

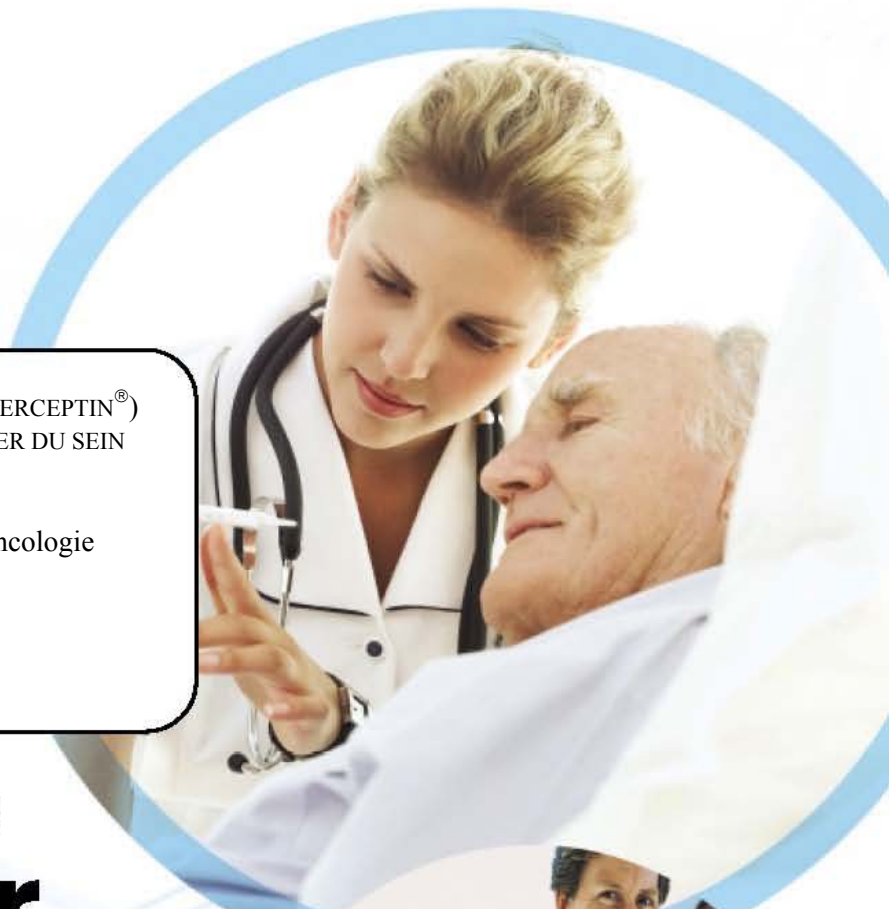
GUIDE D'UTILISATION DU TRASTUZUMAB (HERCEPTIN®)
DANS LE TRAITEMENT ADJUVANT DU CANCER DU SEIN

Comité de l'évolution des pratiques en oncologie

(CEPO)

Juillet 2005

Direction de la lutte contre
le cancer



**GUIDE D'UTILISATION DU TRASTUZUMAB (HERCEPTIN[®])
DANS LE TRAITEMENT ADJUVANT DU CANCER DU SEIN**

CONTEXTE

Le 25 et le 26 avril 2005, le *U.S. Department of Health and Human Services – National Institute of Health* et le *National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP)* émettaient des communiqués annonçant que la combinaison de trastuzumab (Herceptin[®]) et de chimiothérapie améliore la survie sans maladie (*disease-free survival, DFS*) des patientes ayant un cancer du sein de stade précoce. Ces résultats sont issus de deux essais cliniques randomisés de phase III subventionnés par le *National Cancer Institute* et conduits par un réseau de chercheurs dirigé par le NSABP et le *North Central Cancer Treatment Group (NCCTG)*, en collaboration avec le *Cancer and Leukemia Group B (CALGB)*, le *Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)* et le *Southwest Oncology Group (SWOG)*. Le *Cancer Therapy Evaluation Program (CTEP)* a demandé une analyse combinée des résultats de ces deux essais cliniques (NSABP B-31 et NCCTG-N9831) et a recommandé que ces résultats soient rendus publics. Ils ont été présentés lors du congrès annuel de l'*American Society of Clinical Oncology (ASCO)* en mai 2005 à Orlando lors d'une session orale conjointement avec ceux de l'étude HERA (*HERceptin Adjuvant trial*), réalisée par un consortium international.

La communauté médicale oncologique considère les résultats de ces trois études comme étant extrêmement importants et donc susceptibles de conduire à un changement rapide, voire même immédiat, de la pratique médicale en oncologie. Aussi, considérant les effets potentiellement majeurs des résultats de ces études sur la pratique médicale et les demandes reçues de différents milieux cliniques québécois, le Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CÉPO) a réuni un groupe d'experts afin de préparer une analyse critique des résultats des études NSABP B-31, NCCTG-N9831 et HERA. Ce groupe a aussi reçu le mandat de préparer des recommandations provisoires afin d'informer et de supporter les médecins et les pharmaciens dans leurs décisions thérapeutiques concernant l'utilisation du trastuzumab dans le traitement adjuvant du cancer du sein.

Mise en garde

La pratique habituelle du CÉPO est de produire des recommandations pour la pratique clinique basées sur les données probantes issues d'études scientifiques publiées. Le CÉPO est bien conscient que les recommandations du présent avis sont appuyées seulement sur les résultats préliminaires non publiés de trois études de phase III. Le CÉPO fera une mise à jour des recommandations de pratiques cliniques sur ce sujet au moment où les données seront plus matures et que les études seront publiées.

1. QUESTION CLINIQUE

Déterminer la place du trastuzumab dans le traitement adjuvant du cancer du sein.

2. INTRODUCTION

Au Québec, chez les femmes, le cancer du sein est le cancer le plus fréquent et représente la deuxième cause de mortalité par cancer (1). La Société canadienne du cancer et l'Institut national du cancer du Canada estiment que 5800 nouveaux cas seront diagnostiqués au Québec en 2005 et que le cancer du sein causera 1400 décès (1). Alors que l'incidence du cancer du sein augmente annuellement, la mortalité a commencé à diminuer en raison des progrès réalisés au cours des dernières décennies dans le dépistage et le traitement du cancer du sein (2, 3).

Les facteurs pronostiques et prédictifs¹ servent à sélectionner la thérapie systémique adjuvante la plus appropriée pour une patiente donnée, dans une approche individualisée de traitement (4, 5). Ils sont liés aux caractéristiques des patientes (âge) et aux caractéristiques de la maladie (taille de la tumeur, atteinte ganglionnaire, type de tumeur, grade histologique, envahissement vasculaire et lymphatique, marqueurs biologiques [récepteurs hormonaux (HR) de l'œstrogène (*estrogen receptor*, ER) et de la progestérone (*progesterone receptor*, PR)] et index mitotique) (4).

Le gène HER2 code pour un récepteur transmembranaire de la famille hEGFR (*human epidermal growth factor receptor*) communément appelé HER-2, *c-erbB-2* ou HER-2/*neu* (6). La surexpression du récepteur HER-2 (3+ par immunohistochimie [IHC]) ou son amplification (résultat positif par technique de l'hybridation *in situ* en fluorescence [*fluorescence in situ hybridization*, FISH]) est observée chez 20 à 30 % des cancers primaires du sein (7, 8). La surexpression de HER-2 est souvent associée à des facteurs de mauvais pronostic dont un grade tumoral élevé, la taille de la tumeur, un pourcentage élevé de cellules en phase S, l'aneuploïdie et l'absence de récepteurs hormonaux (9-11). Dans plusieurs études, le statut HER-2 demeure un facteur indépendant de mauvais pronostic. En 1989, Slamon *et al.* ont démontré que l'amplification du gène HER-2 était un facteur prédictif significatif de la survie sans maladie et de la survie globale (12). Une analyse multivariée a démontré que la surexpression de HER-2 était un facteur pronostique supérieur à tous les autres facteurs pronostiques à l'exception de l'atteinte ganglionnaire (12, 13). Le HER-2 est associé à une augmentation du risque de récurrence, voire même à une diminution de la survie (9). Certaines données suggèrent également une association entre la surexpression de HER-2 et la réponse au traitement (14).

