

Prise en charge péri-opératoire du cancer du sein HER2+ localisé

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 ≥ 6.0 signaux/cellule (sonde unique)
 - Ratio HER2/CEP17 ≥ 2.0 avec nombre moyen de copies HER2 ≥ 4.0 signaux/cellule
- **Trois situations particulières :**
 - Ratio HER2/CEP17 < 2.0 avec nombre moyen de copies HER2 ≥ 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 ≥ 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 ≥ 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 bénéfique ou non d'une thérapie ciblée anti-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

Chez qui doit-on opter pour une approche néoadjuvante?

Il est indiqué d'opter pour un traitement de chimiothérapie néoadjuvante chez les patientes avec un cancer du sein HER2+ au moins cT2N0 ou cN+. En plus d'avoir l'avantage de favoriser la réalisation d'une chirurgie conservatrice du sein et diminuer le risque de procéder à un évidement ganglionnaire, ceci permet de moduler la thérapie adjuvante selon la réponse pathologique obtenue.

Un traitement néoadjuvant peut aussi être considéré chez les patientes cT1c, puisque ces tumeurs étaient aussi incluses dans l'étude Katherine. Ces cas pourraient être discutés en clinique des tumeurs.

Il est recommandé d'effectuer l'examen clinique des seins et des aisselles régulièrement afin de s'assurer qu'il n'y ait pas de progression sous traitement (risque d'environ 5%). Si cela se produit, une modification du plan de traitement doit rapidement être considérée.

Types de chimiothérapie néoadjuvante à favoriser chez patientes HER2+

Différents régimes de chimiothérapie néoadjuvante avec ou sans anthracyclines sont utilisés à la CMS.

❖ Régimes sans anthracyclines :

- Docetaxel + carboplatin + trastuzumab + pertuzumab × 6 *
- Paclitaxel hebdo + carboplatin AUC 6 q3 semaines + trastuzumab +/- pertuzumab × 6

❖ Régimes avec anthracyclines :

- FEC × 3 puis docetaxel + trastuzumab +/- pertuzumab × 3
- AC × 4 puis paclitaxel hebdo + trastuzumab +/- pertuzumab × 4
AC peut être donné dose dense ou aux 3 semaines

*Régime favorisé

Il est possible d'inverser l'ordre de l'anthracycline et de la taxane dans les régimes avec anthracyclines. C'est l'option que nous favorisons.

Suite à la chirurgie, selon la réponse pathologique obtenue, il est recommandé de poursuivre le trastuzumab pour une durée totale d'un an ou d'escalader le traitement avec du T-DM1.

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

Rôle du pertuzumab en néoadjuvant

Pour les patientes avec une tumeur ≥ 2 cm, l'étude de phase 2 NeoSphere a démontré que l'ajout de pertuzumab en néoadjuvant est associé à un taux plus élevé de réponse pathologique complète, et ce de manière plus marquée pour les tumeurs avec récepteurs hormonaux négatifs. Comparativement à la combinaison trastuzumab + docetaxel néoadjuvant, l'ajout du pertuzumab est aussi associé à une amélioration de la DFS à 5 ans (84% vs 81%), bien que non statistiquement significatif [4, 5]. L'étude de phase 3 PEONY s'intéressant à une population asiatique a aussi obtenu des résultats similaires avec l'ajout du pertuzumab à la combinaison trastuzumab + docetaxel. À noter que dans cette dernière étude, le pertuzumab était toutefois aussi poursuivi en adjuvant pour une durée totale d'un an [6]. Ainsi, chez les patientes avec une tumeur \geq cT2Nx ou cTxN+ recevant de la chimiothérapie néoadjuvante, nous recommandons d'ajouter du pertuzumab au régime utilisé.

Choix d'un régime avec ou sans anthracyclines

L'étude TRAIN-2 est une étude de supériorité conçue pour comparer l'efficacité et la sécurité de la chimiothérapie néoadjuvante avec ou sans anthracyclines (FEC+HP × 3 -> TCHP × 6 vs TCHP × 9). La survie sans événement à 3 ans était de 92.7% dans le groupe avec anthracycline et 93.6% dans le groupe n'en ayant pas reçu. Le régime avec anthracycline a donc échoué à démontrer sa supériorité jusqu'à maintenant, incluant dans les analyses de sous-groupe s'intéressant au statut ganglionnaire ou comparant les stades II aux stades III [7].

