

**Guide d'utilisation du trastuzumab
(Herceptin^{MC}) dans le traitement adjuvant
du cancer du sein**

– Mise à jour –

**Comité de l'évolution des pratiques en oncologie
(CEPO)**

Février 2008

Direction de la lutte contre

le cancer



Guide d'utilisation du trastuzumab (Herceptin^{MC}) dans le traitement adjuvant du cancer du sein

Mise à jour

**Comité de l'évolution des pratiques en oncologie
(CEPO)**

Février 2008

Ce guide constitue un outil d'aide à la décision clinique fondé sur les données probantes. Il a été élaboré par le Comité de l'évolution des pratiques en oncologie en partenariat avec des cliniciens experts. Son contenu n'engage que ses auteurs.

Il ne se substitue pas à la *Liste de médicaments - établissements* prévue à l'article 116 de la *Loi sur les Services de Santé et les Services sociaux*, laquelle constitue le cadre général de la fourniture de médicaments dans les établissements de santé.

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2008

Bibliothèque et Archives Canada, 2008

ISBN 978-2-550-52344-4 (version imprimée)

ISBN 978-2-550-52345-1 (version PDF)

RÉSUMÉ

Pour l'année 2007, la Société canadienne du cancer et l'Institut national du cancer du Canada estiment que 5 900 nouveaux cas de cancer du sein seront diagnostiqués dans la population québécoise, soit environ 30 % de tous les cancers diagnostiqués chez les femmes. Pour cette même année, il est estimé que 1 400 femmes décéderont des suites d'un cancer du sein, représentant ainsi la deuxième cause de mortalité par cancer avec 15 % des décès par cancer et la première cause de mortalité chez les femmes de moins de 50 ans.

Le récepteur HER2 est un récepteur tyrosine kinase transmembranaire impliqué dans la croissance, la différenciation et la survie cellulaire. La surexpression de la protéine ou l'amplification de l'oncogène HER2 surviennent chez environ 15 à 25 % des cancers du sein. Ces tumeurs HER2+ sont associées à un phénotype agressif de la maladie, à des facteurs de mauvais pronostic, à un haut taux de récurrence et à un facteur prédictif défavorable significatif de la survie sans maladie et de la survie globale.

Le trastuzumab est un anticorps monoclonal humanisé recombinant qui vise sélectivement le domaine extracellulaire du HER2 et bloque la cascade de signalisation sous-jacente. Initialement utilisé pour le traitement des cancers du sein métastatiques, le trastuzumab a reçu son avis de conformité de Santé Canada le 18 octobre 2006 pour le traitement adjuvant des patientes atteintes de cancer du sein de stade précoce et HER2+. Le 16 novembre 2006, la *Food and Drug Administration* a approuvé l'utilisation du trastuzumab dans un régime de doxorubicine, de cyclophosphamide et de paclitaxel pour le traitement adjuvant des patientes atteintes d'un cancer du sein HER2+ avec une atteinte ganglionnaire.

Une revue de la documentation scientifique a été effectuée en utilisant les mots clés trastuzumab (MeSH), Herceptin et *breast neoplasms* (MeSH) dans l'outil de recherche PubMed. Ce guide étant une mise à jour, la période couverte s'est étendue de juin 2005 à novembre 2007, inclusivement. La recherche de la documentation scientifique s'est limitée aux études prospectives de phase II ou III et aux méta-analyses. Les études de phase III publiées en abrégés de communication durant cette période dans le supplément de congrès de l'*American Society of Clinical Oncology* et du *San Antonio Breast Cancer Symposium* ont été revues. Les sites Internet des organismes effectuant des recommandations pour la pratique clinique ont également été consultés.

Deux méta-analyses, trois articles originaux, une mise à jour publiée, quatre abrégés de communication et cinq guides de recommandations pour la pratique clinique ont satisfait aux critères d'inclusion. De plus, deux articles portant sur la toxicité cardiaque associée au trastuzumab ont été retenus. Les données des cinq études randomisées de phase III et des guides de recommandations consultés indiquent que l'ajout du trastuzumab à la chimiothérapie adjuvante constitue un standard de pratique chez une population bien déterminée de femmes atteintes d'un cancer du sein de stade précoce HER2+. Les résultats ont démontré une amélioration de la survie sans maladie et de la survie globale en faveur du trastuzumab. Les résultats d'efficacité et d'innocuité présentés confirment la place du trastuzumab administré pendant un an comme traitement adjuvant pour les femmes atteintes d'un cancer du sein de stade précoce HER2+.

Considérant les données probantes disponibles à ce jour, le Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO) recommande :

1. que le trastuzumab soit incorporé à un traitement adjuvant avec chimiothérapie chez les femmes ayant un cancer du sein de stade précoce complètement réséqué, HER2+ et ayant une atteinte ganglionnaire (recommandation de grade A);

2. que le trastuzumab soit incorporé à un traitement adjuvant avec chimiothérapie chez les femmes ayant un cancer du sein de stade précoce complètement réséqué, HER2+ et n'ayant pas d'atteinte ganglionnaire et une tumeur mesurant plus d'un centimètre (recommandation de grade A);
3. que le trastuzumab ne soit pas administré de façon concomitante à un traitement adjuvant avec chimiothérapie à base d'une anthracycline en dehors d'études cliniques (recommandation de grade D);
4. que le trastuzumab ne soit pas administré en adjuvant chez des patientes ne recevant pas de chimiothérapie complémentaire (recommandation de grade D);
5. que le trastuzumab soit administré pour une durée maximale d'un an (recommandation de grade D);
6. que les femmes recevant le trastuzumab bénéficient d'un suivi rigoureux de la fonction cardiaque par mesure de la fonction d'éjection ventriculaire gauche (par échographie cardiaque ou ventriculographie isotopique) avant d'entreprendre le traitement et aux trois mois jusqu'à la fin du traitement (recommandation de grade A).

Le guide d'administration disponible sur le site du Groupe d'étude en oncologie du Québec décrit les régimes posologiques du trastuzumab de même que les recommandations spécifiques sur la démarche thérapeutique à adopter en présence d'une toxicité cardiaque. Le CEPO réfère donc les lecteurs à ce guide pour les détails concernant l'administration et l'ajustement des doses en cours de thérapie.

SUMMARY

The Canadian Cancer Society and the National Cancer Institute of Canada estimate that 5,900 new cases of breast cancer will be diagnosed in 2007 in Quebec, as it is the most commonly diagnosed cancer among women. It is estimated that 1,400 women will die from breast cancer, the second leading cause of death from cancer and the most common cancer cause of death in women under 50.

The HER2 receptor belongs to a family of transmembrane tyrosine kinase receptors that mediate cell growth, differentiation, and survival. HER2 gene amplification, protein overexpression, or both occur in 15 to 25% of breast cancers. HER2+ breast cancer is an aggressive type that has a high rate of recurrence and short disease-free and overall survival.

Trastuzumab is a humanized monoclonal antibody directed against the HER2 extracellular domain and inhibits its signaling cascade. Initially approved for metastatic breast cancer, trastuzumab was approved by Health Canada on October 18, 2006, for the adjuvant treatment of HER2+ early breast cancer. On November 16, 2006, the Food and Drug Administration approved trastuzumab as part of a treatment regimen consisting of doxorubicin, cyclophosphamide, and paclitaxel, for the adjuvant treatment of patients with HER2+ and node-positive breast cancers.

A review of scientific literature was conducted using the PubMed search engine with the following keywords: trastuzumab (MeSH), Herceptin, and breast neoplasms (MeSH). Since this guideline is an update, the review period covered from June 2005 to November 2007. The scientific literature search was limited to prospective phase II or III clinical trials and meta-analysis. Abstracts of Phase III clinical trials published in the American Society of Clinical Oncology and San Antonio Breast Cancer Symposium supplements were reviewed. The websites of medical organizations developing clinical practice guidelines in oncology were also searched.

Two meta-analyses, three original publications, one update, four abstracts, and five clinical guidelines met the inclusion criteria of this document. In addition, two publications on trastuzumab-associated cardiotoxicity were identified. The results of 5 randomized clinical trials and of the reviewed clinical practice guidelines indicate that the addition of trastuzumab to adjuvant chemotherapy is the standard practice for women with HER2+ early breast cancer. The results have demonstrated clinically significant improvements in disease-free and overall survival in favor of trastuzumab. The efficacy and safety results confirm the utilization of trastuzumab for one year in the adjuvant treatment of HER2+ early breast cancer.

Considering the evidence available today, the *Comité de l'évolution des pratiques en oncologie* (CEPO) recommends:

1. That trastuzumab be given in addition to adjuvant chemotherapy following surgery for women with early-stage HER2+ and node-positive breast cancer (Grade A recommendation);
2. That trastuzumab be given in addition to adjuvant chemotherapy following surgery for women with early-stage HER2+ and high-risk node-negative breast cancer with a tumor greater than one centimeter in size (Grade A recommendation);
3. That trastuzumab not be given concurrently to adjuvant chemotherapy with an anthracycline outside of clinical trials (Grade D recommendation);
4. That adjuvant trastuzumab not be given to women not receiving complementary chemotherapy (Grade D recommendation);
5. That trastuzumab be given for a maximum of one year (Grade D recommendation);

6. That women receiving trastuzumab have rigorous follow-up evaluations of cardiac function with assessment of the left ventricular ejection fraction (by echocardiography or multiple gated acquisition scanning) prior to the commencement of therapy and every three months during treatment (Grade A recommendation).

The administration guides on the *Groupe d'études en oncologie du Québec* website provide trastuzumab dosage information and specific recommendations in case of cardiotoxicity. Therefore, the CEPO refers all readers to this document for further information.

1. QUESTION CLINIQUE

Déterminer la place du trastuzumab (Herceptin^{MC}) dans le traitement adjuvant du cancer du sein de stade précoce surexprimant l'oncogène HER2.

2. INTRODUCTION

Au Québec, tout comme à l'échelle mondiale, le cancer du sein est le type de cancer le plus répandu chez les femmes. Pour l'année 2007, la Société canadienne du cancer et l'Institut national du cancer du Canada estiment que 5 900 nouveaux cas seront diagnostiqués dans la population québécoise, soit environ 30 % de tous les cancers diagnostiqués chez les femmes [1]. Pour cette même année, il est estimé que 1 400 femmes décéderont des suites d'un cancer du sein, représentant ainsi la deuxième cause de mortalité par cancer avec 15 % des décès par cancer et la première cause de mortalité chez les femmes de moins de 50 ans. Alors que l'incidence du cancer du sein augmente annuellement, les taux de mortalité diminuent probablement en raison des progrès réalisés au cours des dernières décennies dans le dépistage et le traitement du cancer du sein. Des données canadiennes démontrent que la survie relative passe de 86 % à cinq ans à 70 % à vingt ans [1].

Les facteurs pronostiques et prédictifs reliés au cancer du sein aident à sélectionner la thérapie systémique adjuvante la plus appropriée pour une patiente. Ils sont liés aux caractéristiques des patientes (âge, statut vis-à-vis la ménopause, comorbidités) ainsi qu'aux caractéristiques de la maladie (taille et type histologique de la tumeur, atteinte ganglionnaire, grade histologique, envahissements vasculaire et lymphatique, récepteurs hormonaux de l'œstrogène et de la progestérone) [2].