L'ASCO recommande l'évaluation du statut HER-2 pour toutes les tumeurs primaires du sein (15). Un consensus d'experts canadiens abonde en ce sens (16). Plusieurs méthodes peuvent être utilisées pour déterminer le statut HER-2 d'une tumeur, les principales étant l'IHC et la FISH (8, 11, 17, 18).

Les désavantages de l'IHC incluent la subjectivité de l'interprétation et la nature semi-quantitative des résultats (11, 19-21). La majorité des résultats discordants entre l'IHC et la FISH pourraient être expliqués par les variations dues à l'interprétation subjective de la coloration des

¹ Les facteurs pronostiques sont les informations disponibles lors du diagnostic utilisées pour définir les risques de récurrences et autres résultats cliniques. Les facteurs prédictifs sont celles utilisées pour définir les chances de réponse à un traitement spécifique (4).

tissus (11). Le test de FISH détecte l'amplification du gène HER-2 et est donc plus spécifique et plus sélective que l'IHC puisqu'il permet d'obtenir des résultats quantitatifs (21-24). De plus, la FISH prédit plus précisément le pronostic et la réponse au trastuzumab que l'IHC parce que les patientes chez qui la tumeur surexprime le récepteur HER-2 sans que le gène soit amplifié sont moins susceptibles de répondre à un traitement impliquant le trastuzumab (21, 25, 26). Par contre, l'IHC est une méthode moins complexe et moins dispendieuse que la FISH et demeure la technique la plus utilisée pour déterminer le statut HER-2 d'une tumeur (15, 27). Les résultats de plusieurs études suggèrent qu'il est préférable d'utiliser la FISH lorsqu'une tumeur a un score de 2+ par IHC parce que la FISH améliore la prédiction de la probabilité de réponse au trastuzumab et qu'une tumeur 2+ peut être FISH-, rendant inapproprié le traitement avec le trastuzumab, ou FISH+, confirmant qu'il est approprié (11, 21, 28-30). Les données revues par Montemurro *et al.* suggèrent que 75 à 89 % des tumeurs IHC 3+ seraient FISH+, alors que seulement 17 à 31 % des tumeurs IHC 2+ seraient FISH+ (30). Ce sont donc entre 11 et 25 % des IHC 3+ qui seraient FISH-. Il a été rapporté que l'IHC réalisée dans des laboratoires à faibles volumes (moins de 100 tests par mois) corrélait faiblement avec celle réalisée dans des laboratoires à grands volumes (au moins 100 tests par mois) (19-21, 31-34). Dans les laboratoires ayant participé à ces études, les résultats de l'IHC et de la FISH étaient concordants dans environ 80 % des cas.

L'évolution des connaissances relatives à HER-2 et au rôle qu'il joue dans la croissance cellulaire et l'oncogenèse a permis le développement du trastuzumab, un anticorps monoclonal humanisé recombinant (une immunoglobuline G1, IgG1) qui vise sélectivement le domaine extracellulaire de HER-2 (34, 35). Chez les patientes ayant un cancer du sein métastatique HER-2-positif, le trastuzumab produit une réponse antitumorale lorsqu'il est utilisé seul (8, 32). Il augmente le taux de réponse et prolonge la survie lorsqu'il est combiné à la chimiothérapie (versus la chimiothérapie seule) (5, 8, 15, 36). Il a donc été approuvé aux États-Unis par la *Food and Drug Administration* en 1998 et fait maintenant partie intégrante de la prise en charge des patientes ayant un cancer du sein métastatique HER-2-positif (5, 18, 21).

Les résultats obtenus avec le trastuzumab dans un contexte de traitement du cancer du sein métastatique en termes d'amélioration de la survie ont mené à la réalisation d'essais cliniques randomisés de phase III évaluant l'efficacité du trastuzumab en combinaison avec la chimiothérapie par rapport à la chimiothérapie seule pour le traitement adjuvant du cancer du sein de stade précoce à haut risque de récurrence et HER-2-positif.

3. MÉTHODE

Les présentations (audio et diapositives) de E.A. Perez (NCCTG-N9831)(37), de E. Romond (analyse combinée des résultats des études NCCTG-N9831 et NSABP B-31)(38) et de M.J. Piccart-Gebhart (HERA)(39) dans le cadre du congrès de l'ASCO en 2005 ont été consultées en ligne dans la section «*ASCO Virtual Meeting*» du site Internet de l'ASCO (www.asco.org). Afin de permettre une analyse critique des résultats de ces études, une rapide revue de la documentation scientifique publiée entre janvier 1987 et juillet 2005 a été effectuée avec l'outil de recherche PubMed. Les mots-clés utilisés ont été *trastuzumab* ainsi que les termes «MeSH» *chemotherapy*, *adjuvant* et *breast neoplasms*. La recherche a été limitée aux recommandations pour la pratique clinique, aux méta-analyses et aux essais cliniques randomisés de phase III. Les sites Internet des organismes suivants ont été consultés : l'ASCO, le *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), la *National Guideline Clearinghouse*, le *National Institute for Clinical Excellence*, la *Cochrane Library of Systematic Reviews*, la *British Columbia Cancer Agency* (BCCA), *Cancer Care Ontario* et la Fédération nationale française des centres de lutte contre le cancer. La bibliographie des articles sélectionnés a permis de compléter la revue de la littérature scientifique. Seules les publications en anglais ou en français ont été consultées.

Puisque les études considérées n'ont pas été publiées et que des informations importantes pour évaluer la qualité ne sont pas disponibles, le niveau des données probantes n'a pu être déterminé. Conséquemment, aucun grade n'a été attribué aux recommandations.

Un groupe d'experts a été constitué par le CÉPO pour analyser les données disponibles et établir un consensus sur l'utilisation du trastuzumab dans un contexte adjuvant de cancer du sein de stade précoce. Le CÉPO a révisé et adopté l'analyse et les recommandations du présent document.

4. RÉSULTATS

4.1 Résultats de la recherche de la documentation scientifique

En plus des trois présentations à l'origine de ce travail (37-39), un abrégé de l'ASCO 2005 de Perez *et al.* portant sur la toxicité cardiaque des traitements dans l'étude NCCTG-N9831 a été répertorié (27). De plus, la recherche a permis d'identifier un guide de pratique du *National Comprehensive Cancer Network* (5) et un de la *British Columbia Cancer Agency* (40).

4.2 Résultats de la revue des données probantes

4.2.1 NCCTG-N9831

Lors du congrès de l'ASCO en 2005, E.A. Perez a présenté les résultats de l'étude NCCTG-N9831 (37). Cet essai clinique randomisé de phase III a été conçu pour :

- 1) évaluer la valeur ajoutée du trastuzumab à une chimiothérapie adjuvante impliquant l'administration séquentielle de la combinaison de doxorubicine et de cyclophosphamide (AC) suivie du paclitaxel (T) (AC → T) chez des patientes ayant un cancer du sein réséqué HER-2-positif ;
- 2) évaluer l'effet du trastuzumab (H) lorsqu'il est administré de façon séquentielle (AC → T → H) ou concurrente (AC → T + H → H) au paclitaxel ;
- 3) évaluer la toxicité cardiaque du trastuzumab dans ces contextes thérapeutiques.

