.72 ; 95%CI 0.59-0.87) en faveur de la combinaison [12]. Un bénéfice de survie n'a cependant pas été montré à ce jour. L'ASCO, le NCCN et les lignes directrices de St-Galen suggèrent que le pertuzumab peut-être ajouté chez des patientes à haut risque de récurrence ganglions positifs.

Les patientes avec ganglions positifs (sans égard au statut des récepteurs hormonaux) qui n'ont pas reçu de traitement néoadjuvant peuvent être discutées en comité des tumeurs pour la possibilité d'ajout de pertuzumab pour une période d'un an concomitant au trastuzumab. Pour l'instant, l'INESSS ne l'a pas encore accepté.

À noter que le trastuzumab et le pertuzumab peuvent être donnés pendant la radiothérapie sans problème.

## **Biosimilaire de trastuzumab**

Le biosimilaire du trastuzumab CT-P6 (Herzuma ®) a été accepté en comparaison avec l'original par une étude de phase 3 démontrant une équivalence à moindre coût [13]. Son approbation par l'INNESS en fait un usage reconnu sauf dans l'association avec le pertuzumab en néoadjuvant.

### **Trastuzumab en sous-cutané**

- Il a été approuvé en 2013 par la FDA à dose de 600mg s/c q 3sem. Avec taux de pCR idem selon l'étude PrefHer [14]. L'étude HannaH confirme un pCR identique mais observe des taux sériques plus élevés ayant comme conséquences plus de neutropénies fébriles [15]. Cependant, des avantages de satisfaction des patients et de coût global sont constatés. L'INNESS accepte en adjuvant mais pas en métastatique. Le contexte COVID et moins de visites à l'hôpital sont à considérer. Le comité pharmacologique du CHU de Québec, a considéré son usage de remplacement en IV, en situation où les salles de traitements doivent être réduites en termes d'occupation et son usage doit être effectué en milieu hospitalier pour le moment.

## **Thérapie anti-Her2 prolongées**

L'étude ExteNET a étudié l'ajout du neratinib après 1 année de trastuzumab en adjuvant. Au suivi de 5 ans, la survie sans récurrence invasive (IDFS) était de 90,2% dans le groupe neratinib et 87,7% dans le groupe placebo (HR 0,73, p = 0,0083), au dépend d'une augmentation de la diarrhée (41% de grade 3-4 vs 2% dans le groupe placebo) [16,17]. Une différence était vue chez les patientes avec récepteurs hormonaux positifs mais pas chez les récepteurs hormonaux négatifs. Une mise à jour chez la population avec récepteurs hormonaux positifs et ayant débuté le neratinib moins d'un an après la fin du trastuzumab montre un bénéfice de IDFS de 5.1% à 5 ans (passant de 85.7% à 90.8% avec l'ajout du neratinib pour un an). Par contre, pas d'avantage de survie globale à ce jour démontré [18]. En utilisant la stratégie de dosage progressif combiné avec la prise de lopéramide au besoin comme dans l'étude CONTROL, on obtient un meilleur contrôle des effets secondaires (surtout la diarrhée) rendant le traitement plus tolérable [19]. L'ASCO, le NCCN et St-Galen suggèrent que le neratinib peut être utilisé chez les patientes à haut risque de récurrence avec ganglions positifs et récepteurs hormonaux positifs. Peut être discuté chez les patientes motivées, jugées à risque élevé de récurrence (par ex.: ganglions positifs) récepteurs hormonaux positifs selon la disponibilité du produit. Un programme de compassion est actuellement disponible au Québec ou sinon on peut faire une demande comme patient d'exception. Chaque cas devrait être discuté en clinique des tumeurs.

### **Durée du trastuzumab**

S'il n'y a pas de toxicité cardiaque, donner trastuzumab pour 1 an à partir du début du trastuzumab.

Plusieurs essais cliniques randomisés ont été faits pour évaluer si 6 mois de trastuzumab était non-inférieur à 12 mois [14,20,21]. Ces études se sont révélées négatives sauf pour PERSEPHONE où 6 mois de trastuzumab était non-inférieur à 12 mois avec 88.2% de survie sans maladie (DFS) dans le bras 6 mois et 88.3% de survie sans maladie (DFS) dans le bras 12 mois à 4 ans (HR 1.07 p = 0.01), la limite de non-infériorité ayant été placée à 3% de DFS à 4 ans [21]. Par contre, dans l'étude PHARE, qui est aussi une étude d'envergure, un seuil de non-infériorité à 2 % pour la DFS avait été prédéterminé et on n'a pas été en mesure de conclure à la non infériorité malgré un HR similaire. **Bien que nous continuions de favoriser 1 an total de traitement** adjuvant avec trastuzumab, les données de l'étude PERSEPHONE sont plutôt rassurantes dans le cas de situations où nous devons cesser après 6 mois de traitement en raison de complications.