Le récepteur HER2, aussi appelé c-erbB2 ou HER/neu, est un récepteur tyrosine kinase transmembranaire de la famille hEGFR (*human epidermal growth factor receptor*). Il est impliqué dans la croissance, la différenciation et la survie cellulaire [3, 4]. Diverses méthodes diagnostiques sont utilisées dans l'évaluation du statut du facteur de croissance HER2, principalement l'immunohistochimie (IHC) pour l'expression de la protéine et l'hybridation *in situ* en fluorescence (FISH) pour l'amplification de l'oncogène HER2 [5]. La surexpression de la protéine ou l'amplification de l'oncogène HER2 surviennent chez environ 15 à 25 % des cancers du sein. Ces tumeurs HER2+ sont associées à un phénotype agressif de la maladie, à des facteurs de mauvais pronostic, à un haut taux de récurrence et à un facteur prédictif défavorable significatif de la survie sans maladie et de la survie globale [6-8]. Certaines données suggèrent également une association entre la surexpression de HER2 et la réponse au traitement [9, 10]. Le mauvais pronostic associé à la surexpression de HER2 dans le cancer du sein est la manifestation clinique de ses activités biologiques : augmentation de la prolifération, de la survie cellulaire, de la dissémination et une augmentation de l'activité angiogénique [4]. Depuis 2001, l'*American Society of Clinical Oncology* (ASCO) recommande l'évaluation du statut HER2 pour tous les cancers du sein primaires et métastatiques [11] et un consensus d'experts canadiens abonde dans ce sens [12]. De plus, l'ASCO conjointement avec le *College of American Pathologists* ont récemment proposé leurs recommandations en regard des techniques de laboratoire afin d'identifier le statut HER2 le plus correctement possible [5].

L'évolution des connaissances relatives au récepteur HER2 et au rôle qu'il joue dans la croissance cellulaire et l'oncogenèse a permis le développement du trastuzumab (Herceptin^{MC}, Hoffmann-La Roche Limitée, Bâle, Suisse), un anticorps monoclonal humanisé recombinant (immunoglobuline G1) qui vise sélectivement le domaine extracellulaire du HER2 et bloque la cascade de signalisation sous-jacente. En septembre 1998 et en août 1999, la *Food and Drug Administration* (FDA) [13] et Santé Canada [14, 15] ont respectivement approuvé l'utilisation du trastuzumab chez les femmes atteintes d'un cancer du sein

métastatique HER2+. Dans les cas de maladies avancées, plusieurs études ont démontré que le trastuzumab, utilisé seul en traitement de première intention, produit une réponse antitumorale de 15 à 26 % [16-18]. Le trastuzumab, en association avec la chimiothérapie, augmente le taux de réponse, prolonge la survie et améliore la qualité de vie comparativement à la chimiothérapie seule [19-23]. L'obtention d'une amélioration de survie dans un contexte de traitement du cancer du sein métastatique a 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 HER2+. Le 18 octobre 2006, Santé Canada a accordé un avis de conformité au trastuzumab pour le traitement des patientes atteintes de cancer du sein de stade précoce dont les tumeurs surexpriment HER2 suivant la chirurgie et après chimiothérapie [14, 15]. Le 16 novembre 2006, la FDA a approuvé l'utilisation du trastuzumab dans un régime de doxorubicine, de cyclophosphamide et de paclitaxel pour le traitement adjuvant des patientes atteintes d'un cancer du sein HER2+ avec une atteinte ganglionnaire [13].

Le présent guide de pratique fait état de la documentation scientifique pertinente sur le sujet et vise à évaluer la valeur thérapeutique et l'innocuité du trastuzumab dans le traitement adjuvant du cancer du sein de stade précoce HER2+. Ce guide est une mise à jour d'un précédent guide publié en juillet 2005 par le CEPO suite à la session spéciale présentée à la réunion annuelle de l'ASCO de mai 2005. Par ailleurs, ce document n'aborde pas la question de la qualité de l'évaluation ni des diverses techniques de laboratoire pour l'identification du HER2 car ceci dépasse le cadre du présent guide. Ces points précis sont actuellement sujets de travaux de l'Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (AETMIS).

3. MÉTHODE

Une revue de la documentation scientifique a été effectuée en utilisant les mots clés trastuzumab (MeSH), Herceptin et *breast neoplasms* (MeSH) dans l'outil de recherche PubMed. Ce guide étant une mise à jour, la période couverte par cette revue s'est étendue de juin 2005 à novembre 2007, inclusivement. La recherche de la documentation scientifique s'est limitée aux études prospectives de phase II ou III et aux méta-analyses dont les résultats ont été rapportés en français ou en anglais. Les études à caractère économique et celles présentant les résultats d'une cohorte de dix patients ou moins n'ont pas été retenues. Les études de phase III publiées en abrégés de communication durant cette période dans le supplément de congrès de l'ASCO et du *San Antonio Breast Cancer Symposium* ont également été revues. Toutefois, bien que les données de certains abrégés aient été mises à jour sur les sites Internet respectifs, seules les données publiées ont été prises en compte.

Les revues systématiques de littérature et les recommandations pour la pratique clinique émises par certains organismes internationaux et agences de cancer ont également été répertoriées. Notamment, les sites Internet suivants ont été consultés : l'ASCO, *Cancer Care Ontario*, la *British Columbia Cancer Agency*, l'*European Society for Medical Oncology* (ESMO), la *National Guideline Clearinghouse*, le *National Institute for Health and Clinical Excellence*, la *Cochrane Library of Systematic Reviews*, le *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*, le *National Comprehensive Cancer Network* et la Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer. La bibliographie des articles sélectionnés a permis de compléter la revue de la documentation scientifique.

Les niveaux de données probantes et grades de recommandations utilisés par l'ASCO et l'ESMO ont servi de référence pour l'évaluation de la validité des études et la gradation des recommandations émises dans ce guide (Annexe I). Dans le cas des abrégés de communication, étant donné que les informations nécessaires pour en évaluer la qualité sont manquantes, le niveau des données probantes n'a pu être déterminé. Conséquemment, aucun grade n'a été attribué aux recommandations qui découlent d'abrégés de communication.

Un sous-comité du CEPO a rédigé le présent guide et un groupe d'experts indépendants du CEPO a par la suite effectué la révision externe. Le CEPO a finalement révisé et adopté l'analyse et les recommandations du présent document.

4. RÉSULTATS

La revue de la documentation scientifique a permis d'identifier deux récentes méta-analyses [24, 25], trois articles originaux [26-28], une mise à jour publiée [29] et quatre abrégés de communication [30-33] portant sur l'évaluation de l'efficacité et de l'innocuité du trastuzumab pour le traitement adjuvant du cancer du sein de stade précoce HER2+. Deux articles ont présenté les détails et les facteurs de risque associés à la toxicité cardiaque pour les études HERA et NSABP-B31 [34, 35].

Des recommandations pour la pratique clinique émises par cinq organismes ou agences de cancer ont également été repérées [36-40]. Parmi celles-ci, les recommandations de la *British Columbia Cancer Agency* et du *National Comprehensive Cancer Network* constituent des mises à jour [38, 40].

Le statut HER2+ utilisé dans ce texte signifie que le HER2 a été identifié par la technique d'IHC avec un score de 3+ et/ou par amplification par FISH [5].

4.1. Résultats de la revue des données probantes

Les études répertoriées sont des méta-analyses et des études multicentriques randomisées de phase III. Mis à part les abrégés de communication, pour lesquels aucun niveau de données probantes ne peut être octroyé, les données probantes issues des études publiées sont de niveau I. Tous les critères d'admissibilité, les principaux résultats et le détail des effets indésirables sont présentés à l'Annexe II.

4.1.1. Méta-analyses

En août 2007, **Viani et al.** ont publié une méta-analyse portant sur cinq études randomisées évaluant l'efficacité et l'innocuité du trastuzumab dans le traitement adjuvant du cancer du sein de stade précoce HER2+ [24]. Ces études sont décrites aux sections 4.1.2 à 4.1.5. Les objectifs de la méta-analyse étaient d'évaluer les taux de mortalité et de récurrence, l'incidence de métastases et la toxicité cardiaque. Deux groupes ont été exclus pour les analyses : le groupe traité avec le trastuzumab pendant deux ans de l'étude HERA et celui traité avec le docétaxel, la carboplatine et le trastuzumab de l'étude BCIRG 006.

Un total de 9 117 patientes a été inclus. Les résultats ont démontré une diminution significative du taux de mortalité (6 % contre 8,5 %, $p < 0,00001$), du taux de récurrence (8,2 % contre 15,3 %, $p < 0,00001$) et du taux de métastases (6 % contre 10,8 %, $p < 0,00001$) en faveur du trastuzumab comparativement au groupe témoin. En ce qui concerne les effets indésirables, une augmentation significative de la toxicité cardiaque de grade III/IV a été démontrée dans le groupe traité comparativement au groupe témoin (4,5 % contre 1,8 %, $p < 0,00001$). De plus, les études HERA, NSABP-B31 et NCCTG-N9831 ($n = 6\,738$) ont rapporté une augmentation significative du risque de métastases cérébrales comme premier site de récurrence (1,6 % contre 0,9 %, $p = 0,009$) et une diminution significative du risque d'un deuxième cancer non d'origine mammaire (0,24 % contre 0,71 %, $p = 0,007$) suite à l'administration de trastuzumab.

Bria et al. ont aussi publié en 2007 une méta-analyse sur les mêmes cinq études [25]. L'objectif était d'évaluer la toxicité cardiaque, l'incidence de métastases cérébrales comme premier site de récurrence et le bénéfice de survie. L'analyse principale a porté sur un an d'administration de trastuzumab, excluant l'étude FinHer et le groupe traité avec le trastuzumab pendant deux ans de l'étude HERA.

Au total, 10 955 patientes ont été incluses dans les analyses. Les résultats ont démontré un risque significativement plus élevé d'insuffisance cardiaque de grade III/IV dans le groupe traité comparativement au groupe témoin ($p < 0,0001$) avec une différence absolue de 1,61 %, indiquant que 62 patientes devaient être traitées pour observer un événement (*number needed to harm* : NNH). De plus, une augmentation

absolue du risque de diminution de la fonction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) asymptomatique de 7,20 % a été démontrée dans le groupe traité ($p < 0,00015$; 14 NNH), malgré une hétérogénéité significative ($p = 0,00008$). Les études HERA, NSABP-B31 et NCCTG-N9831 ($n = 6\,752$) ont rapporté un risque de métastases cérébrales significativement plus élevé chez les patients traités avec le trastuzumab ($p = 0,033$), correspondant à une différence absolue de 0,62 % (NNH = 161). Un bénéfice absolu de la survie sans maladie de 6 % a été démontré en faveur du trastuzumab ($p = 0,00001$), indiquant que seize patientes devaient être traitées pour observer un événement de survie sans maladie (*number needed to treat* : NNT). De plus, des améliorations de 4,8 % et de 1,96 % de la survie sans maladie à distance ($p = 0,00001$; 21 NNT) et de la survie globale ($p < 0,00001$; 51 NNT) ont été respectivement rapportées.

4.1.2. Études randomisées de phase III

4.1.2.1 Étude HERceptin Adjuvant (HERA)

En 2007, **Smith et al.** ont publié les résultats de deux années de suivi de l'étude HERA [29], dont les détails et les résultats après un an de suivi apparaissent dans un précédent article [26]. Cette étude visait à évaluer l'efficacité du trastuzumab utilisé dans un contexte de maintenance pendant un ou deux ans chez des femmes atteintes d'un cancer du sein invasif de stade précoce HER2+, avec des ganglions positifs ou négatifs mais de taille tumorale supérieure à un centimètre. Toutes les femmes avaient précédemment reçu un traitement primaire standard de chirurgie, un minimum de quatre cycles de chimiothérapie néo-adjuvante ou adjuvante suivi, si cliniquement indiqué, de radiothérapie et/ou d'une hormonothérapie. L'objectif principal de l'étude était d'évaluer la survie sans maladie. Les objectifs secondaires portaient sur la survie globale, le taux de récurrence à distance, les effets indésirables et la toxicité cardiaque.