Par ailleurs, dans l'étude TRYPHEANA, les régimes FEC + H + P -> THP, FEC -> THP et TCHP sont respectivement associés avec une survie sans récurrence à 3 ans similaire de 87%, 88% et 90% [8, 9]. Ces données sont donc rassurantes pour ce qui a trait à l'efficacité d'un régime sans anthracyclines. Il est à noter que la proportion de patientes avec des toxicités cardiaques reliées au traitement est comparable entre les trois groupes (11%-16% de diminution du FeVG \geq 10% du niveau de base vers un FeVG $<$ 50%) [8, 9].

Considérant ces données, nous tendons à favoriser un régime sans anthracyclines chez les patientes éligibles afin de minimiser les toxicités à long terme. Dans certains cas de maladie à plus haut risque, il pourrait y avoir pertinence de considérer un régime avec anthracyclines.

Types de chimiothérapie adjuvante 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 [10]. 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 \times 4-paclitaxel hebdo \times 12 + trastuzumab (concomitant au paclitaxel)
- FEC-D + trastuzumab concomitant au docetaxel
- AC \times 4 Dose-dense suivi de Paclitaxel et trastuzumab [11].

❖ Régime sans anthracyclines :

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

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

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%) [12]. Parmi les petites tumeurs HER2+, le risque de récurrence semble aussi plus important si en plus, les récepteurs hormonaux sont négatifs [13]. Ces situations (T1a et T1b) devraient être discutées en comité des tumeurs.

Le régime paclitaxel hebdomadaire \times 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 10 ans, la survie sans maladie (DFS) est de 91.3% et la survie globale est de 94.3% [14-16]. 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 ≤ 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, patientes N0 ou N1 (67.1% de tumeurs ≤ 2 cm et 79.3% des patientes étaient N0) [17]. À 3 ans, la survie sans maladie (DFS) était de 93.5% pour N+, 97.8% pour N- et 100% pour T1a-T1bN0. Le régime TC peut être utilisé chez des tumeurs N0 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.

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. En adjuvant, les résultats de l'étude BCIRG-006 sont plutôt rassurants. En effet, bien que l'étude ne soit pas conçue pour comparer la combinaison AC-TH à TCH, les résultats de survie sans récurrence (74.6% vs 73.0%) et de survie globale (85.9% vs 83.3%) à 10 ans sont rassurants quant à l'efficacité du régime sans anthracycline. Pour ce qui est de la sécurité, il y a significativement moins d'événements d'insuffisance cardiaque symptomatique dans le groupe TCH (2.0% vs 0.4%) et il y avait deux fois moins de patientes présentant une baisse de $>10\%$ de leur FeVG [18, 19]. Bien que le risque de leucémie secondaire aux anthracyclines n'ait pas été rapporté dans cette étude, des données antérieures suggèrent un risque augmenté chez les patientes traitées avec des anthracyclines. Dans une étude canadienne de 720 patientes comparant la combinaison FEC à CMF en adjuvant chez des patientes avec un cancer du sein avec atteinte ganglionnaire, il y a eu 5 cas de leucémie aiguë dans le groupe avec anthracyclines mais aucun dans le groupe sans [20]. Compte tenu de ces résultats, nous favorisons un régime sans anthracyclines si la patiente y est candidate. Pour les patientes à très haut risque, il est possible d'utiliser un régime à base d'anthracyclines.

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 sans différence de survie globale, le bénéfice étant maintenu dans la population HER2+ [11], 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.

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

Rôle du pertuzumab en adjuvant

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 2.6% (HR 0.77, p = 0,045) de la survie sans récurrence invasive (IDFS) à 8 ans en faveur de la combinaison, au dépend d'une augmentation de la diarrhée (9.8% de grade ≥ 3 dans le groupe pertuzumab vs. 3.7% dans le groupe placebo). La population ganglions négatif ne retire toutefois pas de bénéfice de l'ajout du pertuzumab, la différence à 8 ans pour la survie sans récurrence invasive (IDFS) était de 1.0% (HR 1.01; 95%CI 0.72-1.42) et alors que chez les patientes ganglions positifs, la différence était de 4.9% (86.1% vs 81.2%) (HR 0.72; 95%CI 0.60-0.87) en faveur de la combinaison [21, 22]. Un bénéfice de survie statistiquement significatif n'a pas été démontré 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 avec 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. Ceci a été refusé par l'INESSS, mais une demande au comité de convenance pourrait être considérée pour une patiente jugée à très haut risque de récurrence.

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 [23].

