

TRAITEMENT NÉOADJUVANT EN CANCER DU SEIN HER2+

Les médecins du Centre des maladies du sein du CHU de Québec 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, l'opinion du patient et l'évolution de la littérature.

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

Objectifs

- Convertir un cancer du sein localement avancé en un cancer opérable.
- Obtenir un contrôle local optimal chez des patientes avec un cancer loco-régionalement avancé mais opérable.
- Permettre une chirurgie conservatrice du sein.
- Obtenir de meilleurs résultats esthétiques chez une patiente qui est déjà une candidate pour une mastectomie partielle.
- Permettre de convertir une aisselle cN+ en une aisselle ypN- et ainsi éviter une dissection axillaire [1].
- Permettre un traitement anti-HER2 modulé en présence de maladie résiduelle post traitement néo adjuvant.

Population visée

- Toutes les patientes avec cancer du sein localement avancé : T4, N2, ou cancers inflammatoires.
- Patientes avec une tumeur T2 ou T3 afin d'augmenter les possibilités de faire une mastectomie partielle plutôt qu'une mastectomie totale ou d'améliorer le résultat esthétique.
- Patiente avec une atteinte ganglionnaire cN+ pour convertir en cN0 et effectuer un ganglion sentinelle. Si ypN0 à la pathologie de ce ganglion, il est possible d'éviter la dissection axillaire.
- On peut offrir une chimiothérapie néoadjuvante à toutes les patientes qui ont une indication claire de traitement de chimiothérapie adjuvante. Si des contraintes organisationnelles entraînaient des délais pour débiter le traitement néo adjuvant, la chirurgie suivie d'une chimiothérapie adjuvante demeure une option reconnue.

La littérature démontre que les patientes qui auront une réponse pathologique complète tant pour l'aisselle que pour le sein, ont une survie sans maladie et une survie globale améliorée [2-4].

Démarches thérapeutiques

● Évaluation de base de la maladie avant chimiothérapie

- Examen clinique des seins et des aisselles
 - Taille précise de la tumeur (2 diamètres)
 - Évaluation si envahissement de la peau
 - Évaluation si envahissement du thorax et des muscles
 - Évaluation clinique de l'aisselle
 - Bonne description dans le dossier de la patiente.
 - En présence d'atteinte cutanée, favoriser la prise de photos.
- Confirmation du cancer et de ses caractéristiques
 - Biopsie au trocart (minimum de 2-3 carottes tissulaires).
 - Évaluation histologique des récepteurs (récepteurs oestrogéniques, récepteurs progestatifs et HER2).
- Évaluation radiologique de la tumeur
 - Échographie (sein et aisselle) et mammographie.
 - La résonance magnétique est souhaitable et peut cerner l'extension de la tumeur dans le sein avant et après le traitement, mais elle n'est pas obligatoire si on prévoit une mastectomie totale [5].
 - Marquage de l'emplacement de la tumeur par un clip métallique en radiologie (crucial lorsqu'une chirurgie conservant le sein est envisagée).
- Évaluation de l'aisselle (clinique et radiologique)
 - Biopsie ou aspiration à l'aiguille des ganglions suspects.

- Un ganglion biopsié démontré pathologique devrait être identifié par un marqueur d'un type facilement visible par échographie 6 mois plus tard (éviter le marqueur de type « hémoclip ») qui se confond aux clips chirurgicaux usuels.
- Bilan d'extension : Surtout pour les cancers de stade III, mais peut être envisagé pour les cancers de stade II
 - TDM thoraco-abdomino-pelvien
 - Scintigraphie osseuse
 - Biochimie qui devrait inclure : FSC, bilan hépatique, créatinine,
 - le TEP scan n'est pas recommandé de routine par l'INESS [6].
- Fraction d'éjection mesurée par : échographie cardiaque ou ventriculographie isotopique (pour évaluation pré-chimiothérapie) avant anthracyclines, ou traitement anti HER2. Il est important de réévaluer la fraction d'éjection après les anthracyclines et avant de débiter le trastuzumab.
- Une consultation en radiothérapie peut être faite avant de débiter ou tôt dans le traitement afin que le radio-oncologue puisse objectiver la maladie initiale.