Tableau 1 : Design de l'étude NCCTG-N9831

Randomisation	bras A : AC q3w x 4 → T qw x 12 (groupe témoin) bras B : AC q3w x 4 → T qw x 12 → H qw x 52 bras C : AC q3w x 4 → T qw x 12 + H qw x 12 → H qw x 40
Légende :	
A : doxorubicine 60 mg/m ²	q3w : chaque trois semaines
C : cyclophosphamide 600 mg/m ²	qw : chaque semaine
T : paclitaxel 80 mg/m ²	
H : trastuzumab 4 mg/kg comme dose de charge puis 2 mg/kg	
NOTE : La radiothérapie et l'hormonothérapie étaient prescrites dans tous les bras après le paclitaxel selon les indications cliniques.	

L'objectif primaire de l'étude était de mesurer la survie sans maladie. Les objectifs secondaires étaient principalement d'évaluer le taux de rechute locale, régionale et à distance, le taux de cancer du sein controlatéral incluant les carcinomes canaux *in situ* et la survie globale. Plus précisément, l'étude visait à détecter :

- pour la comparaison des bras AC → T → H et AC → T + H → H versus AC → T, une augmentation de 33 % de la survie médiane sans maladie, c'est-à-dire un gain de deux ans (de 6,3 à 8,4 ans) ;
- pour la comparaison entre les bras AC → T → H et AC → T + H → H, une augmentation de 29 % de la survie médiane sans maladie, c'est-à-dire un gain de deux ans (de 7,3 à 9,4 ans).

Pour être admissibles à cette étude, les femmes devaient d'avoir un cancer du sein invasif réséqué HER-2-positif (surexpression de la protéine [IHC 3+] ou amplification du gène [FISH+]). De plus, elles devaient avoir une atteinte ganglionnaire ou avoir un cancer à haut risque défini comme étant une tumeur de plus de 1,0 cm si ER⁻ ou de plus de 2,0 cm si ER⁺. Seulement 11 % des patientes du bras séquentiel et 12 % de celles du bras concomitant n'avaient pas d'atteinte ganglionnaire. Elles devaient également avoir une fonction cardiaque normale évaluée par la mesure de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) et ne pas avoir d'histoire clinique d'infarctus du myocarde ou d'insuffisance cardiaque.

4.2.2 NSABP B-31

Le NSABP a entrepris une étude clinique (B-31) un peu avant celle du NCCTG (N9831) qui s'adressait aux femmes ayant un cancer du sein HER-2-positif et une atteinte ganglionnaire (38). Les critères d'inclusion étaient similaires à ceux de l'étude NCCTG-N9831. Le statut HER-2 devait être confirmé par un laboratoire central (NCCTG-N9831) ou par un laboratoire de référence approuvé (NSABP B-31). Les bras témoins (AC → T) étaient comparables dans les deux études. Le bras expérimental de l'étude NSABP B-31 (AC → T + H → H) était similaire au bras C de l'étude NCCTG-N9831. La seule différence entre les protocoles de chimiothérapie utilisés dans ces deux études était le calendrier d'administration du paclitaxel. En effet, le paclitaxel était administré à raison de 80 mg/m² de façon hebdomadaire pendant 12 semaines dans l'étude NCCTG-N9831 et à 175 mg/m² aux trois semaines pendant quatre cycles dans l'étude NSABP B-31. Un amendement au protocole de l'étude NSABP B-31 a été fait pour permettre aux médecins et aux patientes de choisir entre les deux calendriers.

Les investigateurs ont jugé acceptable et approprié de combiner les résultats des deux études pour fins d'analyse, permettant ainsi d'augmenter la puissance statistique.

4.2.3 Résultats des études NCCTG-N9831 et NSABP B-31

À la suite des recommandations du CTEP de combiner les études NCCTG-N9831 (n = 1615) et NSABP B-31 (n = 1736), l'objectif principal des études combinées est devenu la détermination de la survie sans maladie (38). En effet, l'objectif principal de l'étude NSABP B-31 était à l'origine la survie globale. L'analyse combinée a porté sur environ 3400 patientes. Compte tenu des sources d'informations disponibles, il est difficile de savoir exactement le nombre de patientes qui ont participé respectivement à chacune de ses études. Avec un suivi médian de deux ans, la comparaison entre le bras témoin et le bras avec trastuzumab utilisé en concomitance montre une réduction statistiquement significative de 52 % du risque de rechute à quatre ans en faveur du traitement concomitant (analyse combinée, HR = 0,48 [IC 0,39-0,60], 2p = 3x10⁻¹²). Concernant la survie globale, l'analyse combinée des études NCCTG-N9831 et NSABP B-31 a permis de dégager un avantage de survie de 33 % pour le groupe avec chimiothérapie et trastuzumab en concomitance (AC → T + H → H) versus le groupe sans trastuzumab (HR = 0,67 [IC 0,48-0,93], 2p = 0,015). Le trastuzumab a de plus été associé avec une réduction significative à trois ans de 53 % du risque de métastases à distance (HR = 0,47, 2p = 8x10⁻¹⁰).

Pour l'étude NCCTG-N9831, la comparaison entre le bras séquentiel et le bras concomitant révélait également une réduction statistiquement significative de 36 % du risque relatif de récurrences en faveur du bras concomitant (2p = 0,0114). La comparaison entre le groupe témoin et le groupe ayant reçu le trastuzumab débutant après la chimiothérapie (traitement séquentiel)

montrait une réduction non statistiquement significative de 13 % du risque relatif de récurrences (2p= 0,2936). Après un suivi médian de 18 mois, aucune différence n'a été notée entre les différents bras quant à la survie globale.

Par ailleurs, les analyses de sous-groupes semblent indiquer qu'un bénéfice clinique est observé peu importe l'âge de la patiente, la grosseur de la tumeur ou la présence de récepteurs hormonaux positifs. Les patientes ayant une atteinte ganglionnaire ont également présenté un bénéfice peu importe le nombre de ganglions atteints. Cependant, pour les patientes sans atteinte ganglionnaire qui représentent 12 % de la cohorte de l'étude NCCTG-N9831, la puissance de l'étude n'était pas suffisante pour conclure à un bénéfice statistiquement significatif.

La toxicité cardiaque particulière de l'association du trastuzumab et des anthracyclines a été bien documentée dans un contexte de traitement du cancer du sein métastatique (32). Un monitoring cardiaque rigoureux est par conséquent nécessaire pour l'utilisation du trastuzumab en contexte adjuvant. Les critères d'exclusion de l'étude NSABP B-31 étaient les suivants : antécédent d'infarctus du myocarde ou d'insuffisance cardiaque, maladie angineuse ou arythmie nécessitant une médication, maladie valvulaire symptomatique, hypertrophie du ventricule gauche et absence de cardiomégalie sur le cliché pulmonaire. Quant à l'étude NCCTG-N9831, seules les patientes ayant un antécédent d'infarctus ou d'insuffisance cardiaque et celles n'ayant pas une FEVG normale au point de départ étaient exclues. Au cours de l'étude, le monitoring incluait une mesure de la FEVG à 0, 3, 6, 9 et 18 mois. Les patientes devaient cesser le trastuzumab si elles présentaient cliniquement des signes d'insuffisance cardiaque, si la FEVG dépassait la limite inférieure de l'examen ou si on enregistrait une baisse de plus de 15 % par rapport aux valeurs précédentes de FEVG.

Tableau 2 : Incidence de l'insuffisance cardiaque symptomatique dans les études NSABP B-31 et NCCTG-N9831

Étude	% d'insuffisance cardiaque symptomatique
NSABP B-31	Bras témoin : 0,6 % Bras trastuzumab concomitant : 4,0 %
NCCTG-N9831	Bras témoin : 0 % Bras trastuzumab séquentiel : 2,2% Bras trastuzumab concomitant : 3,3%

De plus, 19,9 % des patientes de l'étude NSABP B-31 ont cessé le trastuzumab en raison des symptômes cardiaques ou des valeurs de la FEVG lors des différents contrôles. Cette information n'est pas disponible pour l'étude NCCTG-N9831. Par ailleurs, une analyse des données de l'étude NSABP B-31 démontre que seuls l'âge et la valeur de FEVG post-AC augmentent le risque de développer une toxicité cardiaque.

