



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

U.F.R. Médecine
Ecole Doctorale en Biologie Santé Environnement

Thèse

présentée pour l'obtention du titre de
Docteur de l'Université Henri Poincaré, Nancy-I
Mention Santé Publique et Epidémiologie
par **Christelle CLÉMENT-DUCHÊNE**

**CANCER BRONCHIQUE ET FACTEURS DE RISQUE : EXISTE-T-IL DES
MARQUEURS PHENOTYPIQUES SPECIFIQUES ?**

Soutenance publique le 5 Octobre 2009

Membres du jury :

Rapporteurs :	M. Christian BRAMBILLA	Professeur, Université de Grenoble
	M. Luc THIBERVILLE	Professeur, Université de Rouen
Examineurs :	M. Etienne LEMARIÉ	Professeur, Université de Tours
	M. Yves MARTINET	Professeur, U.H.P., Nancy I
	M. Christophe PARIS	Professeur, U.H.P., Nancy I (Directeur de Thèse)
	Mme Elisabeth QUOIX	Professeur, Université de Strasbourg
	M. Jean-Michel VIGNAUD	Professeur, U.H.P., Nancy I

**EA 4003 - Risques, Maladies chroniques et Société : des systèmes biologiques aux
populations**
Faculté de Médecine - 54500 Vandœuvre-lès-Nancy

Remerciements

A Monsieur le Professeur PARIS, pour son aide, sa disponibilité et ses conseils tout au long de ce doctorat.

Aux membres du jury :

Monsieur le Professeur LEMARIE,
Monsieur le Professeur MARTINET,
Monsieur le Professeur PARIS,
Madame le Professeur QUOIX,
Monsieur le Professeur THIBERVILLE,
Monsieur le Professeur VIGNAUD,

Pour leur intérêt dans ce travail et leur disponibilité.

Aux rapporteurs :

Monsieur le Professeur BRAMBILLA,
Monsieur le Professeur THIBERVILLE,

Pour leur participation.

A Audrey STOUFFLET pour son aide précieuse.

A mes parents pour leur soutien durant toutes mes études, en témoignage de mon affection.

A Eric, pour son soutien quotidien.

A ma grand-mère, avec toute ma tendresse.

A toute ma famille, toujours présente.

Table des matières

INTRODUCTION.....	8
ETAT DES CONNAISSANCES SUR LE CANCER BRONCHIQUE.....	11
1 Epidémiologie.....	12
1.1 Incidence.....	12
1.2 Survie et mortalité.....	15
1.3 Répartition géographique.....	16
1.4 Sexe.....	17
1.5 Race.....	17
1.6 Age.....	17
1.7 Statut social.....	18
2 Facteurs de risque.....	19
2.1 Tabagisme actif.....	19
2.2 Tabagisme passif.....	21
2.3 Expositions professionnelles.....	24
2.3.1 L'amiante.....	25
2.3.2 Autres expositions professionnelles.....	28
2.4 Expositions environnementales.....	28
2.4.1 L'amiante.....	28
2.4.2 Le radon.....	28
2.4.3 La pollution atmosphérique et environnementale.....	28
2.5 Alimentation.....	29
2.6 Activité physique.....	29
2.7 Pathologies respiratoires associées.....	30
2.8 Antécédents familiaux de cancer bronchique.....	30
3 Carcinogénèse bronchique.....	32
3.1 Introduction.....	32
3.2 Anomalies des cytochromes.....	33
3.3 Anomalies des voies de signalisation des facteurs de croissance.....	34
3.3.1 Voies du récepteur de l'EGF (Epidermal Growth Factor).....	34
3.3.2 Mutations K-ras.....	34
3.3.3 Voie de la Phosphatidylinositol 3-kinase (PI3-kinase).....	35
3.3.4 Kinase m-Tor.....	35
3.3.5 Protéines de fusion ALK (Anaplastic Lymphoma Kinase).....	35
3.3.6 TTF1 (Thyroid Transcription factor 1).....	35
3.3.7 Mutation de Myc.....	35
3.3.8 Voie de signalisation d'erbB2 et her-neu.....	36
3.3.9 c-kit.....	36
3.3.10 c-met (hepatocyte growth factor receptor).....	36
3.3.11 Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF).....	36
3.4 Anomalies de la voie des gènes suppresseurs de tumeurs.....	36
3.4.1 Voie de p53.....	36
3.4.2 Voie de p16, cycline D1 et Rb.....	36
3.4.3 Gène de la sérine, thréonine kinase 11.....	36
3.5 Apoptose.....	37
3.5.1 Bax/Bcl-2.....	37
3.5.2 Dérégulation des récepteurs de l'apoptose.....	37

3.5.3	Immortalisation cellulaire et activation des télomérases.....	37
3.6	Anomalies génétiques.....	37
3.6.1	Méthylations de l'ADN.....	37
3.6.2	Mutations mitochondriales.....	37
3.7	Echappement à la veille immunologique.....	38
3.8	Anomalies moléculaires selon le type histologique.....	38
3.8.1	Carcinome épidermoïde.....	38
3.8.2	Adénocarcinome.....	38
3.9	Gènes de susceptibilité aux différentes chimiothérapies.....	39
3.10	Conclusions.....	39
4	Histologie.....	40
4.1	Les carcinomes bronchiques non à petites cellules.....	40
4.1.1	Le carcinome épidermoïde.....	40
4.1.2	L'adénocarcinome.....	41
4.1.3	Le carcinome bronchiolo-alvéolaire.....	42
4.1.4	Le carcinome à grandes cellules.....	42
4.2	Le carcinome à petites cellules.....	42
4.3	Autres tumeurs.....	43
4.3.1	Les tumeurs carcinoïdes.....	43
4.3.2	Lésions pré-invasives.....	43
5	Diagnostic.....	44
5.1	Symptômes.....	45
5.1.1	Signes cliniques.....	45
5.1.2	Les signes radiologiques.....	46
5.2	Diagnostic.....	46
6	Classifications TNM.....	46
7	Pronostic.....	47
8	Traitement.....	48
8.1	Carcinomes bronchiques non à petites cellules.....	48
8.1.1	Stades I et II.....	48
8.1.2	Stade IIIA.....	48
8.1.3	Stade IIIB.....	48
8.1.4	Stade IV.....	48
8.1.5	Radiothérapie adjuvante.....	48
8.1.6	Chimiothérapie adjuvante.....	48
8.1.7	Chimiothérapie néo-adjuvante.....	49
8.2	Carcinome bronchique à petites cellules.....	49
8.2.1	Les stades localisés au thorax.....	49
8.2.2	Les stades métastatiques.....	49
8.3	Toxicités des traitements.....	49
9	Hypothèses et questions.....	50
APPLICATION AU SUJET.....		52
1	Introduction.....	53
2	Matériel et méthode.....	54
2.1	Patients.....	54
2.2	Diagnostic histologique.....	55
2.3	Données médicales.....	55
2.4	Données sur la consommation de tabac.....	55
2.5	Données sur les expositions professionnelles.....	55
2.6	Profil de l'étude.....	56