### **TDM-1 post traitement néoadjuvant**

- Possibilité de substituer le trastuzumab pour du T-DM1 après la chirurgie, pour les patientes avec une maladie résiduelle HER2+ suivant un traitement néoadjuvant à base de taxane et de trastuzumab. Ces cas devraient être discutés en clinique des tumeurs [15].
  - Le T-DM1 a démontré un avantage de survie sans maladie infiltrante à 3 ans (77.0% vs 88.3%) et moins de récurrence de maladie infiltrante à distance à 3 ans (10.5% vs 15.9%).
  - La durée du traitement est de 17 cycles de trastuzumab. En ce qui concerne le T-DM-1. L'étude Katherine incluait un total de 14 cycles post op, peu importe le nombre de trastuzumab reçu avant. Bien que seulement 70% des patientes ont complété les 14 cycles en raison des effets toxiques. 20% des patientes avaient reçu un double blocage anti-HER2 en néoadjuvant.
  - La radiothérapie est donnée durant le traitement de T-DM.

## **Hormonothérapie**

Chez les patientes avec récepteurs hormonaux positifs, une hormonothérapie est à débiter à la suite de la chimiothérapie adjuvante sans attendre la fin de la thérapie anti-her2 et selon les mêmes principes que pour les patientes avec récepteurs hormonaux positifs (RH+) et HER2 négatif, Voir les lignes de pratiques du traitement adjuvant récepteurs hormonaux positifs.

## **Suivi du trastuzumab et ajustement selon la fraction d'éjection cardiaque**

Une échographie cardiaque ou une ventriculographie isotopique (MUGA) devrait être faite selon le schéma suivant :

- Avant de débiter toute chimiothérapie
- Si chimiothérapie avec anthracyclines, répéter après la fin des anthracycline (avant de débiter le trastuzumab)
- Aux 3 mois pendant le trastuzumab
- Un dernier 6 à 12 mois après la fin du trastuzumab

Lorsque disponible l'échographie cardiaque est favorisé afin de limiter les radiations.

<b>Suivi cardiaque du trastuzumab</b>	
FE supérieur ou égal à 50 %	
<b>Baisse de FE supérieure ou égale à 15 % de la valeur de base :</b> Continuer T : MUGA ou ÉCHO après 4 semaines	
FE inférieur à 50 %	
<b>Baisse de moins de 10 % de valeur de base et valeur supérieure ou égale à 45 % :</b>  Continuer T  <i>Référence en cardiologie</i>	<b>Baisse supérieure ou égale à 10 % de valeur de base :</b>  Suspendre T  MUGA ou ÉCHO après 4 semaines  <i>Référence en cardiologie</i>
<b>Si inférieur ou égal à 44 % :</b>  Suspendre T  MUGA et ÉCHO après 4 semaines  <i>Référence en cardiologie</i>	

\* % = % absolu

FE = Fraction d'éjection

T = trastuzumab





## Références

1. Wolff AC, Hammond ME, Hicks DG, Dowsett M, McShane LM, Allison KH, et al. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2013;31(31):3997-4013. doi: 10.1200/JCO.2013.50.9984. PubMed PMID: 24101045.
2. Wolff AC, Hammond MEH, Allison KH, Harvey BE, Mangu PB, Bartlett JMS, et al. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Focused Update. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2018;36(20):2105-22. doi: 10.1200/JCO.2018.77.8738. PubMed PMID: 29846122.
3. Denduluri N, Somerfield MR, Eisen A, Holloway JN, Hurria A, King TA, et al. Selection of Optimal Adjuvant Chemotherapy Regimens for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) -Negative and Adjuvant Targeted Therapy for HER2-Positive Breast Cancers: An American Society of Clinical Oncology Guideline Adaptation of the Cancer Care Ontario Clinical Practice Guideline. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2016;34(20):2416-27. doi: 10.1200/JCO.2016.67.0182. PubMed PMID: 27091714.
4. Gonzalez-Angulo AM, Litton JK, Broglio KR, Meric-Bernstam F, Rakhit R, Cardoso F, et al. High risk of recurrence for patients with breast cancer who have human epidermal growth factor receptor 2-positive, node-negative tumors 1 cm or smaller. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009;27(34):5700-6. Epub 2009/11/04. doi: 10.1200/JCO.2009.23.2025. PubMed PMID: 19884543; PubMed Central PMCID: PMC2792998.
5. Chia S, Norris B, Speers C, Cheang M, Gilks B, Gown AM, et al. Human epidermal growth factor receptor 2 overexpression as a prognostic factor in a large tissue microarray series of node-negative breast cancers. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2008;26(35):5697-704. Epub 2008/11/13. doi: 10.1200/JCO.2007.15.8659. PubMed PMID: 19001334.
6. Tolaney SM, Guo H, Pernas S, Barry WT, Dillon DA, Ritterhouse L, et al. Seven-Year Follow-Up Analysis of Adjuvant Paclitaxel and Trastuzumab Trial for Node-Negative, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2019;JCO1900066. doi: 10.1200/JCO.19.00066. PubMed PMID: 30939096.
7. Tolaney SM, Barry WT, Dang CT, Yardley DA, Moy B, Marcom PK, et al. Adjuvant paclitaxel and trastuzumab for node-negative, HER2-positive breast cancer. *The New England journal of medicine*. 2015;372(2):134-41. doi: 10.1056/NEJMoa1406281. PubMed PMID: 25564897; PubMed Central PMCID: PMC4313867.
8. Jones SE, Collea R, Paul D, Sedlacek S, Favret AM, Gore I, Jr., et al. Adjuvant docetaxel and cyclophosphamide plus trastuzumab in patients with HER2-amplified early stage breast cancer: a single-group, open-label, phase 2 study. *The Lancet Oncology*. 2013;14(11):1121-8. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70384-X. PubMed PMID: 24007746.