À la suite de leur traitement locorégional, les patientes devaient avoir une FEVG supérieure à 55 % et une confirmation dans un laboratoire central du statut HER2+ de leur cancer. Les patientes étaient exclues si elles présentaient des antécédents d'insuffisance cardiaque ou de maladie coronarienne nécessitant une médication anti-angineuse, une hypertension mal contrôlée, une arythmie sévère ou une maladie valvulaire cardiaque significative. Les patientes étaient assignées à l'un des trois groupes suivant : témoin, trastuzumab administré chaque trois semaines en continu pendant un ou deux ans (dose de charge : 8 mg/kg et dose de maintenance : 6 mg/kg). Les patientes avaient une évaluation de la FEVG par ventriculographie isotopique ou échographie cardiaque à 0, 3, 6, 12, 18, 24, 30, 36 et 60 mois après leur randomisation.

En cas de toxicités hématologiques de grade 3 ou 4, le traitement était temporairement interrompu jusqu'à la diminution de la gravité de la toxicité ($\leq$ grade 2). Le traitement était complètement arrêté si ces effets indésirables réapparaissaient lors de la reprise du trastuzumab, s'il y avait présence d'insuffisance cardiaque symptomatique jumelée à une FEVG de 45 % ou moins ou une FEVG de moins de 50 % jumelée à une réduction absolue de la FEVG de plus de 10 % de la valeur initiale.

Un total de 5 102 femmes a participé à l'étude. Elles étaient réparties en trois groupes : 1 698 dans le groupe témoin, 1 703 dans le groupe trastuzumab pendant un an et 1 701 dans le groupe trastuzumab pendant deux ans. Toutefois, seuls les résultats des groupes témoin et trastuzumab pendant un an sont rapportés. L'âge médian des femmes pour ces deux groupes était de 49 ans, un tiers d'entre elles avaient des ganglions négatifs et 50 %, des récepteurs hormonaux négatifs. Une chimiothérapie néo-adjuvante ou adjuvante, à base d'anthracyclines, avait été administrée à 94 % des femmes, tandis que 26 % avaient reçu une taxane. Le tamoxifène a été le traitement de premier choix pour les patientes avec des récepteurs hormonaux positifs, mais un amendement au protocole en cours d'étude a permis l'administration d'un inhibiteur d'aromatase. Certaines femmes ont été perdues de vue pendant le suivi : 97 femmes assignées

au groupe témoin et 58 du groupe trastuzumab. Suite aux résultats présentés à l'ASCO en 2005, 861 femmes initialement assignées au groupe témoin ont reçu du trastuzumab en maintenance pour un ou deux ans lors d'une deuxième randomisation. Les analyses statistiques ont été effectuées selon le principe en intention de traiter.

Après un suivi médian de 23,5 mois, la survie sans maladie à trois ans a été de 80,6 % dans le groupe trastuzumab comparativement à 74,3 % dans le groupe témoin ($p < 0,0001$), correspondant à un bénéfice absolu de 6,3 %. Il y a eu 59 décès parmi les femmes traitées avec le trastuzumab et 90 parmi celles du groupe témoin ($p = 0,0115$), ce qui correspond à une augmentation absolue de la survie globale à trois ans de 2,7 % en faveur du trastuzumab. Une diminution statistiquement significative du nombre de métastases à distance a été rapportée dans le groupe trastuzumab comparativement au groupe témoin (9 % contre 14 %, $p < 0,0001$). Ces résultats indiquent un bénéfice absolu du temps avant une récurrence à distance à trois ans de 6,3 % en faveur du trastuzumab ($p < 0,0001$). L'effet relatif du trastuzumab sur la survie sans maladie n'a pas été affecté dans les analyses de sous-groupes basées sur l'âge, l'atteinte ganglionnaire, la taille de la tumeur, le statut des récepteurs hormonaux, le grade histologique, la radiothérapie antérieure et le type de chimiothérapie néo-adjuvante ou adjuvante.

Les analyses ont démontré une augmentation statistiquement significative de l'incidence d'au moins un effet indésirable de grade 3 ou 4 dans le groupe trastuzumab en comparaison avec le groupe témoin (11 % contre 6 %, $p < 0,001$). Le seul effet indésirable de grade 3 ou 4 survenu chez au moins cinq femmes du groupe témoin a été l'hypertension ($n = 5$). Dans le groupe traité avec le trastuzumab, les effets indésirables de grade 3 ou 4 autres que cardiaques survenus chez au moins cinq femmes ont été l'hypertension ($n = 12$), la dépression ($n = 8$), la diarrhée ($n = 7$), les vomissements ($n = 6$), l'arthralgie ($n = 6$), les bouffées de chaleur ($n = 5$) ainsi que les maux de tête ($n = 5$) et de dos ($n = 5$). Au cours du traitement, neuf décès de toutes causes ont été rapportés chez le groupe trastuzumab et trois chez le groupe témoin ($p = 0,1601$). Toutefois, ces décès ne semblaient pas être reliés au traitement. Le traitement fut arrêté prématurément chez 172 (10 %) femmes pour des raisons de toxicité (6,8 %), principalement cardiaques, de refus de traitement (2,5 %) ou pour d'autres raisons (0,8 %).

Une augmentation significative de l'incidence d'insuffisance cardiaque congestive symptomatique a été rapportée dans le groupe trastuzumab comparativement au groupe témoin (2,2 % contre 0,1 %, $p < 0,0001$). Parmi ces cas d'insuffisance cardiaque, dix femmes traitées avec le trastuzumab ont souffert d'insuffisance cardiaque sévère tandis qu'aucun cas n'a été rapporté dans le groupe témoin (0,6 % contre 0,0 %, $p < 0,0001$). De plus, une diminution significative de la FEVG de plus de 10 % a été observée dans le groupe trastuzumab comparativement au groupe témoin (3,0 % contre 0,5 %, $p < 0,0001$). Soixante-douze (72) femmes (4,3 %) ont cessé le traitement de trastuzumab en raison de problèmes cardiaques. Un seul décès associé à un événement cardiaque est survenu et il a été observé chez le groupe témoin. Récemment, **Suter et al.** ont rapporté les détails et les facteurs de risque reliés à la toxicité cardiaque associée à un an d'utilisation du trastuzumab [34]. Les patientes ayant une FEVG de 55 à 60 %, un indice de masse corporelle supérieur à 25 et celles ayant reçu une dose plus élevée d'anthracycline étaient davantage à risque de subir une toxicité cardiaque. La majorité des patientes ont retrouvé une FEVG normale dans un délai d'environ six mois.

4.1.2.2 Études National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP)-B31 et North Central Cancer Treatment Group (NCCTG)-N9831

Romond et al. ont publié en 2005 une analyse combinée des résultats des études NSABP-B31 et NCCTG-N9831 [27]. Lors de l'ASCO 2007, **Perez et al.** ont présenté la mise à jour des résultats après un suivi de 2,9 ans [30]. Le but de ces études était de comparer l'efficacité de trastuzumab en maintenance pendant un

an à un groupe témoin. Le trastuzumab était administré initialement en concomitance ou non à une chimiothérapie adjuvante chez des femmes atteintes d'un cancer du sein réséqué HER2+. L'objectif principal était d'évaluer la survie sans maladie. Les objectifs secondaires étaient d'évaluer la survie globale, les récurrences à distance, la mortalité liée au cancer du sein, l'incidence de cancer du sein contralatéral et l'incidence d'autres deuxième cancers primaires. Toutes les analyses ont été effectuées selon le principe en intention de traiter.

Initialement, les deux études ne recrutaient que des femmes ayant une atteinte ganglionnaire. Toutefois, à partir de mai 2003, les femmes avec un cancer sans atteinte ganglionnaire mais à haut risque (tumeur supérieure à deux centimètres et récepteurs œstrogène/progestérone positifs ou une tumeur supérieure à un centimètre et récepteurs œstrogène/progestérone négatifs) ont été admissibles à l'étude NCCTG-N9831. Deux protocoles de chimiothérapie ont été évalués par l'étude NSABP-B31, alors que l'étude NCCTG-N9831 en a évalué trois (Tableau 1). La seule différence entre les protocoles de chimiothérapie utilisés était le calendrier d'administration du paclitaxel. Afin d'obtenir une meilleure puissance statistique, les résultats des groupes témoins (groupes 1 et A) et ceux des groupes trastuzumab (groupes 2 et C) ont été combinés. Les résultats du groupe B de l'étude NCCTG-N9831 ont été exclus dans cette publication et ne sont toujours pas connus jusqu'à ce jour.

Tableau 1. Description des groupes dans les études NSABP-B31 et NCCTG-N9831

Études	Traitements	n
NSABP-B31	Groupe 1 : A (60 mg/m ²) + C (600 mg/m ²) à chaque 3 sem. x 4 → T (175 mg/m ²) à chaque 3 sem. x 4 ^a	2 043 ^b
	Groupe 2 : A (60 mg/m ²) + C (600 mg/m ²) à chaque 3 sem. x 4 → T (175 mg/m ²) à chaque 3 sem. x 4 ^a + H (dose de charge 4 mg/kg et dose de maintenance 2 mg/kg) hebdomadaire x 52 de façon concomitante au T	1 : 872 2 : 864
NCCTG-N9831	Groupe A : A (60 mg/m ²) + C (600 mg/m ²) à chaque 3 sem. x 4 → T (80 mg/m ²) hebdomadaire x 12	2 766 ^c
	Groupe B : A (60 mg/m ²) + C (600 mg/m ²) à chaque 3 sem. x 4 → T (80 mg/m ²) hebdomadaire x 12 → H (dose de charge : 4 mg/kg et dose de maintenance : 2 mg/kg) hebdomadaire x 52 de façon séquentielle au T	A : 807 B : 981 C : 808
	Groupe C : A (60 mg/m ²) + C (600 mg/m ²) à chaque 3 sem. x 4 → T (80 mg/m ²) hebdomadaire x 12 + H (dose de charge : 4 mg/kg et dose de maintenance : 2 mg/kg) hebdomadaire x 52 de façon concomitante au T	
Étude combinée	Groupe témoin (AC→T) : groupes 1 et A	3 351
	Groupe trastuzumab (AC→TH) : groupes 2 et C	Témoin : 1 679 Trastuzumab : 1 672

^a À partir du 16 mai 2003, le paclitaxel pouvait être administré à une dose de 80 mg/m² hebdomadaire pour douze semaines.

^b 2 043 femmes ont été recrutées dans l'étude NSABP-B31, mais seulement 872 femmes du groupe 1 et 864 du groupe 2 ont été suivies en date de publication.

^c 2 766 femmes ont été recrutées dans l'étude NCCTG-N9831, mais seulement 807 femmes du groupe A et 808 du groupe C ont été suivies en date de publication, alors que 981 femmes du groupe B ont été exclues de l'analyse combinée.

A : doxorubicine ; C : cyclophosphamide ; H : trastuzumab ; sem. : semaines ; T : paclitaxel.

En cours d'études, les femmes ayant subi une tumorectomie avaient reçu une radiothérapie sur tout le sein avec surimpression, alors qu'une radiothérapie régionale post-chirurgie était optionnelle dans l'étude NSABP-B31 mais obligatoire dans l'étude NCCTG-N9831 pour les femmes présentant au moins quatre ganglions positifs. Aucune irradiation des ganglions mammaires internes n'a été permise et le trastuzumab était administré pendant la radiothérapie. Un traitement au tamoxifène était administré (20 mg par jour pour cinq ans) si les récepteurs hormonaux étaient positifs. Dans l'étude NCCTG-N9831, l'hormonothérapie était donnée après la chimiothérapie. Au cours de l'étude NSABP-B31, le traitement de tamoxifène était initié au jour un du premier cycle de doxorubicine et de cyclophosphamide jusqu'à ce qu'un amendement soit fait afin que l'hormonothérapie ne soit administrée qu'après la chimiothérapie. Les deux protocoles ont été amendés pour les femmes ménopausées avec présence de récepteurs hormonaux : l'étude NCCTG-N9831 a autorisé l'utilisation d'un inhibiteur d'aromatase et l'étude NSABP-B31, l'utilisation d'anastrozole. À la suite

de la publication originale, les femmes randomisées dans le groupe témoin et chez qui la chimiothérapie était achevée depuis moins de six mois ont pu recevoir le trastuzumab.