2.7	Méthode statistique.....	56
2.7.1	Analyse des caractéristiques des non-fumeurs.....	56
2.7.2	Analyse de l'association type histologique et facteurs de risque	56
2.7.3	Analyse de l'influence de certains facteurs sur la survie	57
2.7.4	Analyse de l'association entre localisation tumorale et facteurs de risque	58
3	Résultats	58
3.1	Etude de la population générale.....	58
3.2	Caractéristiques de la population des non-fumeurs	64
3.3	Association type histologique et facteurs de risque.....	72
3.4	Analyse de l'influence de certains facteurs sur la survie.....	83
3.5	Association entre localisation tumorale et facteurs de risque.....	86
4	Discussion	91
4.1	Caractéristiques de la population générale	91
4.2	Caractéristiques de la population des non-fumeurs	91
4.2.1	Epidémiologie des non-fumeurs.....	91
4.2.2	Caractéristiques cliniques et histologiques chez les patients non-fumeurs	93
4.2.3	Caractéristiques thérapeutiques chez les non-fumeurs.....	95
4.2.4	Susceptibilité des femmes au tabac	96
4.2.5	Exposition au tabagisme passif	99
4.2.6	Expositions professionnelles chez les non-fumeurs.....	101
4.2.7	Effet des expositions environnementales chez les non-fumeurs	102
4.2.8	Effet de l'alimentation chez les non-fumeurs	103
4.2.9	Effet des antécédents de pathologies respiratoires	103
4.2.10	Effet des antécédents familiaux de cancer bronchique	104
4.2.11	Effet de l'infection à Papillomavirus (HPV).....	104
4.2.12	Théories moléculaire et génétique.....	105
4.2.13	Théorie hormonale chez les non-fumeurs	109
4.2.14	Conclusions	112
4.3	Association type histologique et facteurs de risque.....	114
4.3.1	Association adénocarcinome et sexe.....	114
4.3.2	Association adénocarcinome et âge	116
4.3.3	Association adénocarcinome et tabagisme.....	116
4.3.4	Association adénocarcinome et expositions professionnelles.....	118
4.3.5	Conclusions	119
4.4	Survie et facteurs pronostiques.....	119
4.4.1	Association survie et facteurs pronostiques connus.....	119
4.4.2	Association survie et sexe	122
4.4.3	Influence du tabagisme sur la survie	127
4.4.4	Influence de l'histologie sur la survie	129
4.4.5	Survie en fonction du stade TNM	130
4.4.6	Influence du traitement sur la survie	133
4.4.7	Place de la génétique dans la survie	135
4.4.8	Conclusions	138
4.5	Association entre localisation tumorale et facteurs de risque.....	138
5	Limites de l'étude.....	141
	CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES.....	142
	BIBLIOGRAPHIE	145
	ANNEXES	195

Liste des abréviations

ACE : Antigène Carcino-Embryonnaire
ADC : Adénocarcinoma
ADN : Acide Désoxyribonucléique
AKT : Protéine Kinase B
ALK : Anaplastic Lymphoma Kinase
ARN : Acide Ribonucléique
Bcl-2 : B-Cell Lymphoma 2
BMI : Body Mass Index
BPCO : Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive
Bq : Becquerel
BRCA1 : BReast CAncer n°1
CALGB : Cancer and Leukemia Group B
CHU : Centre Hospitalier Universitaire
COX : Cyclo-Oxygénase
CYP1A1 : Cytochrome P450 de la famille 1
DS : Déviation Standard
EAGLE : Environment And Genetics in Lung cancer Etiology
EBV : Epstein-Barr Virus
EGF : Epidermal Growth Factor
EGFR : Epidermal Growth Factor Receptor
EGFR-TKI : Epidermal Growth Factor Receptor-Tyrosine Kinase Inhibitor
erbB-2 : Human Epidermal Growth Factor Receptor 2
ERCC1 : Excision Repair Cross Complementation group 1
GSTM1 : Glutathione S-transferase Mu
GSTs : Glutathione S-Transferase
HAP : Hydrocarbure Aromatique Polycyclique
HLA : Human Leukocyte Antigen
HPV : Human Papillomavirus
HR : Hazard Ratio
IALT : International Adjuvant Lung Cancer Trial
IARC : International Agency for Research on Cancer

IASLC : International Association for the Study of Lung Cancer

IC : Intervalle de Confiance

INVS : Institut de Veille Sanitaire

LBA : Lavage Broncho-Alvéolaire

LCC : Large Cell Carcinoma

LDH : Lactate Déshydrogénase

MAGE : Human Melanoma Antigen

MLR : Régression Logistique Multinomiale

NCI : National Cancer Institute

NK : Natural Killer

NSE : Neuron-Specific Enolase

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

OR : Odds Ratio

PET : Positron Emission Tomography

PI3Kinase : Phosphatidylinositol 3-Kinase

PNES : Programmes Nationaux d'Excellence Spécialisés

PS : Performance Status

Rb : Retinoblastoma gene

RR : Relatif Risk ou Risque Relatif

RRM1 : Ribonucleotide Reductase M1

SCC : Squamous Cell Carcinoma

SCLC : Small Cell Carcinoma

SD : Standard Deviation

SEER : Surveillance, Epidemiology and End Results

SWOG : Southwest Oncology Group

TNM staging : Tumor Node Metastasis staging

TTF1 : Thyroid Transcription Factor 1

VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor

VEMS : Volume Expiratoire Maximal par Seconde

VO₂ : Consommation Maximale d'Oxygène

INTRODUCTION

Le cancer bronchique est la première cause de mortalité par cancer dans le monde. Il s'agit d'un problème de santé publique, et son incidence ne cesse d'augmenter depuis les années 1950. En Europe, environ 20 % des décès par cancer sont dus au cancer bronchique. Aux Etats-Unis, le cancer bronchique chez les femmes est responsable d'autant de décès que le cancer du sein et les cancers gynécologiques réunis [1].