9. Denduluri N, Somerfield MR, Chavez-MacGregor M, Comander AH, Dayao Z, Eisen A, et al. Selection of Optimal Adjuvant Chemotherapy and Targeted Therapy for Early Breast Cancer: ASCO Guideline Update. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2021;39(6):685-93. Epub 2020/10/21. doi: 10.1200/JCO.20.02510. PubMed PMID: 33079579.
10. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative G. Increasing the dose intensity of chemotherapy by more frequent administration or sequential scheduling: a patient-level meta-analysis of 37 298 women with early breast cancer in 26 randomised trials. *Lancet*. 2019;393(10179):1440-52. doi: 10.1016/S0140-6736(18)33137-4. PubMed PMID: 30739743; PubMed Central PMCID: PMC6451189.
11. van der Voort A, van Ramshorst MS, van Weerkhoven ED, Mandjes IA, Kemper I, Vulink AJ, et al. Three-year follow-up of neoadjuvant chemotherapy with or without anthracyclines in the presence of dual HER2-blockade for HER2-positive breast cancer (TRAIN-2): A randomized phase III trial. *J Clin Oncol*. 2020;38(15\_suppl):501.
12. Piccart M, Procter M, Fumagalli D, de Azambuja E, Clark E, Ewer MS, et al. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer in the APHINITY Trial: 6 Years' Follow-Up. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2021;JCO2001204. Epub 2021/02/05. doi: 10.1200/JCO.20.01204. PubMed PMID: 33539215.
13. Stebbing J, Baranau Y, Baryash V, Manikhas A, Moiseyenko V, Dzagnidze G, et al. CT-P6 compared with reference trastuzumab for HER2-positive breast cancer: a randomised, double-blind, active-controlled, phase 3 equivalence trial. *The Lancet Oncology*. 2017;18(7):917-28. Epub 2017/06/09. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30434-5. PubMed PMID: 28592386.
14. Pivot X, Romieu G, Debled M, Pierga JY, Kerbrat P, Bachelot T, et al. 6 months versus 12 months of adjuvant trastuzumab in early breast cancer (PHARE): final analysis of a multicentre, open-label, phase 3 randomised trial. *Lancet*. 2019;393(10191):2591-8. Epub 2019/06/11. doi: 10.1016/S0140-6736(19)30653-1. PubMed PMID: 31178155.
15. von Minckwitz G, Huang CS, Mano MS, Loibl S, Mamounas EP, Untch M, et al. Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. *The New England journal of medicine*. 2019;380(7):617-28. Epub 2018/12/06. doi: 10.1056/NEJMoa1814017. PubMed PMID: 30516102.
16. Martin M, Holmes FA, Ejlertsen B, Delaloge S, Moy B, Iwata H, et al. Neratinib after trastuzumab-based adjuvant therapy in HER2-positive breast cancer (ExteNET): 5-year analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2017;18(12):1688-700. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30717-9. PubMed PMID: 29146401.
17. Chan A, Delaloge S, Holmes FA, Moy B, Iwata H, Harvey VJ, et al. Neratinib after trastuzumab-based adjuvant therapy in patients with HER2-positive breast cancer (ExteNET): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2016;17(3):367-77. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00551-3. PubMed PMID: 26874901.
18. Chan A, Moy B, Mansi J, Ejlertsen B, Holmes FA, Chia S, et al. Final Efficacy Results of Neratinib in HER2-positive Hormone Receptor-positive Early-stage Breast

Cancer From the Phase III ExteNET Trial. *Clin Breast Cancer*. 2021;21(1):80-91 e7. Epub 2020/11/14. doi: 10.1016/j.clbc.2020.09.014. PubMed PMID: 33183970.