4.2.4 HERA

M.J. Piccart-Gebhart a présenté à l'ASCO 2005 les résultats de l'étude multicentrique HERA (39). Cette étude internationale a été réalisée dans 39 pays par divers groupes, dont le *Breast International Group*, et quelques établissements indépendants. Au total, ce sont 478 centres qui ont été impliqués. Il s'agit d'une étude de phase III menée chez des femmes ayant un cancer du sein invasif de stade précoce pour lequel un laboratoire central avait confirmé la

surexpression (IHC 3+) ou l'amplification (FISH+) du récepteur HER-2. Elle comparait l'observation à l'utilisation de trastuzumab en maintenance pendant un ou deux an(s) à la suite d'un traitement standard de chimiothérapie adjuvante et de radiothérapie, lorsque celle-ci était indiquée.

Afin d'être admissibles à cette étude, les femmes devaient avoir une atteinte ganglionnaire ou ne pas avoir d'atteinte aux ganglions sentinelles mais avoir une tumeur \geq T1c. Elles devaient avoir complété au moins quatre cycles d'une chimiothérapie (néo)adjuvante au choix de l'investigateur mais approuvée par le comité de HERA. Le statut des récepteurs hormonaux devait être connu. La FEVG, mesurée par échocardiographie ou *multiple gated acquisition scanning* (MUGA), devait être d'au moins 55 %.

L'objectif principal de l'étude était de détecter une amélioration relative de 23 % de la survie sans maladie entre les bras expérimentaux et le bras témoin. Les objectifs secondaires concernaient la survie globale, l'innocuité et la toxicité cardiaque.

Tableau 3 : Design de l'étude HERA

Stratification	Selon l'atteinte ganglionnaire, le protocole de chimiothérapie adjuvante reçu, le statut des récepteurs hormonaux, la thérapie endocrinienne reçue, l'âge et la région.	
↓		
Randomisation après le traitement standard incluant chirurgie et chimiothérapie \pm radiothérapie	bras 1 : chimiothérapie adjuvante \rightarrow H q3w x 2 ans	
	bras 2 : chimiothérapie adjuvante \rightarrow H q3w x 1 an	
	bras 3 : observation (groupe témoin)	
Légende :	H : trastuzumab 8 mg/kg comme dose de charge puis 6 mg/kg	q3w : chaque trois semaines
NOTE : Les patientes recevaient une hormonothérapie séquentiellement à la chimiothérapie lorsque cliniquement indiquée.		

Le recrutement visé de 4482 patientes a été dépassé et 5090 femmes ont participé à l'étude. Après un suivi médian d'un an, les données de 3387 et 3413 patientes étaient respectivement disponibles pour les analyses d'efficacité et d'innocuité. Près de la moitié des femmes avaient 50 ans et moins et 84 % avaient moins de 60 ans. Plus de 90% des femmes ont reçu des anthracyclines dans leur traitement adjuvant, avec (26 %) ou sans (68 %) taxanes. Environ un tiers des femmes avaient des ganglions négatifs (N0) et la moitié avaient des récepteurs positifs. Près de 90 % des femmes avec récepteurs positifs ont reçu un traitement hormonal. La plupart d'entre elles, soit près de 65 % des patientes, ont reçu du tamoxifène seul. Les autres ont reçu une association de tamoxifène et d'un analogue de l'hormone de libération de l'hormone lutéinisante (*luteinizing hormone-releasing hormone*, LH-RH), du tamoxifène suivi d'un inhibiteur de l'aromatase ou un inhibiteur de l'aromatase seul.

La randomisation des patientes dans cette étude était effectuée dans les sept semaines suivant le jour 1 du dernier cycle de chimiothérapie ou dans les six semaines suivant la radiothérapie ou la chirurgie définitive, selon le traitement qui survenait en dernier. L'administration de trastuzumab commençait dans les 14 jours après la randomisation.

L'analyse des résultats est disponible seulement pour le bras témoin et le bras ayant reçu un traitement de trastuzumab pendant un an. Les résultats concernant la durée optimale de l'administration de trastuzumab (un an comparé à deux ans) devraient être disponibles d'ici 2008. L'analyse des résultats après deux ans de suivi révèle une différence en valeur absolue de 8,4 % (85,8 % versus 77,4 %) de la survie sans maladie en faveur du bras trastuzumab en comparaison avec le groupe témoin (HR 0,54 [IC 0,43-0,67], $p < 0,0001$). Le trastuzumab diminuerait significativement le risque de métastases à distance. Les données suggèrent que les bénéfices cliniques associés à l'utilisation du trastuzumab sont indépendants des caractéristiques de départ des patientes. Concernant la toxicité cardiaque, il y a eu plus de cas de diminution de la fonction cardiaque ($\Delta > 10\%$ et FEVG $< 50\%$) dans le bras trastuzumab que dans le groupe témoin (7,1 % versus 2,2 %) et plus de cas confirmés avec une atteinte symptomatique cardiaque (0,5 % versus 0,0 %).

Les informations disponibles quant à l'évaluation et au suivi de la fonction cardiaque sont limitées, la présentation orale de Piccart-Gebhart à l'ASCO 2005 ayant fourni peu de détails à ce sujet (39). En tenant compte uniquement de la valeur du FEVG, il y a eu plus de cas de diminution de la fonction cardiaque dans le bras trastuzumab que dans le groupe témoin (7,7 % versus 2,2 %). Cependant, il n'y a eu que 0,5% de cas d'insuffisance cardiaque de documentés dans le bras trastuzumab. Le seul décès associé à un événement cardiaque est survenu dans le bras témoin.

4.3 Résultats de la revue des recommandations pour la pratique clinique

4.3.1 NCCN

Dans la mise à jour du 31 mai 2005 de son guide de pratique sur le cancer du sein, le NCCN recommande pour le traitement adjuvant du cancer du sein invasif :

- que le trastuzumab soit incorporé à la thérapie adjuvante chez les patientes ayant un cancer du sein HER-2-positif (IHC 3+ ou FISH amplifié à un niveau d'au moins 2,1 [FISH+]) et ayant une atteinte ganglionnaire (recommandation de catégorie 1²) ;
- que le trastuzumab soit considéré pour le traitement des patientes ayant un cancer du sein HER-2-positif complètement réséqué, n'ayant pas d'atteinte ganglionnaire mais dont la tumeur est d'au moins 1,0 cm (recommandation de catégorie 1) ;
- que le trastuzumab puisse être administré soit de façon concomitante au paclitaxel après l'administration de doxorubicine et de cyclophosphamide (AC → T + H → H) soit après la chimiothérapie (AC → T → H) (recommandation de catégorie 2a) ;
- que le trastuzumab ne soit pas utilisé de façon concomitante aux anthracyclines en raison de la toxicité cardiaque (recommandation de catégorie 2a) ;
- que le trastuzumab soit administré une fois par semaine ou aux trois semaines pendant un an avec un monitoring de la fonction cardiaque (recommandation de catégorie 2a) (5).

4.3.2 BCCA

BCCA a publié le 11 juillet 2005 un guide d'utilisation du trastuzumab pour la thérapie adjuvante du cancer du sein HER-2-positif à haut risque (40). Les recommandations de BCCA sont :

- chez des patientes ayant un cancer du sein de stade précoce nouvellement diagnostiqué, après l'administration de quatre cycles de doxorubicine et de cyclophosphamide, le trastuzumab peut être administré de façon concomitante au paclitaxel pendant quatre cycles puis seul jusqu'à ce que les patientes aient reçu un an de trastuzumab (AC → T + H → H) ;
- chez les patientes ayant un cancer du sein localement avancé nouvellement diagnostiqué, après l'administration de quatre cycles de doxorubicine et de cyclophosphamide, le trastuzumab peut être administré de façon concomitante au docétaxel (D) puis seul jusqu'à ce que les patientes aient reçu un an de trastuzumab (AC → D + H → H) ;
- chez les patientes ayant terminé depuis moins de six mois ou recevant actuellement AC → T, AC → D, CEF ou FEC100³, le trastuzumab peut être administré pendant un an après la fin de l'administration de la chimiothérapie adjuvante.