Dans les pays développés, l'incidence du cancer bronchique augmente également avec un nombre croissant de nouveaux cas par an diagnostiqués, surtout chez les femmes. L'incidence dans les pays en voie de développement commence également à croître depuis quelques années en raison du tabagisme de plus en plus important dans ces régions [2].

Le pronostic reste sombre, avec une mortalité très importante et une survie à 5 ans d'environ 15 % tous stades confondus.

La principale étiologie est le tabagisme actif, avec une évolution du cancer bronchique parallèle aux ventes de tabac. Il s'agit donc d'un cancer évitable [3].

Depuis quelques années, son incidence augmente également chez les non-fumeurs. Il est à noter que chez les non-fumeurs, les femmes représentent 73.9 % des patients [4].

D'autres causes sont reconnues depuis plusieurs décennies comme l'exposition au tabagisme passif, l'exposition professionnelle ou domestique au radon, les expositions professionnelles (amiante, arsenic, chrome, nickel, hydrocarbures aromatiques polycycliques ou HAP), la pollution atmosphérique, l'alimentation, la combustion des huiles alimentaires et des produits de chauffage fossiles et certains virus.

De plus, certaines théories et/ou hypothèses apparaissent avec les progrès de la génétique et de la biologie moléculaire. Certains marqueurs de susceptibilité, le rôle des oestrogènes chez les femmes et les mécanismes liés à la biologie moléculaire font l'objet de nombreuses études.

Ces nouveaux concepts biologiques pourraient être impliqués dans la mise en œuvre de nouveaux traitements [3].

Au niveau anatomo-pathologique, la répartition des différents types histologiques a également changé depuis une dizaine d'année, avec une augmentation de l'adénocarcinome et une

diminution du carcinome épidermoïde, notamment aux Etats-Unis [5, 6]. Ce phénomène est décalé d'une décennie en Europe.

Enfin, aux regards des différentes étiologies, du changement dans la répartition des types histologiques entre sexes et des nouvelles théories moléculaire, biologique (oestrogènes) et génétique, des avancées thérapeutiques ont été réalisées ces dernières années. Ainsi, la chimiothérapie adjuvante pour les stades opérables IB supérieurs à 4 centimètres à IIIA fait maintenant partie du traitement standard des carcinomes non à petites cellules ayant bénéficié d'une chirurgie. De même, de nouvelles molécules dites thérapies ciblées ont vu le jour et permettent un gain en survie pour les stades métastatiques (inhibiteurs de l'EGFR et agents anti-angiogéniques) [7].

Devant ces constatations, nous avons mené une étude sur les facteurs de risques dans le cancer bronchique. Nous avons dans un premier temps analysé l'effet du tabagisme et des expositions professionnelles afin d'identifier l'influence de ces 2 facteurs notamment chez les non-fumeurs, chez les patients porteurs d'un adénocarcinome et sur la localisation tumorale. Nous avons également effectué une analyse de la survie de ces mêmes patients. Le but de notre étude est d'identifier des populations à risque de cancer bronchique et d'analyser le lien entre facteurs de risque et mécanismes de cancérogénèse.

Nous allons dans un premier temps rappeler les principales connaissances actuelles sur le cancer bronchique puis exposer les résultats de notre étude. Enfin, dans une troisième partie, nous apporterons de nouveaux éléments de discussion notamment sur l'épidémiologie du cancer bronchique chez les non-fumeurs, sur l'impact des facteurs de risque dans l'apparition des différents types histologiques, sur les facteurs pronostiques et sur le rôle des facteurs de risque sur la localisation tumorale.

ETAT DES CONNAISSANCES SUR LE CANCER BRONCHIQUE

1 Epidémiologie

1.1 Incidence

En raison d'un pronostic sombre, l'incidence et le taux de mortalité du cancer bronchique sont très proches l'un de l'autre.

Dans le monde, en 2002, l'incidence du cancer bronchique était de 1.4 million, avec 965 000 nouveaux cas chez les hommes et 387 000 nouveaux cas chez les femmes (Figures 1 et 2). Chez les hommes, les taux standardisés d'incidence du cancer bronchique sur l'âge sont les plus élevés en Amérique du Nord, en Europe et en Russie. Chez les femmes, les taux standardisés d'incidence du cancer bronchique sur l'âge sont plus élevés en Amérique du Nord, en Europe, en Asie et en Australie [8, 9].

En 2008, 1.44 millions de nouveaux cas de cancer bronchique ont été diagnostiqués dans le monde [10].

