

A large, vibrant pink ribbon symbol is centered in the upper half of the slide. The background behind it consists of soft, watercolor-style washes of pink and red. The text below the ribbon is in a bold, black, sans-serif font.

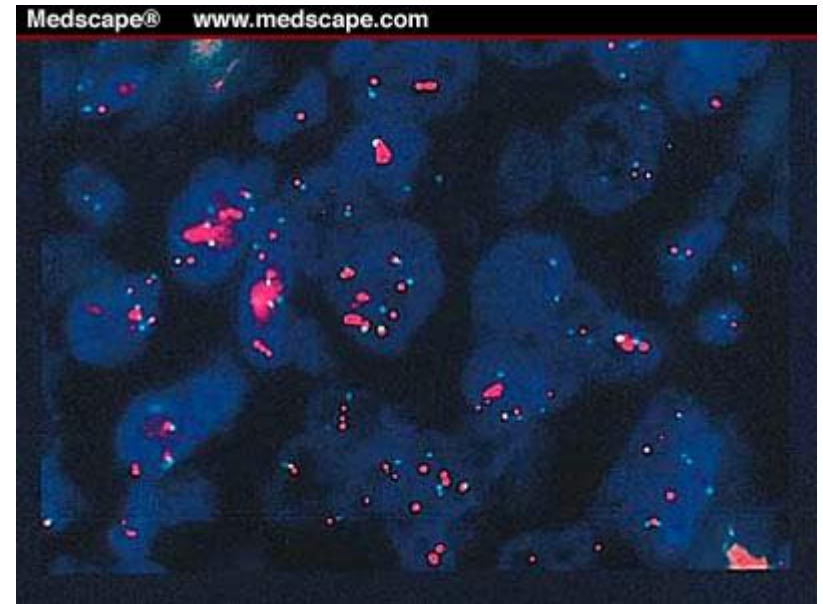
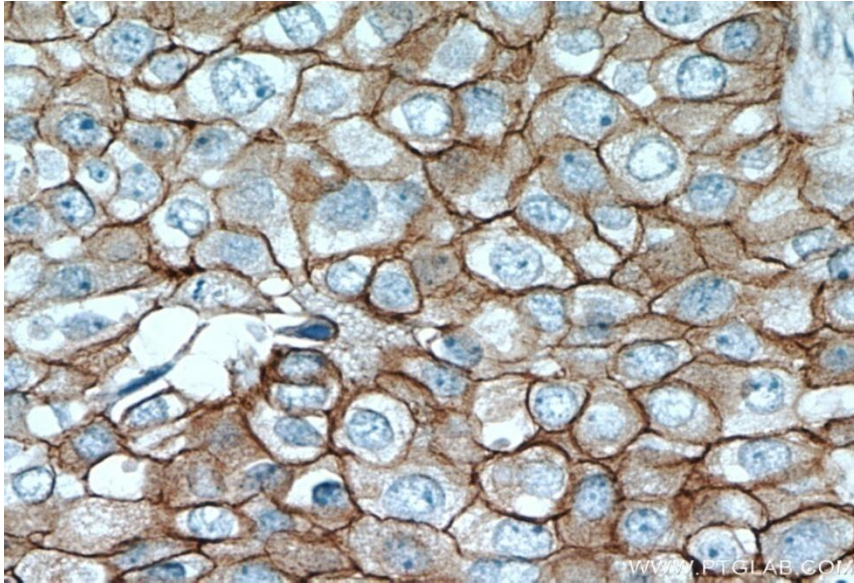
***Le traitement adjuvant des cancers  
du sein HER2+***

***Dr Dalenc Florence***



INSTITUT UNIVERSITAIRE  
DU CANCER DE TOULOUSE  
Oncopole

**Surexpression de la protéine**



**Amplification du gène**

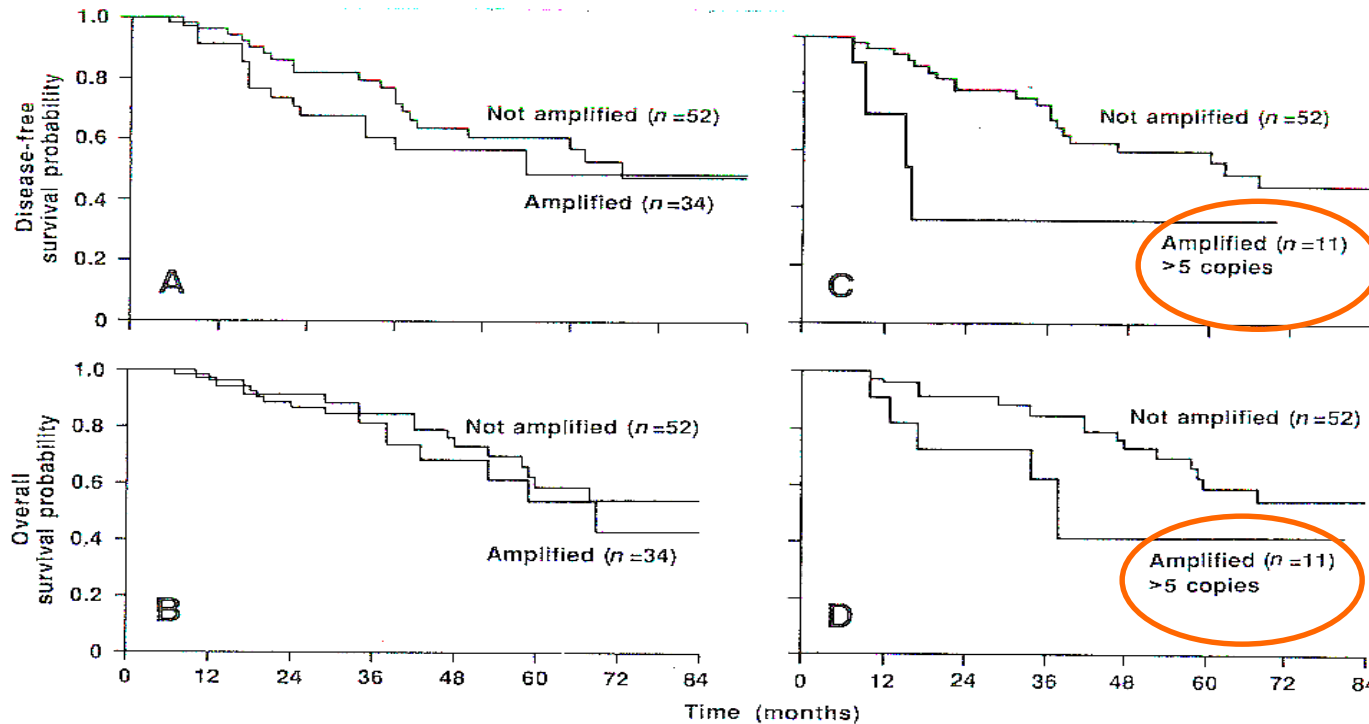
**DES MOTS D'INTRODUCTION**

# Un peu d'histoire (1)

- **1982:** Boston (laboratoire de Robert Allan Weinberg): oncogène, avec une portion extracellulaire, d'un neuroblastome de rat qu'il nomme *neu*.
- **1984:** (A Ullrich): découverte de l'homologue humain → HER2 est né !
- **1987:** D Slamon découvre que des cancers du sein amplifient HER2 et que ces tumeurs présentent un plus mauvais pronostic → *science*

Slamon DJ, Science 1987

Tumeurs pN+



ARTICLES 179

→ L'amplification de HER2 est un **facteur de mauvais pronostic indépendant des autres paramètres** et d'un niveau comparable au statut ganglionnaire (*rechutes parfois précoces dès 18-24 mois*)

## Un peu d'histoire (2)

- **1988:** les immunologistes développent un Ac de souris qui se lie à HER2 et l'inactive.
- **1990:** le trastuzumab est né !
- **1992:** D Slamon lance le 1<sup>o</sup> essai clinique avec le TTZ
- **2000 :** le TTZ obtient une AMM en phase métastatique
- **2001:** lancement des essais en adjuvant

# ASCO 2005 !!!

- session spéciale
- présentation de 3 essais en adjuvant
- le TTZ réduit le taux de récurrence avec une amplitude rarement observée



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

EDITORIALS



Clearly, the results reported in this issue of the *Journal* are not evolutionary but revolutionary. The rational development of molecularly targeted therapies points the direction toward continued improvement in breast cancer therapy. Other targets and other agents will follow. However, trastuzumab and the two reports in this issue will completely alter our approach to the treatment of breast cancer.

**Trastuzumab in the Treatment of Breast Cancer**

Gabriel N. Hortobagyi, M.D.

# Les études de 1<sup>o</sup> générations combinant chimiothérapie + TTZ

Etude	Nbre ptes	schéma	SSR (HR)	SG (HR)
<b>HERA</b>	5102	Chimio Chimio → TTZ 1 an Chimio → TTZ 2 ans	0.76 (p<0.0001)	0.76 (p=0.0005)
<b>NCCTG N9881 NSABP-B31</b>	4045	AC → P AC → P + TTZ → TTZ	0.52 (p<0.001)	0.61 (p< 0.001)
<b>BCIRG 006</b>	3222	AC → D AC → D + TTZ → TTZ TCH → TTZ	0.64 (p<0.001)	0.63 (p<0.001)
<b>FinHER</b>	232	D/V → FEC D/V + TTZ → FEC	0.42 (p=0.02)	0.41 (p=0.07)
<b>PACS 04</b>	528	FEC ou ET FEC ou ET → TTZ	1.27 (NS)	0.86 (P=0.41)

# Tumeurs HER2 + sont hétérogènes (1)

- De part la « quantité » d'expression de HER2
- De part l'expression ou pas des RH. *40% et 60% environ sont respectivement RH- et RH+*
- Les tumeurs RH-/HER2+ sont plus sensibles à l'association chimiothérapie + TTZ, comme en témoignent les données en néoadjuvant (plus de réponse histologique complète)
- Les tumeurs RH+/HER2+ sont moins hormonosensibles que les tumeurs RH+/HER2- comme en témoignent les données en métastatique



# Tumeurs HER2 + sont hétérogènes (2)

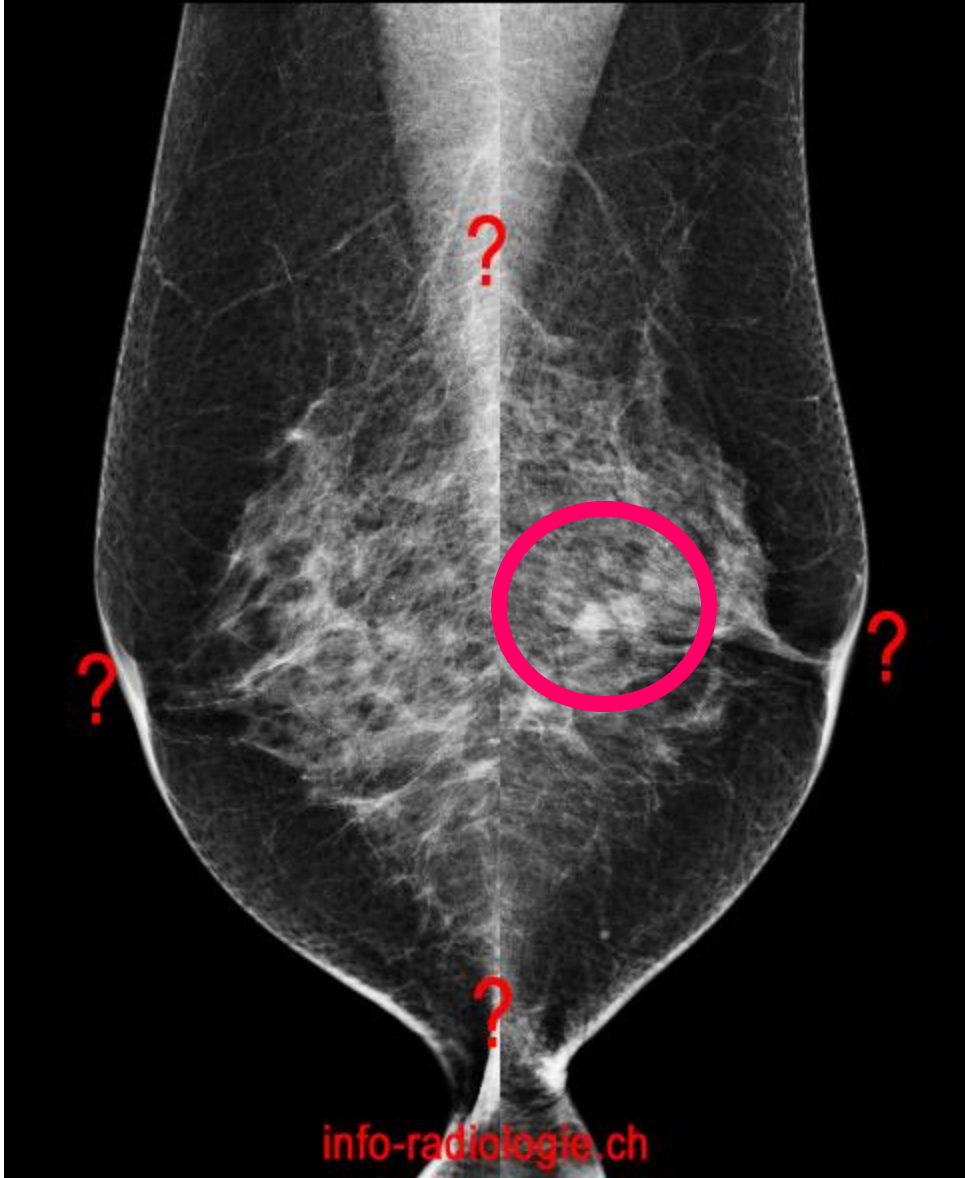
- De part l'infiltration ou pas, par des lymphocytes qui infiltrant la tumeur (TILs).
- La présence de TILs = facteur de bon pronostic + prédictif de chimiosensibilité
- De la part l'existence dans 1/3 des cas environ d'une hyperactivation de la voie PI3K/AKT (mutations de *PI3KCA*, de pertes de PTEN, mais aussi de mutations d'AKT ..)