Trastuzumab en sous-cutané

Il a été approuvé en 2013 par la FDA, puis en 2018 par Santé Canada, à dose de 600 mg s/c q 3sem. Avec des taux de pCR idem selon l'étude PrefHer [24]. L'étude HannaH confirme un pCR identique mais observe des taux sériques plus élevés ayant comme conséquences plus de neutropénies fébriles [25]. Cependant, des avantages de satisfaction des patients et de coût global sont constatés. L'INESSS accepte en adjuvant mais pas en métastatique. Le comité pharmacologique du CHU de Québec, a considéré son usage de remplacement en IV, en situation où les places en salles de traitements sont limitées 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) [26, 27]. 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, aucun avantage de survie globale n'a été démontré après un suivi médian de 8 ans [28, 29]. En utilisant la stratégie de dosage progressif combiné avec la prise de loperamide au besoin, comme dans l'étude CONTROL, on obtient un meilleur contrôle des effets secondaires (surtout la diarrhée), rendant le traitement plus tolérable [30]. 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 et jugées à risque élevé de récurrence (par ex.: ganglions positifs) récepteurs hormonaux positifs. En 2019, l'INESSS s'est toutefois prononcé contre son inscription à la liste des médicaments remboursés.

Durée du trastuzumab

S'il n'y a pas de toxicité cardiaque, donner trastuzumab pour 17 doses 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 [24, 31, 32]. 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 [32]. 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. Par ailleurs, l'étude HERA n'a pas démontré de bénéfice à prolonger le trastuzumab adjuvant pour une durée totale de 2 ans comparativement à 1 an [33].

TDM-1 post traitement néoadjuvant

- Il est recommandé 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, 34].
 - Le T-DM1 a démontré un avantage de survie sans maladie infiltrante absolu de 13.7% à 7 ans (67.1% vs 80.8%) et moins de récurrence de maladie infiltrante à distance à 7 ans (21.5% vs 14.7%). Il y a également un bénéfice de survie globale absolu significatif de 4.7% à 7 ans (84.4% vs 89.1%).
 - L'étude Katherine incluait un total de 14 cycles de T-DM1 post op, peu importe le nombre de trastuzumab reçu avant.
 - La radiothérapie est donnée durant le traitement de T-DM1.
 - Si la patiente doit cesser le T-DM1 en raison d'effets secondaires reliés au traitement, il est possible de le substituer par du trastuzumab.

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 favorisée afin de limiter les radiations.

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

<i>Référence en cardiologie</i>	
Si inférieur ou égal à 44 % : Suspendre T MUGA et ÉCHO après 4 semaines	
<i>Référence en cardiologie</i>	

* % = % absolu

FE = Fraction d'éjection

T = trastuzumab

References

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. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, Roman L, Tseng LM, Liu MC, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *The Lancet Oncology*. 2012;13(1):25-32. Epub 20111206. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70336-9. PubMed PMID: 22153890.
5. 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. Epub 20160511. doi: 10.1016/S1470-2045(16)00163-7. PubMed PMID: 27179402.

6. Huang L, Pang D, Yang H, Li W, Wang S, Cui S, et al. Neoadjuvant-adjuvant pertuzumab in HER2-positive early breast cancer: final analysis of the randomized phase III PEONY trial. *Nat Commun.* 2024;15(1):2153. Epub 20240309. doi: 10.1038/s41467-024-45591-7. PubMed PMID: 38461323; PubMed Central PMCID: PMCPCMC10925021.
7. van der Voort A, van Ramshorst MS, van Werkhoven 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 ERBB2 Blockade in Patients With ERBB2-Positive Breast Cancer: A Secondary Analysis of the TRAIN-2 Randomized, Phase 3 Trial. *JAMA Oncol.* 2021;7(7):978-84. doi: 10.1001/jamaoncol.2021.1371. PubMed PMID: 34014249; PubMed Central PMCID: PMCPCMC8138752.
8. 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). *Ann Oncol.* 2013;24(9):2278-84. Epub 20130522. doi: 10.1093/annonc/mdt182. PubMed PMID: 23704196.
9. 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 20171208. doi: 10.1016/j.ejca.2017.10.021. PubMed PMID: 29223479.
10. 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.
11. 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.
12. 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: PMCPCMC2792998.
13. 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.
14. 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.

