



Thèse

2014

Public access

This version of the publication is provided by the author(s) and made available in accordance with the copyright holder(s).

Facteurs prédictifs de longue survie chez les patients Caucasiens atteints
de cancer de l'estomac métastatique traité par une 2ème ligne de
chimiothérapie

Bohanes, Pierre

How to cite

BOHANES, Pierre. Facteurs prédictifs de longue survie chez les patients Caucasiens atteints de cancer de l'estomac métastatique traité par une 2ème ligne de chimiothérapie. Doctoral Thesis, 2014. doi: 10.13097/archive-ouverte/unige:40386

This publication URL: <https://archive-ouverte.unige.ch/unige:40386>

Publication DOI: [10.13097/archive-ouverte/unige:40386](https://doi.org/10.13097/archive-ouverte/unige:40386)

© This document is protected by copyright. Please refer to copyright holder(s) for terms of use.

Last deposit update in Archive ouverte UNIGE on 14.03.2023 22:47

Section de *médecine Clinique*
Département des spécialités de médecine
Service d'oncologie

Thèse préparée sous la direction du Docteur Arnaud Roth et du Professeur Pierre-Yves Dietrich

**Facteurs prédictifs de longue survie chez les patients
Caucasiens atteints de cancer de l'estomac métastatique
traité par une 2^{ème} ligne de chimiothérapie**

Thèse
présentée à la Faculté de Médecine
de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de Docteur en médecine
par

Pierre BOHANES

Originaire de Moudon (VD)

Thèse n°

Genève

2014

Thèse présentée par Pierre Bohanes :
Facteurs prédictifs de longue survie chez les patients caucasiens
atteints de cancer métastatique de l'estomac traité par une 2^{ème}
ligne de chimiothérapie

Table des matières :

1. Introduction
2. Résumé de la publication originale en français
3. Mise en contexte de la publication originale
4. Références
5. Publication originale (Anglais) dans « Swiss Medical Weekly »

1. Introduction

Le cancer de l'estomac est une pathologie oncologique fréquente représentant une incidence annuelle mondiale de 952'000 cas selon le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC). Selon les dernières estimations mondiales de 2012, le cancer de l'estomac représente 6,8 % de tous les cancers, et se positionne à la cinquième place des cancers les plus fréquents derrière le cancer du poumon (12,9 %), le cancer du sein (11,9 %), le cancer colorectal (9,6 %) et le cancer de la prostate (7,8 %). Par contre, le cancer de l'estomac est la troisième cause de décès due aux cancers (8,8 %) après le cancer du poumon (19,4 %) et le cancer du foie (9,1 %). Il y a une grande disparité de prévalence géographique des cancers gastriques avec une nette prédominance dans les pays en voie de développement (70 % des cas), majoritairement dans l'Est Asiatique (surtout la Chine). En Europe, la plus grande incidence se concentre en Europe de l'Est et au Portugal. On note aussi une disparité d'incidence par rapport au genre; les cancers de l'estomac sont plus fréquents chez l'homme avec un rapport 2 :1{Parkin 2005}{Ferlay}.

Lors des dernières décennies, nous avons assisté à une diminution de la prévalence du cancer de l'estomac ainsi que de la mortalité liée à ce cancer. En effet, lors des premières estimations mondiales de 1975, le cancer de l'estomac était le cancer le plus fréquent. En Suisse, il y a également eu une diminution de l'incidence et une diminution de la mortalité annuelle. La diminution estimée de cette dernière est de 72 % entre 1980 et 2001{Levi 2006}.

L'une des hypothèses retenues est le changement de méthode de préservation des aliments dans les pays industrialisés avec l'introduction dès 1930 de la réfrigération dans les ménages. Cette dernière a conduit à une diminution significative de la salaison, du saumurage ou du fumage des aliments et à une augmentation de la consommation de fruits et de légumes crus, sources d'antioxydants. Une autre hypothèse est la reconnaissance il y a 20 ans de *Helicobacter pylori* comme un facteur de risque du cancer gastrique et l'introduction de politiques d'éradication en cas de symptomatologie gastro-œsophagienne. Cette diminution d'incidence globale des cancers gastriques reflète une nette diminution des cancers gastriques distaux. Par contre, nous assistons parallèlement à une nette augmentation des cancers proximaux du cardia,{Pera 1993}{Wu 2001} probablement en raison de l'augmentation de la prévalence de l'obésité favorisant les reflux gastro-œsophagiens. Il est important de souligner que malgré cette diminution globale des cancers gastriques, celui-ci représente actuellement une cause majeure de mortalité et donc un problème de santé publique méritant une recherche active.