# CAS CLINIQUE NUMÉRO 1

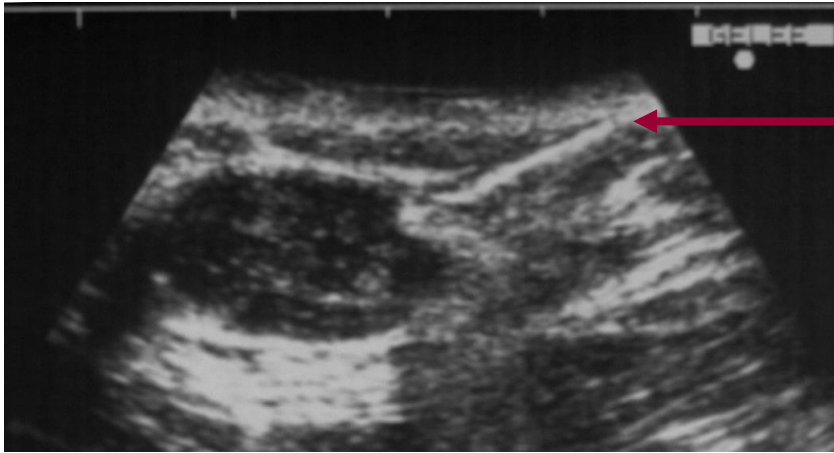
# CAS Clinique numéro 1

- Me R. 54 ans
- Pas d'antécédent familial de cancer du sein
- Antécédents personnels : hypothyroïdie traitée par Lévothyrox, ménopausée depuis 4 ans
- G2P2
- Mammographie de dépistage



# BIOPSIE ECHO GUIDEE

Taille écho 12 mm  
Image unique  
NO axillaire

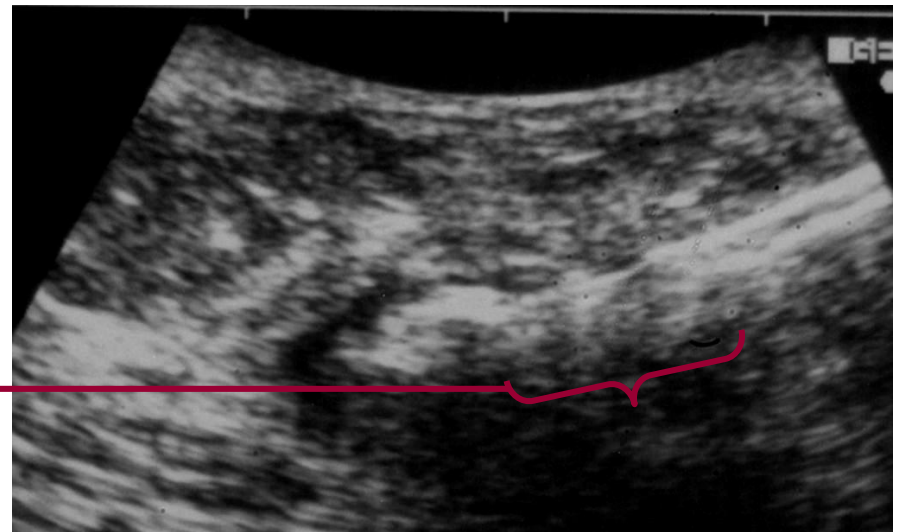


Aigu  
« tir



...et après le « tir »:

encoche



# CAS Clinique numéro 1

- Carcinome NST de grade 3, RH neg, HER2+++
  - Tumorectomie + GS
    - Carcinome NST de grade 3, RH neg, HER2+++ , de 10 mm, quelques EV et 2 GS sains. Marge la plus proche à 5 mm.
- pT1bpN0 (sn)

**Envisagez-vous un traitement  
systémique adjuvant ?**

**Si oui, lequel ?**

# Les limites de la littérature

- Les petites tumeurs pN0 étaient exclues des essais adjuvants d'enregistrement du trastuzumab en adjuvant
- Des données rétrospectives suggèrent un risque de rechute (en particulier) à distance non négligeable (10 à 20-25%)

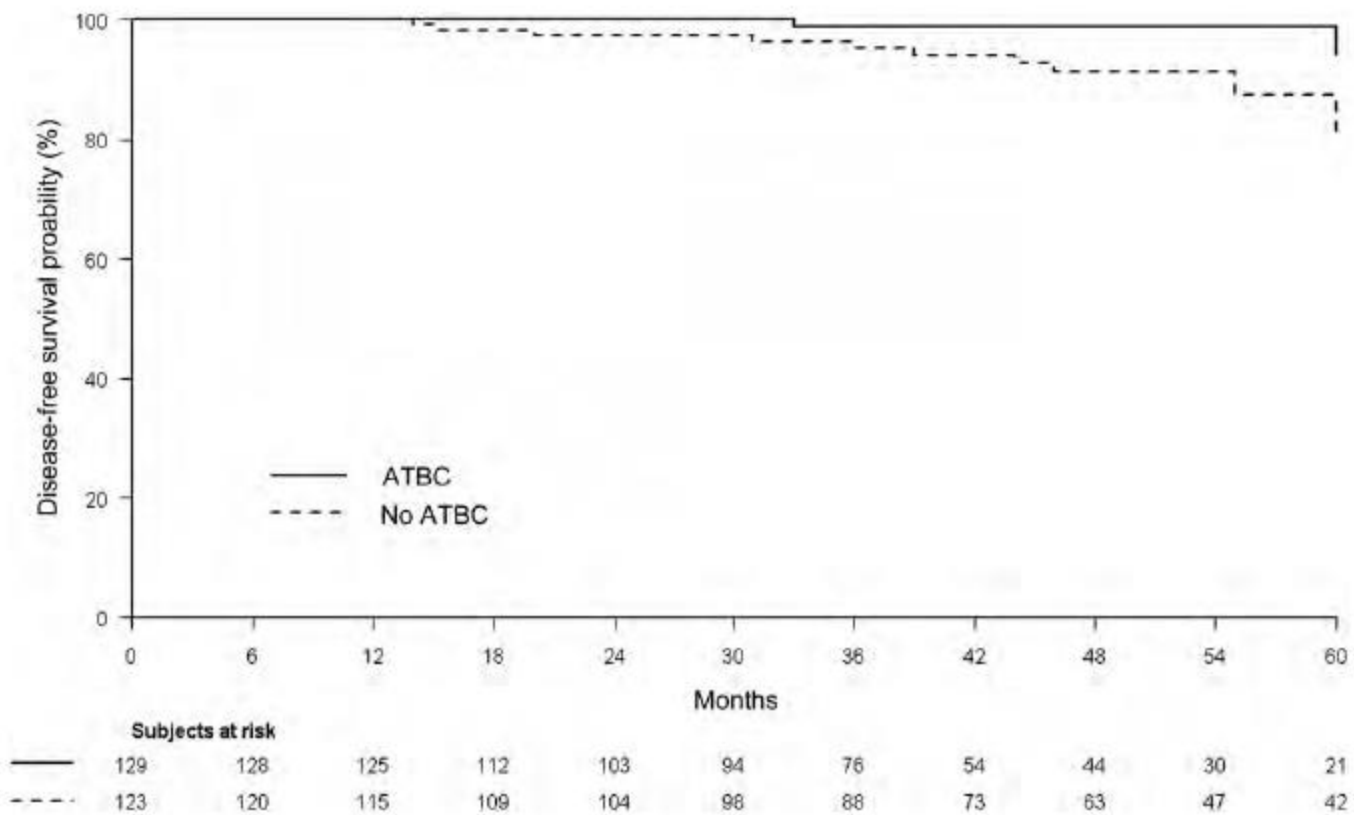


# **Benefit of adjuvant trastuzumab-based chemotherapy in T1ab node-negative HER2-overexpressing breast carcinomas: a multicenter retrospective series<sup>†</sup>**

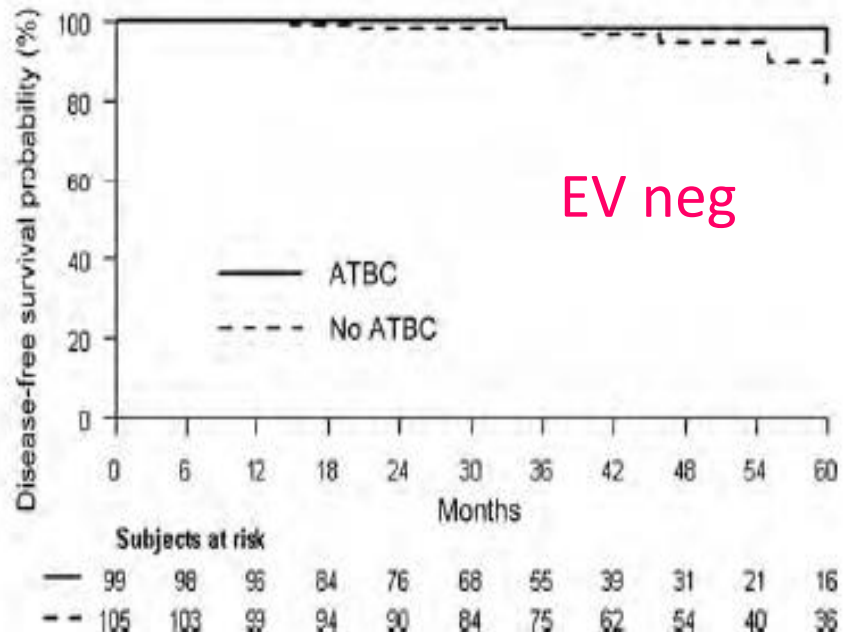
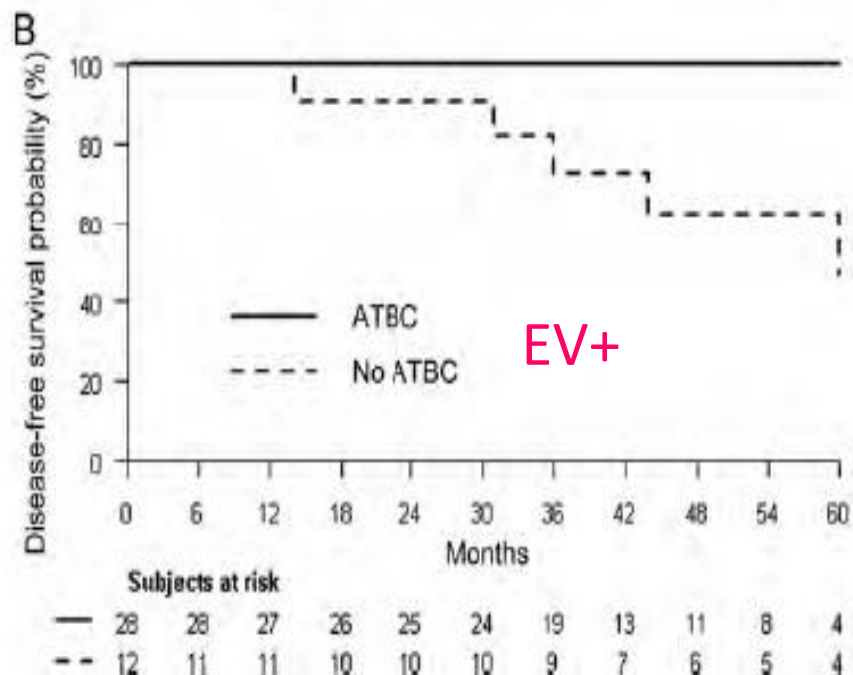
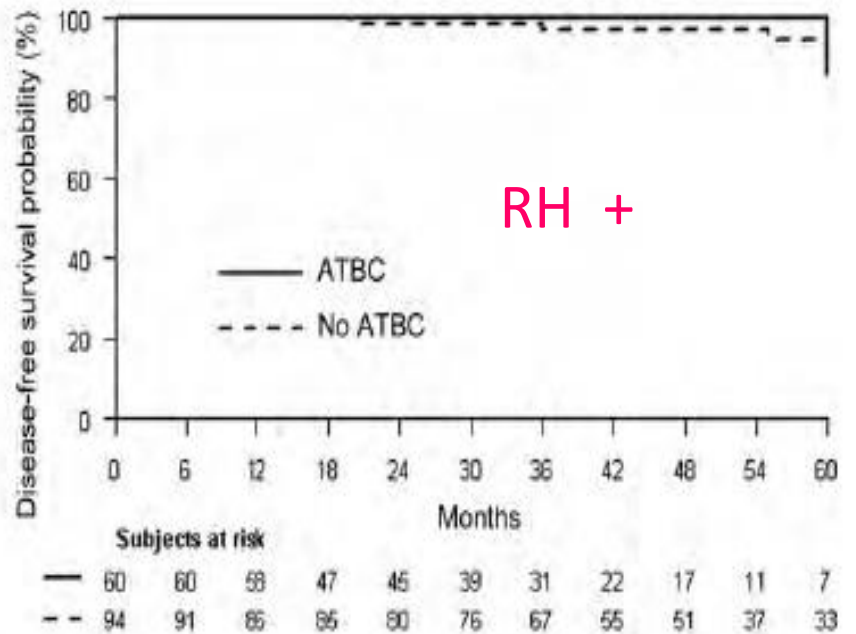
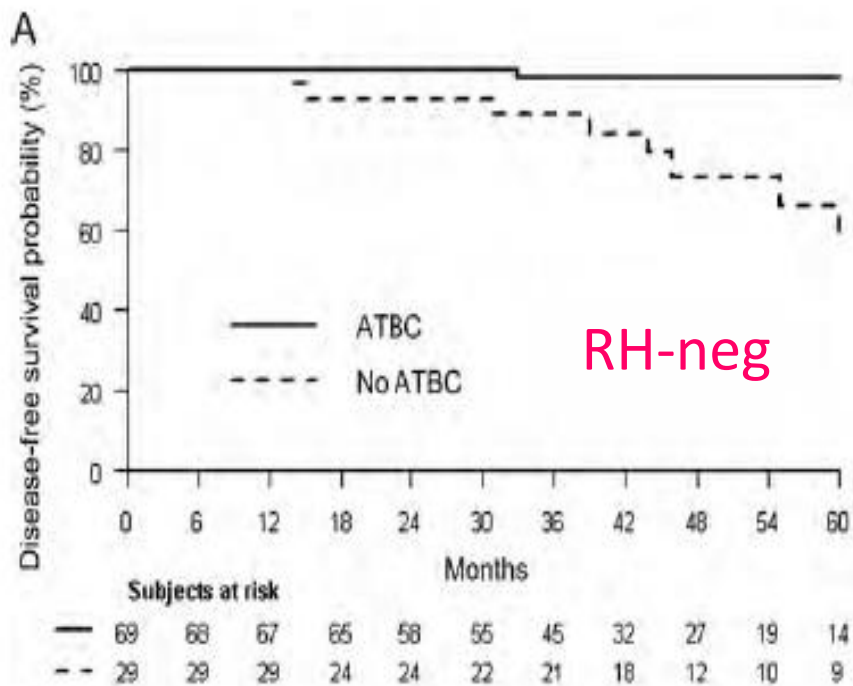
M. J. Rodrigues<sup>1,2</sup>, J. Peron<sup>3,4</sup>, J.-S. Frénel<sup>5</sup>, Y.-A. Vano<sup>6</sup>, J. Wassermann<sup>7,8</sup>, M. Debled<sup>9</sup>, F. Picaud<sup>10</sup>, L. Albiges<sup>11</sup>, A. Vincent-Salomon<sup>12,13</sup> & P. H. Cottu<sup>1\*</sup>