15. 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.
16. Tolaney SM, Tarantino P, Graham N, Tayob N, Pare L, Villacampa G, et al. Adjuvant paclitaxel and trastuzumab for node-negative, HER2-positive breast cancer: final 10-year analysis of the open-label, single-arm, phase 2 APT trial. *The Lancet Oncology*. 2023;24(3):273-85. doi: 10.1016/S1470-2045(23)00051-7. PubMed PMID: 36858723.
17. 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.
18. Slamon D, Eiermann W, Robert N, Pienkowski T, Martin M, Press M, et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *The New England journal of medicine*. 2011;365(14):1273-83. doi: 10.1056/NEJMoa0910383. PubMed PMID: 21991949; PubMed Central PMCID: PMC3268553.
19. Slamon DJ, Eiermann W, Robert NJ, Giermek J, Martin M, Jasiowka M, et al. Abstract S5-04: Ten year follow-up of BCIRG-006 comparing doxorubicin plus cyclophosphamide followed by docetaxel (AC→T) with doxorubicin plus cyclophosphamide followed by docetaxel and trastuzumab (AC→TH) with docetaxel, carboplatin and trastuzumab (TCH) in HER2+ early breast cancer. *Cancer Research*. 2016;76(4_Supplement):S5-04-S5-. doi: 10.1158/1538-7445.SABCS15-S5-04.
20. Levine MN, Bramwell VH, Pritchard KI, Norris BD, Shepherd LE, Abu-Zahra H, et al. Randomized trial of intensive cyclophosphamide, epirubicin, and fluorouracil chemotherapy compared with cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in premenopausal women with node-positive breast cancer. *National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1998;16(8):2651-8. doi: 10.1200/JCO.1998.16.8.2651. PubMed PMID: 9704715.
21. 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.
22. Loibl S, Jassem J, Sonnenblick A, Parlier D, Winer E, Bergh J, et al. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer in the APHINITY Trial: Third Interim Overall Survival Analysis With Efficacy Update. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2024;42(31):3643-51. Epub 20240911. doi: 10.1200/JCO.23.02505. PubMed PMID: 39259927.
23. 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.

24. 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.
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. Epub 2018/12/06. doi: 10.1056/NEJMoa1814017. PubMed PMID: 30516102.
26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. Holmes FA, Moy B, Delaloge S, Chia SKL, Ejlertsen B, Mansi J, et al. Overall survival with neratinib after trastuzumab-based adjuvant therapy in HER2-positive breast cancer (ExteNET): A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Eur J Cancer*. 2023;184:48-59. Epub 20230210. doi: 10.1016/j.ejca.2023.02.002. PubMed PMID: 36898233.
30. 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.
31. 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.
32. 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.

33. Cameron D, Piccart-Gebhart MJ, Gelber RD, Procter M, Goldhirsch A, de Azambuja E, et al. 11 years' follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive early breast cancer: final analysis of the HERceptin Adjuvant (HERA) trial. *Lancet*. 2017;389(10075):1195-205. Epub 20170217. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32616-2. PubMed PMID: 28215665; PubMed Central PMCID: PMC6615016.

34. Loibl S, Mano M, Untch M, Huang C-S, Mamounas E, Wolmark N, et al. Abstract GS03-12: Phase III study of adjuvant ado-trastuzumab emtansine vs trastuzumab for residual invasive HER2-positive early breast cancer after neoadjuvant chemotherapy and HER2-targeted therapy: KATHERINE final IDFS and updated OS analysis. *Cancer Research*. 2024;84(9_Supplement):GS03-12-GS03-12. doi: 10.1158/1538-7445.SABCS23-GS03-12.

Annexe 1. Types de chimiothérapie

AC : doxorubicine 60 mg/m² + cyclophosphamide 600 mg/m² q 21 jours ×4 cycles suivi de trastuzumab q 21 jours ×1 an

AC-paclitaxel hebdo : doxorubicine 60 mg/m² + cyclophosphamide 600 mg/m² q 21 jours ×4 cycles suivi de paclitaxel 80 mg/m² q 1 sem ×12. Débuter le trastuzumab avec le paclitaxel q 1 semaine pendant le paclitaxel puis q 21 jours ×1 an)

FE₁₀₀C-D : 5-Fluouracil (5-FU) 500 mg/m² + epirubicine 100 mg/m² + Cyclophosphamide 500 mg/m² q 21 jours ×3 cycles suivi de docetaxel 100 mg/m² q 21 jours ×3 cycles. Débuter le trastuzumab avec le docetaxel et continuer q 21 jours ×1 an

TC : docetaxel 75 mg/m² + cyclophosphamide 600 mg/m² q 21 jours ×4 cycles. Débuter le trastuzumab avec le docetaxel q 21 jours ×1 an

TCH : docetaxel 75 mg/m² + 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/m² + cyclophosphamide 600 mg/m² q 14 jours ×4 cycles suivi de paclitaxel 80 mg/m² 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/m² + cyclophosphamide 600 mg/m² q 14 jours ×4 cycles suivi de paclitaxel 175 mg/m² 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

Dose de pertuzumab : Aux 3 semaines : dose de charge de 840 mg puis doses subséquentes de 420 mg