Sur les 4 809 participantes recrutées dans les deux études, 3 351 femmes ont été randomisées : 1 679 femmes étaient dans le groupe témoin et 1 672 ont reçu le trastuzumab. Des ganglions positifs étaient présents chez 94 % des femmes et dans environ 50 % des cas, les récepteurs hormonaux étaient négatifs. Après un suivi médian de deux ans, une diminution statistiquement significative de la survie sans maladie a été observée dans le groupe trastuzumab comparativement au groupe témoin ($p < 0,0001$). Une différence absolue de la survie sans maladie de 11,8 % à trois ans (75,4 % contre 87,1 %) et de 18,2 % à quatre ans (67,1 % contre 85,3 %) a été démontrée en faveur du groupe trastuzumab. Il y a eu 62 décès dans le groupe trastuzumab et 92 dans le groupe témoin ($p = 0,015$), correspondant à un bénéfice relatif de survie globale de 33 % en faveur du trastuzumab. Une différence absolue du taux de survie globale estimé de 2,5 % à trois ans (91,7 % contre 94,3 %) et de 4,8 % à quatre ans (86,6 % contre 91,4 %) a été notée en faveur du trastuzumab. Une diminution statistiquement significative du nombre de décès par cancer du sein a été observée à la suite de l'administration du trastuzumab (53 contre 79 décès, $p = 0,02$). Des métastases à distance ont été observées chez 5,7 % des femmes du groupe trastuzumab et 11,5 % du groupe témoin ($p < 0,0001$) et ce, indépendamment du statut hormonal. À trois ans, 90,4 % des femmes du groupe trastuzumab n'avaient pas de récurrence à distance comparativement à 81,5 % des femmes du groupe témoin; les taux respectifs à quatre ans étaient de 89,7 % et de 73,7 %. Les deux études ont rapporté une augmentation de l'incidence de métastases cérébrales comme premier site de récurrence à distance à la suite de l'administration du trastuzumab (étude NSABP-B31 : 21 contre 11 patientes et étude NCCTG-N9831 : 12 contre 4 patientes).

Une diminution du nombre de deuxième cancer primaire (autre que le sein) a été observée dans le groupe trastuzumab comparativement au groupe témoin (5 contre 20 patientes, $p = 0,002$). Les analyses des sous-groupes ont démontré l'efficacité du trastuzumab indépendamment de l'âge des patientes, du statut hormonal, de l'atteinte ganglionnaire, du type, de la taille et du grade histologique de la tumeur.

Le traitement prévu de douze mois de trastuzumab n'a pas été complété chez 31,4 % des patientes pour les raisons suivantes : diminution de la FEVG (14,2 %), symptômes d'insuffisance cardiaque (4,7 %), récurrence (1,9 %), désir de la patiente de cesser (6,0 %), toxicités non cardiaques (2,3 %) et autres (2,3 %).

Les résultats complémentaires présentés à l'ASCO en 2007 reposent sur un suivi de 2,9 ans chez les 3 711 patientes en vie au moment de l'analyse [30]. Malgré un croisement (*cross-over*) d'environ 20 %, les données de 2007 confirment l'efficacité du trastuzumab. Parmi les 3 969 femmes recrutées, une amélioration de la survie sans maladie en faveur du trastuzumab a été démontrée avec 222 événements dans le groupe trastuzumab comparativement à 397 dans le groupe témoin. Les taux de survie sans maladie estimés à quatre ans étaient de 85,9 % dans le groupe trastuzumab et de 73,1 % dans le groupe témoin ($p < 0,0001$). Les taux de survie globale estimés à quatre ans étaient respectivement de 92,6 % et de 89,4 % ($p = 0,0004$).

L'évaluation de la FEVG s'effectuait par ventriculographie isotopique ou échographie cardiaque avant le début de l'étude, après la fin du traitement de doxorubicine et de cyclophosphamide et 6, 9 et 18 mois après la randomisation. Les patientes ne débutaient ni ne recevaient le trastuzumab si elles présentaient des symptômes d'insuffisance cardiaque, si une diminution de 15 % de la FEVG initiale était notée ou si la FEVG était inférieure à la limite inférieure du test (en général 50 %). Les patientes avec des antécédents de troubles cardiaques, d'arythmies nécessitant une médication et/ou une hypertension mal contrôlée étaient exclues. Dans l'étude NSABP-B31, l'incidence cumulative à trois ans d'insuffisance cardiaque congestive sévère ou de décès directement reliés à des problématiques cardiaques a été de 0,8 % dans le groupe témoin (quatre femmes ont souffert d'insuffisance cardiaque congestive et une est décédée) et de 4,1 %

dans le groupe trastuzumab (31 femmes ont souffert d'insuffisance cardiaque congestive) [27]. Les détails des toxicités cardiaques et des facteurs de risque reliés à l'utilisation du trastuzumab dans l'étude NSABP-B31 ont été rapportés par **Tan Chiu et al.** [35].

En 2007, un abrégé de **Rastogi et al.** a présenté les données d'un suivi de cinq ans de la fonction cardiaque pour l'étude NSABP-B31 [31]. Avec deux ans additionnels de suivi, l'incidence cumulative d'événements cardiaques demeure inchangée soit 1,3 % des femmes du groupe témoin contre 3,9 % des femmes traitées avec le trastuzumab. Les facteurs de risque d'insuffisance cardiaque congestive étaient l'âge (50 ans et plus), le besoin d'une médication anti-hypertensive et une FEVG de base post-doxorubicine et cyclophosphamide variant entre 50 et 54 %. Dans l'étude NCCTG-N9831, l'incidence cumulative à trois ans d'insuffisance cardiaque grave ou de mortalité a été de 0 % pour le groupe témoin et de 2,9 % pour le groupe trastuzumab. Aucune différence significative quant à l'incidence d'effets indésirables autres que cardiaques n'a été observée au cours de l'administration du paclitaxel (avec ou sans trastuzumab). Toutefois, de rares cas de pneumonite interstitielle, fatales pour deux femmes, ont été rapportés et certains de ces cas seraient reliés au traitement de trastuzumab.

4.1.2.3 Étude Finland Herceptin (FinHer)

Joensuu et al. ont publié en 2006 les résultats de l'étude FinHer, une étude comparant l'efficacité de la combinaison de docétaxel ou de vinorelbine, avec ou sans trastuzumab, suivie de trois cycles de FEC comme traitement adjuvant du cancer du sein de stade précoce HER2+ [28]. L'objectif principal était d'évaluer la survie sans maladie et les objectifs secondaires concernaient la survie globale, le temps jusqu'à la récurrence à distance, la toxicité cardiaque et les effets indésirables. Le trastuzumab était administré sur une courte période de neuf semaines concomitamment au docétaxel ou à la vinorelbine afin de valider si une telle posologie pouvait limiter la toxicité cardiaque tout en maintenant son efficacité. Les critères d'admission étaient les suivants : avoir moins de 66 ans et présenter une tumeur avec atteinte ganglionnaire (quelles que soient la taille tumorale et l'expression des récepteurs hormonaux) ou sans atteinte ganglionnaire mais de taille supérieure à deux centimètres et avec les récepteurs progestatifs négatifs.

Les femmes ont reçu trois cycles de docétaxel (100 mg/m² chaque trois semaines) ou de vinorelbine (25 mg/m² aux jours 1, 8 et 15 d'un cycle de trois semaines) suivi de FEC (fluorouracile à 600 mg/m², épiorubicine à 60 mg/m² et cyclophosphamide à 600 mg/m²) administré au jour 1 de chaque cycle de 21 jours pour trois cycles. La dose de vinorelbine au jour 15 a été supprimée au troisième cycle afin de permettre le début de la chimiothérapie FEC à la dose optimale. Les femmes ont aléatoirement reçu ou non le trastuzumab (dose de charge de 4 mg/kg suivi de doses hebdomadaires de maintenance de 2 mg/kg) sur une période de neuf semaines de façon concomitante au docétaxel ou à la vinorelbine. Si indiqué, elles recevaient une radiothérapie après la chimiothérapie et/ou du tamoxifène pour une période de cinq ans.

Parmi les 1 010 participantes, seules 232 avaient un statut HER2+. Ces dernières ont aléatoirement reçu ou non le trastuzumab (116 femmes dans chaque groupe). Parmi les femmes du groupe témoin, 50 % ont reçu du docétaxel et 50 % de la vinorelbine; pour les femmes du groupe trastuzumab, ce sont respectivement 46,6 % et 53,4 %. Au cours de l'étude, un comité indépendant a recommandé de diminuer la dose de docétaxel de 100 à 80 mg/m² en raison de fréquentes fièvres neutropéniques. Les suivis médians étaient respectivement de 37 et de 35 mois pour les groupes trastuzumab et témoin. Aucune femme n'a été perdue au suivi.

Après un suivi médian de trois ans, une diminution significative de l'incidence de récurrences de cancer du sein ou du taux de mortalité sans récurrence a été démontrée dans le groupe trastuzumab comparativement au groupe témoin (77,6 % contre 89,3 % des patientes, $p = 0,01$). Les femmes traitées avec le trastuzumab

ont présenté moins de récurrences à distance que celles du groupe témoin ($p = 0,002$). Quant à la survie globale, une tendance a été observée en faveur du trastuzumab (89,7 % contre 96,3 % des patientes, $p = 0,07$).

La FEVG était évaluée par ventriculographie isotopique ou échographie cardiaque avant la chimiothérapie, après le dernier cycle de FEC, puis à 12 et 36 mois. La FEVG n'a pas été affectée chez les femmes qui ont reçu le trastuzumab. Curieusement, la FEVG estimée à 36 mois était supérieure de 3 % dans le groupe trastuzumab ($p = 0,01$). Une diminution de plus de 15 % de la FEVG initiale a été rapportée chez 3,4 % des femmes du groupe trastuzumab et 6 % du groupe témoin. Trois femmes ont présenté une insuffisance cardiaque, une autre un infarctus; aucune n'avait été traitée avec le trastuzumab. Le trastuzumab n'a pas augmenté significativement l'incidence des effets indésirables reliés au docétaxel ou à la vinorelbine.

4.1.2.4 Étude du Breast Cancer International Research Group (BCIRG) 006

Robert et al. ont présenté en 2007 lors du congrès annuel de l'ASCO les deuxièmes analyses intérimaires de l'étude BCIRG 006 après un suivi de 36 mois [32]. La population et les traitements ont été décrits dans un précédent abrégé de communication [33]. Le but de cette étude internationale était d'évaluer l'efficacité de différentes chimiothérapies en combinaison ou non avec le trastuzumab en maintenance pendant un an comme thérapie adjuvante chez des femmes atteintes d'un cancer du sein de stade précoce HER2+ et avec des ganglions positifs ou négatifs à haut risque. L'objectif principal était l'amélioration des résultats cliniques. Seuls les abrégés sont disponibles et la validité des résultats de cette étude ne peut être pleinement appréciée.

Les participantes ont été randomisées dans l'un des trois groupes suivants : le groupe témoin AC-D (quatre cycles aux trois semaines de doxorubicine à 60 mg/m² et de cyclophosphamide à 600 mg/m² suivis de quatre cycles de docétaxel à 100 mg/m² administré aux trois semaines); le groupe AC-DH (chimiothérapie similaire au groupe témoin avec ajout d'un an de trastuzumab, administré hebdomadairement pendant la chimiothérapie en concomitance avec le docétaxel, puis aux trois semaines); le groupe DCH (docétaxel à 75 mg/m² et carboplatine AUC6 à chaque trois semaines pour six cycles avec du trastuzumab hebdomadaire pendant dix-huit semaines durant la chimiothérapie puis à chaque trois semaines pour un total d'un an). Une hormonothérapie était administrée pendant cinq ans suite à la chimiothérapie si les récepteurs hormonaux étaient positifs.