F. Picaud<sup>10</sup>, L. Albiges<sup>11</sup>, A. Vincent-Salomon<sup>12,13</sup> & P. H. Cottu<sup>1\*</sup>

M. J. Rodrigues<sup>1,2</sup>, J. Peron<sup>3,4</sup>, J.-S. Frénel<sup>5</sup>, Y.-A. Vano<sup>6</sup>, J. Wassermann<sup>7,8</sup>, M. Debled<sup>9</sup>



**Figure 2.** Kaplan–Meier curves for disease-free survival in pT1abN0 HER2+ breast cancer patients treated with adjuvant trastuzumab-based chemotherapy (ATBC+; continuous line) or not (ATBC–; dotted line) ( $n = 252$ ). Events after 60 months were censored.



# Désescalade pour de telle tumeurs ?

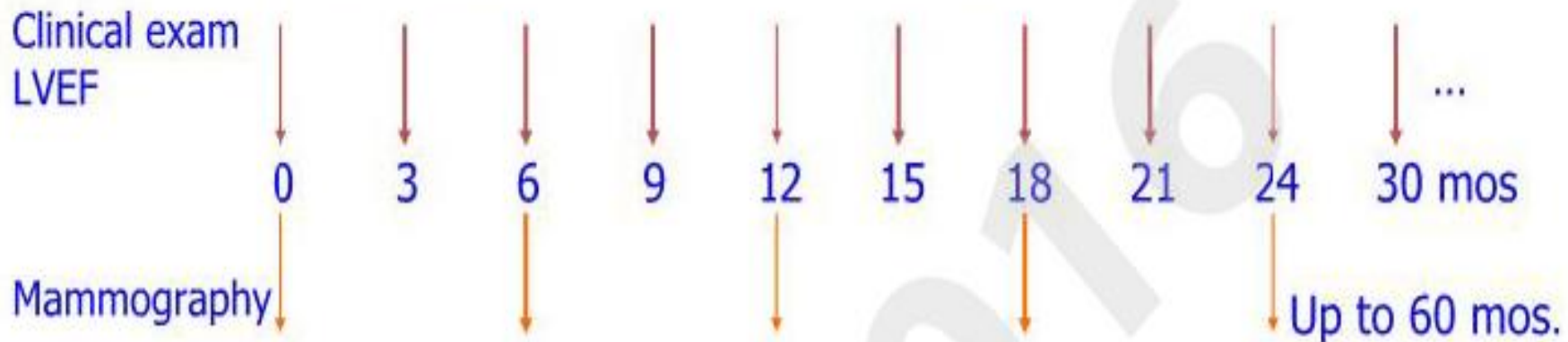
- Diminuer la durée du trastuzumab ?  
→ *idée provient des résultats de FinHER*
- Diminuer la chimiothérapie ?



# Listes de études explorant une durée < à un an de TTZ

Trial	Duration (months)	Chemotherapy	Start	Accrual	Status
PHARE	6 vs 12	Investigator Choice	5/2006	3400	Completed 5/2011
Hellenic Oncology	6 vs 12	ddFEC/D	10/2004	489	Completed 5/2012
Short-HER	3 vs 12	A=T vs T+FEC	12/2007	2500	Completed 9/2013
SOLD	2 vs 12	T+FEC	1/2008	2168	Completed 11/2014
Persephone	6 vs 12	Investigator Choice	10/2007	4000	Completed 7/2015

# PHARE: Study design

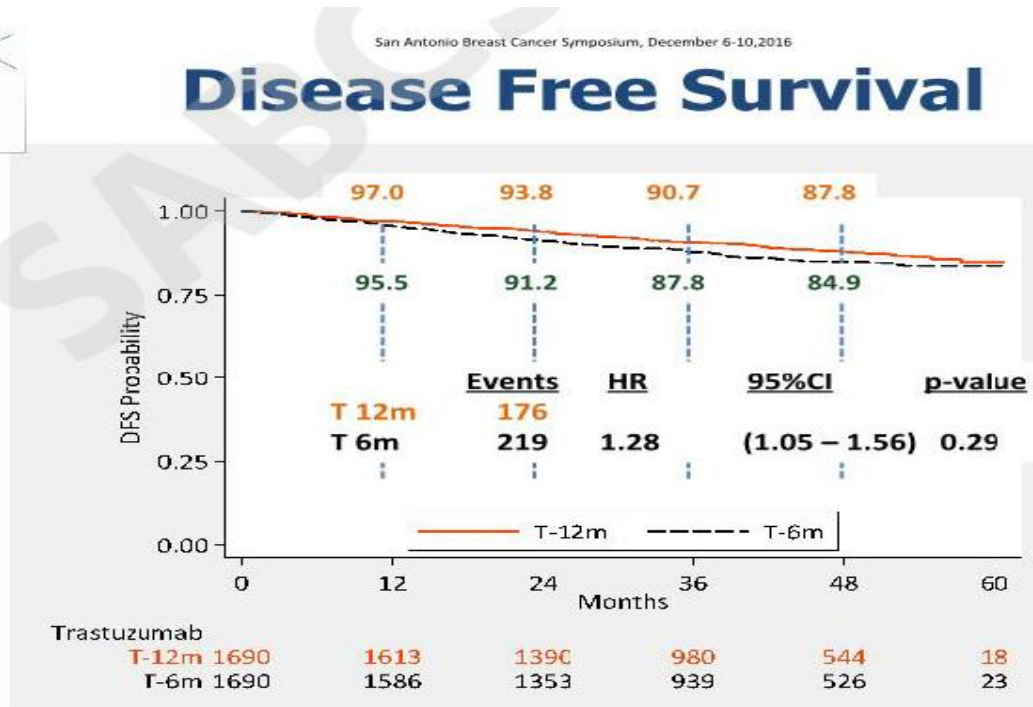


Etude de non infériorité du bras 6 mois / à 1 an

*Pivot, Lancet Oncol 2013*

Le suivi médian est de 42 mois

SSM = 87.8 vs 84.9% en faveur du bras 1 an, sans que la différence soit significative (HR=1.28) car le HR devait être < à 1.18 pour démontrer la non infériorité du bras 6 mois selon les hypothèses de départ



\* Cox model stratified by ER status and concomitant chemotherapy

**L'objectif de l'essai n'a donc pas été démontré et la durée de 1 an = un standard absolu**

# Désescalade ?

- Diminuer la durée du trastuzumab ?
- Diminuer la chimiothérapie ?





Intérêt surtout pour les petites tumeurs pN-. Risque de rechute à distance estimée à :

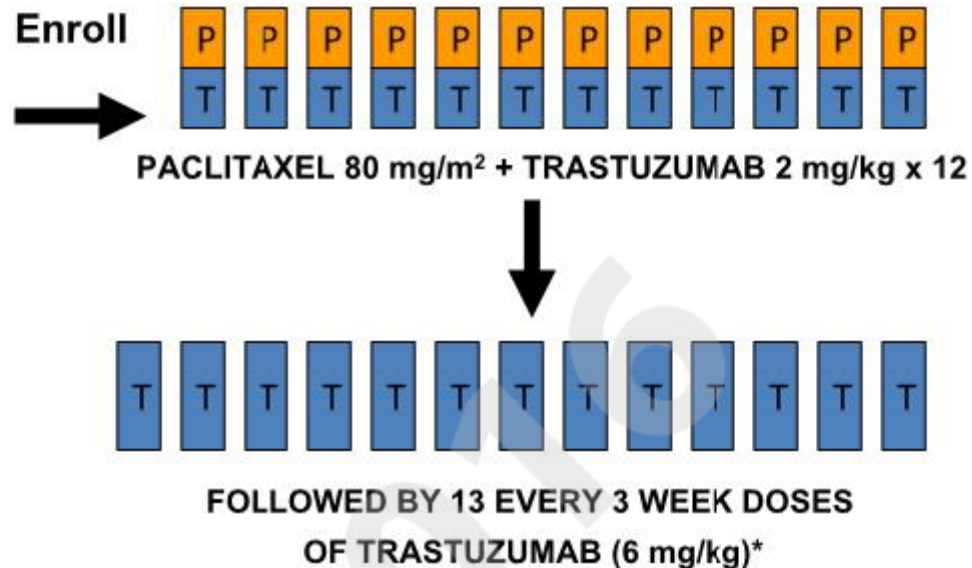
- 2 -10% pT1a pN0
- 5 -20% pT1b pN0
- 10-25% pT1c pN0

(APT Trial)

*Tolaney, NEJM 2015*

HER2+  
ER+ or ER-  
Node Negative  
≤ 3 cm

Planned N=400



\*Dosing could alternatively be 2 mg/kg IV weekly for 40 weeks

\*\* Radiation and hormonal therapy was initiated after completion of paclitaxel

**Table 1. Baseline Characteristics of the Patients.\***

Characteristic	Patients (N = 406)	
	no. (%)	
Age group		
<50 yr	132 (32.5)	
50–59 yr	137 (33.7)	
60–69 yr	96 (23.6)	
≥70 yr	41 (10.1)	
Sex		
Female	405 (99.8)	
Male	1 (0.2)	
Race†		
White	351 (86.5)	
Black	28 (6.9)	
Asian	11 (2.7)	
Other	16 (3.9)	
Primary tumor		
Size		
T1mic: ≤0.1 cm	9 (2.2)	
T1a: >0.1 to ≤0.5 cm	68 (16.7)	
T1b: >0.5 to ≤1.0 cm	124 (30.5)	
T1c: >1.0 to ≤2.0 cm	169 (41.6)	
T2: >2.0 to ≤3.0 cm	36 (8.9)	
Nodal status		
N0	400 (98.5)	
N1mic	6 (1.5)	

## Histologic grade

I: well-differentiated 44 (10.8)

II: moderately differentiated 131 (32.3)

III: poorly differentiated 228 (56.2)

Unknown 3 (0.7)

HER2-positive status 406 (100)

## Estrogen-receptor status

Positive 260 (64.0)

Negative 141 (34.7)

Borderline 5 (1.2)

## Progesterone-receptor status

Positive 201 (49.9)

Negative 196 (48.3)

Borderline 8 (2.0)

Unknown 1 (0.2)