Il y a actuellement deux systèmes de classification anatomopathologiques reconnus. La classification de Lauren établie en 1965 et la classification de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) établie en 2010. La première divise les cancers gastriques en deux types principaux : intestinal et diffus {Lauren 1965}. Le cancer gastrique intestinal se compose de glandes, généralement bien délimitées rappelant l'épithélium intestinal, d'où son nom. Par contre, le cancer gastrique diffus est composé de petites cellules rondes qui infiltrent la paroi gastrique de manière

inhomogène. Bien que la forme diffuse regroupe plusieurs types morphologiques de carcinomes peu cohésifs, le type le plus fréquent est constitué de cellules appelées cellules en bague à sceau (signet ring cells) à cause d'une large vacuole de mucine qui déplace le noyau à la périphérie de la cellule. La classification de Lauren est cliniquement importante puisque la forme diffuse est corrélée d'une part à un moins bon pronostic et d'autre part à une sous-estimation de l'infiltration tumorale lors d'une évaluation par échographie endoscopique {Berlth 2014}. La classification de l'OMS, plus récente, détaille les types d'adénocarcinome en se basant sur des critères morphologiques (papillaire, tubulaire, mucineux, en bague à sceaux, de forme mixte...). Cette classification ne se limite pas aux adénocarcinomes mais inclut également des formes plus rares de tumeurs gastriques (carcinome épidermoïde, carcinosarcome...). Elle est actuellement moins utilisée que la classification de Lauren puisque sa valeur pronostique et clinique est incertaine.

Concernant l'évaluation de l'extension tumorale, la classification TNM est reconnue comme standard international. Elle définit le stade tumoral grâce à des informations sur la tumeur primaire T, l'atteinte des ganglions régionaux N et la présence de métastases à distance M. Chaque tumeur a sa propre classification TNM qui définit et intègre les critères anatomiques et pathologiques qui ont une importance pronostique. La survie globale des patients atteints d'un cancer gastrique dépend donc fortement du stade TNM. Celle-ci est estimée à 5 ans pour les stades IA, IB, II, IIIA, IIIB et IV, respectivement à 78 %, 58 %, 34 %, 20 %, 8 % et 7 % {Hundahl 2000}. On notera que d'autres facteurs clinico-pathologiques tels que la

classification de Lauren gardent une valeur pronostique indépendante du stade TNM en analyse multivariée (le type diffus a un mauvais pronostic){Setälä 1996}. D'autres variables comme le sexe masculin {Coleman 2003} et une localisation à la jonction gastro-intestinale {Ohno 1995} sont possiblement associés avec un plus mauvais pronostic.

Malheureusement, les cancers de l'estomac sont souvent diagnostiqués à un stade avancé avec approximativement 35 % des patients ayant des métastases à distance (M1), et sont donc inopérables. Une invasion des structures vasculaires telles que l'aorte, l'artère hépatique ou l'axe cœliaque est également un indicateur de non-résécabilité. Ces patients sont donc traités avec une chimiothérapie palliative. Selon les combinaisons utilisées, entre 37-48 % des patients répondent à un triplet combinant un platine, avec une fluoropyrimidine, des anthracyclines ou des taxanes {Webb 1997}{VanCutsem 2006}{Cunningham 2008}. Malheureusement, la survie médiane ne dépasse pas 12mois avec les combinaisons les plus actives {Cunningham 2008}. Les patients qui présentent une maladie moins avancée sont traités avec des stratégies à but curatif. Bien qu'il n'y ait actuellement pas de standard reconnu mondialement pour le traitement de maladies potentiellement opérables, l'ajout d'une chimiothérapie péri-opératoire améliore le taux de survie et est considéré comme le standard européen. Toutefois, plus de 60 % de ces patients vont récidiver et débiteront une chimiothérapie palliative {Cunningham 2006}. Virtuellement tous ces patients vont progresser sous ou après la chimiothérapie de première ligne.