Traitements

Chimiothérapie et association avec anti-HER2 (trastuzumab +/- pertuzumab)

- Standard :

Avec anthracyclines	Sans anthracycline
Paclitaxel hebdo ×12 et trastuzumab q 3 sem **→AC dd*	Docetaxel-Carbo (AUC 6) et trastuzumab q 3sem. ×6 **
FEC→ paclitaxel hebdo × 12 ou docetaxel q 3 sem et trastuzumab**	Paclitaxel hebdo-Carbo × 18 semaines et trastuzumab**
AC × 4 dd → paclitaxel hebdo ou docetaxel q 3 sem × 3-4 + trastuzumab ** ou paclitaxel q 2 sem DD ×4	
AC × 4 q 3sem →Docetaxel q 3sem × 3-4 ou paclitaxel hebdo × 12 et trastuzumab**	

- L'option inversée a démontré une moins grande cardiotoxicité [7].
- ** l'ajout de pertuzumab selon l'indication

- La plupart des études néoadjuvantes ont utilisé l'association anthracyclines et taxanes et démontrent un taux de pCR de 50% [8-10].
- La chimiothérapie devrait être donnée entièrement en préopératoire plutôt qu'en per-opératoire (avant/après).
- Le traitement anti-HER2 devrait être donné en préopératoire en même temps *que la portion SANS anthracycline* de la chimiothérapie néoadjuvante. Le trastuzumab devrait également être poursuivi en adjuvant chez toutes les patientes HER2-positif pour un total d'un an.
 - Bien que de récentes études démontrent qu'il est possible de donner un traitement anti-HER2 de façon concomitante aux anthracyclines, en raison de l'absence de données à long terme sur l'innocuité, il est encore généralement recommandé de ne pas administrer le traitement anti-HER2 en concomitance avec une anthracycline. Cette avenue peut cependant être considérée pour une patiente limite opérable présentant peu ou pas de réponse au traitement néoadjuvant en vue d'optimiser la réponse clinique au traitement si la patiente présente une fraction d'éjection égale ou supérieure à 55% [11,12]. L'étude ACOSOG Z1041 [8] et celle de TRYPHAENA [13] n'ont pas démontré de différence de cardiotoxicité (avec une dose réduite d'anthracycline), mais aucun avantage réel sur la pCR ou la survie. Cette option peut être utile si une patiente est non opérable. Il est alors conseillé de réduire la dose d'anthracycline et q 3 semaines.
- Le trastuzumab ne devrait PAS être cessé dans la période per-opératoire ou durant la radiothérapie. Ainsi, il est poursuivi en respectant l'intervalle posologique aux 3 semaines.
- Possibilités de traitement sans anthracycline):
 - Docetaxel-carboplatin (AUC 6) × 6
 - Pour les patientes ayant des contre-indications à une anthracycline, docetaxel-Carboplatin (AUC 6) × 6 cycles demeure le traitement de choix [12,14].
 - Basé sur l'étude TRAIN 2, les bénéfices d'éviter l'anthracycline sont le 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 [15].
 - Ces régimes ont le même taux pCR et demeurent une alternative de choix. La survie sans récurrence après 3 ans est équivalente à 93 vs 94% et OS est à 98%.
 - Les données sont insuffisantes en ce qui a trait au régime docetaxel-cyclophosphamide ×4 en néoadjuvant. Ce traitement devrait donc être réservé à des patientes très sélectionnées (ECOG plus élevé, comorbidités, petite tumeur).

- Un régime dose-dense peut être considéré pour certaines patientes sélectionnées [16]. Les consensus d'experts et les études avec le dose-dense qui proviennent de cette méta analyse ont démontré un meilleur taux de risque sans récurrence à 10 ans (86% vs. 82% mais il n'y a pas de différence de survie globale). Les données proviennent d'études adjuvantes.
- Bien que le traitement anti-HER2 **sans chimiothérapie** ait été étudié, l'efficacité de cette thérapie est moindre et ne devrait pas être utilisée.