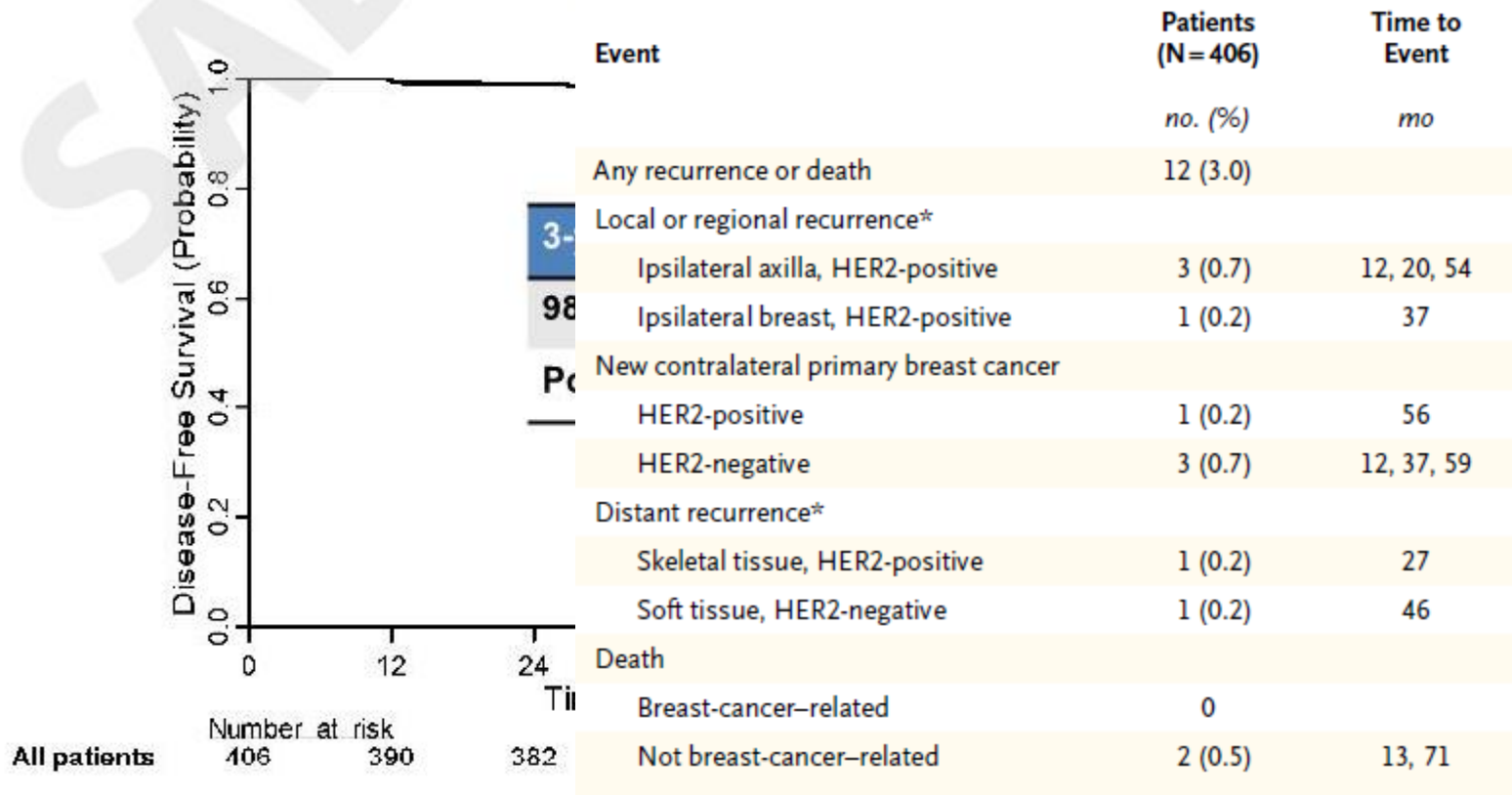
## Hormone-receptor status

Positive 272 (67.0)

Negative 134 (33.0)

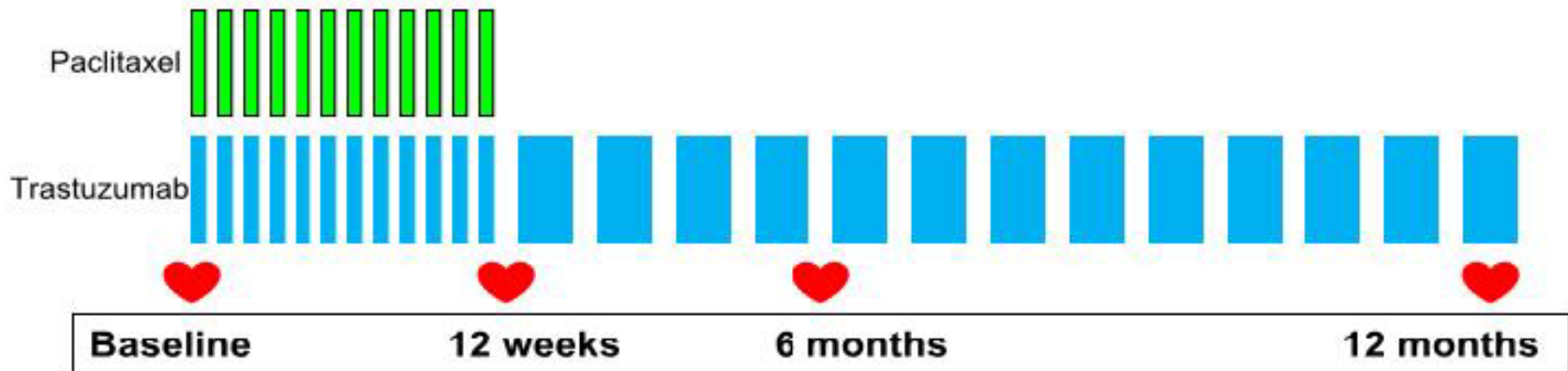
# Disease-Free Survival

**Table 2.** Events Observed for the Primary End Point of Disease-free Survival.



**!! Phase II non randomisée et recul un peu juste (médiane = 4 ans)  
Mais, une alternative pour les petites tumeurs pT1bpN0**

# Cardiac Toxicity



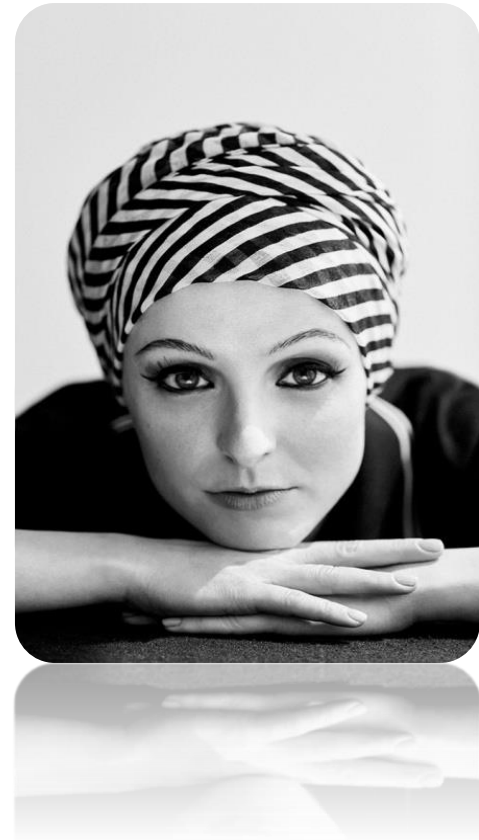
♥ ECHO or MUGA

Cardiac event	N	% (95% CI)
Symptomatic Congestive Heart Failure*	2	0.5 (0.1-18)
Asymptomatic Declines in LVEF**	13	3.2 (1.7-5.4)

\*Both patients had normalization of LVEF after discontinuation of trastuzumab

\*\*11 of 13 were able to resume trastuzumab therapy after an interruption of trastuzumab

*Tolaney, NEJM 2015*



## CAS CLINIQUE NUMÉRO 2

# CAS Clinique numéro 2

- Me M. 34 ans
- Sa mère a eu un cancer du sein à 58 ans
- Pas d'antécédent personnel
- Non ménopausée, DIU mirena
- G2P2
- Découverte à l'autopalpation
- T2N1 (gg + en échog) du QSE sein G M0

# CAS Clinique numéro 2

- Tumorectomie + curage axillaire gauche
- Carcinome NST, de grade 2, de 24 mm, RE 50%+++, RP 40% ++, HER2 amplifié, pas d'EV, 4N+/12, R0, CCIS de grade 3 pour 10%  
pT2pN2

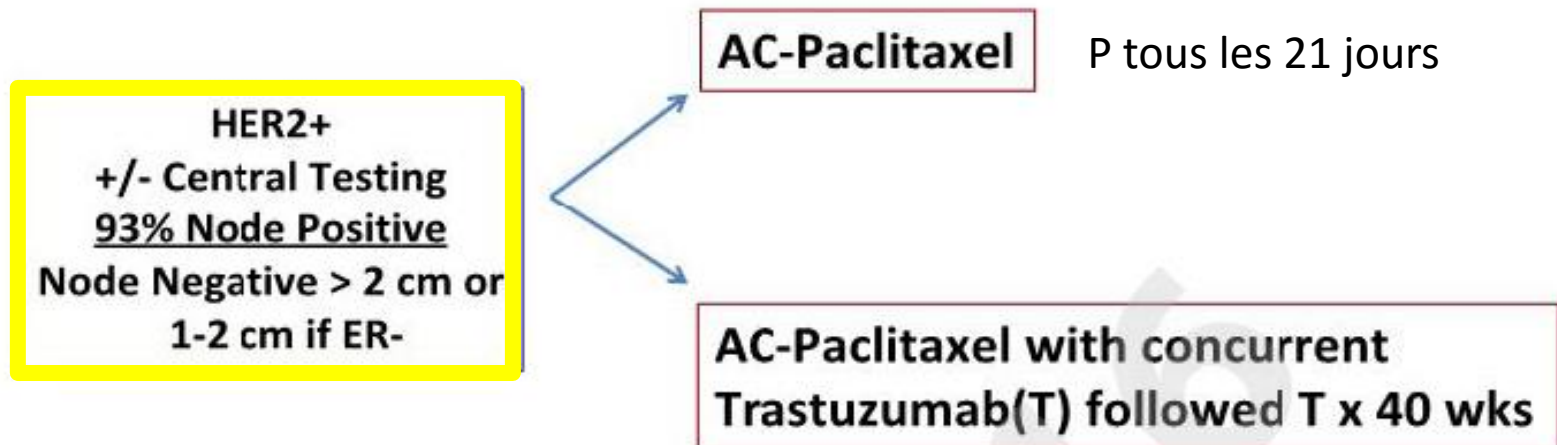
**Quel traitement systémique  
adjuvant par chimiothérapie et  
quel traitement anti-HER2 ?**