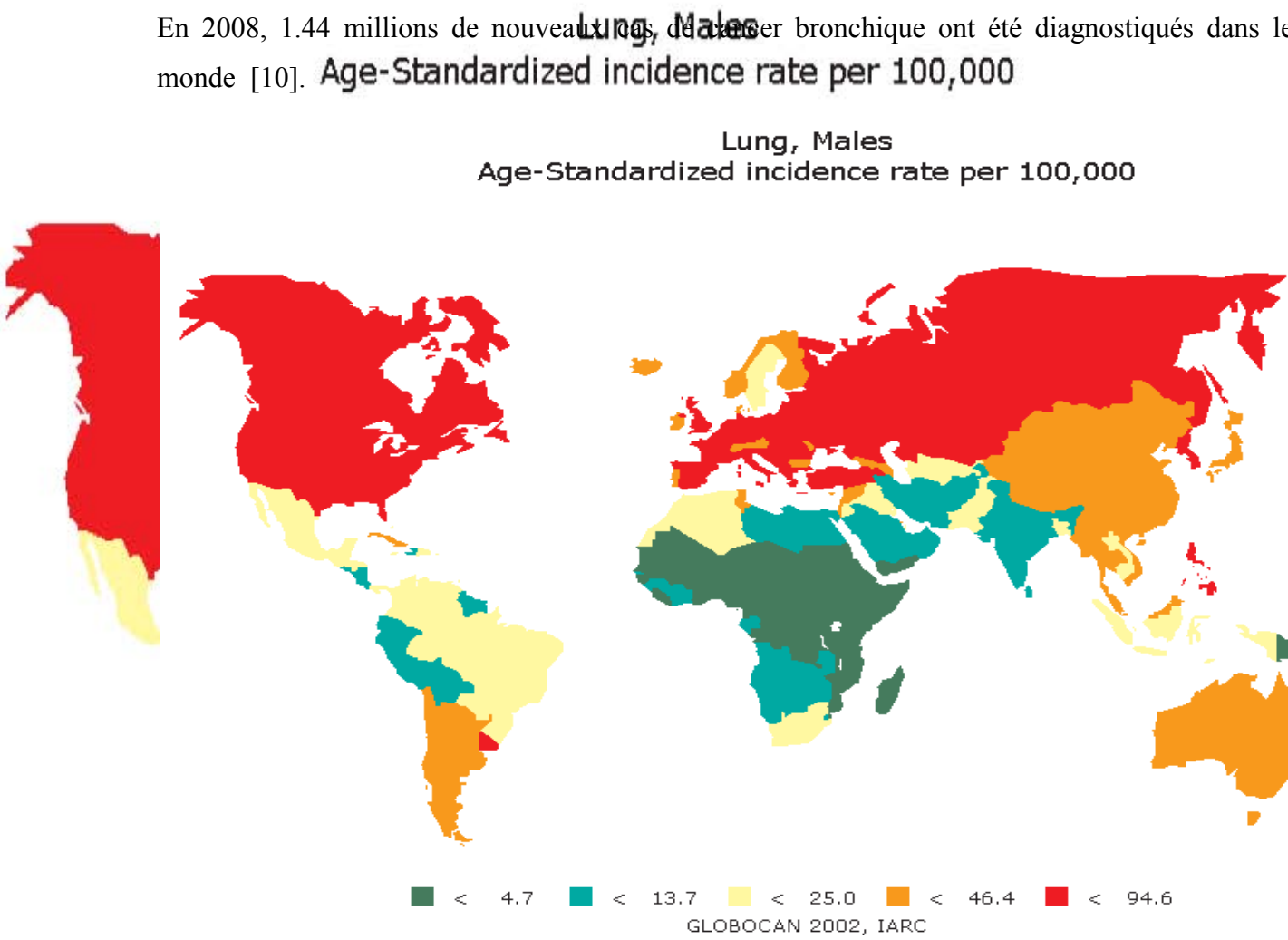
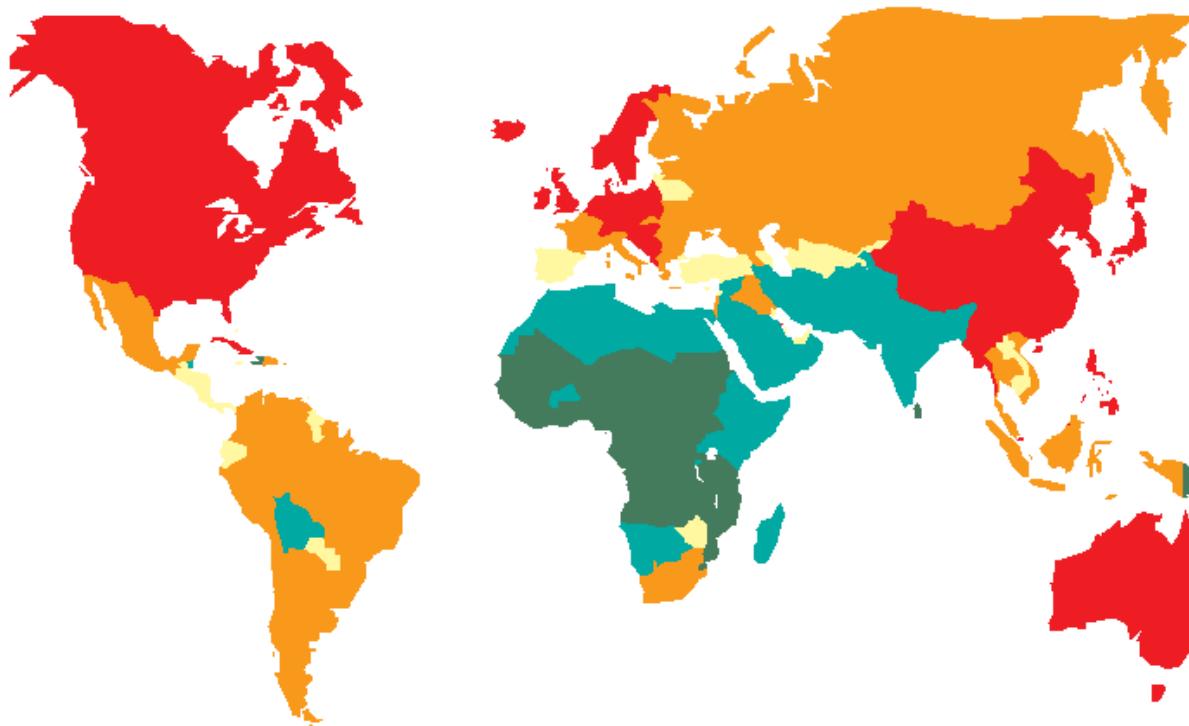


Figure 1 : Taux d'incidence du cancer bronchique ajusté sur l'âge chez les hommes dans le monde en 2002, Source: IARC, GLOBOCAN 2002 (www-dep.iarc.fr)

Lung, Females
Age-Standardized incidence rate per 100,000



■ < 1.7 ■ < 3.7 ■ < 6.5 ■ < 11.5 ■ < 36.1
GLOBOCAN 2002, IARC

Figure 2 : Taux d'incidence du cancer bronchique ajusté sur l'âge chez les femmes dans le monde en 2002, Source: IARC, GLOBOCAN 2002 (www-dep.iarc.fr)

Le nombre de nouveaux cas de cancer bronchique dans le monde a augmenté de 51 % entre 1985 et 2002, surtout chez les femmes (+ 76 %) par rapport aux hommes (+ 44 %). Après ajustement sur l'augmentation de la population dans le monde et l'âge, les taux standardisés sur l'âge ont diminué chez les hommes (+ 3 %) entre 1985 et 2002. Les taux standardisés sur l'âge chez les femmes ont augmenté de + 22 % [11].