Lorsque nous avons planifié l'étude rétrospective qui fait l'objet de cette thèse, aucune donnée randomisée n'avait démontré un bénéfice de survie d'une seconde ligne de chimiothérapie dans les cancers gastriques avancés par rapport à une abstention thérapeutique. Nous avons néanmoins constaté que de nombreux patients souffrant d'un cancer métastatique de l'estomac gardaient un très bon état général après échec d'une première ligne de chimiothérapie. Nous avons donc adopté la politique dans l'unité d'Oncochirurgie des Hôpitaux Universitaires de Genève (HUG) de proposer aux patients encore en bon état général une deuxième ligne de chimiothérapie. Cette attitude se basait sur quelques études de phase II prometteuses {Kunisaki 2005}{Polyzos 2006}{Kim 2005}.

Depuis lors, de multiples études prospectives de phases II évaluant la faisabilité d'une deuxième ligne de chimiothérapie ont été publiées. La table 1 de la publication originale en annexe {Bohanes 2011}, résume certaines des plus importantes. Celles-ci démontrent la faisabilité de traitements actifs au-delà d'une première ligne de chimiothérapie avec une survie globale entre 5,0 et 9,3 mois, sans toxicité excessive. Toutefois, la plupart de ces études ont été effectuées auprès de populations asiatiques, évaluant des traitements rarement utilisés en Europe (par exemple le S-1). De plus, elles ont également inclus des patients avec des tumeurs localement avancées, inopérables, ce qui rend l'interprétation de ces études difficile puisque le pronostic de ce groupe de patients est sensiblement différent des patients avec une

maladie métastatique. Toutefois, ces données cliniques suggèrent qu'au moins une partie des patients pourrait bénéficier d'une deuxième ligne de chimiothérapie.

Nous avons donc postulé que, dans un groupe de patients traités avec une deuxième ligne de chimiothérapie, l'identification de facteurs clinico-pathologiques permettraient d'augmenter les taux de survie du traitement de chimiothérapie de seconde ligne et donc d'identifier les patients auxquels une telle prescription apporterait un bénéfice notable. Au contraire, les patients avec une courte survie n'auraient qu'un bénéfice modeste et la considération de toxicités ajoutées devrait être impérativement prise en compte.

2. Résumé de la publication originale en français

Le principe de l'étude était d'identifier rétrospectivement des facteurs cliniques et pathologiques liés à une survie globale prolongée dans le contexte d'une deuxième ligne de chimiothérapie chez des patients souffrant d'un cancer de l'estomac. En l'absence d'étude démontrant le bénéfice d'un traitement de deuxième ligne, ces variables permettraient d'identifier des patients avec un potentiel réel de réponse à un nouveau traitement. D'autre part, la connaissance de facteurs pronostiques est essentielle pour éviter des déséquilibres dans les études prospectives randomisées. La présente étude s'est donc intéressée à des patients avec un cancer de l'estomac ou de la jonction gastro-œsophagienne traités par une deuxième ligne de chimiothérapie. Les critères de sélection étaient prédéterminés et restrictifs. La

population étudiée était caucasienne, souffrait d'un cancer exclusivement métastatique et était traitée dans une seule institution (HUG). Les patients avec une tumeur localement avancée (non opérable) ou une histologie de carcinome épidermoïde ont été exclus. Quarante-trois patients ont rempli les critères de sélection. La majorité des patients était de sexe masculin, avec un âge médian de cinquante-cinq ans et un excellent index de performance (85 % des patients inclus étaient autonomes et capables d'exécuter des tâches ménagères ou un travail de bureau). La localisation principale de la tumeur primaire était gastrique et la majorité d'entre eux avait une tumeur de type intestinal (60,5 %) selon la classification de Lauren. 57 % des patients ont eu une gastrectomie et moins de 20 % ont reçu un traitement péri-opératoire. En analyse univariée, une survie sans progression de plus de 26 semaines lors de la première ligne de chimiothérapie, un antécédent de gastrectomie curative et un antigène carcino-embryonnaire (CEA) inférieur ou égal à 6,5 ug/l étaient associés à une survie globale prolongée. Aucune variable n'était significative en analyse multi-variée (survie sans progression >26 semaines avec HR = 0.48 et $p=0.08$), vraisemblablement à cause du collectif limité de patients. Bien que ces résultats soient consistants avec la littérature principalement générée dans des populations asiatiques, nous ne pouvons pas confirmer l'indépendance pronostique de ces facteurs dans une population caucasienne souffrant de cancers strictement métastatiques.