# NCCTG N9881 et NSABP-B31

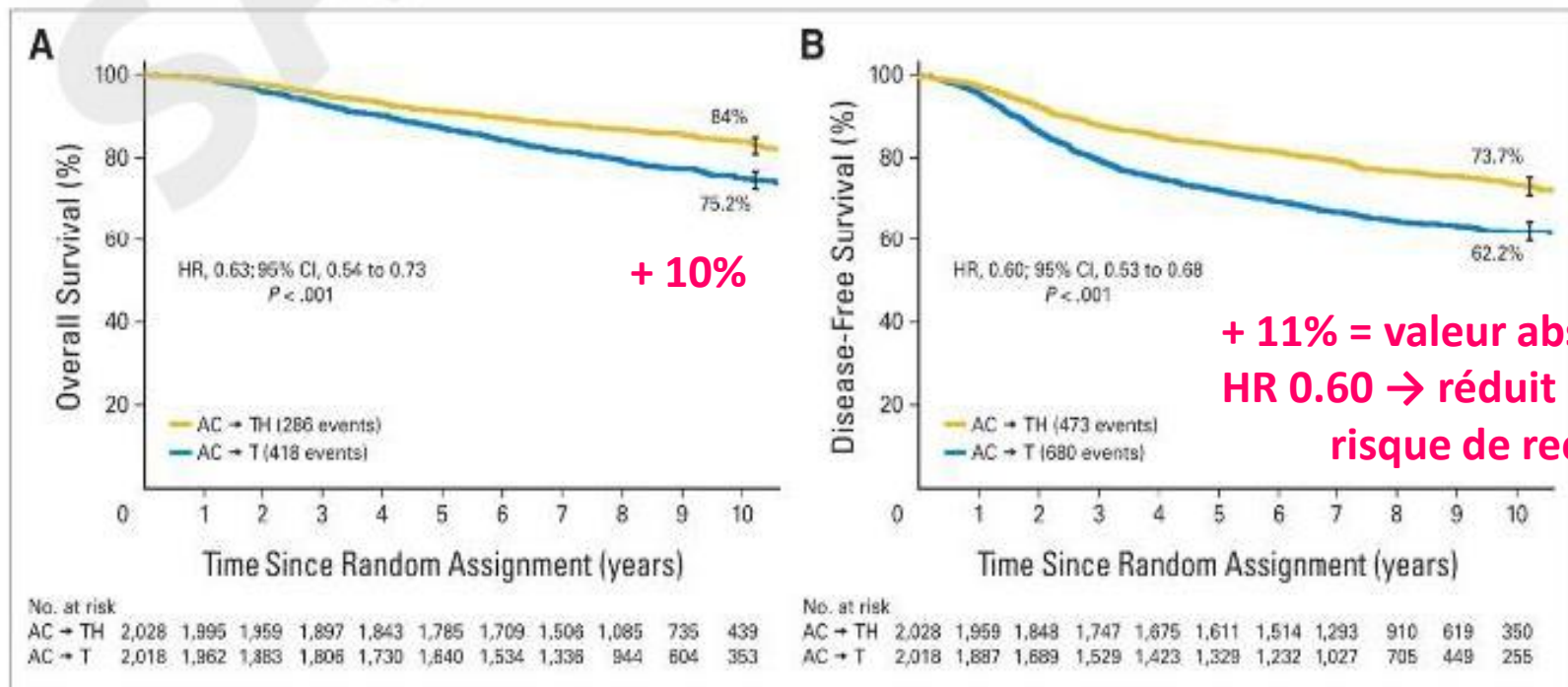
7

## Joint Analysis: NCCTG/NSABP Trials



*N=4045*

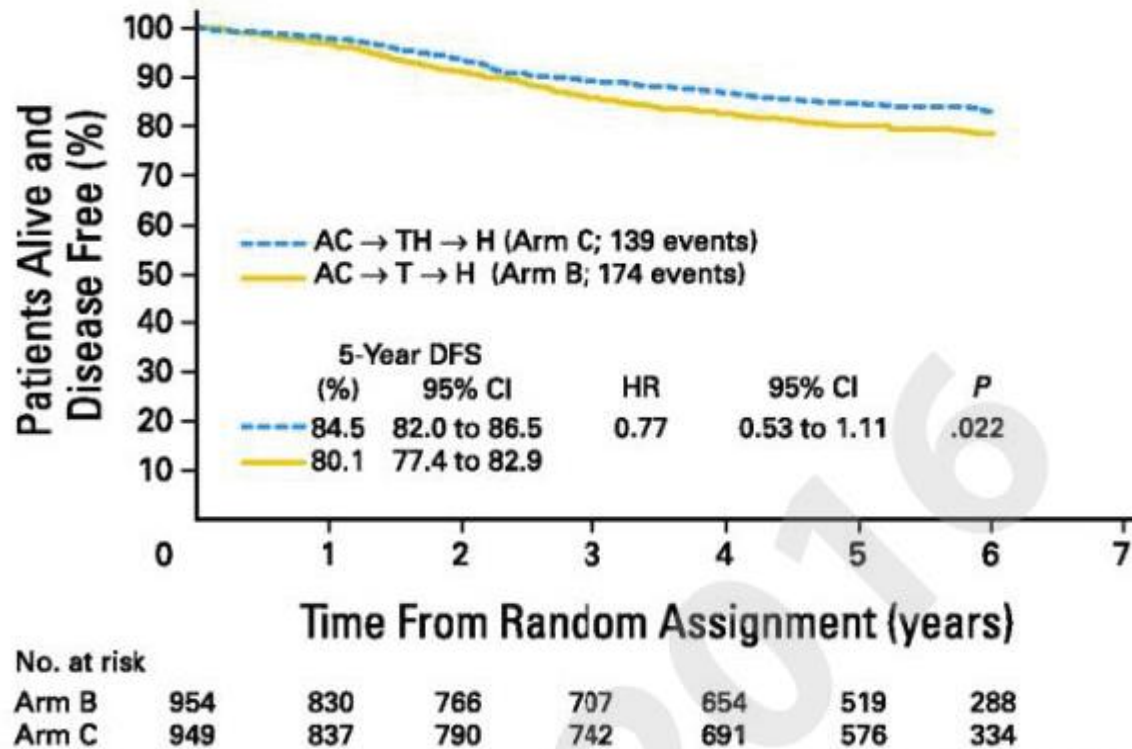
# Update Overall Survival and Disease-free Survival From Combined Data Analysis for N9831 and NSABP B-31 (AC-T +/- Trastuzumab)



Perez EA, JCO 2011 et 2014

Or pas de plateau, ni même après 5 ans  
Et des rechutes encore : il faut mieux faire !

# DFS Comparison of sequential and concurrent trastuzumab in N9831

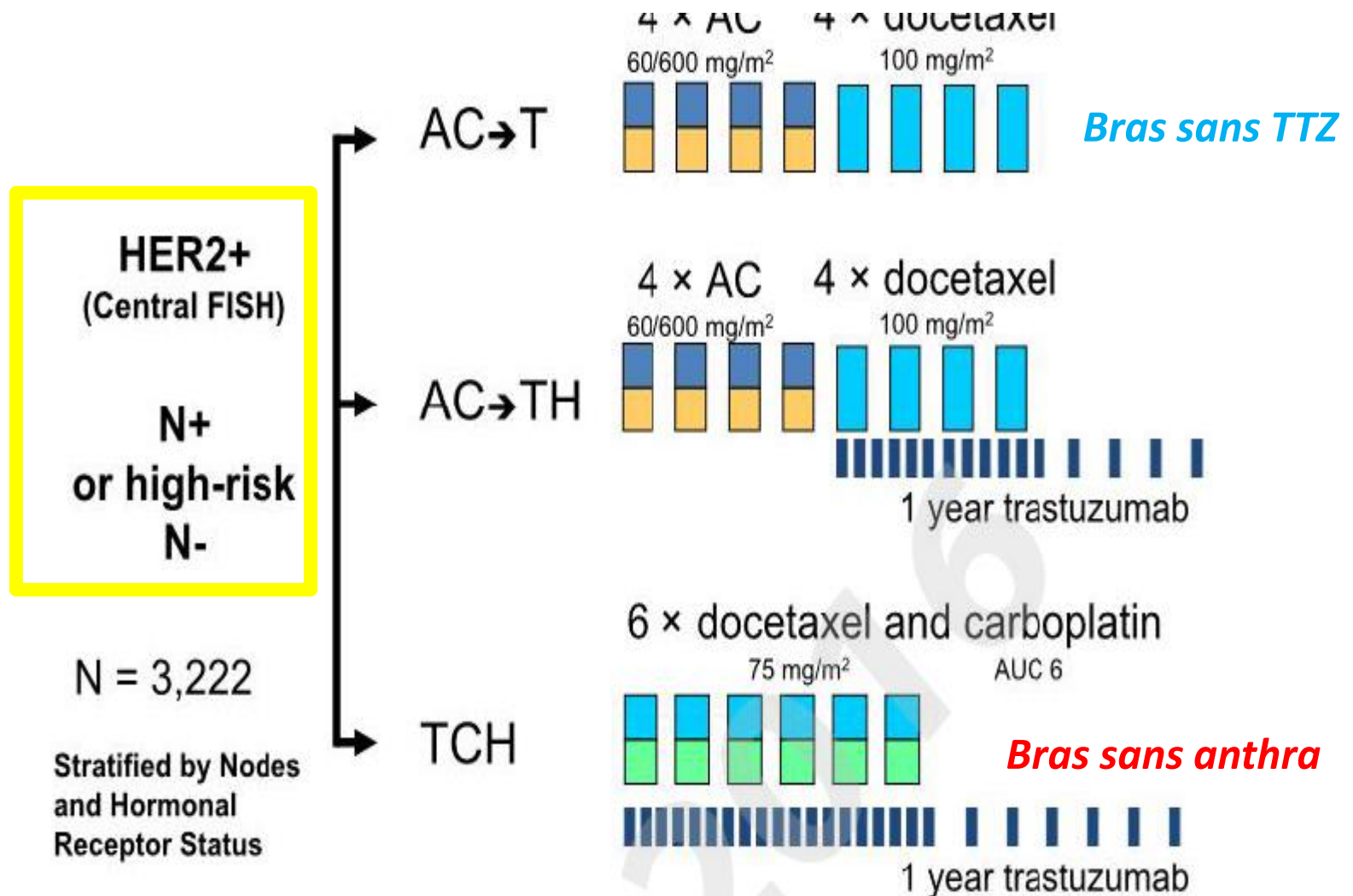


Perez E A et al. JCO 2011;29:4491-4497

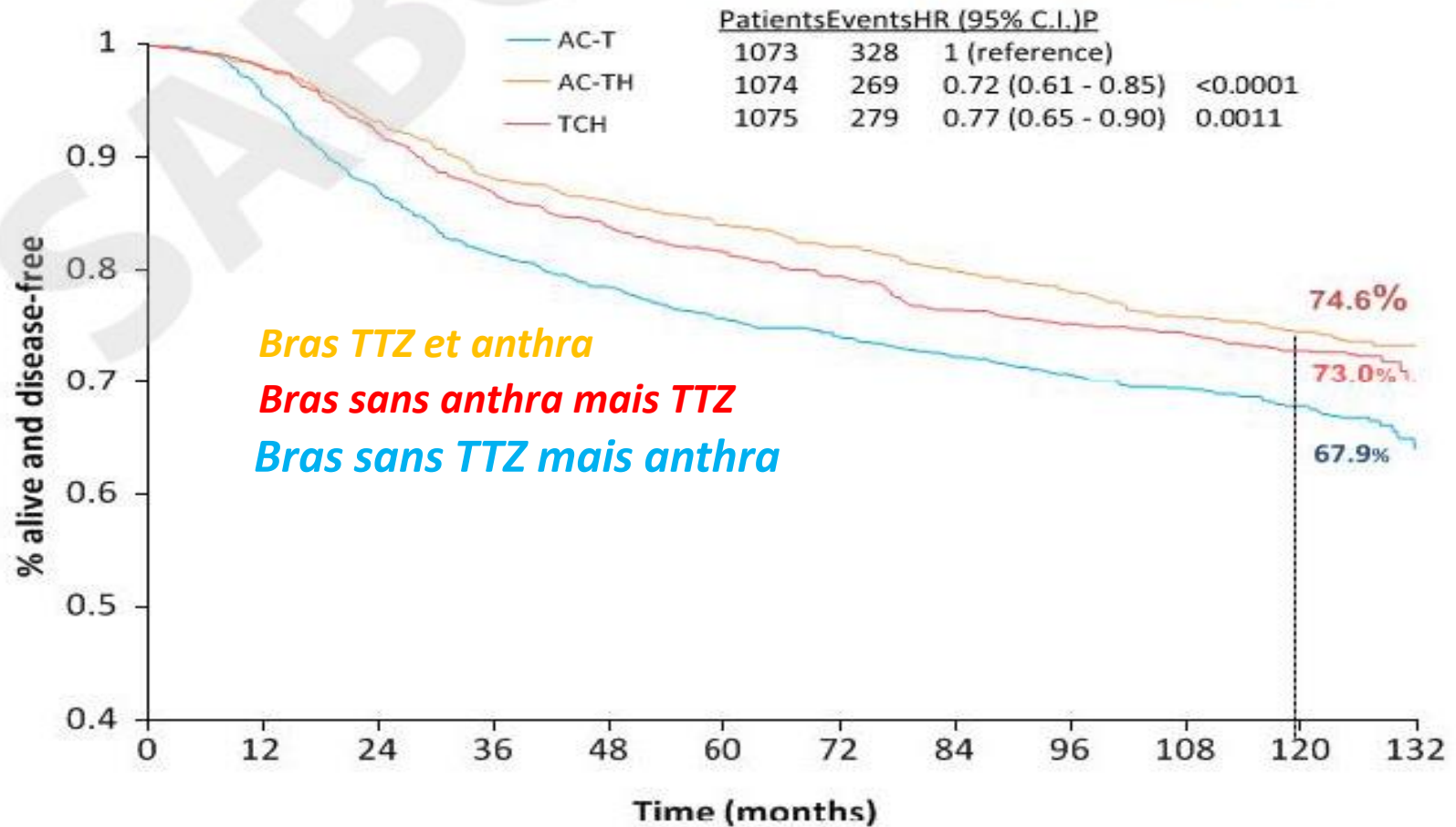
*Perez EA, JCO 2011*

**Un traitement séquentiel (chimio puis TTZ) est < à un traitement concomitant (chimio + TTZ)**

# BCIRG 006



# BCIRG-006 DFS Final Analysis (10.3yrs)

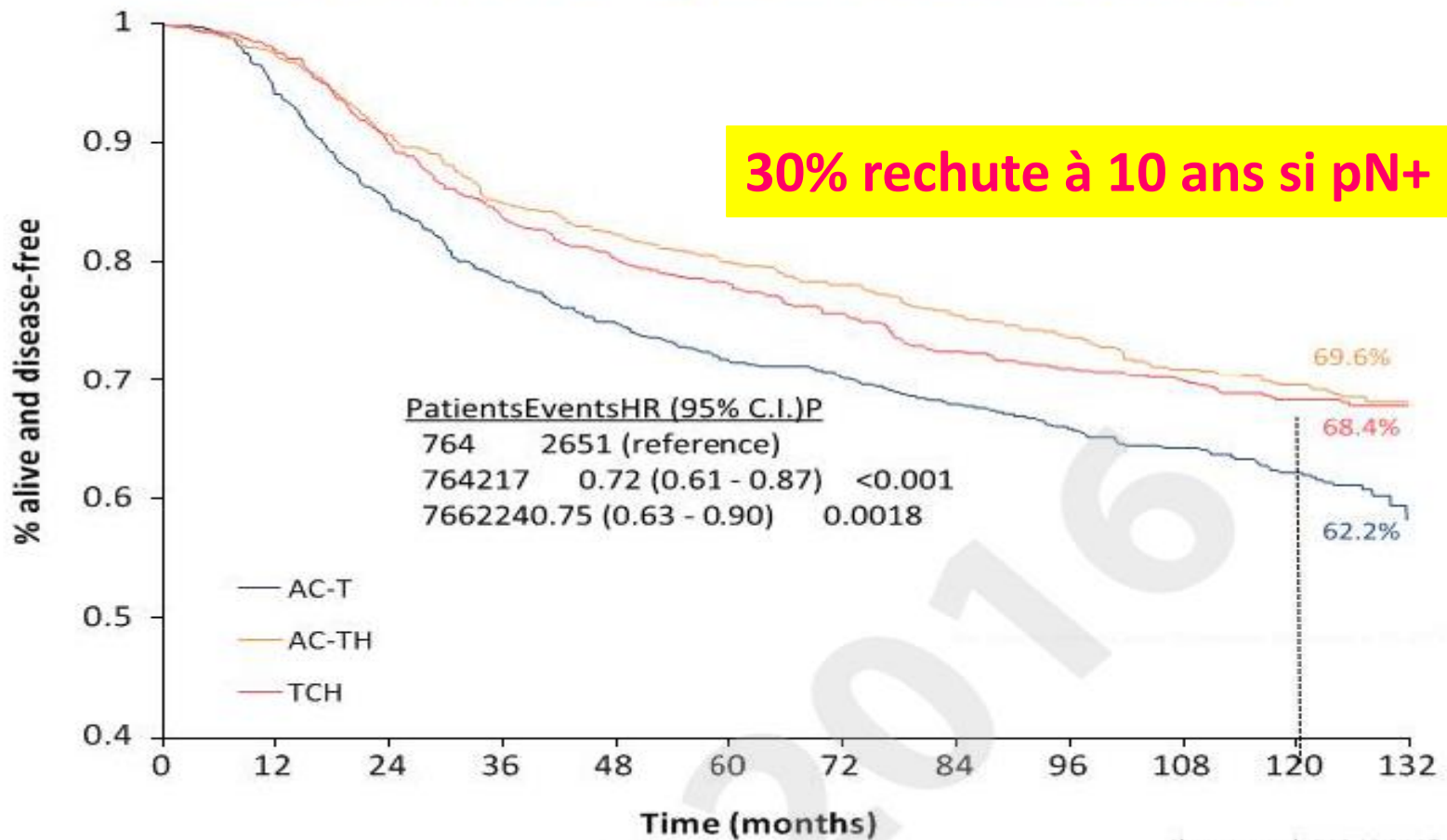


Slamon et al, SABC5 2015

*Slamon D, NEJM 2011*  
*+ actualisation SABC5 2015*

**AC-T < TCH = AC-TH**  
**!! 25% rechute à 10 ans**

# BCIRG 006 DFS Lymph Node Positive



# BCIRG006: Therapeutic Index

	ACTH	TCH
Disease-free survival events	269	279
Grade 3/4 congestive heart failure	21 (2%)	4 (0.4%)
Treatment-related leukemia	7	0

- L'étude n'était pas faite pour comparer les deux bras TCH versus AC-TH
- Peu d'évènements en valeur absolue dans le bras anthra
- Le gène de la TOPOISOMERASE, cible des anthra, est souvent amplifié dans les tumeurs HER2+ (→ des données rétrospectives vont dans le sens d'une bonne sensibilité de ces tum aux anthra)
- **TCH est une alternative à l'AC-TH si risques cardiaques mais n'est pas un standard (mon avis)**

# Escalade pour « les plus graves » ?

- Augmenter la durée du trastuzumab ?
- Bi-thérapie anti-HER2 ?
- Augmenter la durée du traitement anti-HER2 autrement qu'avec le TTZ ?