Un total de 3 222 femmes ont participé à l'étude : 1 073 dans le groupe témoin AC-D, 1 074 dans le groupe AC-DH et 1 075 dans le groupe DCH. Après un suivi médian de 36 mois, une diminution du risque relatif de rechute de 39 % ($p < 0,0001$) et de 33 % ($p = 0,0003$) a été rapportée dans les groupes AC-DH et DCH comparativement au groupe témoin. Les résultats démontrent une diminution du risque relatif de décès de 41 % ($p = 0,0041$) et de 34 % ($p = 0,017$) pour les groupes respectifs AC-DH et DCH comparativement au groupe témoin. Aucune différence statistiquement significative entre les deux groupes recevant du trastuzumab n'a été rapportée.

Une augmentation de l'incidence d'insuffisance cardiaque congestive a été observée dans le groupe AC-DH comparativement aux groupes AC-D et DCH (1,9 % contre 0,4 %). Globalement, le profil de toxicité était acceptable au sein des trois groupes et plus favorable dans le groupe DCH que AC-DH.

4.2. Résultats de la revue des recommandations pour la pratique clinique

4.2.1. *National Institute for Health and Clinical Excellence*

En août 2006, le *National Institute for Health and Clinical Excellence* a publié la mise à jour de son guide sur le trastuzumab comme traitement adjuvant du cancer du sein [36]. Les recommandations émises sont les suivantes :

1. Le trastuzumab, administré aux trois semaines pendant un an ou jusqu'à une récurrence, est recommandé comme une option thérapeutique chez les femmes atteintes d'un cancer du sein de stade précoce HER2+ à la suite d'une chirurgie, d'une chimiothérapie néo-adjuvante ou adjuvante, ou d'une radiothérapie si indiqué;
2. La fonction cardiaque devrait être mesurée avant le début des traitements et le trastuzumab ne devrait pas être administré aux femmes avec une FEVG de 55 % ou moins ou qui présentent :
 - des antécédents d'insuffisance cardiaque,
 - un risque élevé d'arythmie cardiaque incontrôlable,
 - une angine de poitrine nécessitant une médication,
 - une valvulopathie cardiaque cliniquement significative,
 - une évidence d'infarctus transmural sur l'électrocardiogramme,
 - une hypertension artérielle difficile à contrôler;
3. Les mesures de la fonction cardiaque devraient être répétées à tous les trois mois pendant l'administration de trastuzumab. Si la FEVG baisse de 10 % ou plus de la valeur de base et sous 50 %, l'administration de trastuzumab devrait être arrêtée. La décision de recommencer le traitement devrait être basée sur des analyses cardiaques supplémentaires et sur une discussion quant aux risques et bénéfices entre la patiente et son médecin.

4.2.2. *Cancer Care Ontario*

Le 25 janvier 2007, *Cancer Care Ontario* a publié un guide de pratique clinique sur le rôle de trastuzumab dans le traitement néo-adjuvant et adjuvant du cancer du sein HER2+ [37]. En se basant sur les résultats des cinq principales études présentées précédemment, il a été recommandé que le trastuzumab devrait être administré sur une période d'un an après la chimiothérapie chez toutes les femmes :

- qui reçoivent ou ont reçu une chimiothérapie néo-adjuvante ou adjuvante,
- qui sont atteintes d'un cancer du sein primaire HER2+,
- avec atteinte ganglionnaire, ou sans atteinte ganglionnaire et une tumeur dont la taille est supérieure à un centimètre.

4.2.3. *British Columbia Cancer Agency*

Le 24 janvier 2006, la *British Columbia Cancer Agency* a publié une mise à jour de son guide d'utilisation du trastuzumab comme traitement adjuvant du cancer du sein HER2+ à haut risque [38]. Les recommandations de l'administration du trastuzumab sont les suivantes :

1. Pour les femmes atteintes d'un cancer du sein de stade précoce récemment diagnostiqué, après quatre cycles de chimiothérapie composée 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 femmes aient reçu un an de trastuzumab;

2. Pour les femmes atteintes d'un cancer du sein localement avancé récemment diagnostiqué, après quatre cycles de doxorubicine et de cyclophosphamide, le trastuzumab peut être administré de façon concomitante au docétaxel puis seul jusqu'à ce que les femmes aient reçu un an de trastuzumab.

Les critères d'admissibilité au trastuzumab sont :

- un cancer du sein invasif de stade précoce à haut risque ou localement avancé et HER2+ (une tumeur est considérée HER2+ lorsqu'un laboratoire central a déterminé qu'elle est IHC 3+ ou FISH+ [ratio > 2]);
- un cancer est considéré à haut risque s'il y a une atteinte ganglionnaire ou dans le cas contraire, si la tumeur mesure au moins un centimètre, et est admissible à une chimiothérapie composée de doxorubicine et de cyclophosphamide suivi de paclitaxel ou de docétaxel ou d'au moins quatre cycles de chimiothérapie à base d'anthracyclines;
- un statut de performance du *Eastern Cooperative Oncology Group* de 0 à 2;
- aucune maladie cardiaque cliniquement significative;
- une FEVG supérieure à 55 % après les traitements de doxorubicine et de cyclophosphamide ou après la fin de la chimiothérapie lorsque le trastuzumab est administré de façon séquentielle;
- des fonctions médullaire, rénale et hépatique adéquates;
- être traitée ou avoir été traitée dans les trois mois précédant une chimiothérapie adjuvante;
- une survie anticipée d'au moins cinq ans.

En raison de l'absence de preuve quant à l'addition de trastuzumab à l'hormonothérapie chez les femmes atteintes d'un cancer à faible risque, celles qui ne sont pas candidates à la chimiothérapie et qui reçoivent seulement de l'hormonothérapie ne sont pas admissibles au trastuzumab.

Une surveillance de la fonction cardiaque devrait être faite avant l'administration de trastuzumab et aux trois mois par la suite jusqu'à la fin du traitement. Le trastuzumab devrait être arrêté chez les femmes présentant des symptômes de problèmes cardiaques.

4.2.4. *European Society for Medical Oncology*

En mai 2007, l'*European Society for Medical Oncology* a publié un guide de recommandations cliniques sur le diagnostic, le traitement et le suivi du cancer du sein primaire [39]. Le guide mentionne que :

1. En plus de l'hormonothérapie et de la chimiothérapie, le trastuzumab devrait être considéré comme traitement adjuvant chez les patientes atteintes d'un cancer HER2+;
2. À ce jour, il n'y a pas de preuve que le trastuzumab soit efficace chez les patientes sans atteinte ganglionnaire et dont la taille de la tumeur est inférieure à un centimètre, puisque chez ces patientes les effets indésirables peuvent être plus importants que les bénéfices potentiels;
3. La durée standard d'administration du trastuzumab comme traitement adjuvant n'est pas encore établie; pour le moment, un an est recommandé;
4. Le trastuzumab peut être administré parallèlement avec une chimiothérapie à base de taxanes, mais ne devrait pas être donné en concomitance avec des anthracyclines;
5. Le trastuzumab est associé à une cardiotoxicité même s'il est administré après un régime de chimiothérapie à base d'anthracyclines. Par conséquent, la fonction cardiaque devrait être surveillée régulièrement.

4.2.5. Consensus d'experts

En 2007, le *National Comprehensive Cancer Network* a publié une mise à jour de son consensus d'experts sur le cancer du sein [40], lequel mentionne que :

1. Le trastuzumab devrait être incorporé comme traitement adjuvant chez les femmes atteintes d'un cancer du sein invasif HER2+ avec atteinte des ganglions axillaires (recommandation de catégorie 1);
2. Le trastuzumab devrait être considéré pour le traitement des femmes atteintes d'un cancer du sein HER2+ sans atteinte ganglionnaire si la tumeur mesure au moins un centimètre (recommandation de catégorie 1);
3. Le trastuzumab peut être administré soit de façon concomitante au paclitaxel après des traitements de doxorubicine et de cyclophosphamide, soit de façon séquentielle après la chimiothérapie (recommandation de catégorie 2a);
4. Le trastuzumab peut aussi être utilisé dans les traitements adjuvants suivants (recommandations de catégorie 1) :
 - docétaxel + trastuzumab → cyclophosphamide + épirubicine + 5-fluorouracile,
 - docétaxel, carboplatine, trastuzumab,
 - chimiothérapie suivie de trastuzumab de façon séquentielle,
 - doxorubicine + cyclophosphamide → docétaxel + trastuzumab;
5. Le trastuzumab ne devrait pas être utilisé de façon concomitante aux anthracyclines en raison de la toxicité cardiaque (recommandation de catégorie 2a);
6. Le trastuzumab devrait être administré pendant un an (à l'exception de docétaxel + trastuzumab → cyclophosphamide + épirubicine + 5-fluorouracile dans lequel trastuzumab était donné sur neuf semaines) à raison d'une fois par semaine ou aux trois semaines avec une surveillance de la fonction cardiaque (recommandation de catégorie 2a).

5. DISCUSSION

Avant la présentation des résultats préliminaires des études HERA, NSABP-B31 et NCCTG-N9831 à l'ASCO en mai 2005, l'approche standard pour le traitement adjuvant du cancer du sein de stade précoce nécessitant de la chimiothérapie reposait essentiellement sur un choix de protocoles à base d'anthracyclines avec ou sans taxanes [40]. Au cours des dernières années, cinq grandes études randomisées de phase III évaluant l'efficacité et l'innocuité du trastuzumab comme traitement adjuvant dans le cancer du sein HER2+ ont été lancées simultanément [26-33]. Les études ciblaient les femmes atteintes d'un cancer du sein de stade précoce réséqué, HER2+ (IHC 3+ ou FISH/CISH+) et avec des ganglions positifs ou avec des ganglions négatifs à haut risque de récurrence. Elles recevaient une chimiothérapie adjuvante et, si indiqué, une radiothérapie et une hormonothérapie. De plus, les femmes ne devaient pas avoir de maladie localement avancée, de métastases à distance ou présenter une maladie cardiaque.

Le bénéfice thérapeutique du trastuzumab en traitement adjuvant est sans équivoque malgré les différences dans les populations et le plan des cinq études. Globalement, malgré un suivi médian relativement court, le trastuzumab diminue entre 40 et 60 % le risque de récurrence et de 35 à 40 % le risque de mortalité pour une patiente atteinte d'un cancer du sein surexprimant le HER2. Ceci se traduit par un avantage absolu variant de 6 à 12 % sur les récurrences et d'environ 3 % sur la mortalité. De plus, les données recueillies indiquent que le trastuzumab semble efficace indépendamment de l'âge, de la taille et du grade histologique de la tumeur, de l'atteinte ganglionnaire, du statut des récepteurs hormonaux, de la radiothérapie antérieure et du type de chimiothérapie néo-adjuvante ou adjuvante.

Les deux méta-analyses décrites ont combiné les résultats des études HERA, NSABP-B31 et NCCTG-N9831. Elles ont évalué l'incidence de métastases cérébrales comme premier site de récurrence à la suite d'un an de trastuzumab et ont rapporté une augmentation chez les patientes traitées avec le trastuzumab comparativement à celles non traitées. Quoique significativement plus élevé, le risque global d'avoir des métastases cérébrales demeure faible dans cette population. Les auteurs s'expliquent mal cette incidence plus élevée de métastases cérébrales dans les groupes traités avec le trastuzumab. Toutefois, une des hypothèses émises est un meilleur contrôle systémique de la maladie et une meilleure survie. Un suivi plus long est nécessaire pour une meilleure interprétation de ces résultats.