3. Mise en contexte de la publication originale

Notre étude uni-centrique a donc évalué l'impact de facteurs clinico-pathologiques dans une cohorte de patients caucasiens avec un cancer métastatique de l'estomac ayant progressé sous une première ligne de chimiothérapie. Initialement, les facteurs clinico-pathologiques étudiés dans notre étude ont été choisis : a) sur la base de facteurs pronostiques générés chez des patients opérés pour un cancer gastrique avec un stade clinique précoce (genre, âge, classification de Lauren et localisation de la tumeur primaire){Kattan 2003}, b) sur l'état général du patient (indice de performance), c) sur le type de traitements préalablement reçus (chirurgie) et d) sur l'efficacité de la chimiothérapie de première ligne (durée de la survie sans progression lors du traitement de première ligne). Dans un deuxième temps et en raison de la publication d'une étude évaluant des facteurs pronostiques dans les cancers gastriques après échec d'une ligne de chimiothérapie, nous avons également étudié le marqueur tumoral CEA, le nombre de sites métastatiques et le taux d'hémoglobine {Catalano 2008}. A noter que cette étude a utilisé la 6^{ème} édition de la classification TNM qui était la classification en vigueur au moment du traitement des patients et du début de l'étude. Cependant, l'utilisation de cette édition a un impact négligeable dans notre étude puisque les patients inclus étaient strictement des patients métastatiques (M1) dont la définition n'a pas changé entre la 6^{ème} et la 7^{ème} édition de la classification TNM.

Parmi tous les facteurs clinico-pathologiques étudiés, trois ont montré une association significative avec la survie globale : une survie sans progression lors de la première ligne de chimiothérapie de plus de 26 semaines, une chirurgie gastrique

curative et un marqueur tumoral CEA élevé. La survie sans progression lors la première ligne de chimiothérapie a montré la plus forte valeur pronostique (HR=0.33, CI 95 % 0.16-0.65, $p=0.002$). Aucun de ces facteurs n'a gardé une valeur pronostique significative en analyse multivariée, très probablement en raison de la taille modeste du collectif de patients étudiés.

Nos résultats doivent être interprétés en tenant compte de quatre autres études publiées pendant la réalisation de cette étude. Celles-ci ont posé une question similaire à la nôtre. Cependant comme l'illustre la table 5 de la publication originale {Bohanes 2011}, la comparaison est difficile en raison de la diversité des facteurs clinico-pathologiques étudiés. Par exemple sur les quatre études précédemment publiées, une seule a évalué le taux de CEA. Par contre, deux autres études ont évalué la valeur pronostique de la présence d'ascite. Une autre limitation est l'utilisation de différentes valeurs limites (cutoffs) avec par exemple trois valeurs différentes pour le taux d'hémoglobine. On peut toutefois retenir que l'efficacité d'une première ligne de chimiothérapie et un bon indice de performance du patient sont associés à une survie globale prolongée. En effet, l'efficacité d'une première ligne de chimiothérapie, mesurée par la survie sans progression, est corrélée à une longue survie globale lors d'exposition à une deuxième chimiothérapie dans trois des quatre études publiées et notre étude renforce donc l'utilité de ce facteur. Il est utile de relever que les valeurs limites de survie sans progression lors de la première ligne de chimiothérapie diffèrent dans ces études, suggérant que l'utilisation de cette variable sous forme continue serait probablement souhaitable.

Hormis dans notre étude, un bon indice de performance du patient (ECOG 0 ou 1) a été systématiquement associé à une survie plus longue. Ceci s'explique par notre habitude de proposer une deuxième ligne de chimiothérapie uniquement aux patients avec un bon indice de performance puisqu'un mauvais indice de performance a été clairement associé à un moins bon pronostic dans la plupart des tumeurs solides métastatiques ainsi que dans le cancer gastrique lors d'une chimiothérapie de première ligne{Lee 2007b}. Les patients en moins bon état général (ECOG 2) sont donc peu nombreux dans notre étude, ce qui rend l'analyse de cette variable peu fiable. Il est intéressant de noter qu'une analyse plus poussée de l'importance pronostique entre patient asymptomatique (ECOG 0) et symptomatique mais capable d'exécuter des tâches ménagères ou un travail de bureau (ECOG 1) n'a été effectuée dans aucune de ces études.