Chez les hommes, le cancer bronchique est plus fréquent que le cancer de la prostate et les cancers ORL [11]. Les cancers de la prostate, poumon, colon et rectum représentent 54 % des cancers [12].

Chez les femmes, le cancer bronchique est au 4^{ème} rang en terme de fréquence derrière les cancers du sein, du col et du colon-rectum [11]. Les cancers du sein, poumon, colon et rectum représentent 52 % des cancers [10, 12].

■ < 1.7 ■ < 3.7 ■ < 6.5 ■ < 11.5 ■ < 36.1
GLOBOCAN 2002, IARC

En Europe, les pays d'Europe de l'Est ont les taux d'incidence du cancer bronchique les plus élevés dans les 2 sexes. Les pays du nord de l'Europe à l'exception de l'Angleterre et du sud de l'Europe ont les taux d'incidence du cancer bronchique les plus bas (Tableau 1).

Country	Men				Women			
	Crude rate	ASR	Cumulative risk*	No of cases	Crude rate	ASR	Cumulative risk*	No of cases
Eastern Europe	87.2	69.7	4.4	126 653	79.2	63.1	3.8	115 091
Belarus	87.7	71.0	4.7	4214	73.4	59.0	3.7	3526
Bulgaria	74.2	48.9	3.5	2958	67.3	43.7	3.0	2692
Czech Republic	98.4	68.9	3.9	4905	93.3	65.3	3.6	4651
Hungary	136.1	95.5	6.0	6526	123.9	86.2	5.1	5943
Moldova	49.0	47.1	3.5	1027	43.8	42.1	3.0	918
Poland	94.3	78.2	4.7	17 771	86.5	71.5	4.1	16 303
Romania	67.1	50.7	3.7	7352	60.3	45.1	3.2	6608
Russian Federation	88.0	74.9	4.6	60 455	80.1	68.2	4.0	55 040
Slovakia	80.0	68.5	4.1	2100	71.4	60.7	3.4	1873
Ukraine	82.3	61.5	4.1	19 336	74.6	55.4	3.6	17 537
Northern Europe	73.5	44.3	1.9	33 976	75.7	45.1	1.8	35 007
Denmark	76.4	46.8	2.2	1959	83.3	50.0	2.0	2182
Estonia	92.3	63.9	4.1	605	85.2	64.5	3.8	560
Finland	57.2	36.8	1.5	1443	64.6	41.2	1.5	1630
Iceland	40.5	31.5	1.4	58	37.8	29.2	1.3	54
Ireland	50.9	39.5	1.7	941	49.8	38.3	1.4	922
Latvia	82.4	61.5	3.7	880	79.4	59.1	3.4	849
Lithuania	73.5	57.7	3.2	1273	72.0	56.5	3.2	1247
Norway	55.7	35.1	1.6	1231	51.3	31.7	1.4	1135
Sweden	39.3	21.4	1.0	1737	42.9	22.6	0.9	1895
United Kingdom	82.1	47.6	1.9	23 708	84.6	48.6	1.8	24 433
Southern Europe	95.9	58.8	3.2	67 518	84.4	50.4	2.5	59 426
Albania	65.0	79.2	4.7	1 035	44.6	54.7	3.1	710
Bosnia Herzegovina	93.7	81.2	4.9	1842	63.0	54.7	3.2	1238
Croatia	124.1	82.5	4.3	2682	105.6	70.3	3.7	2283
Greece	100.6	55.8	2.9	5269	92.7	50.0	2.4	4855
Italy	107.7	59.4	3.1	29 937	98.1	52.6	2.4	27 273
Macedonia	55.8	46.9	2.7	563	46.8	39.8	2.6	473
Malta	60.1	44.5	1.7	117	62.3	45.9	1.6	120
Portugal	52.1	33.9	1.9	2474	46.1	29.5	1.6	2190
Slovenia	90.6	64.4	3.5	875	78.6	55.3	2.8	758
Spain	86.8	53.2	2.9	16 821	82.4	49.4	2.5	15 974
Yugoslavia	110.5	80.9	5.2	5842	66.1	47.9	2.9	3495
Western Europe	83.9	53.2	2.9	75 350	79.1	49.9	2.3	71 024
Austria	60.5	42.1	2.3	2451	61.4	41.8	2.0	2487
Belgium	125.7	76.4	3.9	6256	119.7	70.8	3.2	5958
France	79.6	53.5	3.3	22 910	75.2	48.5	2.6	21 652
Germany	83.4	50.2	2.6	33 568	77.7	46.2	2.1	31 294
Luxembourg	90.4	60.5	3.2	191	86.7	56.7	2.4	183
Netherlands	92.7	62.0	2.7	7249	90.7	59.7	2.1	7092
Switzerland	73.9	48.5	2.5	2698	63.9	41.2	1.9	2334

*Cumulative risks are for ages 0-64 years. ASR, age-standardized rate.

Tableau 1 : Estimation de l'incidence du cancer bronchique en Europe en 2000 [13]

En France, en 2000, l'incidence du cancer bronchique était de 27 743 nouveaux cas dont 83 % chez les hommes. Les taux standardisés d'incidence du cancer bronchique sur l'âge étaient de 52.2 chez les hommes et 8.6 chez les femmes [14]. En 2005, l'incidence a diminué chez les hommes avec 23 937 nouveaux cas, mais elle a augmenté chez les femmes avec 6 714 nouveaux cas [15].