Les données relatives à la toxicité cardiaque associée à l'introduction de trastuzumab en monothérapie ou en combinaison avec la chimiothérapie à base d'anthracyclines en contexte métastatique incitent à la prudence [17, 22, 23, 41-43]. Pour ces raisons, les études présentées ont établi des critères d'admissibilité et une surveillance cardiaque très stricte avec des règles d'arrêt spécifiques à la toxicité cardiaque en cours de traitement adjuvant. En général, l'incidence d'événements cardiaques est demeurée relativement faible, avec une incidence globale variant de 0,6 à 4,1 % qui ne semble pas augmenter avec le temps [34, 35]. Par ailleurs, la grande majorité des patientes ayant présenté une dysfonction cardiaque secondaire au trastuzumab ont retrouvé une FEVG normale à l'intérieur de six mois [34, 35]. Un suivi à plus long terme permettra de conclure de manière plus précise sur les risques de toxicité cardiaque. Entre temps, les différents organismes rédacteurs de lignes directrices suggèrent de faire preuve de prudence et recommandent un contrôle régulier de la fonction cardiaque avant de commencer le trastuzumab et aux trois mois par la suite jusqu'à la fin du traitement [36, 38, 40]. Outre la cardiotoxicité, le trastuzumab est en général bien toléré et, sauf de rares cas de pneumonite interstitielle [27], aucun autre effet indésirable nouveau n'a été observé dans les cinq études.

En résumé, les résultats des cinq études présentées sont extrêmement importants compte tenu de l'ampleur des bénéfices apportés par l'ajout du trastuzumab, de la concordance et de la reproductibilité des résultats. Toutefois, plusieurs questions demeurent quant à l'administration optimale de trastuzumab avec

la chimiothérapie, l'utilisation concomitante ou séquentielle, le choix du protocole de chimiothérapie associé et la durée optimale du traitement.

Les résultats du groupe B de l'étude N9831, dans lequel le trastuzumab a été donné de façon séquentielle au paclitaxel après un régime à base d'anthracyclines, permettront la comparaison des bénéfices obtenus à la suite de l'administration séquentielle de trastuzumab et de ceux obtenus en concomitance [27]. De plus, les résultats complémentaires de l'étude HERA indiqueront si l'administration de trastuzumab en maintenance pendant deux ans procure des bénéfices additionnels comparativement à ceux observés après un an [26, 29]. L'étude FinHer a rapporté une réduction du nombre de récurrences après une courte durée d'administration de trastuzumab et une tendance vers l'amélioration de la survie globale. Ces résultats sont fort intéressants et suggèrent qu'un an ou plus de trastuzumab pourrait ne pas s'avérer nécessaire. Toutefois, le petit nombre de patientes dans cette étude limitent la portée de ces résultats. Ainsi, les résultats additionnels des études HERA et NCCTG-N9831 ainsi que d'autres études randomisées pourront clarifier les conditions optimales du traitement adjuvant avec le trastuzumab afin de maximiser son efficacité tout en limitant la toxicité cardiaque.

Les critères de la recherche documentaire n'ont permis de repérer aucune étude traitant de l'utilisation du trastuzumab en adjuvant chez des patientes qui n'avaient pas été traitées avec de la chimiothérapie. Compte tenu des risques de cardiotoxicité et de l'absence d'information sur l'efficacité du trastuzumab dans de telles circonstances, le trastuzumab ne devrait pas être utilisé en situation adjuvante en absence de traitement complémentaire de chimiothérapie.

La caractérisation du statut HER2 est l'élément fondamental pour l'identification des femmes qui pourraient bénéficier du traitement avec le trastuzumab. La qualité des tests de caractérisation du statut HER2 a un effet certain sur la décision thérapeutique et sur les résultats cliniques. Dans ce contexte, il apparaît souhaitable que les tests de caractérisation du statut HER2 soient faits par un laboratoire à haut volume et soumis à un contrôle rigoureux de la qualité [5, 38]. L'AETMIS rédige présentement une revue systématique sur la performance diagnostique des techniques de détermination du statut HER2 dans le cancer du sein et les conclusions qui en seront tirées permettront d'émettre des recommandations.

6. CONCLUSION

Les données des cinq études randomisées de phase III et tous les guides de recommandations pour la pratique clinique consultés indiquent que l'ajout du trastuzumab à la chimiothérapie adjuvante constitue un standard de pratique chez une population bien déterminée de femmes atteintes d'un cancer du sein de stade précoce HER2+. Les résultats ont démontré une amélioration de la survie sans maladie et de la survie globale en faveur du trastuzumab. Les résultats d'efficacité et d'innocuité présentés confirment la place du trastuzumab administré pendant un an comme traitement adjuvant pour les femmes atteintes d'un cancer du sein de stade précoce HER2+.

7. RECOMMANDATIONS

Considérant les données probantes disponibles à ce jour, le Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO) recommande :

1. que le trastuzumab soit incorporé à un traitement adjuvant avec chimiothérapie chez les femmes ayant un cancer du sein de stade précoce complètement réséqué, HER2+ et ayant une atteinte ganglionnaire (recommandation de grade A);
2. que le trastuzumab soit incorporé à un traitement adjuvant avec chimiothérapie chez les femmes ayant un cancer du sein de stade précoce complètement réséqué, HER2+ et n'ayant pas d'atteinte ganglionnaire et une tumeur mesurant plus d'un centimètre (recommandation de grade A);
3. que le trastuzumab ne soit pas administré de façon concomitante à un traitement adjuvant avec chimiothérapie à base d'une anthracycline en dehors d'études cliniques (recommandation de grade D);
4. que le trastuzumab ne soit pas administré en adjuvant chez des patientes ne recevant pas de chimiothérapie complémentaire (recommandation de grade D);
5. que le trastuzumab soit administré pour une durée maximale d'un an (recommandation de grade D);
6. que les femmes recevant le trastuzumab bénéficient d'un suivi rigoureux de la fonction cardiaque par mesure de la fonction d'éjection ventriculaire gauche (par échocardiographie cardiaque ou ventriculographie isotopique) avant d'entreprendre le traitement et aux trois mois jusqu'à la fin du traitement (recommandation de grade A).

Le guide d'administration disponible sur le site du Groupe d'étude en oncologie du Québec décrit les régimes posologiques du trastuzumab de même que les recommandations spécifiques sur la démarche thérapeutique à adopter en présence d'une toxicité cardiaque. Le CEPO réfère donc les lecteurs à ce guide pour les détails concernant l'administration et l'ajustement des doses en cours de thérapie.

8. RÉFÉRENCES

1. Société canadienne du cancer and Institut national du cancer du Canada, *Statistiques canadiennes sur le cancer 2007*. 2007, Toronto, Canada. 120 p.
2. Aapro, M.S., *Adjuvant therapy of primary breast cancer: a review of key findings from the 7th international conference, St. Gallen, February 2001*. *Oncologist*, 2001. **6**(4): p. 376-85.
3. Moasser, M.M., *Targeting the function of the HER2 oncogene in human cancer therapeutics*. *Oncogene*, 2007: p. 1-19.
4. Zhou, B.P. and M.C. Hung, *Dysregulation of cellular signaling by HER2/neu in breast cancer*. *Semin Oncol*, 2003. **30**(5 Suppl 16): p. 38-48.
5. Wolff, A.C., et al., *American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer*. *J Clin Oncol*, 2007. **25**(1): p. 118-145.
6. Slamon, D.J., et al., *Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene*. *Science*, 1987. **235**(4785): p. 177-82.
7. Slamon, D.J., et al., *Studies of the HER-2/neu proto-oncogene in human breast and ovarian cancer*. *Science*, 1989. **244**(4905): p. 707-12.
8. Ferretti, G., et al., *HER2/neu role in breast cancer: from a prognostic foe to a predictive friend*. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 2007. **19**(1): p. 56-62.
9. Paik, S., 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): p. 1991-8.
10. Pritchard, K.I., et al., *HER2 and responsiveness of breast cancer to adjuvant chemotherapy*. *N Engl J Med*, 2006. **354**(20): p. 2103-2111.
11. Bast, R.C., Jr., 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): p. 1865-78.
12. Hanna W and O'Malley F, *Updated recommendations from the HER2/neu consensus meeting - Toronto, Ontario, 7 September 2001*. *Curr Oncol*, 2002. **9** (suppl 1): p. S18-S20.
13. Food and Drug Administration. www.fda.gov, consulté en ligne le 1er novembre 2007.
14. Santé Canada. Liste des avis de conformité. www.hc-sc.gc.ca, consulté en ligne le 1er novembre 2007.
15. Hoffmann-La Roche Limitée. Monographie de Herceptin. www.rochecanada.com, consulté en ligne le 1er novembre 2007.
16. Baselga, J., et al., *Phase II study of efficacy, safety, and pharmacokinetics of trastuzumab monotherapy administered on a 3-weekly schedule*. *J Clin Oncol*, 2005. **23**(10): p. 2162-2171.
17. Vogel, C.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): p. 719-726.
18. Cobleigh, M.A., 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): p. 2639-2648.
19. Marty, M., et al., *Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: the M77001 study group*. *J Clin Oncol*, 2005. **23**(19): p. 4265-4274.
20. Montemurro, F., G. Valabrega, and M. Aglietta, *Trastuzumab-based combination therapy for breast cancer*. *Expert Opin Pharmacother*, 2004. **5**(1): p. 81-96.

21. Osoba, D., et al., *Effects on quality of life of combined trastuzumab and chemotherapy in women with metastatic breast cancer*. J Clin Oncol, 2002. **20**(14): p. 3106-3113.
22. Slamon, D.J., 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): p. 783-792.
23. Leyland-Jones, B., et al., *Pharmacokinetics, safety, and efficacy of trastuzumab administered every three weeks in combination with paclitaxel*. J Clin Oncol, 2003. **21**(21): p. 3965-3971.
24. Viani, G.A., et al., *Adjuvant trastuzumab in the treatment of her-2-positive early breast cancer: a meta-analysis of published randomized trials*. BMC Cancer, 2007. **7**: p. 153.
25. Bria, E., et al., *Cardiotoxicity and incidence of brain metastases after adjuvant trastuzumab for early breast cancer: the dark side of the moon? A meta-analysis of the randomized trials*. Breast Cancer Res Treat, 2007. **epub ahead of print**.
26. Piccart-Gebhart, M.J., et al., *Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer*. N Engl J Med, 2005. **353**(16): p. 1659-1672.
27. Romond, E.H., et al., *Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer*. N Engl J Med, 2005. **353**(16): p. 1673-1684.
28. Joensuu, H., et al., *Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer*. N Engl J Med, 2006. **354**(8): p. 809-820.
29. Smith, I., et al., *2-year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer: a randomised controlled trial*. Lancet, 2007. **369**(9555): p. 29-36.
30. Perez, E.A., et al., *Updated results of the combined analysis of NCCTG N9831 and NSABP B-31 adjuvant chemotherapy with/without trastuzumab in patients with HER2-positive breast cancer*. J Clin Oncol, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I, 2007. **25**(18S (June 20 Supplement)): p. 512.
31. Rastogi, P., et al., *Five year update of cardiac dysfunction on NSABP B-31, a randomized trial of sequential doxorubicin/cyclophosphamide (AC)→paclitaxel (T) vs. AC→T with trastuzumab(H)*. J Clin Oncol, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I, 2007. **25**(18S (June 20 Supplement)): p. LBA513.
32. Robert, N.J., et al., *BCIRG 006: Docetaxel and trastuzumab-based regimens improve DFS and OS over AC-T in node positive and high risk node negative HER2 positive early breast cancer patients: Quality of life (QOL) at 36 months follow-up*. J Clin Oncol, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I, 2007. **25**(18S (June 20 Supplement)): p. 19647.
33. Slamon, D., et al., *Phase III randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel (AC@T) with doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel and trastuzumab (AC@TH) with docetaxel, carboplatin and trastuzumab (TCH) in HER2 positive early breast cancer patients: BCIRG 006 study*. Breast Cancer Res Treat, 2005. **94**(suppl. 1): p. S5a.
34. Suter, T.M., et al., *Trastuzumab-Associated Cardiac Adverse Effects in the Herceptin Adjuvant Trial*. J Clin Oncol, 2007. **25**(25): p. 3859-3865.
35. Tan-Chiu, E., et al., *Assessment of cardiac dysfunction in a randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel, with or without trastuzumab as adjuvant therapy in node-positive, human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast cancer: NSABP B-31*. J Clin Oncol, 2005. **23**(31): p. 7811-7819.
36. National Institute for Health and Clinical Excellence, *Trastuzumab for the adjuvant treatment of early-stage HER2-positive breast cancer*. <http://guidance.nice.org.uk/TA107/guidance/pdf/English>, consulté en ligne le 31 mai 2007. 2007. 23 p.
37. Trudeau, M., et al., *The Role of Trastuzumab in Adjuvant and Neoadjuvant Therapy in Women with HER2/neu-overexpressing Breast Cancer: A Clinical Practice Guideline*. <http://www.cancercare.on.ca/pdf/pebc1-24s.pdf>, consulté en ligne le 31 mai 2007. 2007. 5 p.