**Durée plus longue qu'un an ?**

**→ 2 ans versus 1 an :**

**Etude HERA**

*Gianni, Lancet Oncol 2011*

*Goldhrisch, Lancet 2013*



# HERA TRIAL DESIGN

Accrual 2001 – 2005 (n=5102)

Women with locally determined HER2-positive invasive early breast cancer

Surgery + (neo)adjuvant CT ± RT

Centrally confirmed IHC 3+ or FISH+ and LVEF ≥ 55%

Randomization

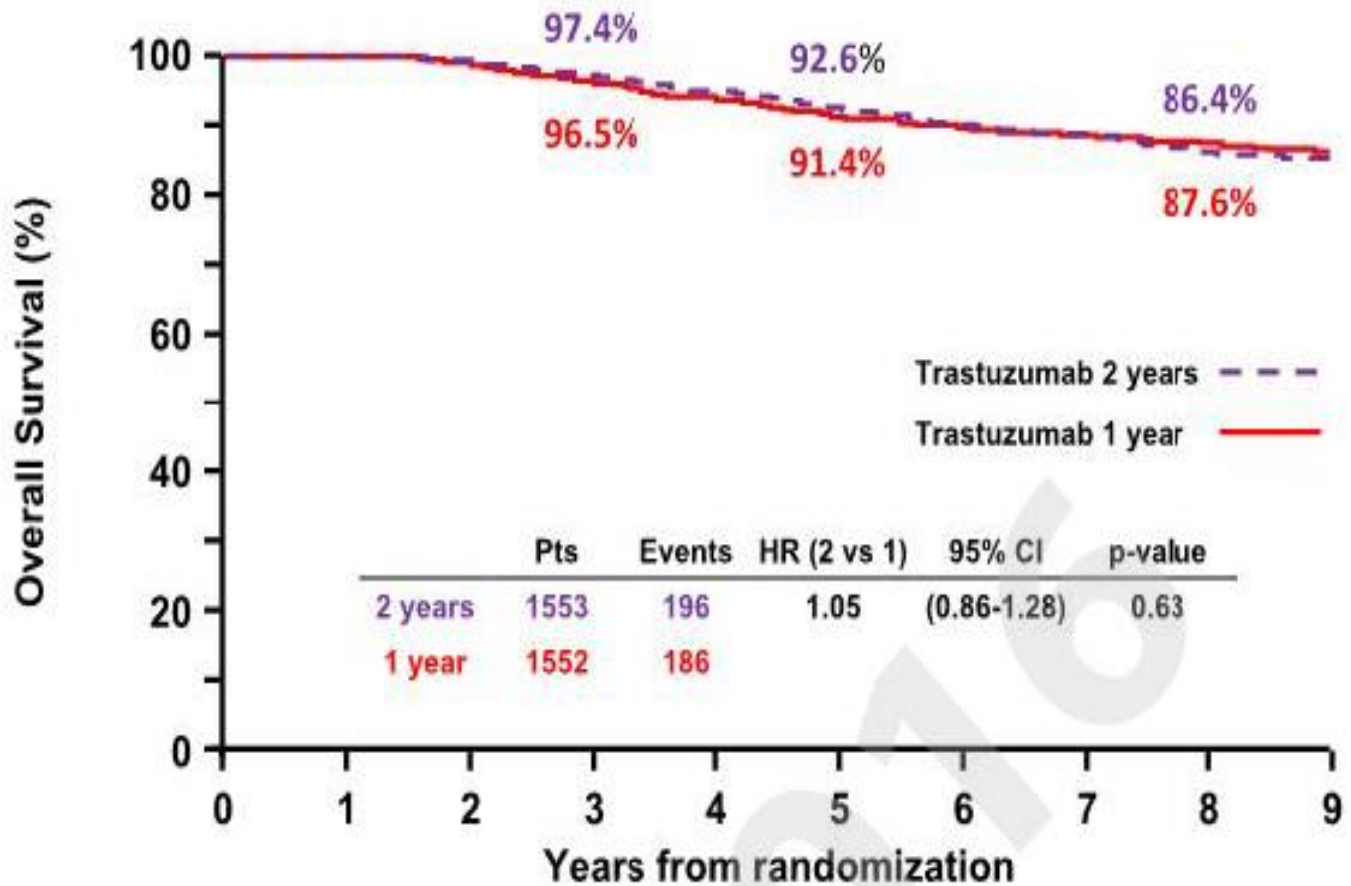
OBSERVATION  
n=1698

After ASCO 2005,  
option of switch  
to Trastuzumab

1 year Trastuzumab  
8 mg/kg – 6 mg/kg  
3 weekly schedule  
n=1703

2 years Trastuzumab  
8 mg/kg – 6 mg/kg  
3 weekly schedule  
n=1701

# OS FOR 2 YEARS VS. 1 YEAR TRASTUZUMAB AT 8 YRS MFU



No. at risk

Trastuzumab 2 years	1553	1553	1525	1485	1438	1382	1317	1193	708	208
Trastuzumab 1 year	1552	1552	1513	1461	1413	1364	1329	1218	732	225

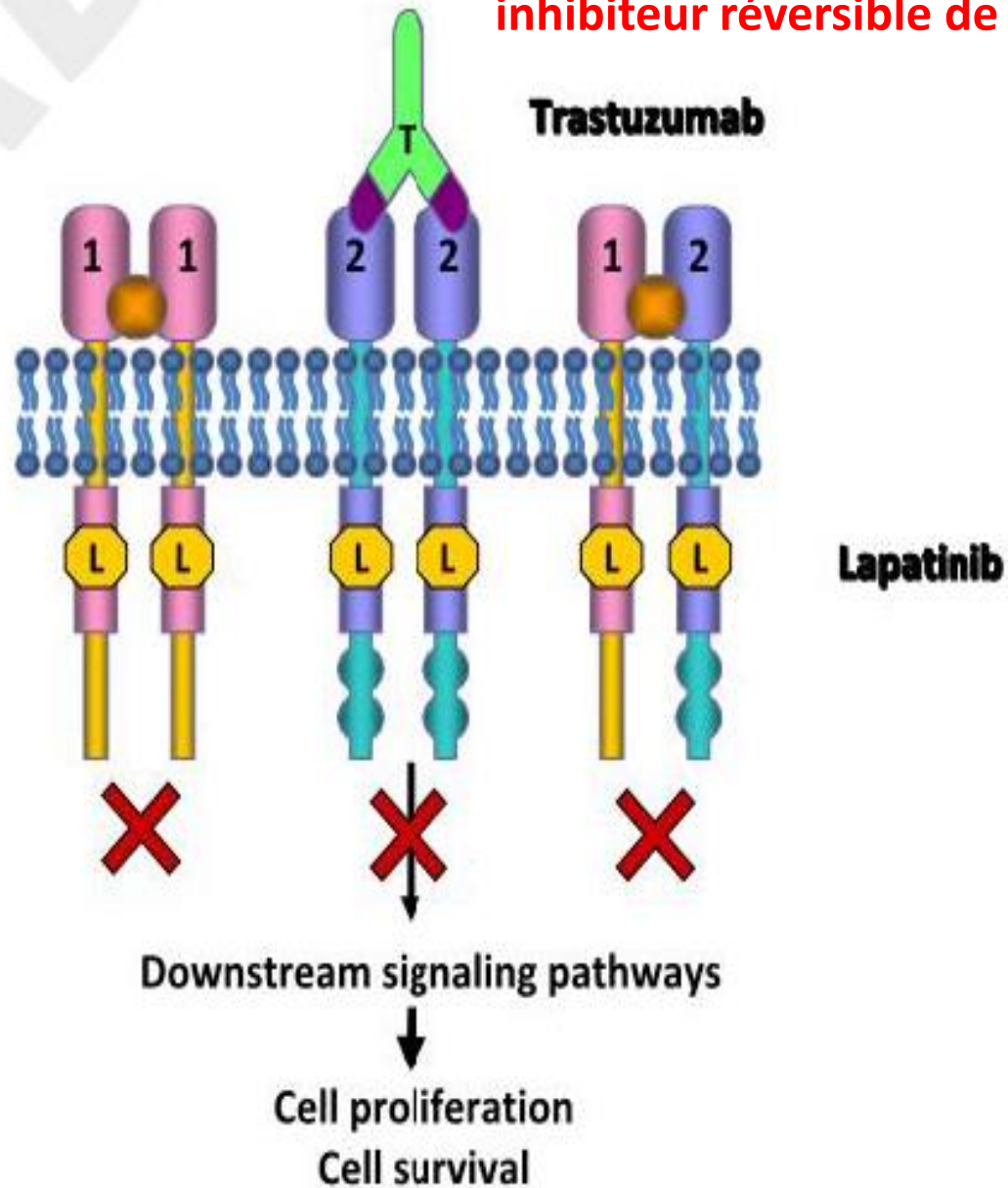
# Escalade pour « les plus graves » ?

- Augmenter la durée du trastuzumab ?
- Bi-thérapie anti-HER2 ?
- Augmenter la durée du traitement anti-HER2 autrement qu'avec le TTZ ?



# LAPATINIB

inhibiteur réversible de HER1 et HER2



# ALTTO: Does lapatinib add to trastuzumab in early stage disease?

Chemotherapy either prior to or concurrent:

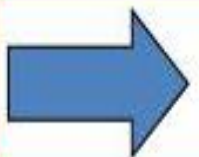


+ Trastuzumab X 1 year



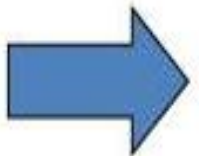
+ Lapatinib X 1 year

HER2+  
Operable  
Breast  
Cancer



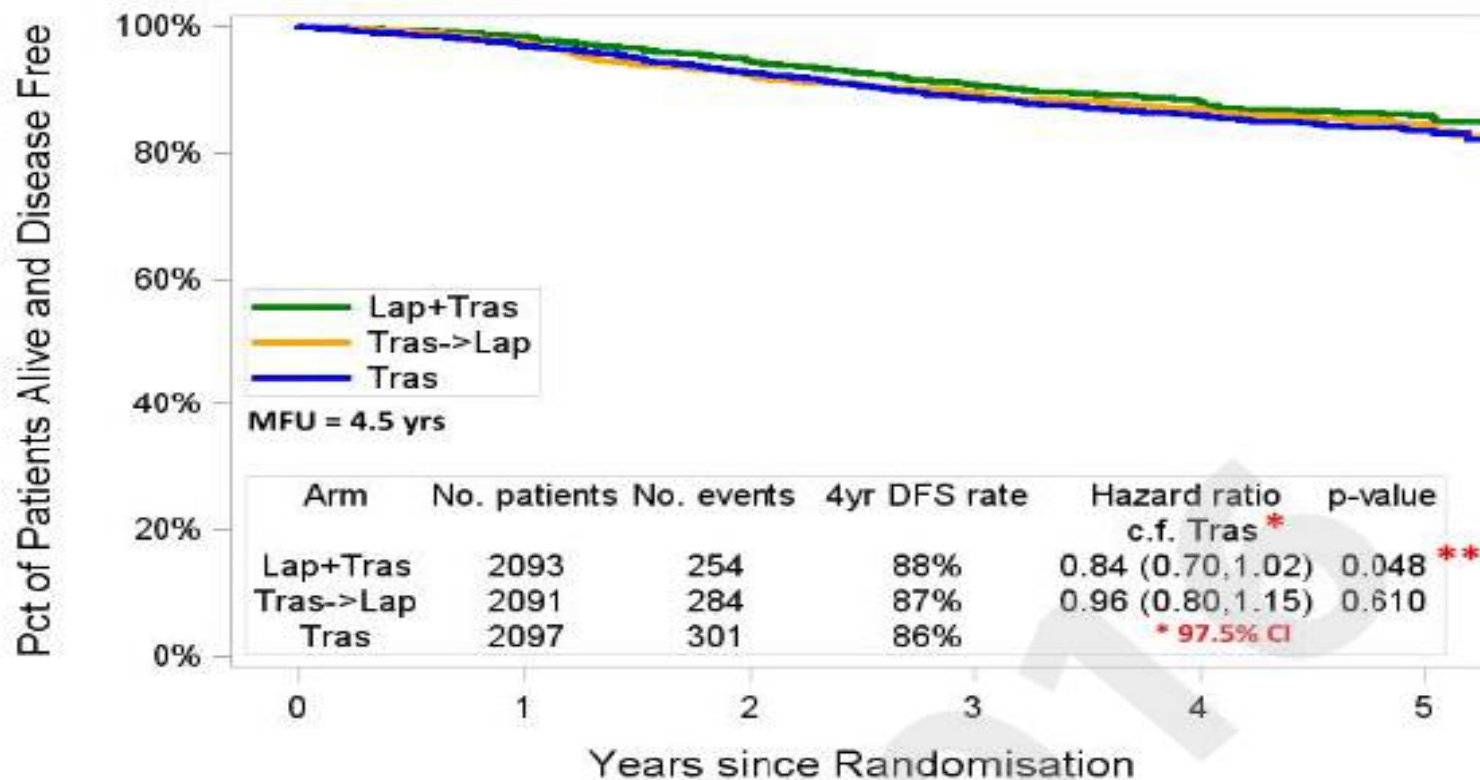
+ Trastuzumab+ Lapatinib X 1 year

N=8381



+ Trastuzumab X 3 months →  
Lapatinib X 9 months

# ALTO: DISEASE-FREE SURVIVAL ANALYSIS



Arm	No. patients	No. events	4yr DFS rate	Hazard ratio c.f. Tras*	p-value	
Lap+Tras	2093	1938	1832	1672	1256	474
Tras->Lap	2091	1957	1822	1684	1261	476
Tras	2097	1959	1838	1658	1246	448