Depuis la publication de notre travail, plusieurs études prospectives évaluant l'utilité d'une deuxième ligne d'une chimiothérapie ont été publiées.

Une étude coréenne a randomisé deux cent deux patients entre une chimiothérapie à choix d'irinotecan 150 mg/m² toutes les deux semaines ou docetaxel 60 mg/m² toutes les trois semaines et un bras soins de support {Kang 2012}. Les patients avaient reçu une ou deux lignes de chimiothérapie préalable et la randomisation était de 2 :1 en faveur du bras de traitement de chimiothérapie. Le taux de réponse dans le bras de chimiothérapie était de 10 %. Cette étude a démontré un bénéfice du bras de chimiothérapie avec une prolongation de 1,5 mois de survie globale

(HR=0.66, 95 % CI 0.48-0.89, $p=0.007$). Bien qu'il existait un avantage numérique en survie globale en faveur du bras investigational, cette différence n'était pas significative. Le traitement de chimiothérapie restait significativement associé à une survie prolongée en analyse multivariée, ajustée pour les trois variables suivantes : l'index de performance (0 vs 1), l'intervalle libre sans chimiothérapie (<3 ou plus) et le nombre de lignes de traitement. Ces trois variables étaient également significatives en analyse multivariée. Cette étude démontre donc qu'un index de performance ECOG 1 est lié à un mauvais pronostic par rapport à un ECOG 0 (HR=2.03, 95 % CI 1.49-2.77, $p<0.001$). Il faut néanmoins tenir compte du fait que la mesure de l'indice de performance dans une étude rétrospective est souvent difficile et subjective alors qu'elle est bien plus fiable et objective dans une étude prospective. Cette étude coréenne reste toutefois délicate à interpréter en raison de l'inclusion de patients ayant reçu deux lignes de chimiothérapie et d'un déséquilibre de traitements subséquents en défaveur du bras soins de support.

Une plus petite étude allemande, interrompue en raison d'un mauvais recrutement, a randomisé quarante patients avec un cancer métastatique ou localement avancé de l'estomac entre un bras de chimiothérapie par Irinotecan 250 mg/m² toutes les trois semaines et un bras de soins de support {ThussPatience 2011}. Les patients inclus dans cette étude devaient avoir progressé pendant la chimiothérapie de première ligne ou dans les six mois après la fin de cette chimiothérapie. Les patients avec un index de performance ECOG 2 étaient admis. Aucun patient n'a présenté une réponse objective dans le bras de chimiothérapie. La survie globale était par contre

significativement plus longue dans le bras de chimiothérapie avec un bénéfice de 1.6 mois (HR 0.48, 96 % CI 0.25-0.92, $p=0.012$). En analyse multivariée, le traitement d'irinotecan était le facteur pronostique le plus important. Une progression après la chimiothérapie de première ligne de plus de 3 mois était également significative.

L'étude anglaise COUGAR-02, a randomisé cent soixante-huit patients avec un cancer métastatique ou localement avancé de l'estomac entre un bras de chimiothérapie de docetaxel 75 mg/m² toutes les trois semaines et un bras de soins de support {Ford 2014}. Les patients ayant un index de performance ECOG 2 étaient admis. Par contre, un intervalle libre de plus de six mois après la première ligne de chimiothérapie était un critère d'exclusion. En effet, les auteurs ont considéré qu'il n'était pas éthique de renoncer à un traitement oncologique chez ces patients. Le taux de réponse objective était de 7 % dans le bras de chimiothérapie. Encore une fois, la survie globale était significativement plus longue dans le bras de chimiothérapie avec un bénéfice de 1,6 mois (HR 0.67, 96 % CI 0.49-0.92, $p=0.01$). Le traitement restait significatif en analyse multivariée. L'indice de performance (0 versus ≥ 1) ainsi que le stade de la maladie (localement avancée versus métastatique) étaient également significativement associés avec la survie globale. Il est intéressant de noter que le bénéfice de la chimiothérapie était le plus important chez les patients avec un indice de performance de 0 et chez les patients avec un intervalle libre sans chimiothérapie de trois ou plus. Seul 8 % des patients dans le groupe chimiothérapie ont reçu des traitements ultérieurs comparé à 19 % dans le groupe contrôle, après progression de la maladie.