² Selon les catégories de consensus utilisées par le NCCN, une recommandation est de catégorie 1 lorsqu'elle est jugée appropriée selon un consensus uniforme du NCCN, fondé sur un haut niveau de données probantes. Elle est de catégorie 2a lorsqu'il y a un consensus uniforme du NCCN, fondé sur des données probantes plus faibles, incluant l'expérience clinique.

Les critères d'éligibilité reconnus par BCCA sont les suivants :

- un cancer du sein invasif de stade précoce ou localement avancé HER-2-positif (une tumeur est considérée HER-2-positive lorsqu'un laboratoire central a déterminé qu'elle est IHC 3+ ou FISH + [ratio > 2]) ;
- une patiente à haut risque, considérée comme telle si :
 - o elle a une atteinte ganglionnaire ;
 - o elle n'a pas d'atteinte ganglionnaire mais a tumeur \geq T1c et est admissible à une chimiothérapie avec AC-T, AC-D ou a reçu au moins quatre cycles d'une chimiothérapie à base d'anthracyclines ;
- un statut ECOG de 0 à 2 ;
- aucune maladie cardiaque cliniquement significative ;
- une FEVG supérieure à 55 % après la portion AC de la chimiothérapie ou après la fin de la chimiothérapie lorsque l'administration du trastuzumab est séquentielle ;
- une fonction médullaire, rénale et hépatique adéquate ;
- une survie anticipée d'au moins cinq ans ;

BCCA considère que le monitoring cardiaque doit être fait par MUGA ou par échocardiographie avant l'administration de trastuzumab et aux trois mois par la suite jusqu'à la fin du traitement.

³ Les protocoles CEF et FEC100 sont des combinaisons de cyclophosphamide, d'épirubicine et de fluorouracile (5-FU).

5. DISCUSSION

Les résultats des études NCCTG-N9831, NSABP B-31 et HERA soulèvent l'intérêt de la communauté médicale internationale mais également des questionnements quant aux changements de pratique qui peuvent en résulter. Bien que les résultats soient concordants et qu'ils soient statistiquement et cliniquement significatifs, ils n'ont pas encore fait l'objet d'une publication dans une revue médicale internationale avec révision par les pairs. Ils ont été présentés cette année dans le cadre d'une session spéciale du plus prestigieux congrès d'oncologie, celui de l'ASCO (37-39). Compte tenu de l'importance des résultats de ces études et malgré le court suivi, attendre la publication des articles pour formuler des recommandations devenait difficile. Un avis préliminaire semblait donc indispensable avant que ne s'implantent des changements dans la pratique médicale.

Avant la présentation des résultats des études NCCTG-N9831, NSABP B-31 et HERA à l'ASCO en mai 2005, l'approche standard pour le traitement adjuvant du cancer du sein de stade précoce reposait essentiellement sur un choix de protocoles de chimiothérapie à base d'anthracyclines avec ou sans taxanes (5, 41). Parmi ceux-ci, mentionnons AC → T, qui a été utilisé comme bras témoin dans les études NCCTG-N9831 et NSABP B-31 (37, 38). L'étude HERA était plus permissive quant à la nature de la chimiothérapie adjuvante utilisée (39). Néanmoins, la grande majorité des patientes (94 %) avaient reçu des anthracyclines, avec ou sans taxanes.

Selon les résultats des études NCCTG-N9831 et NSABP B-31, l'ajout de trastuzumab de façon concomitante à la chimiothérapie AC → T, soit AC → T + H → H, a entraîné une diminution statistiquement et cliniquement significative de 52 % du risque relatif de récurrences par rapport au bras témoin AC → T (37, 38). Ceci se traduit déjà par un effet immédiat sur la survie globale avec une réduction statistiquement significative de 33 % du risque relatif de décès. Le protocole concomitant AC → T + H → H a été supérieur au protocole séquentiel AC → T → H en entraînant une diminution statistiquement significative de 36 % du risque relatif de récurrences. L'administration séquentielle AC → T → H, pour l'instant, ne semble pas entraîner de diminution significative des récurrences par rapport au bras témoin. La principale hypothèse pouvant expliquer cette observation est que trop peu d'événements sont survenus jusqu'à maintenant pour permettre d'identifier une différence statistiquement significative. L'étude HERA, pour sa part, démontre clairement que de recevoir le trastuzumab en maintenance pendant un an après le traitement standard du cancer du sein de stade précoce diminue le risque absolu de récurrences à deux ans de 8,4 % (39). Les données disponibles actuellement des études NCCTG-N9831 et HERA démontrent que l'usage du trastuzumab en association avec une chimiothérapie adjuvante chez les patientes atteintes de cancer du sein invasif complètement résecqué et HER-2-positif améliore la survie sans maladie. Ces résultats sont extrêmement importants compte tenu de l'ampleur des bénéfices apportés par l'ajout du trastuzumab, de la concordance entre les résultats des trois études et des hautes valeurs de significativité statistique qui y sont associées.

Il est difficile pour le moment d'identifier la meilleure façon d'utiliser le trastuzumab. En effet, bien que les résultats de l'étude NCCTG-N9831 suggèrent que l'administration concomitante du trastuzumab et de paclitaxel après les anthracyclines serait supérieure à l'administration séquentielle la possibilité de recevoir le trastuzumab en maintenance est également une option compte tenu des résultats de l'étude HERA. Des études supplémentaires seront nécessaires avant de pouvoir statuer sur cette question, dont l'étude BCIRG-006 qui évaluait 1) la doxorubicine et

le cyclophosphamide suivis par le docétaxel, 2) la doxorubicine et le cyclophosphamide suivis par le docétaxel et le trastuzumab et 3) le docétaxel, le carboplatine et le trastuzumab pour le traitement adjuvant du cancer du sein opérable HER-2-positif chez des patientes ayant une atteinte ganglionnaire et chez des patientes à haut risque n'ayant pas d'atteinte ganglionnaire.

L'acceptabilité de l'administration séquentielle de chimiothérapie adjuvante et de trastuzumab soulève la question du délai maximal entre la fin de la chimiothérapie et le début du trastuzumab. Cette question est d'intérêt pratique car un nombre substantiel de femmes ont un cancer du sein HER-2-positif complètement résecqué et ont terminé la chimiothérapie adjuvante depuis moins d'un an. Ces femmes pourraient-elles obtenir un bénéfice de l'administration du trastuzumab et si oui, pour combien de temps ? Quel est le délai maximal après la fin de la chimiothérapie adjuvante au-delà duquel l'introduction du trastuzumab n'apporterait plus de bénéfices significatifs ? Ces questions demeurent sans réponse pour l'instant. Le guide de pratique du NCCN ne comporte pas de recommandation sur cette question alors que BCCA suggère un délai maximal de six mois (5, 40). La décision du Gouvernement de la Saskatchewan, annoncée le 22 juillet 2005, est conforme à la recommandation de BCCA. Dans ce contexte, la décision repose donc sur le jugement des cliniciens, mais le Comité de l'évolution des pratiques en oncologie juge approprié, malgré l'absence de données probantes fermes et en considérant l'expérience clinique et les critères utilisés dans d'autres provinces canadiennes, d'offrir le trastuzumab aux patientes ayant complété leur chimiothérapie adjuvante depuis six mois ou moins.