1.2 Survie et mortalité

Le pronostic du cancer bronchique reste sombre ; sa survie dépend essentiellement du stade TNM de la maladie au moment du diagnostic. La survie est très différente suivant le stade, avec 49 % pour un stade local, 16 % pour un stade régional et 2 % pour un stade métastatique [16]. Ainsi, la survie à 5 ans a légèrement augmenté depuis quelques années. En effet entre 1974 et 1976, elle était de 12.5 % tous stades confondus et durant la période de 1995 à 2001, elle était de 15.7 % [16].

Au niveau mondial, le taux de mortalité était de 1.2 million pour la même période [8].

En France, en 2000, la survie à 5 ans était de 18 % chez les femmes et 13 % chez les hommes (Figure 3).

Le cancer bronchique est donc responsable de 1.6 % de la mortalité prématurée chez les hommes et 0.7 % pour les femmes [17].

Le cancer bronchique est la première cause de mortalité par cancer chez les hommes de plus de 40 ans et chez les femmes de plus de 60 ans [12].

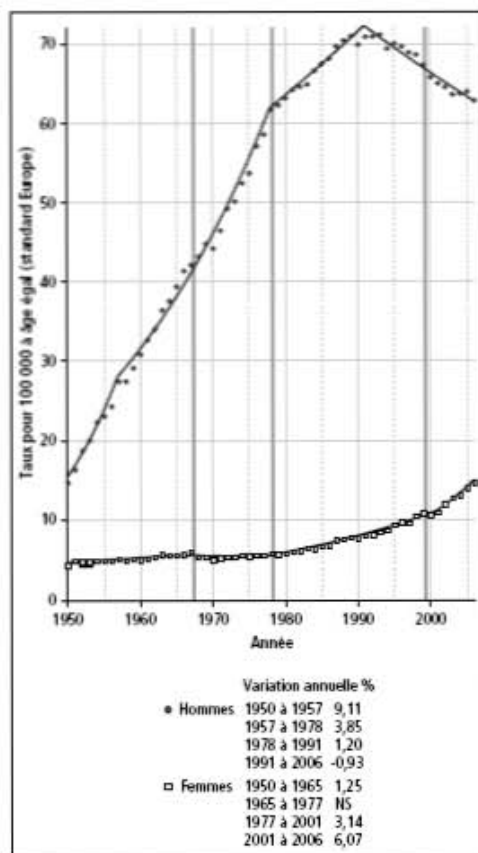


Figure 3 : Evolution de la mortalité par cancer du poumon en France entre 1950 et 2006 (Rapport INVS)

1.3 Répartition géographique

Il existe des différences géographiques. En effet, Le cancer bronchique est plus fréquent dans les pays développés comme l’Amérique du Nord et l’Europe, et moins fréquent dans les pays en voie de développement comme l’Afrique et l’Amérique du Sud [18, 19, 20]. Les taux d’incidence du cancer bronchique les plus importants se retrouvent dans les pays industrialisés car la consommation de tabac y est importante.

Cependant, son incidence commence à augmenter dans les pays en voie de développement (Asie, Afrique) en raison d’une augmentation de la consommation de tabac.

De même, il existe des différences géographiques en terme de survie. L’étude de Youlden montre les taux de survie à 5 ans pour différents pays [11]. Les taux de survie sont plus élevés en Asie (Japon) et plus bas dans certains pays d’Europe (Danemark, Angleterre, Pologne). Il est à noter que les taux pour la France sont très proches de ceux des Etats-Unis dans les 2 sexes, avec un taux de 13.1 pour les hommes et 15.9 pour les femmes en France et un taux de 13.0 pour les hommes et 17.4 pour les femmes aux Etats-Unis (Tableau 2).

Country	Yr	Method	5-Year Survival (%) (95% Confidence Interval)	
			Male	Female
Australia	1992-1997	Cohort	11.0 (10.6-11.4)	14.0 (13.3-14.7)
Austria	1990-1994	Cohort	13.4 (11.0-16.4)	16.0 (11.9-21.6)
Canada	1997-2002	Period	13.3 (12.6-14.0)	18.5 (17.5-19.4)
Czech Republic	1990-1994	Cohort	6.3 (5.0-7.8)	8.2 (5.1-13.1)
Denmark	1990-1994	Cohort	6.1 (5.5-6.7)	5.9 (5.3-6.6)
England	1990-1994	Cohort	7.4 (7.2-7.6)	7.7 (7.4-8.0)
Estonia	1990-1994	Cohort	6.8 (5.5-8.4)	11.9 (9.0-15.9)
Finland	1990-1994	Cohort	7.8 (7.2-8.6)	10.9 (9.4-12.7)
France	1990-1994	Cohort	13.1 (11.6-14.8)	15.9 (12.2-20.7)
Germany	1990-1994	Cohort	10.8 (9.4-12.5)	10.5 (8.0-13.7)
Iceland	1990-1994	Cohort	8.0 (5.2-12.4)	10.6 (7.0-16.0)
Italy	1990-1994	Cohort	9.8 (9.4-10.2)	10.5 (9.6-11.5)
Japan	1993-1996	Cohort	20.7 (21.1-20.3)	27.6 (28.2-27.0)
Netherlands	1990-1994	Cohort	11.7 (10.9-12.6)	12.4 (10.8-14.2)
New Zealand	1994-2003	Cohort	9.5 (8.8-10.4)	11.1 (10.1-12.1)
Norway	1990-1994	Cohort	8.0 (7.2-8.9)	10.5 (9.2-12.0)
Poland	1990-1994	Cohort	6.1 (5.3-6.9)	6.8 (5.7-8.2)
Scotland	1990-1994	Cohort	7.0 (6.5-7.6)	6.8 (6.2-7.4)
Slovakia	1990-1994	Cohort	6.9 (6.2-7.8)	12.0 (9.9-14.5)
Slovenia	1990-1994	Cohort	8.0 (6.8-9.3)	9.3 (7.2-12.0)
Spain	1990-1994	Cohort	12.4 (11.6-13.2)	12.8 (10.4-15.8)
Sweden	1990-1994	Cohort	8.5 (7.8-9.2)	11.5 (10.4-12.6)
Switzerland	1990-1994	Cohort	9.7 (7.9-11.9)	16.2 (12.5-20.9)
USA	1996-2003	Cohort	13.0 (12.8-13.2)	17.4 (17.0-17.8)
Wales	1990-1994	Cohort	8.0 (7.3-8.7)	7.5 (6.5-8.5)

Data sources: Australia,⁴¹ Canada,⁴² Europe,⁴³ Japan,⁴⁴ New Zealand,⁴⁵ USA.⁴⁶
 Confidence intervals are provided to indicate the precision of the estimate, but are not meant for comparative purposes (see Text Box 3).