Pertuzumab

L'ajout du pertuzumab en néo adjuvant est associée à un plus haut taux de réponse pathologique complète au sein, surtout parmi les tumeurs avec récepteurs négatifs (63.2% vs. 36.8%) [11]. On observe cependant une pCR aussi chez les récepteurs positifs. Il n'y a cependant pas d'avantage de survie clairement démontrée. On considère donc l'ajout de pertuzumab en néoadjuvant dans le but de maximiser la chirurgie du sein pour les cas initialement inopérables, peu importe le statut des récepteurs hormonaux et pour tenter d'éviter une dissection axillaire pour les patientes avec atteinte ganglionnaire et récepteurs hormonaux négatifs. Ces cas doivent être discutés en clinique des tumeurs.

Le 16 mars 2021, Santé Canada a approuvé l'utilisation de pertuzumab en néoadjuvant pour toutes tumeurs >2 cm ou avec atteintes ganglionnaires. L'INESSS s'est prononcé pour l'approbation du pertuzumab dans le cas de traitement de tumeur non résécable avec des récepteurs hormonaux négatifs, bien que cette thérapie n'ait pas encore démontré de différence en ce qui concerne la SSR et la survie globale. La plus grande toxicité doit être considérée et discutée avec la patiente.

Taxanes

Les études démontrent une réponse complète identique que ce soit avec paclitaxel hebdo vs. docetaxel q 3 semaines.

Le paclitaxel lié à l'albumine (Abraxane TM) est recommandé si allergie ou hypersensibilité aux taxanes, contre-indications aux stéroïdes, diabète mal contrôlé ou psychose aux stéroïdes.

L'étude GEPAR SEPTO comparant paclitaxel hebdo vs. paclitaxel lié à l'albumine (125 mg) démontre une pCR plus élevée mais avec un taux plus élevé de NF et de neuropathie g3 (10 vs. 3%) [17].

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 [18]. Son

approbation par l'INESS 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 600 mg s/c q 3sem. Avec un taux de pCR idem selon l'étude PrefHer [19]. L'étude HannaH confirme un pCR identique mais observe des taux sériques plus élevés ayant comme conséquences plus de neutropénies fébriles [20]. Cependant, des avantages de satisfaction des patients et de coût global sont constatés. L'INESS l'accepte en adjuvant mais pas en métastatique. Le contexte de la pandémie COVID a permis de réévaluer sa position. 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.

Pertuzumab en sous-cutané

Santé Canada a approuvé l'utilisation en s/c pour 4 doses néo adjuvantes. Non accepté par l'INESS

- Publié en 2021, l'étude FeDeriCA (phase 3) démontre une non-infériorité de la combinaison trastuzumab/pertuzumab en sous-cutané [21].

T-DM1

Le TDM-1 en néoadjuvant semble associé à un taux de pCR moindre qu'un traitement standard de chimiothérapie avec trastuzumab. Il n'est donc pas utilisé dans ce contexte [22].

Inhibiteurs de la tyrosine kinase

L'ajout de **lapatinib** au traitement standard à base de chimiothérapie et de trastuzumab est associé à un plus haut taux de réponse pathologique complète, mais demeure aussi plus toxique, avec des diarrhées de grades 3-4 d'environ 30%. Il n'est donc pas utilisé en néoadjuvant [23].

Évaluation de la réponse au traitement

- Examen clinique des seins et des aisselles avant chaque cycle de chimiothérapie, idéalement par le même médecin, puisque dans environ 5% des patientes une progression sous traitement est observée. Un changement de plan de traitement doit alors être envisagé rapidement.
- Imagerie (échographie et mammographie) peut être considérée à la fin de la chimiothérapie si un traitement conservateur est prévu, ou avant si signe de progression de la maladie. Répéter l'IRM peut être utile si mastectomie partielle.
- L'évaluation par le chirurgien avant la chirurgie permet l'évaluation de la réponse et la planification du geste chirurgical.