\*\*p-value ≤ 0.025 required for statistical significance

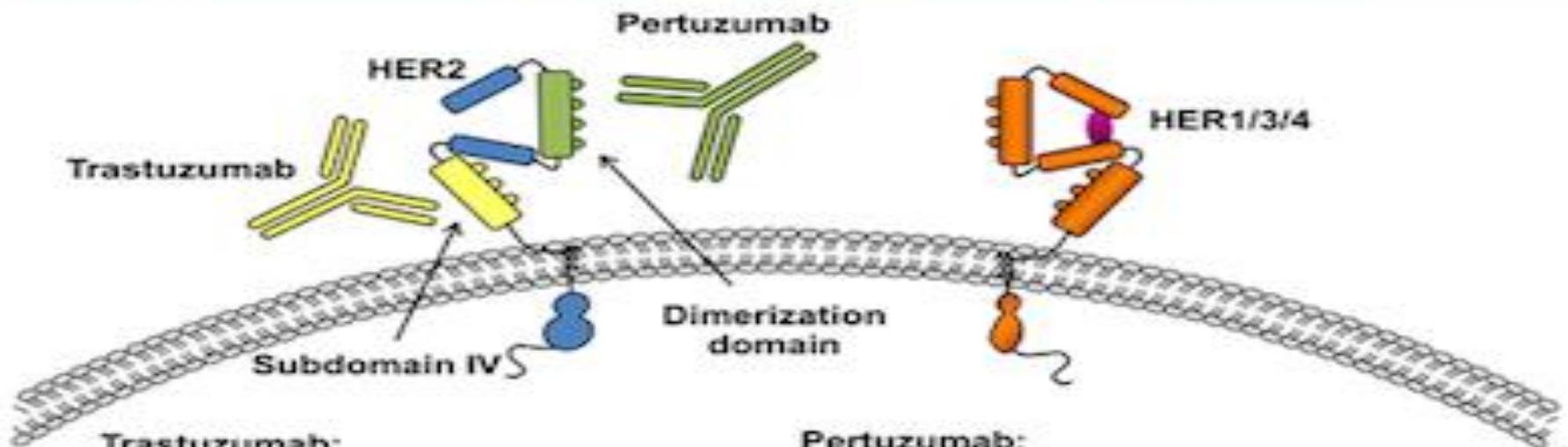
*Piccart M et al., ASCO 2014*

**Donc pas de bénéfice à l'adjonction du Lapatinib**

# PERTUZUMAB

**Bloque les hétérodimères HER2/HER1 et HER3/HER2 ou ligand dépendante**  
TTZ bloque les homodimères hER2 ou l'activation ligand indépendante

## Pertuzumab and Trastuzumab *Complementary Mechanisms of Action*



### Trastuzumab:

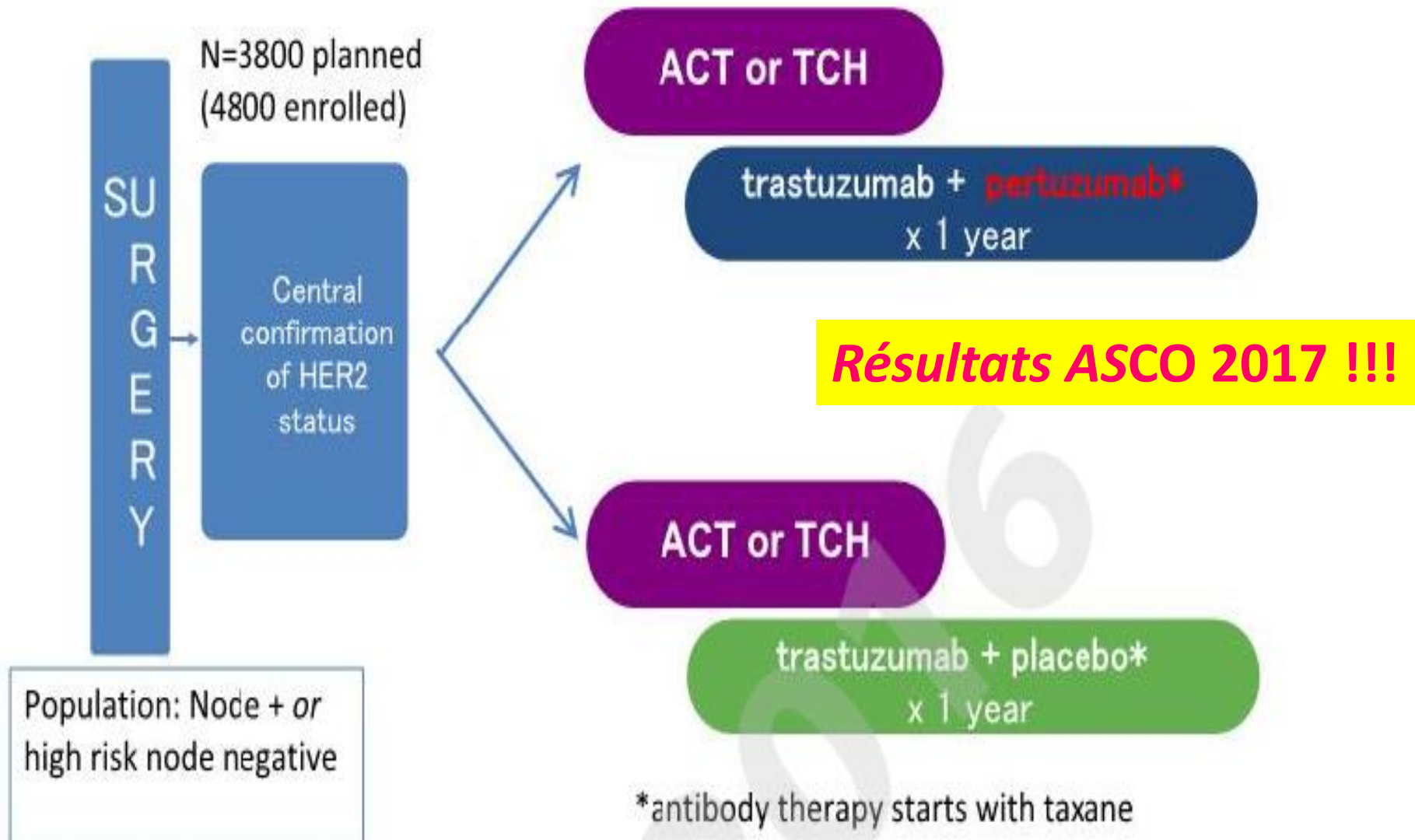
- Inhibits ligand-independent HER2 signaling
- Activates ADCC
- Prevents HER2 ECD shedding

### Pertuzumab:

- Inhibits ligand-dependent HER2 dimerization and signaling
- Activates ADCC



# APHINITY: Randomized Adjuvant Phase 3 Trial



A=doxorubicin, E=epirubicin, C=cyclophosphamide, T=taxane (paclitaxel or docetaxel),  
F=5-fluorouracil, H=trastuzumab, P=pertuzumab

# Escalade pour « les plus graves » ?

- Augmenter la durée du trastuzumab ?
- Bi-thérapie anti-HER2 ?

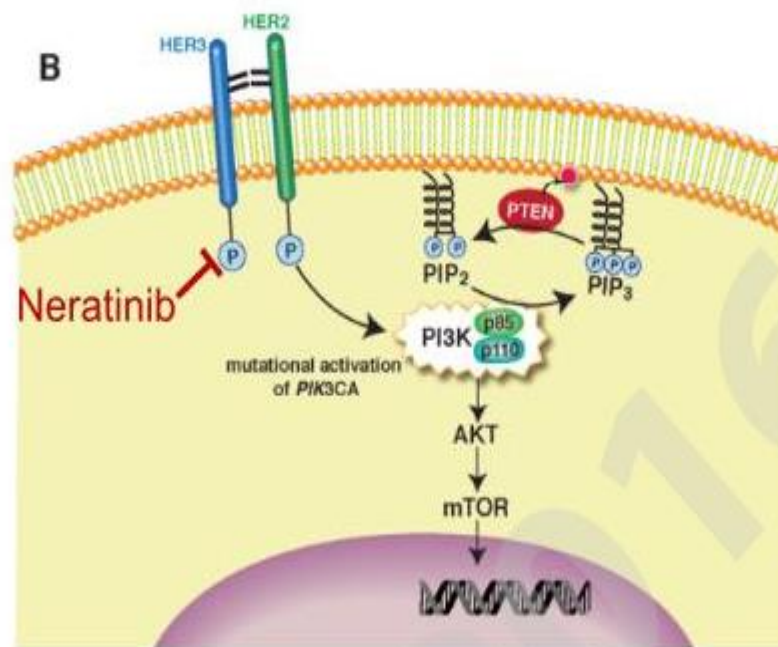


- Augmenter la durée du traitement anti-HER2 autrement qu'avec le TTZ ?

# NERATINIB

inhibiteur irréversible de HER1, HER2 et HER4

- Low-molecular-weight, irreversible, pan-HER inhibitor (ErbB1,2,4)



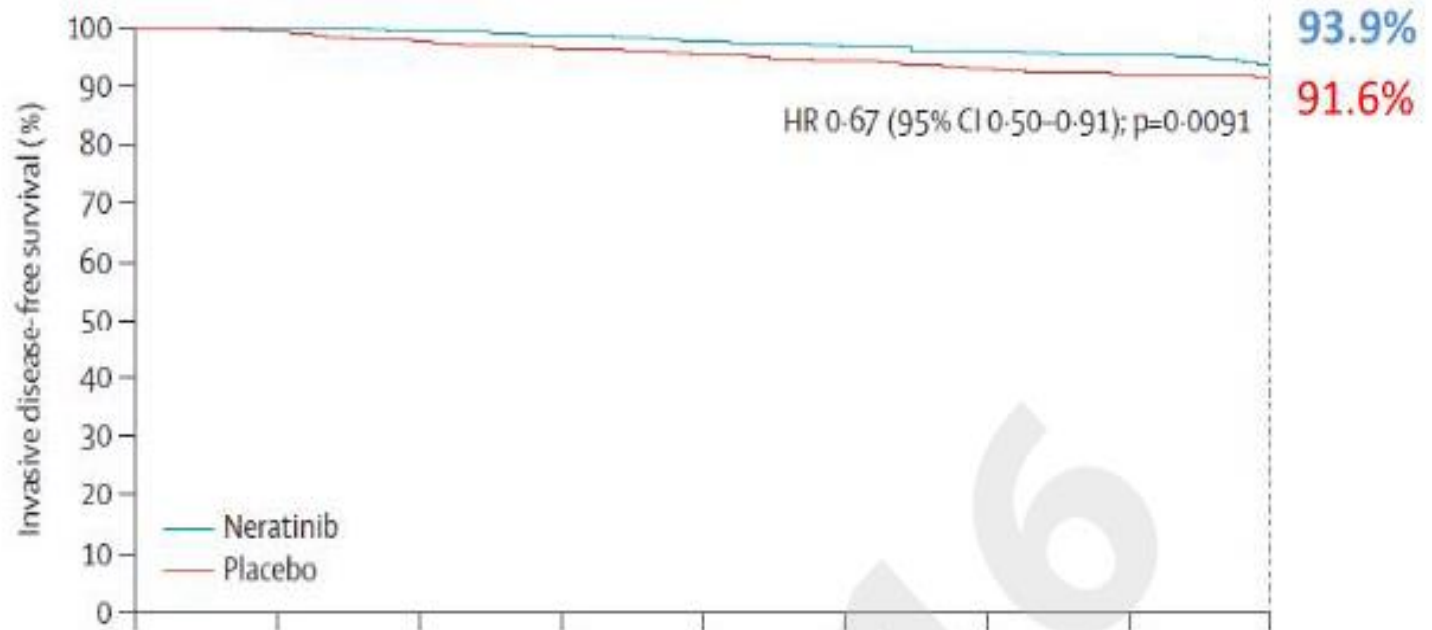
# Adjuvant ExteNET Study Design



- **Primary endpoint:** invasive disease-free survival (iDFS)
- **Secondary endpoints:** DFS-DCIS, time to distant recurrence, distant DFS, CNS metastases, overall survival, safety
- **Other analyses:** biomarkers, health outcome assessment (FACT-B, EQ-5d)
- **Stratified by:** nodes 0, 1–3 vs 4+, ER/PR status, concurrent vs sequential trastuzumab