La plus grande étude publiée à ce jour comparant un traitement de seconde ligne à un bras de soins palliatifs est l'étude internationale REGARD qui a randomisé trois cent cinquante-cinq patients (2 :1) entre un bras placebo et un bras de traitement anti-angiogénique de Ramucirumab {Fuchs 2014}. Ce dernier est un anticorps complètement humanisé se liant au domaine extracellulaire du récepteur VEGFR-2 et bloquant la liaison des ligands VEGF-A,-C,-D. Une majorité de patients (70 %) a été incluse en Amérique du Nord, en Europe et en Australie avec une large majorité de Caucasiens. Les patients devaient avoir un indice de performance de 0 ou 1 et démontrer une progression au plus tard dans les quatre mois suivant la fin de la première ligne de chimiothérapie. A noter que les patients progressant dans les six mois ou moins suivant une chimiothérapie adjuvante étaient également éligibles. Ce groupe de patient représentait 15 % de la population incluse. Après progression, 31 % des patients dans le bras actif ont reçu des traitements ultérieurs alors que 39 % en ont reçu dans le bras contrôle. Malgré un faible taux de réponse de 3,5 % dans le bras Ramucirumab, cette étude a démontré un bénéfice de survie globale du bras actif de 1,4 mois (HR 0.78, 96 % CI 0.60-0.99, $p=0.047$). Le traitement restait significatif en analyse multivariée. Trois autres variables étaient également associées avec une meilleure survie globale : l'absence de métastases péritonéales cliniquement décelables, un indice de performance ECOG 0 et une localisation gastrique de la tumeur (versus gastro-œsophagienne).

L'ensemble de ces études suggère qu'une deuxième ligne de chimiothérapie dans les cancers métastatiques ou localement avancés de l'estomac apporte un bénéfice de survie modeste dans les populations asiatiques et occidentales. Aucun sous-groupe de patient ne bénéficiant pas d'une deuxième ligne n'a été identifié. Par contre, l'utilité d'une chimiothérapie chez un patient présentant un ou plusieurs facteurs pronostiques défavorables reste discutable. En effet, le gain en survie globale d'une chimiothérapie dans cette situation et en valeur absolue est minime. Ce gain doit être mis en balance avec la toxicité du traitement, les inconvénients logistiques pour le patient (p.ex. les déplacements, les consultations à répétition) et les coûts.

Toutes ces études prospectives, sauf l'étude REGARD, ont stratifié les patients sur la base de facteurs pronostiques issus des études rétrospectives discutées ci-dessus. De plus, des analyses multivariées ont été effectuées dans les quatre études en tenant compte des données précédemment publiées, particulièrement l'index de performance selon ECOG et l'efficacité de la première ligne de chimiothérapie. Il est intéressant de noter que nous les avons déjà reconnus dans notre publication comme des facteurs pronostiques majeurs. Ceci souligne l'importance de travaux rétrospectifs comme la publication originale qui fait le sujet de cette thèse. Une analyse plus poussée et des conclusions définitives sur les facteurs pronostiques dans cette situation clinique est difficile puisqu'il existe des différences sensibles entre ces études prospectives notamment concernant les critères d'éligibilité des patients.

En conclusion, notre étude suggère que dans une population Caucasienne non-sélectionnée souffrant d'un cancer de l'estomac métastatique, l'efficacité d'une première ligne de chimiothérapie, le volume tumoral (mesurée par le CEA) et un antécédent de chirurgie curative peuvent prédire quel patient vit plus longtemps lorsqu'il est traité par une deuxième ligne de chimiothérapie. Toutefois, en intégrant les données de quatre autres études rétrospectives ayant évalués des facteurs pronostiques dans la même situation clinique, nous avons conclu que l'efficacité d'une première ligne de chimiothérapie ainsi qu'un bon index de performance (défini par un ECOG 0 ou 1) sont des outils simples pour identifier des patients avec un meilleur pronostic. Ces facteurs pronostiques ont été confirmés dans des études prospectives qui ont démontré l'efficacité d'une deuxième ligne de chimiothérapie.

4. Références

{bibliography}