Traitement chirurgical

1. Traitement chirurgical du sein, recommandations actuelles:

- Chirurgie indiquée pour toutes les patientes
- Caractéristiques de la chirurgie :
 - Résection du minimum possible de tissu au pourtour du foyer tumoral résiduel tout en visant des marges négatives et un résultat esthétique optimal. La localisation radiologique par harponnage ou autres techniques sont recommandées.
 - Examen radiologique de la pièce pathologique pour s'assurer de l'exérèse de toutes les microcalcifications suspectes lorsque présentes en pré opératoire.

Traitement chirurgical de l'aisselle, recommandations actuelles [24]:

- Prise en charge de l'aisselle cliniquement négative en pré-chimiothérapie :
 - En l'absence d'une atteinte ganglionnaire prouvée avant une chimiothérapie néoadjuvante, il est recommandé de procéder à un ganglion sentinelle après la chimiothérapie.
 - Le standard est toujours de procéder à une dissection axillaire chez les patientes avec ganglion axillaire pathologique (ypN0i+, ypN1mic et ypN+) après traitement néoadjuvant. Une analyse extemporanée peut être faite per opératoire pour éviter une deuxième intervention.
 - La dissection axillaire doit être faite s'il y a échec de la technique du ganglion sentinelle.
- Prise en charge d'une aisselle cN+ en pré-chimiothérapie :

- Le standard est toujours de procéder à une dissection axillaire chez les patientes avec ganglion axillaire pathologique *palpable* après un traitement néoadjuvant.
 - En présence d’une conversion ganglionnaire cN+ et cN0, il est raisonnable de considérer le ganglion sentinelle. Pour minimiser le taux de faux négatif, il est nécessaire d’utiliser un double marquage (radio isotope et bleu). Idéalement 3 ganglions et plus devraient être identifiés. L’utilisation d’une localisation à l’aide d’un marqueur du ganglion pathologique (biopsie ganglionnaire ciblée) en plus de procéder à la technique du ganglion sentinelle permet de réduire au minimum le taux de faux négatif. Lorsque cette technique est utilisée, il est raisonnable d’accepter moins de 3 ganglions identifiés.
 - Le standard est toujours de procéder à une dissection axillaire chez les patientes avec ganglion axillaire pathologique (ypN0i+, yN1mic et yN+) après traitement néo adjuvant.
 - La dissection axillaire doit être faite en présence d’un échec à la technique du ganglion sentinelle.
- c. Prise en charge d’un cancer inflammatoire.
- Bien qu’il y ait certaines données avec cancers inflammatoires, le consensus demeure la dissection axillaire après la chimiothérapie, peu importe la réponse au traitement.
- d. En présence d’une atteinte ganglionnaire cN2, les données du ganglion sentinelle post traitement néoadjuvant sont plus limitées. La dissection axillaire devrait être encore considérée comme un standard.

Examen histopathologique:

- Identification du lit tumoral en pathologie
 - Examen macroscopique et microscopique complet
 - Une évaluation pathologique de la réponse à la chimiothérapie doit être faite.
- Définition d’une réponse pathologique complète:
 - Absence de cancer invasif dans le sein et les ganglions (ypT0/Tis, ypNo), tout en assumant qu’il peut y avoir du cancer in situ résiduel (définition du MD Anderson).

Traitement post néoadjuvant

- En présence de réponse pathologique complète, le trastuzumab est poursuivi aux 3 semaines pour un total d’une année de thérapie.

- 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. [25].
 - 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%).
 - L'étude Katherine incluait un total de **14 cycles** post op, peu importe le nombre de trastuzumab reçu avant la chirurgie. 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 peut être donnée durant le traitement de T-DM1 tel que dans l'étude.
 - La thérapie antihormonale est habituellement débutée après la radiothérapie, et peut être donnée en même temps que le T-DM1.
 - L'étude NSABP(B-52) visant à démontrer un impact de la déprivation en œstrogène (IA) sur la pCR durant la chimiothérapie (TC HP X6), n'a pas été concluante.
 -

Neratinib

L'étude Extenet a étudié l'ajout de neratinib pendant 1 an, après avoir reçu le trastuzumab 1 an, et a démontré une diminution d'évènements du SNC, peu importe en adjuvant ou néoadjuvant (DFS : 98.4% vs. 95.7%) [26]. Ces valeurs sont présentes dans le sous-groupe de tumeurs avec récepteurs positifs. Cependant, ces données ne tiennent pas compte de ces résultats si le trastuzumab néo adjuvant ou TDM-1 post-op a été ajouté au traitement. La toxicité du neratinib (diarrhée) est cependant un facteur limitant. Cette option peut être offerte chez les patientes à haut risque, ayant des récepteurs hormonaux positifs ou en traitement adjuvant si elles n'ont pas reçu de trastuzumab et ou TDM-1. Cette section est discutée en détail dans la partie du traitement adjuvant.