*Chan, Lancet Oncol 2016*

# ExteNET: Disease-Free Survival

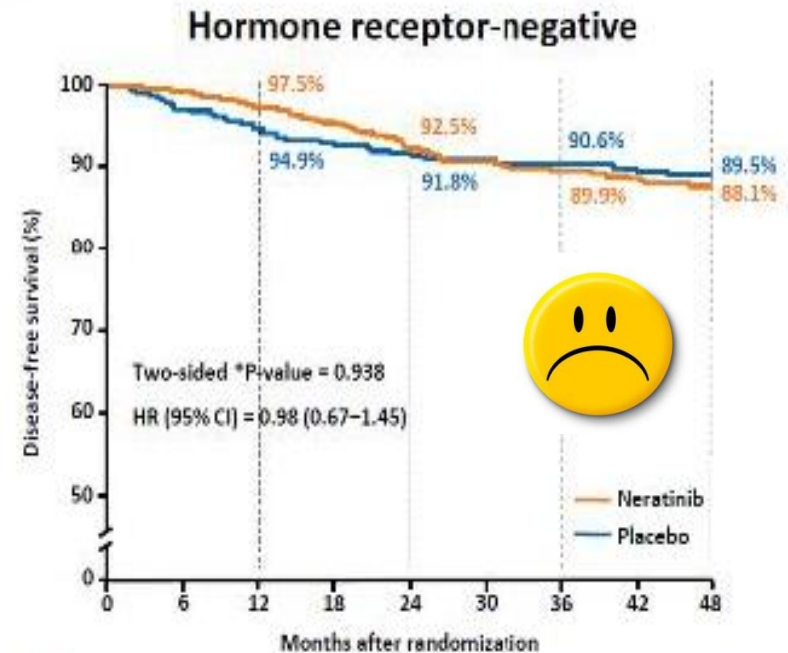
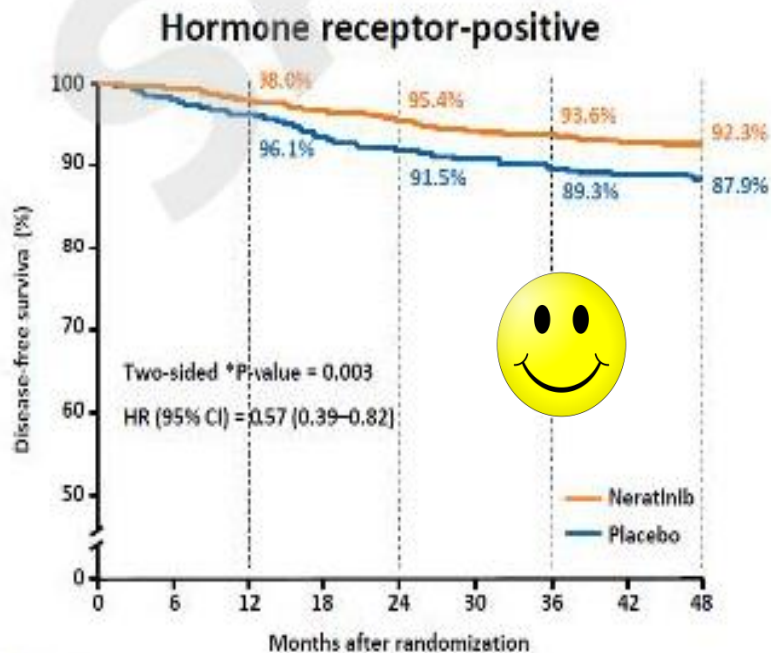


Number at risk									
Neratinib group	1420	1291	1260	1229	1189	1150	1108	1033	662
Placebo group	1420	1367	1324	1292	1243	1209	1163	1090	704

**Toxicity:**  
**~40% g3 Diarrhea**



# 3-year iDFS analysis: Hormone receptor status



No. at risk	0	6	12	18	24	30	36	42	48
Neratinib	816	746	710	682	581	454	445	418	353
Placebo	815	777	745	709	617	494	472	445	367

No. at risk	0	6	12	18	24	30	36	42	48
Neratinib	604	556	537	514	426	329	316	292	247
Placebo	605	573	542	514	458	362	350	328	274

**Suggestion of greater benefit with extended neratinib  
in ER+ (HR 0.57) vs ER- (HR 0.98)**

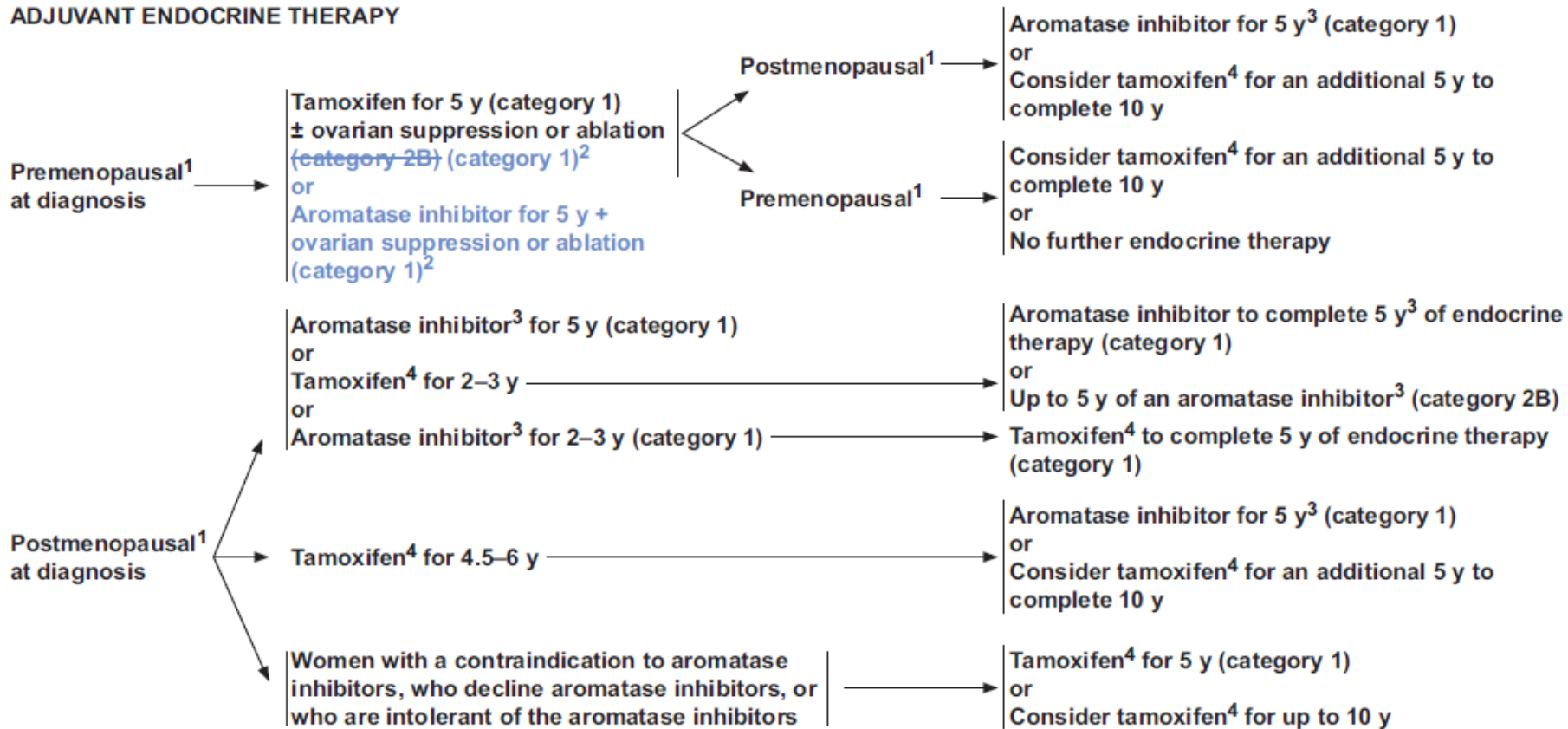
**Traitement non indiqué en routine :  
investigations à poursuivre**

**Quel traitement systémique  
adjuvant par hormonothérapie :  
type et durée ?**

# Référenciel NCCN 2016

## Breast Cancer, Version 1.2016

### ADJUVANT ENDOCRINE THERAPY





# NCCN 2016

## PréMénop

- TAM 5 ans
- TAM 5 ans + SO
- EXE 5 ans + SO
- TAM 10 ans
- TAM 5ans → IA 5 ans

## Ménop

- TAM 5 ans
- IA 5 ans
- IA 2/3 ans → TAM 2/3 ans
- TAM 2/3 ans → IA 2/3 ans
- TAM 2/3 ans → IA 5 ans
- TAM 5 ans → IA 5 ans
- TAM 10 ans

# Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial

Christina Davies, Hongchao Pan, Jon Godwin, Richard Gray, Rodrigo Arriagada, Vinod Raina, Xavier Bonfill, Joan Bradbury, Michael Clarke, Rory Collins, Susan R Davis, Antonella Delmas, Moshe Inbar, Hussein Khaled, Joanna Kielanowska, Wing-Hong Kwan, Beela S Mathew, Indu Octavio Peralta, Fany Pernas, Lubos Petruzelka, Tadeusz Pienkowski, Ramachandran Radhi Gerard Urrutia, Miriam Valentini, Yaochen Wang, Richard Peto, for the Adjuvant Tamoxifen

**ATLAS : 5 vs 10 ans de Tam**  
**Les données pour les tumeurs HER2+ n'existent pas !**

	Any ER status		ER-positive	
	Continue tamoxifen to 10 years (n=6454)	Stop tamoxifen at 5 years (n=6440)	Continue tamoxifen to 10 years (n=3428)	Stop tamoxifen at 5 years (n=3418)
<b>Status at diagnosis</b>				
<b>ER status</b>				
ER-positive	3428 (53%)	3418 (53%)	--	--
ER-negative	625 (10%)	623 (10%)	--	--
ER-unknown	2401 (37%)	2399 (37%)	--	--
<b>Age, years</b>				
<45 (median 40)	1246 (19%)	1236 (19%)	640 (19%)	630 (18%)
45-54 (median 49)	2070 (32%)	2076 (32%)	1090 (32%)	1099 (32%)
55-69 (median 61)	2557 (40%)	2567 (40%)	1373 (40%)	1357 (40%)
≥70 (median 73)	581 (9%)	561 (9%)	325 (9%)	332 (10%)
<b>Nodal status</b>				
Node-negative	3360 (52%)	3354 (52%)	1832 (53%)	1845 (54%)
N1-3	1667 (26%)	1621 (25%)	938 (27%)	893 (26%)
N4 or more	968 (15%)	965 (15%)	536 (16%)	534 (16%)
Unknown	459 (7%)	500 (8%)	122 (4%)	146 (4%)
<b>Tumour diameter</b>				
1-20 mm	2462 (38%)	2463 (38%)	1660 (48%)	1620 (47%)
21-50 mm	2749 (43%)	2727 (42%)	1309 (38%)	1328 (39%)
>50 mm	620 (10%)	628 (10%)	251 (7%)	252 (7%)
Unknown	623 (10%)	622 (10%)	208 (6%)	218 (6%)

## ORIGINAL ARTICLE

## Adjuvant Ovarian Suppression in Premenopausal Breast Cancer

Prudence A. Francis, M.D., Meredith M. Regan, Sc.D., Gini F. Fleming, M.D.,

**Table 1.** Characteristics of Patients in the Primary Analysis, Overall and According to Chemotherapy Cohort.\*

Characteristic	No Chemotherapy (N=949)	Prior Chemotherapy (N=1084)	Overall (N=2033)
Age at randomization			
Median — yr	46	40	43
Distribution — no. (%)			
<35 yr	14 (1.5)	219 (20.2)	233 (11.5)
35–39 yr	78 (8.2)	309 (28.5)	387 (19.0)
40–49 yr	702 (74.0)	522 (48.2)	1224 (60.2)
≥50 yr	155 (16.3)	34 (3.1)	189 (9.3)
Lymph-node status — no. (%)			
Negative	861 (90.7)	463 (42.7)	1324 (65.1)
Positive	88 (9.3)	621 (57.3)	709 (34.9)
Tumor size — no. (%)†			
≤2 cm	806 (84.9)	526 (48.5)	1332 (65.5)
>2 cm	136 (14.3)	513 (47.3)	649 (31.9)
Tumor grade — no. (%)‡			
1	389 (41.0)	151 (13.9)	540 (26.6)
2	483 (50.9)	523 (48.2)	1006 (49.5)
3	65 (6.8)	274 (24.5)	439 (21.6)
HER2-positive — no. (%)	40 (4.2)	196 (18.1)	236 (11.6)

**SOFT :**

- 11% tum HER2+
- 18% des ptes qui ont reçu une chimio

# Recommandations

## ASCO 2016

---

→ Une HT (TAM ou IA) associée à une SO est recommandée pour les patientes à risque élevé de rechute, ce risque élevé de rechute justifiant aussi une CT adjuvante.

# Mes recommandations

---

## Patientes non ménopausées

- TAM 5 ans    Patientes à faible risque
- TAM 10 ans    FDR de rechute tardive : T et N
- TAM + SO (des réserves v/v des AA → CI au Tam)
  - $\leq 35$  ans
  - $\geq 4$  pN+
  - Grade 3
  - Absence d'aménorrhée après CT adjuvante
- Durée optimale de SO inconnue
- Considérer le bénéfice/toxicité à long terme

Merci pour  
votre attention !