Tableau 2 : Survie à 5 ans du cancer bronchique dans différents pays [11]

1.4 Sexe

Depuis 1950, le cancer bronchique est la première cause de mortalité par cancer chez les hommes. Mais depuis quelques années l'incidence chez l'homme tend à diminuer, alors que nous sommes face à une véritable épidémie chez les femmes [21]. Cette augmentation de l'incidence chez les femmes a débuté dans les années 1960, ceci est dû à l'histoire du tabagisme qui a débuté plus tôt chez les hommes (environ 20 ans plus tôt).

1.5 Race

Plusieurs études ont été réalisées afin d'identifier une éventuelle différence d'incidence du cancer bronchique entre races et ethnies. Les plus grandes études sont américaines [22]. Ainsi, aux Etats-Unis, chez les femmes, le taux d'incidence est identique chez les Africains-Américains et chez les femmes blanches, à consommation tabagique égale. Chez les hommes, le taux d'incidence est 45 % plus haut chez les Africains-Américains que chez les hommes blancs, à consommation tabagique égale [16, 23]. Une explication possible serait une susceptibilité différente aux cancérigènes du tabac entre races [16].

De même, ces études ont analysé les différences de pronostic entre races. Le pronostic est moins bon chez les Africains-Américains. Entre 1995 et 2001, une étude américaine a inclus 1 979 patients et a observé que les Africains-Américains avaient une survie inférieure de 13 % par rapport aux autres ethnies [23]. Une explication possible est la différence de niveau socio-économique entre races, avec une tendance à un niveau socio-économique plus bas pour les Africains-Américains et donc un moins bon accès aux soins.

1.6 Age

Le cancer bronchique a une fréquence différente selon l'âge, avec 5 % pour les moins de 44 ans, 14 % pour les 45-54 ans, 25 % pour les 55-64 ans et 55 % pour les plus de 65 ans [11].

La présentation clinique du cancer bronchique semble être différente entre les patients jeunes (patients de moins de 40 ou 50 ans selon les études) et les patients plus âgés. Ainsi, les patients jeunes présentent plus souvent des adénocarcinomes, des carcinomes à petites cellules et des tumeurs indifférenciées. Ils sont souvent non-fumeurs et symptomatiques [24, 25, 26, 27].

La survie reste l'objet d'une controverse. Pour certains, la survie est identique entre patients jeunes et âgés [28, 29]. La survie serait meilleure pour les patients jeunes dans l'étude de Ramalingam et moins bonne dans celle de Bryant [24, 27].

De plus, la proportion de patients âgés (patients de plus de 70 ans) est en augmentation depuis plusieurs décennies. Celle-ci a augmenté de 12 % entre 1988 et 1997 puis 16 % entre 1988 et 2003 [30]. Dans l'étude d'Owonikoko, à partir des données du Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER), les patients de plus de 70 ans représentent 47 % des cas de cancer bronchique et les patients de plus de 80 ans représentent 14 % des cas. Ceci implique des enjeux thérapeutiques différents du fait des co-morbidités associées (cardiaque, respiratoire, rénale, hépatique) [31], même si la chimiothérapie chez les sujets âgés a la même efficacité que chez les jeunes [32].

Une étude récente espagnole a inclus 610 patients avec un carcinome non à petites cellules opéré entre 1997 et 2007 et a comparé les aspects cliniques et la survie dans 2 groupes (patients de moins de 50 ans et de plus de 50 ans). Dans cette étude, 60 patients avaient moins de 50 ans (42 hommes et 8 femmes) et 90 % étaient fumeurs. Trente sept patients avaient des symptômes au moment du diagnostic avec toux, perte de poids et douleurs thoraciques. Sur le plan histologique, chez les patients jeunes, l'adénocarcinome était le type histologique le plus fréquent (50 %) suivi par le carcinome épidermoïde (23 %). Chez les patients plus âgés, le carcinome épidermoïde représentait 49 % des cas et l'adénocarcinome 29 %. De même, le groupe de patients de moins de 50 ans incluait plus de femmes (30 % pour le groupe de moins de 50 ans *versus* 11 % pour le groupe de plus de 50 ans, $p=0.000$) et plus de fumeurs ($p=0.04$). Les patients de moins de 50 ans avaient plus d'adénocarcinome ($p=0.000$) et de tumeurs peu différenciées ($p=0.026$). Il n'y avait aucune différence dans la répartition du stade TNM entre les 2 groupes, mais les patients de moins de 50 ans avaient plus de ganglions N2 positifs au moment de la chirurgie ($p=0.22$). Enfin, il n'y avait aucune différence sur la survie à 5 ans entre les 2 groupes (48 % pour les moins de 50 ans et 36 % pour les plus de 50 ans, $p=0.185$) [33].

1.7 Statut social

Plusieurs études concernent le rôle du statut social dans le cancer bronchique. Ainsi, le cancer bronchique atteint plus fréquemment les classes sociales pauvres et défavorisées, et à des stades plus avancés au moment du diagnostic [34, 35].

Le niveau socio-économique est aussi associé au pronostic. Plus le statut socio-économique est bas, plus le risque de cancer bronchique est augmenté.

Une étude canadienne ayant inclus 3 280 cas et 5 073 témoins, a montré qu'un niveau socio-économique bas était associé à un mauvais pronostic dans les 2 sexes [36]. Dans cette étude, les Odds Ratio associés à un niveau socio-économique bas pour les hommes étaient de 1.7 [IC : 1.3-2.2] et pour les femmes de 1.5 [IC : 1.1-2.0].

Une autre étude hollandaise a inclus 470 hommes de 55 à 69 ans et retrouve les mêmes résultats, avec un risque relatif de cancer bronchique de 0.53 pour les patients de niveau socio-économique élevé par rapport au niveau bas [37].