Références

1. Burstein HJ, Curigliano G, Loibl S, Dubsy P, Gnant M, Poortmans P, et al. Estimating the benefits of therapy for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Consensus Guidelines for the primary therapy of early breast cancer 2019. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2019;30(10):1541-57. doi: 10.1093/annonc/mdz235. PubMed PMID: 31373601.
2. Cleator SJ, Makris A, Ashley SE, Lal R, Powles TJ. Good clinical response of breast cancers to neoadjuvant chemoendocrine therapy is associated with improved overall survival. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2005;16(2):267-72. doi: 10.1093/annonc/mdi049. PubMed PMID: 15668282.
3. Spanheimer PM, Carr JC, Thomas A, Sugg SL, Scott-Conner CE, Liao J, et al. The response to neoadjuvant chemotherapy predicts clinical outcome and increases breast conservation in advanced breast cancer. *American journal of surgery*. 2013;206(1):2-7. doi: 10.1016/j.amjsurg.2012.10.025. PubMed PMID: 23375759; PubMed Central PMCID: PMC3644520.
4. Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Costantino JP, Wolmark N, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet*. 2014;384(9938):164-72. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62422-8. PubMed PMID: 24529560.
5. Fowler AM, Mankoff DA, Joe BN. Imaging Neoadjuvant Therapy Response in Breast Cancer. *Radiology*. 2017;285(2):358-75. doi: 10.1148/radiol.2017170180. PubMed PMID: 29045232.
6. Indications de la tomographie par émission de positrons en oncologie - Cancer du sein, de l'utérus et de l'ovaire. Québec: Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS); 2017.
7. Wildiers H, Forceville K, Paridaens R, Joensuu H. Taxanes and anthracyclines in early breast cancer: which first? *The Lancet Oncology*. 2010;11(3):219-20. Epub 2010/03/06. doi: 10.1016/S1470-2045(10)70025-5. PubMed PMID: 20202604.
8. Buzdar AU, Suman VJ, Meric-Bernstam F, Leitch AM, Ellis MJ, Boughey JC, et al. Disease-Free and Overall Survival Among Patients With Operable HER2-Positive Breast Cancer Treated With Sequential vs Concurrent Chemotherapy: The ACOSOG Z1041 (Alliance) Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2019;5(1):45-50. Epub 2018/09/08. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.3691. PubMed PMID: 30193295; PubMed Central PMCID: PMC6331049.
9. Swain SM, Tang G, Lucas PC, Robidoux A, Goerlitz D, Harris BT, et al. Pathologic complete response and outcomes by intrinsic subtypes in NSABP B-41, a randomized neoadjuvant trial of chemotherapy with trastuzumab, lapatinib, or the combination. *Breast Cancer Res Treat*. 2019;178(2):389-99. Epub 2019/08/21. doi: 10.1007/s10549-019-05398-3. PubMed PMID: 31428908; PubMed Central PMCID: PMC6797698.
10. Untch M, von Minckwitz G, Gerber B, Schem C, Rezai M, Fasching PA, et al. Survival Analysis After Neoadjuvant Chemotherapy With Trastuzumab or Lapatinib in Patients With

Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer in the GeparQuinto (G5) Study (GBG 44). *J Clin Oncol.* 2018;36(13):1308-16. Epub 2018/03/16. doi: 10.1200/JCO.2017.75.9175. PubMed PMID: 29543566.

11. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, Tseng LM, Liu MC, Lluch A, et al. 5-year analysis of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in patients with locally advanced, inflammatory, or early-stage HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a multicentre, open-label, phase 2 randomised trial. *The Lancet Oncology.* 2016;17(6):791-800. doi: 10.1016/S1470-2045(16)00163-7. PubMed PMID: 27179402.

12. Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, Harvey V, Eniu A, Hegg R, et al. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA). *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology.* 2013;24(9):2278-84. doi: 10.1093/annonc/mdt182. PubMed PMID: 23704196.

13. Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, Harvey V, Eniu A, Waldron-Lynch M, et al. Long-term efficacy analysis of the randomised, phase II TRYPHAENA cardiac safety study: Evaluating pertuzumab and trastuzumab plus standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer. *Eur J Cancer.* 2018;89:27-35. Epub 2017/12/11. doi: 10.1016/j.ejca.2017.10.021. PubMed PMID: 29223479.

14. van Ramshorst MS, van der Voort A, van Werkhoven ED, Mandjes IA, Kemper I, Dezentje VO, et al. Neoadjuvant chemotherapy with or without anthracyclines in the presence of dual HER2 blockade for HER2-positive breast cancer (TRAIN-2): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology.* 2018;19(12):1630-40. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30570-9. PubMed PMID: 30413379.

15. 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.

16. 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.

17. Untch M, Jackisch C, Schneeweiss A, Schmatloch S, Aktas B, Denkert C, et al. NAB-Paclitaxel Improves Disease-Free Survival in Early Breast Cancer: GBG 69-GeparSepto. *J Clin Oncol.* 2019;37(25):2226-34. Epub 2019/05/15. doi: 10.1200/JCO.18.01842. PubMed PMID: 31082269.

18. 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.

19. Pivot X, Verma S, Fallowfield L, Muller V, Lichinitser M, Jenkins V, et al. Efficacy and safety of subcutaneous trastuzumab and intravenous trastuzumab as part of adjuvant therapy for HER2-positive early breast cancer: Final analysis of the randomised, two-cohort PrefsHer study. *Eur J Cancer*. 2017;86:82-90. Epub 2017/10/01. doi: 10.1016/j.ejca.2017.08.019. PubMed PMID: 28963915.

20. Ismael G, Hegg R, Muehlbauer S, Heinzmann D, Lum B, Kim SB, et al. Subcutaneous versus intravenous administration of (neo)adjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive, clinical stage I-III breast cancer (HannaH study): a phase 3, open-label, multicentre, randomised trial. *The Lancet Oncology*. 2012;13(9):869-78. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70329-7. PubMed PMID: 22884505.

21. Tan AR, Im SA, Mattar A, Colomer R, Stroyakovskii D, Nowecki Z, et al. Fixed-dose combination of pertuzumab and trastuzumab for subcutaneous injection plus chemotherapy in HER2-positive early breast cancer (FeDeriCa): a randomised, open-label, multicentre, non-inferiority, phase 3 study. *The Lancet Oncology*. 2021;22(1):85-97. Epub 2020/12/29. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30536-2. PubMed PMID: 33357420.

22. Hurvitz SA, Martin M, Symmans WF, Jung KH, Huang CS, Thompson AM, et al. Neoadjuvant trastuzumab, pertuzumab, and chemotherapy versus trastuzumab emtansine plus pertuzumab in patients with HER2-positive breast cancer (KRISTINE): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2018;19(1):115-26. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30716-7. PubMed PMID: 29175149.

23. Hicks M, Macrae ER, Abdel-Rasoul M, Layman R, Friedman S, Querry J, et al. Neoadjuvant dual HER2-targeted therapy with lapatinib and trastuzumab improves pathologic complete response in patients with early stage HER2-positive breast cancer: a meta-analysis of randomized prospective clinical trials. *The oncologist*. 2015;20(4):337-43. doi: 10.1634/theoncologist.2014-0334. PubMed PMID: 25732265; PubMed Central PMCID: PMC4391765.

24. Algorithmes d'investigation, de traitement et de suivi du cancer du sein. Version 1.2018. Québec: Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS); 2018.

25. 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. doi: 10.1056/NEJMoa1814017. PubMed PMID: 30516102.

26. 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.