Les données des trois études suggèrent que le trastuzumab peut être administré aussi bien hebdomadairement (4 mg/kg comme dose de départ puis 2 mg/kg par semaine) ou aux trois semaines (8 mg/kg comme dose de départ puis 6 mg/kg une fois par trois semaines). La durée maximale de l'administration de trastuzumab est d'un an, conformément aux données disponibles et devra être révisée lorsque les données de l'étude HERA comparant un et deux ans de trastuzumab seront disponibles.

Dans l'étude NCCTG-N9831, les patientes pouvaient avoir une atteinte ganglionnaire ou ne pas en avoir mais être considérées à haut risque (tumeur de plus de 2,0 cm si ER⁺ et PR⁺ ou de plus de 1,0 cm si ER⁻ et PR⁻) (37, 38). Dans l'étude NSABP B-31, elles devaient avoir une atteinte ganglionnaire (38). Dans l'étude HERA, les patientes admissibles pouvaient présenter une atteinte ganglionnaire ou ne pas en présenter mais avoir une tumeur \geq T1c (39). Le nombre de patientes sans atteinte ganglionnaire recrutées dans l'étude NCCTG-N9831 était faible (11 % des patientes du bras séquentiel et 12 % de celles du bras concomitant) et n'a pas permis d'obtenir de résultats statistiquement significatifs (38). Par contre, l'étude HERA a démontré que le trastuzumab était efficace chez les patientes sans atteinte ganglionnaire (le tiers des patientes de l'étude) mais ayant une tumeur \geq T1c ainsi que chez celles ayant une atteinte ganglionnaire (39). Sur la base de ces données, il apparaît donc justifié de considérer comme admissibles au traitement les femmes répondant aux critères d'éligibilité de l'étude HERA quant à l'atteinte ganglionnaire. Le NCCN et BCCA considèrent tous deux que le trastuzumab peut être administré chez les patientes répondant à ce même critère (5, 40). Il est important de reconnaître que les données probantes démontrant un bénéfice de survie sans maladie ou de survie globale chez les patientes ayant des ganglions négatifs sont un peu plus faibles. Cependant, les données de l'étude HERA demeurent suffisantes pour justifier que l'incorporation du trastuzumab à la thérapie adjuvante chez les femmes ayant un cancer du sein invasif complètement résecqué, HER-2-positif

(IHC 3+ ou FISH+), n'ayant pas d'atteinte ganglionnaire mais dont la tumeur est d'au moins 1,0 cm (\geq T1c) soit envisagée.

Les données relatives à la toxicité cardiaque associée à l'introduction de trastuzumab au traitement de chimiothérapie tant en contexte métastatique (42-44) que adjuvant incitent à la prudence (8, 27). Les critères d'éligibilité des trois études sur lesquelles porte le présent document étaient stricts : dans l'étude HERA, la FEVG devait minimalement être de 55 % alors que les études NCCTG-N9831 et NSABP B-31 permettaient une FEVG de 50 % ou plus (37-39). Malgré cela, l'usage du trastuzumab, seul ou en concomitance avec le paclitaxel suivant un traitement avec anthracyclines, a été associé à une fréquence accrue de diminution de la fonction cardiaque par mesure de la FEVG et à l'apparition d'insuffisance cardiaque de classe III ou IV chez 4 % des patientes ou moins. Les données de l'étude NSABP B-31 ont démontré que l'âge au moment de la randomisation (moins de 50 ans ou 50 ans et plus) et la FEVG après la portion AC de la chimiothérapie adjuvante sont des facteurs prédictifs indépendants du risque pour une patiente de développer de l'insuffisance cardiaque consécutive de l'administration de trastuzumab. En effet 19 % des patientes de l'étude NSABP B-31 ayant 50 ans ou plus au moment de la randomisation et ayant une FEVG inférieure ou égale à 54 % après la portion AC de la chimiothérapie ont développé de l'insuffisance cardiaque de classe III ou IV. L'incidence d'insuffisance cardiaque a été nettement inférieure chez les patientes du même groupe d'âge mais ayant une FEVG de 55 % ou plus, soit 3,4 %. En comparaison, seulement 0,5 % des patientes de l'étude HERA ayant reçu le trastuzumab ont développé une insuffisance cardiaque de classe III ou IV. Lorsque les protocoles de chimiothérapie contenant de hautes doses cumulatives d'anthracyclines sont utilisés (ex. FEC100, TAC⁴), il est possible que la toxicité cardiaque soit plus importante. Les analyses de sous-groupes de l'étude HERA concernant la toxicité en fonction du traitement d'anthracyclines reçu, permettront de dissiper ou de confirmer ces craintes.

Bien que ces anomalies soient en majorité subcliniques, un suivi à plus long terme permettra de conclure de manière plus précise sur les risques pour ces patientes. Entre temps, la prudence est de mise et un contrôle régulier de la fonction cardiaque est pertinent et ce, avant de commencer le trastuzumab et aux trois mois par la suite jusqu'à la fin du traitement (5, 40). Dans les études NCCTG-N9831 et NSABP B-31, le monitoring incluait une mesure de la FEVG à 0, 3, 6, 9 et 18 mois par échocardiographie ou scan MUGA (27, 37, 38). En pratique clinique, un suivi à la fin de l'administration du trastuzumab paraît préférable à un suivi à 18 mois. La FEVG avant le début de l'administration du trastuzumab est un critère d'admissibilité de première importance en raison des risques associés au traitement. Ainsi, une FEVG supérieure à 55 % après la portion AC de la chimiothérapie ou après la fin de la chimiothérapie lorsque l'administration du trastuzumab est séquentielle apparaît être un critère d'admissibilité raisonnable. Ce critère a d'ailleurs été utilisé dans le guide de BCCA (40).

La caractérisation du statut HER-2 est l'élément fondamental pour l'identification des patientes qui pourraient bénéficier du traitement avec le trastuzumab (9, 11, 12). Les critères d'éligibilité des patientes pour les études NCCTG-N9831, NSABP B-31 et HERA, incluant le statut HER-2, étaient stricts et devraient prioritairement être utilisés en pratique clinique pour la sélection des patientes. La qualité des tests de caractérisation du statut HER-2 a un effet certain sur la décision

⁴ Le protocole TAC est une combinaison de docétaxel, doxorubicine et cyclophosphamide.

thérapeutique et sur les résultats cliniques des patientes. Dans ce contexte, il apparaît souhaitable que les tests de caractérisation du statut HER-2 soient faits par un nombre limité de laboratoires à hauts volumes, désignés et soumis à un contrôle rigoureux de la qualité. En ce sens, BCCA considère que les patientes admissibles au traitement sont celles ayant une tumeur HER-2-positif dont le statut a été confirmé par un laboratoire central (40). Au Québec, actuellement, il n'y a pas de laboratoire désigné pour faire le test HER-2 par IHC. Cependant, les tests de FISH sont faits dans un nombre limité de laboratoires de biologie moléculaire. De façon générale, le contrôle de qualité est sous la responsabilité des techniciens et des pathologistes.

En considérant l'ensemble des données probantes présentées précédemment, il apparaît approprié de recommander l'utilisation de trastuzumab pour le traitement adjuvant du cancer du sein de stade précoce en dépit du fait que les résultats n'aient pas été publiés et qu'ils soient issus d'une analyse intérimaire.

Le CÉPO et ses collaborateurs considèrent important pour l'instant que le trastuzumab soit offert aux patientes répondant aux mêmes critères d'éligibilité que ceux utilisés dans ces études.

6. CONCLUSION

Les résultats préliminaires des essais cliniques randomisés de phase III NCCTG-N9831, NSABP B-31 et HERA constituent des progrès considérables dans le traitement adjuvant du cancer du sein de stade précoce. Les résultats de ces études sont statistiquement et cliniquement significatifs. Ainsi, l'ajout du trastuzumab à la chimiothérapie adjuvante constitue un nouveau standard de pratique chez une sous-population bien déterminée de femmes dont les tumeurs sont HER-2-positives. La fréquence de la toxicité cardiaque est faible mais réelle et devrait faire l'objet d'un consentement éclairé.