19. Barcenas CH, Hurvitz SA, Di Palma JA, Bose R, Chien AJ, Iannotti N, et al. Improved tolerability of neratinib in patients with HER2-positive early-stage breast cancer: the CONTROL trial. *Ann Oncol*. 2020;31(9):1223-30. Epub 2020/05/29. doi: 10.1016/j.annonc.2020.05.012. PubMed PMID: 32464281.

20. Ponde N, Gelber RD, Piccart M. PERSEPHONE: are we ready to de-escalate adjuvant trastuzumab for HER2-positive breast cancer? *NPJ breast cancer*. 2019;5:1. doi: 10.1038/s41523-018-0098-y. PubMed PMID: 30675511; PubMed Central PMCID: PMC6320365 Mundipharma, as well as speaker's fees from Mundipharma. The Institute he works for has received AstraZeneca, Lilly, MSD, Novartis, Pfizer, Roche-Genentech, Synthon, Radius and Servier. R.G. reports that during the past 3 years, his institutions have received financial support to cover his salary from the following for-profit entities: Roche, AstraZeneca, Merck, Pfizer, Celgene, Ferring, Ipsen, Novartis, GlaxoSmithKline. M.P. is a board member of Radius. She has received honoraria as a consultant from AstraZeneca, Lilly, MSD, Novartis, Odonate, Pfizer, Roche-Genentech, Camel-IDS, Crescendo Biologics, Periphagen, Huya, Debiopharm, PharmaMar, G1 Therapeutics, Menarini, Seattle Genetics, Immunomedics, and Oncolytics. Her institute has received research grants from AstraZeneca, Lilly, MSD, Novartis, Pfizer, Roche-Genentech, Synthon, Radius and Servier.

21. Earl HM, Hiller L, Vallier AL, Loi S, McAdam K, Hughes-Davies L, et al. 6 versus 12 months of adjuvant trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (PERSEPHONE): 4-year disease-free survival results of a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet*. 2019;393(10191):2599-612. Epub 2019/06/11. doi: 10.1016/S0140-6736(19)30650-6. PubMed PMID: 31178152; PubMed Central PMCID: PMC6615016.

## **Annexe 1. Types de chimiothérapie**

**AC** : doxorubicine 60 mg/m<sup>2</sup> + cyclophosphamide 600 mg/m<sup>2</sup> q 21 jours ×4 cycles suivi de trastuzumab q 21 jours ×1 an

**AC-paclitaxel hebdo** : doxorubicine 60 mg/m<sup>2</sup> + cyclophosphamide 600 mg/m<sup>2</sup> q 21 jours ×4 cycles suivi de paclitaxel 80 mg/m<sup>2</sup> q 1 sem ×12. Débuter le trastuzumab avec le paclitaxel q 1 semaine pendant le paclitaxel puis q 21 jours ×1 an)

**FE<sub>100</sub>C-D** : 5-Fluouracil (5-FU) 500 mg/m<sup>2</sup> + epirubicine 100 mg/m<sup>2</sup> + Cyclophosphamide 500 mg/m<sup>2</sup> q 21 jours ×3 cycles suivi de docetaxel 100 mg/m<sup>2</sup> q 21 jours ×3 cycles. Débuter le trastuzumab avec le docetaxel et continuer q 21 jours ×1 an

**TC** : docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> + cyclophosphamide 600 mg/m<sup>2</sup> q 21 jours ×4 cycles. Débuter le trastuzumab avec le docetaxel q 21 jours ×1 an

**TCH** : docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> + carboplatin AUC 6 q 21 jours ×6 cycles + trastuzumab (le trastuzumab est donné q 21 jours durant la chimiothérapie puis aux 21 jours après la fin de la chimiothérapie jusqu'à 1 an total)

**AC DD** : doxorubicine 60 mg/m<sup>2</sup> + cyclophosphamide 600 mg/m<sup>2</sup> q 14 jours ×4 cycles suivi de paclitaxel 80 mg/m<sup>2</sup> q 1 sem ×12. Débuter le trastuzumab avec le paclitaxel q 1 semaine pendant le paclitaxel puis q 21 jours ×1 an)

**AC DD taxol q 2 semaines** : doxorubicine 60 mg/m<sup>2</sup> + cyclophosphamide 600 mg/m<sup>2</sup> q 14 jours ×4 cycles suivi de paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> q 2 sem ×6. Débuter le trastuzumab avec le paclitaxel q 1 semaine pendant le paclitaxel puis q 21 jours ×1 an)

**Neratinib** : 120 mg die semaine 1; 160 mg die semaine 2 puis 240 mg die pour total 1 an avec loperamide PRN (max 16 mg par jour)

**TDM-1** : 3.6 mg/kg q 21 jours pour un total de 14 doses

**Dose de trastuzumab** : Aux 3 semaines : dose de charge 8 mg/kg puis doses subséquentes 6 mg/kg