38. British Columbia Cancer Agency, *Adjuvant Trastuzumab Therapy*. <http://www.bccancer.bc.ca/HPI/CancerManagementGuidelines/Breast/Management/041+Adjuvant+Trastuzumab+Therapy.htm>, consulté en ligne le 31 mai 2007. 2006.
39. Pestalozzi, B., *Primary breast cancer: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up*. Ann Oncol, 2007. **18**(suppl_2): p. ii5-ii8.
40. National Comprehensive Cancer Network, *Breast cancer V.2.2007*. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/breast.pdf, consulté en ligne le 31 mai 2007. 2007. 100 p.
41. Perez, E.A. and R. Rodeheffer, *Clinical cardiac tolerability of trastuzumab*. J Clin Oncol, 2004. **22**(2): p. 322-9.
42. Seidman, A., et al., *Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience*. J Clin Oncol, 2002. **20**(5): p. 1215-1221.
43. Suter, T.M., N. Cook-Bruns, and C. Barton, *Cardiotoxicity associated with trastuzumab (Herceptin) therapy in the treatment of metastatic breast cancer*. Breast, 2004. **13**(3): p. 173-83.
44. Cook, D.J., et al., *Rules of evidence and clinical recommendations on the use of antithrombotic agents*. Chest, 1992. **102**(4 Suppl): p. 305S-311S.

9. ANNEXE I : Niveaux de données probantes et échelle de recommandations traduits de l'ASCO¹

Niveaux de données probantes

Niveau	Type de preuve
I	Preuve obtenue par méta-analyse de multiples essais cliniques, contrôlés et bien conçus. Essais avec répartition aléatoire (randomisés) présentant un faible taux de résultats faussement positifs et faussement négatifs (puissance élevée).
II	Preuve obtenue au moyen d'au moins un essai expérimental bien conçu. Essai avec répartition aléatoire présentant un taux élevé de résultats faussement positifs ou négatifs (faible puissance).
III	Preuve obtenue au moyen d'essais quasi-expérimentaux bien conçus tels, essais sans répartition aléatoire (non-randomisés), avec simple témoin, avant-après, de cohortes, chronologiques, ou encore essais cas-témoins appariés.
IV	Preuve obtenue au moyen d'essais observationnels bien conçus tels essais comparatifs et descriptifs corrélatifs ainsi qu'études de cas.
V	Preuve issue de rapport de cas et d'exemples cliniques.

Échelle de recommandations

Grade	Recommandation
A	Preuves de type I ou observations concordantes provenant de multiples essais de types II, III ou IV.
B	Preuves de types II, III ou IV et observations généralement concordantes.
C	Preuves de types II, III ou IV mais observations non concordantes.
D	Peu, sinon aucune preuve empirique systématique.

¹Adapté de Cook *et al.*, 1992 [44]

10. ANNEXE II : Trastuzumab dans le traitement adjuvant du cancer du sein de stade précoce HER2+

Auteurs	Critères d'admissibilité	Traitements	n	Survie et contrôle	Toxicité cardiaque	Effets indésirables
Viani <i>et al.</i> 2007 [24] Méta-analyse	<u>Inclusion</u> : études de phase III randomisées ⇒ HERA, NSABP-B31, NCCTG-N9831, FinHer et BCIRG 006 <u>Exclusion</u> : - HERA : 2 ans de trastuzumab - BCIRG 006 : D+Carbo+trastuzuamb	A) Témoin B) Trastuzumab	9 117 A) 4 562 B) 4 555	<u>Survie sans maladie</u> : - A = 15,3 % (700/4562), B = 8,2 % (400/4555) - OR=0,53 (IC 95 % : 0,46-0,60), p<0,00001 - hétérogénéité non significative (p=0,36) <u>Survie globale</u> : - A = 8,5 % (392/4562), B = 6 % (217/4555) - OR=0,52 (IC 95 % : 0,44-0,62), p<0,00001 - hétérogénéité non significative (p=0,28) <u>M</u> : - A = 10,8 % (497/4562), B = 6 % (276/4555) - OR=0,53 (IC 95 % : 0,45-0,61), p<0,00001 - hétérogénéité non significative (p=0,34)	<u>Insuffisance cardiaque de grade III/IV</u> : - A = 1,8 % (86/4562), B = 4,5 % (203/4555) - OR=2,45 (IC 95 % : 1,89-3,16), p<0,00001 - hétérogénéité significative (p=0,001) <u>Autre 2^{ème} cancer primaire</u> : - A = 0,71 % (24/3373), B = 0,24 % (8/3365) - OR=0,33 (IC 95 % : 0,15-0,74), p=0,007 - hétérogénéité non significative (p=0,16)	Études HERA, NSABP-B31 et NCCTG-N9831 (n=6 738) <u>M cérébrales</u> : - A = 0,89 % (30/3373), B = 1,6 % (54/3365) - OR=1,82 (IC 95 % : 1,16-2,85), p=0,009 - hétérogénéité non significative (p=0,50)
Bria <i>et al.</i> 2007 [25] Méta-analyse	<u>Inclusion</u> : études de phase III randomisées ⇒ HERA, NSABP-B31, NCCTG-N9831, FinHer et BCIRG 006	A) Témoin B) Trastuzumab	11 186	1 an de trastuzumab : 4 études, FinHer exclue (n=9 974) <u>Suivi moy.</u> : 2 ans <u>Survie sans maladie</u> : - RR=0,63 (IC 95 % : 0,51-0,77), p=0,00001 - hétérogénéité significative (p=0,038) - différence absolue : 6,0 % (IC 95 % : 4,0-7,9) - 16 NNT <u>Survie sans maladie à distance</u> : - RR=0,61 (IC 95 % : 0,54-0,70), p=0,00001 - hétérogénéité non significative (p=0,14) - différence absolue : 4,8 % (IC 95 % : 2,8-6,7) - 21 NNT <u>Survie globale</u> : - RR=0,66 (IC 95 % : 0,55-0,78), p<0,00001 - hétérogénéité non significative (p=0,98) - différence absolue : 1,96 % (IC 95 % : 0,01-3,9) - 51 NNT	1 an de trastuzumab : 4 études, FinHer exclue (n=10 955) <u>Insuffisance cardiaque de grade III/IV</u> : - RR=7,05 (IC 95 % : 3,88-12,83), p<0,00001 - hétérogénéité non significative (p=0,11) - différence absolue : 1,61 % (IC 95 % : 0-3,4) - 62 NNH <u>JFEVG asymptomatique significative</u> : - RR=2,18 (IC 95 % : 1,45-3,27), p=0,00016 - hétérogénéité significative (p=0,00015) - différence absolue : 7,20 % (IC 95 % : 5,3-9,0) - 14 NNH	1 an de trastuzumab : études HERA, NSABP-B31 et NCCTG-N9831 (n=6 752) <u>M cérébrales</u> : - RR=1,57 (IC 95 % : 1,03-2,37), p=0,033 - hétérogénéité non significative (p=0,27) - différence absolue : 0,62 % (IC 95 % : 0-3,0) - 161 NNH
Smith <i>et al.</i> 2007 [29] et Piccart-Gebhart <i>et al.</i>	<u>Critères d'inclusion</u> : cancer invasif de stade précoce HER2+, gg+ ou gg- si tumeur > 1,0 cm, thérapie locorégionale (chirurgie ± Rtx) et ≥ 4	A) Témoin B) Trastuzumab 1 an : dose de charge 8 mg/kg, dose de	5 102 A) 1 698	<u>Suivi méd.</u> : 23,5 mois (0-48) <u>Survie sans maladie</u> : - A = 321 événements (19 %), B = 218	<u>Décès</u> : A = 1 <u>Insuffisance cardiaque congestive sévère</u> : A = 0 %, B = 0,6 %	≥ 1 toxicité sévère : A = 7 %, B = 9 % (p=0,0103) ≥ 1 toxicité de grade 3/4 : A =

Auteurs	Critères d'admissibilité	Traitements	n	Survie et contrôle	Toxicité cardiaque	Effets indésirables
2005 [26] ⇒ HERA Phase III multicentrique	Ctx néo-adjuvantes ou adjuvantes complétées, fonctions hépatique, médullaire et rénale adéquates, FEVG ≥ 55 % après Ctx et aucun problème cardiaque <u>Critères d'exclusion</u> : historique de cancer du sein, stade T ₄ , M à distance, néoplasie au niveau d'autres organes, gg+ mammaires internes (sauf si traités par Rtx), irradiation médiastinale antérieure, fortes doses d'anthracyclines (doxorubicine > 360 mg/m ² , épirubicine > 720 mg/m ²), Ctx avec support par perfusion de cellules souches	maintenance 6 mg/kg chaque 3 sem. x 12 mois C) Trastuzumab 2 ans : dose de charge 8 mg/kg, dose de maintenance 6 mg/kg chaque 3 sem. x 24 mois	B) 1 703 C) 1 701	événements (13 %) - HR=0,64 (IC 95 % : 0,54-0,76), p<0,0001 - bénéfice absolu à 3 ans = 6,3 % en faveur B (80,6 % vs 74,3 %) - ≠ différence entre les sous-groupes (âge, gg, taille et grade histologique de la tumeur, statut des récepteurs hormonaux, Rtx antérieure, type de Ctx néo-adjuvante ou adjuvante) <u>Survie globale</u> : - A = 90 décès (5 %), B = 59 décès (3 %) - HR=0,66 (IC 95 % : 0,47-0,91), p=0,0115 - bénéfice absolu à 3 ans = 2,7 % en faveur B (92,4 % vs 89,7 %) <u>M à distance</u> : - A = 233 (14 %), B = 152 (9 %) - HR=0,60 (IC 95 % : 0,49-0,73), p<0,0001 - bénéfice absolu de la période avant une récurrence à 3 ans = 6,3 % en faveur B (85,7 % vs 79,4 %, p<0,0001) <u>Décès non reliés au tx</u> : A = 3, B = 9 (p=0,1601)	(p<0,0001) <u>Atteintes cardiaques symptomatiques</u> : A = 0,1 %, B = 2 % (p<0,0001) <u>↓ FEVG</u> : A = 0,5 %, B = 3 % (p<0,0001) <u>Arrêt tx</u> : 72 pts (4,3 %)	6 %, B = 11 % (p<0,0001) <u>Toxicités les plus fréquentes</u> : - A : hypertension (n=5) - B : hypertension (n=12), dépression (n=8), diarrhée (n=7), nausées (n=6), arthralgie (n=6), chaleurs (n=5), maux de tête (n=5) et maux de dos (n=5)
Romond <i>et al.</i> 2005 [27] et Perez <i>et al.</i> 2007 [30] ⇒ NSABP-B31 et NCCTG-N9831 Phase III multicentriques combinées	<u>Critères d'inclusion</u> : cancer réséqué HER2+, gg+ ou gg- à haut risque (si tumeur > 2,0 cm et récepteurs œstrogène ou progestérone + ou si tumeur > 1,0 cm et récepteurs œstrogène et progestérone -), fonctions médullaire, hépatique et rénale adéquates, FEVG normale <u>Critères d'exclusion</u> : M, problèmes cardiaques	A) Témoin : A (60 mg/m ²) + C (600 mg/m ²) chaque 3 sem. x 4 → T (175 mg/m ² chaque 3 sem. x 4 ou 80 mg/m ² hebdomadaire x 12) B) Trastuzumab : A + H (dose de charge 4 mg/kg, dose de maintenance 2 mg/kg) hebdomadaire x 52 (début concomitant avec le paclitaxel)	4 809 ^a A) 1 679 B) 1 672	<u>Suivi méd.</u> : 2 ans (NSABP-B31 : 2,4 ans et NCCTG-N9831 : 1,5 ans) <u>Survie sans maladie</u> : - A = 261 événements, B = 133 événements - HR=0,48 (IC 95 % : 0,39-0,59), p<0,0001 - 3 ans : A = 87,1 %, B = 75,4 %, différence absolue de 11,8 % (IC 95 % : 8,1-15,4) - 4 ans : A = 85,3 %, B = 67,1 %, différence absolue de 18,2 % (IC 95 % : 12,7-23,7) <u>Survie globale</u> : - A = 92 décès, B = 62 décès, ↓ relative de 33 % du taux de mortalité en faveur B - HR=0,67 (IC 95 % : 0,48-0,93), p=0,015 - bénéfice absolu à 3 ans : 2,5 % en faveur de B (IC 95 % : 0,1-5,0) (94,3 % vs 91,7 %) - bénéfice absolu à 4 ans : 4,8 % en faveur de B (IC 95 % : 0,6-9,0) (91,4 % vs 86,6 %) <u>Décès reliés au cancer du sein</u> : - A = 79 décès, B = 53 décès - HR=0,66 (IC 95 % : 0,47-0,94), p=0,02 <u>M</u> :	<u>Insuffisance cardiaque congestive de classe III/IV ou de décès à 3 ans</u> : - NSABP-B31 : A = 0,8 % (n=4 et 1 décès), B = 4,1 % (n=31) - NCCTG-N9831 : A = 0 %, B = 2,9 % (n=20 dont 1 décès)	≠ différence statistiquement significative entre A et B B : insuffisance ventriculaire gauche plus ↑ et rares cas de pneumonite interstitielle (n=9 dont 2 décès)