7. RECOMMANDATIONS

Sur la base des données probantes concordantes disponibles à ce jour, issues de trois études de phase III, considérant les recommandations pour la pratique clinique émises par le *NCCN et BCCA* et malgré le fait que les résultats sur lesquels s'appuient les recommandations n'aient pas été publiés dans une revue médicale avec révision par les pairs, le CÉPO recommande provisoirement :

1. que le trastuzumab soit incorporé à la thérapie adjuvante chez les femmes ayant un cancer du sein invasif complètement réséqué, HER-2-positif (IHC 3+ ou FISH+)⁵ et ayant une atteinte ganglionnaire ;
2. que l'incorporation du trastuzumab à la thérapie adjuvante chez les femmes ayant un cancer du sein invasif complètement réséqué, HER-2-positif (IHC 3+ ou FISH+), n'ayant pas d'atteinte ganglionnaire mais dont la tumeur est d'au moins 1,0 cm (\geq T1c) soit envisagée ;
3. que les patientes recevant le trastuzumab aient un suivi rigoureux de la fonction cardiaque par mesure de la FEVG par échocardiographie ou scan MUGA avant d'entreprendre le traitement (temps 0) et aux trois mois (3, 6 et 9 mois) par la suite et à la fin de l'administration du trastuzumab ;
4. que le trastuzumab ne soit pas administré à des patientes ayant une FEVG inférieure à 55 % mesurée par échocardiographie ou scan MUGA ;
5. que le trastuzumab soit administré une fois par semaine (4 mg/kg comme dose de départ puis 2 mg/kg par semaine) ou aux trois semaines (8 mg/kg comme dose de départ puis 6 mg/kg une fois par trois semaines) pendant un an ;
6. que, dans les cas où le protocole de chimiothérapie adjuvante choisi est une combinaison de doxorubicine et de cyclophosphamide suivie de paclitaxel (AC \rightarrow T), le trastuzumab soit administré de façon concomitante ou séquentielle au paclitaxel ;

⁵ Lorsqu'une tumeur est IHC 2+, un test de FISH devrait être réalisé afin de confirmer si la patiente est éligible (FISH+) ou non (FISH-) au traitement avec le trastuzumab.

7. que, lorsque la chimiothérapie adjuvante n'est pas AC → T, le trastuzumab ne soit pas utilisé de façon concomitante aux anthracyclines en raison des risques augmentés de toxicité cardiaque ;
8. que, lorsque les protocoles de chimiothérapie contenant de hautes doses cumulatives d'anthracyclines sont utilisés (ex. FEC100, TAC), une attention particulière soit accordée aux risques de toxicité cardiaque ;
9. que soit élaboré à l'échelle provinciale un programme agréé de contrôle de la qualité visant les laboratoires effectuant la détermination du statut HER-2 et qu'un groupe d'experts soit constitué pour statuer sur la méthode et les critères optimaux à utiliser ;
10. que la place du trastuzumab dans le traitement adjuvant du cancer du sein soit réévaluée lorsque les résultats de l'analyse intérimaire et de l'analyse finale des études NCCTG-N9831, NSABP B-31 et HERA seront publiés.

8. RÉFÉRENCES

1. Société canadienne du cancer et Institut national du cancer du Canada. Statistiques canadiennes sur le cancer 2005. *Toronto, Canada, 2005.*
2. Peto R, Boreham J, Clarke M, Davies C, Beral V. UK and USA breast cancer deaths down 25% in year 2000 at ages 20-69 years. *Lancet* 2000;355(9217):1822.
3. Jemal A, Murray T, Ward E, Samuels A, Tiwari RC, Ghafoor A, et al. Cancer statistics, 2005. *CA Cancer J Clin* 2005;55(1):10-30.
4. Aapro MS. Adjuvant therapy of primary breast cancer: a review of key findings from the 7th international conference, St. Gallen, February 2001. *Oncologist* 2001;6(4):376-85.
5. National Comprehensive Cancer Network. Breast Cancer. Version 2.2005. www.nccn.org, *Clinical Practice Guidelines in Oncology*, consulté en ligne le 17 juin 2005.
6. King CR, Kraus MH, Aaronson SA. Amplification of a novel v-erbB-related gene in a human mammary carcinoma. *Science* 1985;229(4717):974-6.
7. Miles DW. Update on HER-2 as a target for cancer therapy: herceptin in the clinical setting. *Breast Cancer Res* 2001;3(6):380-4.
8. Horton J. Trastuzumab use in breast cancer: clinical issues. *Cancer Control* 2002;9(6):499-507.
9. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science* 1987;235(4785):177-82.
10. Ross JS, Fletcher JA. HER-2/neu (c-erb-B2) gene and protein in breast cancer. *Am J Clin Pathol* 1999;112(1 Suppl 1):S53-67.
11. Hanna W, Gelmon KA. Review of the literature on HER2/neu testing and the role of HER2/neu as a prognostic and predictive factor in breast cancer - update December 2000 to July 2001. *Curr Oncol* 2002;9 (suppl 1):S2-S18.
12. Slamon DJ, Godolphin W, Jones LA, Holt JA, Wong SG, Keith DE, et al. Studies of the HER-2/neu proto-oncogene in human breast and ovarian cancer. *Science* 1989;244(4905):707-12.
13. Harries M, Smith I. The development and clinical use of trastuzumab (Herceptin). *Endocr Relat Cancer* 2002;9(2):75-85.
14. Paik S, Bryant J, Tan-Chiu E, Yothers G, Park C, Wickerham DL, et al. HER2 and choice of adjuvant chemotherapy for invasive breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-15. *J Natl Cancer Inst* 2000;92(24):1991-8.

15. Bast RC, Jr., Ravdin P, Hayes DF, Bates S, Fritsche H, Jr., Jessup JM, et al. 2000 update of recommendations for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2001;19(6):1865-78.
16. Hanna W, O'Malley F. Updated recommendations from the HER2/neu consensus meeting - Toronto, Ontario, 7 September 2001. *Curr Oncol* 2002;9 (suppl 1):S18-S20.
17. van de Vijver MJ. Assessment of the need and appropriate method for testing for the human epidermal growth factor receptor-2 (HER2). *Eur J Cancer* 2001;37 Suppl 1:S11-7.
18. Ross JS, Fletcher JA, Linette GP, Stec J, Clark E, Ayers M, et al. The Her-2/neu gene and protein in breast cancer 2003: biomarker and target of therapy. *Oncologist* 2003;8(4):307-25.
19. Esteva FJ, Valero V, Booser D, Guerra LT, Murray JL, Pusztai L, et al. Phase II study of weekly docetaxel and trastuzumab for patients with HER-2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2002;20(7):1800-8.
20. Leonard DS, Hill AD, Kelly L, Dijkstra B, McDermott E, O'Higgins NJ. Anti-human epidermal growth factor receptor 2 monoclonal antibody therapy for breast cancer. *Br J Surg* 2002;89(3):262-71.
21. Nahta R, Esteva FJ. HER-2-targeted therapy: lessons learned and future directions. *Clin Cancer Res* 2003;9(14):5078-84.
22. Jacobs TW, Gown AM, Yaziji H, Barnes MJ, Schnitt SJ. Specificity of HercepTest in determining HER-2/neu status of breast cancers using the United States Food and Drug Administration-approved scoring system. *J Clin Oncol* 1999;17(7):1983-7.
23. Seidman AD, Fornier MN, Esteva FJ, Tan L, Kaptain S, Bach A, et al. Weekly trastuzumab and paclitaxel therapy for metastatic breast cancer with analysis of efficacy by HER2 immunophenotype and gene amplification. *J Clin Oncol* 2001;19(10):2587-95.
24. Harris LN, Liotcheva V, Broadwater G, Ramirez MJ, Maimonis P, Anderson S, et al. Comparison of methods of measuring HER-2 in metastatic breast cancer patients treated with high-dose chemotherapy. *J Clin Oncol* 2001;19(6):1698-706.
25. Pauletti G, Dandekar S, Rong H, Ramos L, Peng H, Seshadri R, et al. Assessment of methods for tissue-based detection of the HER-2/neu alteration in human breast cancer: a direct comparison of fluorescence in situ hybridization and immunohistochemistry. *J Clin Oncol* 2000;18(21):3651-64.
26. Press MF, Slamon DJ, Flom KJ, Park J, Zhou JY, Bernstein L. Evaluation of HER-2/neu gene amplification and overexpression: comparison of frequently used assay methods in a molecularly characterized cohort of breast cancer specimens. *J Clin Oncol* 2002;20(14):3095-105.

27. Perez EA SV, Davidson NE, Kaufman PA, Martino S, Dakhil SR, et al. Interim cardiac safety analysis of NCCTG N9831 Intergroup adjuvant trastuzumab trial. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.*, abstract 556, 2005.
28. Tubbs RR, Pettay JD, Roche PC, Stoler MH, Jenkins RB, Grogan TM. Discrepancies in clinical laboratory testing of eligibility for trastuzumab therapy: apparent immunohistochemical false-positives do not get the message. *J Clin Oncol* 2001;19(10):2714-21.
29. Fornier M, Risio M, Van Poznak C, Seidman A. HER2 testing and correlation with efficacy of trastuzumab therapy. *Oncology (Huntingt)* 2002;16(10):1340-8, 51-2; discussion 52, 55-8.
30. Montemurro F, Valabrega G, Aglietta M. Trastuzumab-based combination therapy for breast cancer. *Expert Opin Pharmacother* 2004;5(1):81-96.
31. Roche PC, Suman VJ, Jenkins RB, Davidson NE, Martino S, Kaufman PA, et al. Concordance between local and central laboratory HER2 testing in the breast intergroup trial N9831. *J Natl Cancer Inst* 2002;94(11):855-7.
32. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001;344(11):783-92.
33. Paik S, Bryant J, Tan-Chiu E, Romond E, Hiller W, Park K, et al. Real-world performance of HER2 testing--National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project experience. *J Natl Cancer Inst* 2002;94(11):852-4.
34. Vogel CL, Cobleigh MA, Tripathy D, Gutheil JC, Harris LN, Fehrenbacher L, et al. Efficacy and safety of trastuzumab as a single agent in first-line treatment of HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2002;20(3):719-26.
35. Cobleigh MA, Vogel CL, Tripathy D, Robert NJ, Scholl S, Fehrenbacher L, et al. Multinational study of the efficacy and safety of humanized anti-HER2 monoclonal antibody in women who have HER2-overexpressing metastatic breast cancer that has progressed after chemotherapy for metastatic disease. *J Clin Oncol* 1999;17(9):2639-48.
36. Breast Cancer Disease Site Group. Use of trastuzumab (Herceptin) in metastatic breast cancer. *Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative* 2002, 23 p.
37. Perez EA, Suman VJ, Davidson N, Martino S, Kaufman P, on behalf of NCCTG E, SWOG, CALGB. NCCTG N9831. May 2005 update. *2005 American Society of Clinical Oncology Annual Meeting*, www.asco.org 2005, consulté en ligne le 13 juin 2005.
38. Romond EH, Perez EA, Bryant J, Suman V, Geyer CE, Davidson N, et al. Doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel with or without trastuzumab as adjuvant therapy for patients with HER-2 positive operable breast cancer. Combined analysis of NSABP-B31/NCCTG-N9831. *2005 American Society of Clinical Oncology Annual Meeting*, www.asco.org 2005, consulté en ligne le 13 juin 2005.

39. Piccart-Gebhart MJ. on behalf of the Breast International Group (BIG), NON-BIG participating groups, independent sites, F. Hoffmann - La Roche Ltd. First results of the HERA trial. *2005 American Society of Clinical Oncology Annual Meeting*, www.asco.org 2005, consulté en ligne le 13 juin 2005.
40. British Columbia Cancer Agency. Adjuvant therapy of high risk HER2 overexpressing breast cancer. www.bccancer.bc.ca 2005, consulté en ligne le 12 juillet 2005.
41. Jardines L, Haffty BG, Royce M. Chapter 9: Stages 0 and I breast cancer. In: Pazdur R, Coia LR, Hoskins WJ, Wagman LD, eds. *Cancer Management: A multidisciplinary approach*. 9th Edition., 2005:203-18.
42. Seidman A, Hudis C, Pierri MK, Shak S, Paton V, Ashby M, et al. Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience. *J Clin Oncol* 2002;20(5):1215-21.
43. Perez EA, Rodeheffer R. Clinical cardiac tolerability of trastuzumab. *J Clin Oncol* 2004;22(2):322-9.
44. Suter TM, Cook-Bruns N, Barton C. Cardiotoxicity associated with trastuzumab (Herceptin) therapy in the treatment of metastatic breast cancer. *Breast* 2004;13(3):173-83.

ANNEXE I : Liste des auteurs et réviseurs

Rédaction

D^{re} Julie Beaudet, hématologue et oncologue médicale
D^r Normand Blais, hématologue et oncologue médical
M. Martin Coulombe, M.Sc., M.A.P., méthodologiste
D^r Jean Latreille, hématologue et oncologue médical
M^{me} Mireille Poirier, pharmacienne
D^r Joseph Ragaz, hématologue et oncologue médical
D^r Benoît Samson, hématologue et oncologue médical, président

Révision interne et adoption

Comité de l'évolution des pratiques en oncologie

D^r Normand Blais, hématologue et oncologue médical
M. Alain Bureau, pharmacien
M. Martin Coulombe, M.Sc., M.A.P., méthodologiste, coordonnateur
D^r Félix Couture, hématologue et oncologue médical, président
D^r Normand Gervais, chirurgien
M^{me} Mélanie Kavanagh, Ph.D., méthodologiste
D^{re} Alicia Framarin⁶, conseillère scientifique, Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé
D^r Bernard Lespérance, hématologue et oncologue médical
M^{me} Nathalie Letarte, pharmacienne, Programme de gestion thérapeutique des médicaments
M. Jean Morin, pharmacien
D^r Jean-François Ouellet, chirurgien
M^{me} Mireille Poirier, pharmacienne
D^r Raghu Rajan, hématologue et oncologue médical
D^{re} Isabelle Roy, radio-oncologue
D^r Benoît Samson, hématologue et oncologue médical
M^{me} Lucie Surprenant, pharmacienne
D^r François Vincent, radio-oncologue

⁶ En remplacement temporaire de M. Jean-Marie Lance, conseiller scientifique principal, Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé

ANNEXE II

Dégagement de responsabilité

Ce document a été préparé avec soin. Cependant, toute personne désirant le consulter ou utiliser l'information fournie doit faire preuve de jugement dans l'application clinique des données ou recourir à une personne qualifiée au besoin. Le présent rapport ne constitue pas les orientations du ministère de la Santé et des Services sociaux. Il représente l'opinion des membres et collaborateurs du Comité de l'évolution des pratiques en oncologie, appuyée sur les données probantes. Son contenu n'engage que ses auteurs.

Cet avis s'adresse à :

Tous les hématologues et oncologues médicaux, radio-oncologues, chirurgiens et pharmaciens intéressés par le traitement du cancer du sein.

Financement

La production de ce guide a été rendue possible grâce au soutien financier de la Direction de la lutte contre le cancer du ministère de la Santé et des Services sociaux.