Auteurs	Critères d'admissibilité	Traitements	n	Survie et contrôle	Toxicité cardiaque	Effets indésirables
				- A = 235 pts, B = 117 pts - HR=0,47 (IC 95 % : 0,38-0,59), p<0,0001 <u>M à distance :</u> - A = 193 pts, B = 96 pts - HR=0,47 (IC 95 % : 0,37-0,61), p<0,0001 - bénéfice absolu à 3 ans : 8,8 % en faveur B (IC 95 % : 5,5-12,1) (90,4 % vs 81,5 %) - bénéfice absolu à 4 ans : 15,9 % en faveur B (IC 95 % : 11,1-20,8) (89,7 % vs 73,7 %) <u>M cérébrales comme 1^{er} site de récurrence :</u> - NSABP-B31 : 21 vs 11 pts - NCCTG-N9831 : 12 vs 4 pts <u>2^e cancer primaire :</u> - A = 20 pts, B = 5 pts - HR=0,24 (IC 95 % : 0,09-0,64), p=0,002 ASCO 2007 (n=3 711 en vie) <u>Suivi méd. :</u> 2,9 ans (jusqu'à 6,4 ans) <u>Survie sans maladie :</u> - A = 397 événements, B = 222 événements - à 4 ans : A = 73,1 % (IC 95 % : 70,6-75,8), B = 85,9 % (IC 95 % : 84,0-87,8) (HR=0,49 [IC 95 % : 0,41-0,58], p<0,0001) - taux d'un 1^{er} événement/1000 femmes/an pour les années 1-4 : A = 42,3, 102,3, 107,6 et 61,5 et B = 26,7, 52,9, 49,6 et 23,2 <u>Survie globale à 4 ans :</u> - A = 89,4 % (IC 95 % : 87,6-91,2), B = 92,6 % (IC 95 % : 91,2-94,2) - HR=0,63 (IC 95 % : 0,49-0,81), p=0,0004		
Johensuu <i>et al.</i> 2006 [28] ⇒ FinHer Phase III multicentrique	<u>Critères d'inclusion :</u> cancer invasif de stade précoce, réséqué et HER2+, ≤ 65 ans, gg+ axillaires ou gg- si tumeur ≥ 2,0 cm et récepteurs progestérone - <u>Critères d'exclusion :</u> M à distance, grossesse, hypertension sévère, problèmes cardiaques	A) Témoin : D (80/100 mg/m² chaque 3 sem. x 3) ou V (25 mg/m², jours 1, 8, 15 du cycle de 3 sem. x 3) → 5-FU (600 mg/m²) + E (60 mg/m²) + C (600 mg/m²) chaque 3 sem. x 3 B) Trastuzumab : A + H (dose de charge 4 mg/kg, dose de maintenance 2 mg/kg) hebdomadaire x 9 en concomitance avec D ou V	1 010^b A) 116 B) 116	<u>Suivi méd. :</u> 3 ans <u>Survie sans maladie :</u> - A = 27 pts, B = 12 pts - HR=0,42 (IC 95 % : 0,21-0,83), p=0,01 <u>Survie globale :</u> - A = 14 décès, B = 6 décès - HR=0,4 (IC 95 % : 0,16-1,08), p=0,07 <u>M à distance :</u> - A = 26 pts, B = 8 pts - HR=0,29 (IC 95 % : 0,13-0,64), p=0,002	<u>Insuffisance cardiaque ou infarctus :</u> A = 4 pts <u>FEVG :</u> - B = légère amélioration - ↓ > 15 % de FEVG initiale : A = 7 pts (6 %), B = 4 pts (3,5 %) - FEVG < 50 % : A = 3 pts	≠ ↑ statistiquement significative des toxicités liées à D ou V
Robert <i>et al.</i>	<u>Critères d'inclusion :</u> cancer précoce	A) Témoin : A (60 mg/m ²) + C	3 222	<u>Suivi méd. :</u> 36 mois	<u>Insuffisance cardiaque</u>	Toxicité globale acceptable

Auteurs	Critères d'admissibilité	Traitements	n	Survie et contrôle	Toxicité cardiaque	Effets indésirables
2007 [32] et Slamon <i>et al.</i> 2005 [33] ⇒ BCIRG 006 Phase III internationale	HER2+, gg+ lymphatiques axillaires ou gg- à haut risque	(600 mg/m ²) chaque 3 sem. x 4 → D (100 mg/m ²) chaque 3 sem. x 4 B) Trastuzumab 1 : A + H hebdomadaire x 12 → H chaque 3 sem. x 13 en concomitance avec D C) Trastuzumab 2 : D (75 mg/m²) + Carbo (AUC6) chaque 3 sem. x 6 + H hebdomadaire x 18 → H chaque 3 sem. x 11	A) 1 073 B) 1 074 C) 1075	<u>Survie sans maladie et survie globale</u> : ↑ en faveur de trastuzumab ↓ <u>relative du risque de rechute</u> : B vs A = 39 % (p<0,0001), C vs A = 33 % (p=0,0003) ↓ <u>relative du risque de décès</u> : B vs A = 41 % (p=0,0041), C vs A = 34 % (p=0,017)	<u>congestive</u> : A et C = 0,4 %, B = 1,9 %	dans les 3 groupes, plus favorable dans le groupe TCH que AC-TH

^a Un total de 4 809 femmes ont été recrutées dans les études NSABP-B31 et NCCTG-N9831, mais seulement 1 679 femmes du groupe témoin et 1 672 du groupe trastuzumab ont été suivies en date de la publication.

^b Un total de 1 010 femmes ont été recrutées dans l'étude FinHer, mais seulement 232 femmes avaient un cancer du sein HER2+ (116 femmes dans chacun des groupes témoin et trastuzumab).

5-FU : 5-fluorouracil; A : doxorubicine; C : cyclophosphamide; Carbo : carboplatine; cm : centimètre; Ctx : chimiothérapie; D : docétaxel; E : épirubicine; FEVG : fonction d'éjection ventriculaire gauche; gg : ganglion; H : trastuzumab; HR : *hazard ratio*; IC : intervalle de confiance; kg : kilogramme; m : mètre; M : métastase; méd. : médian; mg : milligramme; n : nombre de patients; NNH : *number needed to harm*; NNT : *number needed to treat*; OR : *odds ratio*; pts : patientes; RR : risque relatif; Rtx : radiothérapie; sem. : semaines; T : paclitaxel; tx : traitement; V : vinorelbine; vs : *versus*.

11. ANNEXE III : Liste des auteurs et des réviseurs

11.1. Rédaction

D^{re} Julie Beaudet, hématologue et oncologue médical, Hôpital Maisonneuve-Rosemont

M^{me} Mireille Poirier, pharmacienne, Hôtel-Dieu de Québec (CHUQ)

M^{me} Stéphanie Goulet, Ph.D., Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé

11.2. Révision externe

D^r Jean Dufresne, hématologue et oncologue médical, Hôpital Fleurimont (CHUS)

D^r Guy Leblanc, chirurgien, Hôpital Maisonneuve-Rosemont

D^r Julie Lemieux, hématologue et oncologue médical, Hôpital Saint-Sacrement (CHAUQ)

D^r André Robidoux, chirurgien, Hôtel-Dieu (CHUM)

11.3. Révision interne et adoption

Comité de l'évolution de la pratique médicale

D^r Normand Blais, hématologue et oncologue médical, Hôpital Notre-Dame (CHUM)

M. Alain Bureau, pharmacien, Hôpital Sainte-Croix

D^r Félix Couture, hématologue et oncologue médical, président, Hôtel-Dieu de Québec (CHUQ)

M^{me} Nicole Déry, pharmacienne, représentante du Conseil du médicament

M^{me} Suzanne Frenette, pharmacienne, Hôpital Maisonneuve-Rosemont

D^r Normand Gervais, chirurgien, Centre hospitalier régional du Grand-Portage

M^{me} Stéphanie Goulet, Ph.D., méthodologiste, Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé

M^{me} Mélanie Kavanagh, Ph.D., coordonatrice, Direction de la lutte contre le cancer (MSSS)

M^{me} Julie Laferrière, Ph.D., méthodologiste, Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé

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

D^r Bernard Lespérance, hématologue et oncologue médical, Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal

M^{me} Nathalie Letarte, pharmacienne, Programme de gestion thérapeutique des médicaments, Hôpital Saint-Luc (CHUM)

D^r Jean-François Ouellet, chirurgien, Hôtel-Dieu de Québec (CHUQ)

M^{me} Mireille Poirier, pharmacienne, Hôtel-Dieu de Québec (CHUQ)

D^r Raghu Rajan, hématologue et oncologue médical, Hôpital Général de Montréal (CUSM)

D^{re} Isabelle Roy, radio-oncologue, vice-présidente, Hôpital Notre-Dame (CHUM)

D^r Benoît Samson, hématologue et oncologue médical, Hôpital Charles LeMoine

D^r Lucas Sideris, chirurgien, Hôpital Maisonneuve-Rosemont

M^{me} Lucie Surprenant, pharmacienne, Centre hospitalier St. Mary's

D^r François Vincent, radio-oncologue, Centre hospitalier régional de Trois-Rivières

12. ANNEXE IV

12.1. Dégagement de responsabilité

Ce guide constitue un outil d'aide à la décision clinique fondé sur les données probantes. Il a été élaboré par le Comité de l'évolution des pratiques en oncologie en partenariat avec des cliniciens experts. Son contenu n'engage que ses auteurs.

12.2. Ce guide s'adresse à :

Tous les professionnels de la santé intéressés par le traitement adjuvant du cancer du sein.

12.3. Conflits d'intérêts

Aucun conflit d'intérêts n'a été déclaré.

12.4. 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.