Dans une étude chinoise, l'analyse de 51 décès par cancer bronchique montrait que le risque de cancer bronchique était augmenté par 6 si le statut socio-économique était mauvais [38].

2 Facteurs de risque

La plupart des causes du cancer bronchique sont environnementales, mais il existe des facteurs de susceptibilité et de variations individuelles aux cancérigènes pulmonaires.

Le risque de cancer bronchique dépend de l'exposition à un cancérigène (notion d'exposition) chez un individu particulier (notion de susceptibilité) dans un environnement (notion environnementale).

Les principaux facteurs de risque sont le tabagisme actif, l'exposition au tabagisme passif, les expositions professionnelles, l'exposition domestique et professionnelle au radon, la pollution atmosphérique, l'alimentation, les facteurs génétiques, certaines pathologies respiratoires, les antécédents familiaux de cancer bronchique et certaines pathologies virales [39]. Les facteurs de risque sont donc nombreux et ont des interactions entre eux car un même individu peut avoir l'association de plusieurs facteurs de risque.

2.1 Tabagisme actif

Le rôle de la consommation de tabac sous la forme de cigarettes a été largement documenté depuis 1950 [40, 41]. Une vingtaine de pathologies sont associées à la consommation de tabac (cancers ORL et poumon, atteinte cardiaque et vasculaire, autres cancers, pathologies respiratoires) [42].

L'évolution du cancer bronchique est parallèle à l'évolution de la consommation de tabac [3].

La consommation de tabac est responsable de 90 % des cancers bronchiques [43]. Tous les types histologiques de cancer bronchique sont alors associés à la consommation de tabac [42].

Les fumeurs ont 22 fois plus de risque d'avoir un cancer bronchique dans leur vie que les non-fumeurs [13]. Ce risque augmente avec le nombre de cigarettes fumées par jour et la durée du tabagisme [3]. Une étude sur 347 patients atteints d'un carcinome bronchique non à petites cellules montre que les plus grandes consommations de tabac se retrouvent chez les patients plus âgés ($p=0.022$), les hommes ($p=0.000$), en cas de tumeurs d'histologie peu différenciée ($p=0.000$), pour les tumeurs de stade II ($p=0.0031$) et les carcinomes épidermoïdes ($p=0.000$). De même, les patients qui ont fumé plus de 61 paquets-années ont un risque de récurrence plus important et une survie moins longue (HR=1.41 [IC : 1.03-1.94], $p=0.032$) [44].

Une méta-analyse comportant 8 cohortes et 14 études cas-témoins au Japon, montre que le risque relatif des fumeurs par rapport aux non-fumeurs est de 4.39 [IC : 3.92-4.92] pour les hommes et 2.79 [IC : 2.44-3.20] pour les femmes [45].

L'intensité de la consommation de tabac intervient dans le risque de cancer bronchique, avec un risque différent selon le sexe. En effet, le risque est augmenté chez les femmes et ce risque existe pour tous les niveaux de tabagisme. Dans l'étude de Mucha et *al.*, analysant 19 études, le risque associé avec un niveau de tabagisme ≤ 20 cigarettes/jour est de 1.7 [IC : 1.52-1.90] au total, 1.77 [IC : 1.40-2.24] chez les femmes et 1.42 [IC : 1.23-1.64] chez les hommes ($p<0.001$). Le risque associé avec un fort niveau de tabagisme (≥ 20 cigarettes/jour) est de 2.09 [IC : 1.87-2.34] au total, 2.75 [IC : 2.14-3.52] pour les femmes et de 1.95 [IC : 1.70-2.24] pour les hommes ($p<0.001$) [46].

Simonato, dans son étude regroupant 10 études cas/témoins dans 6 pays européens (Suède, Allemagne, Italie, France, Espagne et Angleterre) a trouvé après ajustement sur l'âge, le niveau scolaire et le centre, un risque de cancer bronchique élevé chez les fumeurs (Odds Ratio de risque de cancer bronchique de 23.9 [IC : 19.7-29.0] pour les hommes et de 8.7 [IC : 7.4-10.3] pour les femmes). Dans cette étude, le risque de cancer bronchique est également élevé chez les ex-fumeurs (Odds Ratio=7.5 [IC : 6.2-9.1] chez les hommes et Odds Ratio=2 [IC : 1.6-2.4] chez les femmes) [47].

Cette différence entre sexe est l'objet d'une controverse et serait expliquée par la notion de susceptibilité aux cancérogènes du tabac.

Le tabac renferme 60 à 70 cancérigènes, qui forment des adduits avec l'ADN et des mutations de p53 de manière précoce. Ceci entraîne l'initiation du processus de carcinogénèse bronchique [48, 49].

Le fait de fumer des cigarettes à filtres semblent diminuer le risque de cancer bronchique dans les 2 sexes (Odds Ratio de 0.69 [IC : 0.37-1.27] chez les hommes et 0.64 [IC : 0.30-1.35] chez les femmes) [50].

Enfin, le risque de cancer diminue avec la durée du sevrage tabagique [51, 52]. L'étude de Tzycinski montre cette tendance. Dans cette étude le risque relatif de cancer bronchique chez les hommes non-fumeurs est de 0.04 et chez les femmes de 0.11. Un ex-fumeur ayant stoppé son intoxication tabagique depuis plus de 30 ans a un risque relatif de 0.06 chez les hommes et 0.13 chez les femmes, ceci est très proche des risques relatifs chez les non-fumeurs pour les 2 sexes (Tableau 3) [13].

Time since stopping	Relative risk	
	Men	Women
Current smokers	1.00	1.00
2-9 years	0.66*	0.41*
10-19 years	0.27*	0.19*
20-29 years	0.17*	0.06*
>30 years	0.08*	0.13*
Non-smokers	0.04*	0.11*

* p<0.05

Tableau 3 : Effet du sevrage tabagique sur le risque de cancer bronchique [13]

2.2 Tabagisme passif

Les études sur le tabagisme passif concernent le tabagisme passif à domicile (domestique), sur le lieu de travail (professionnel) et dans les lieux publics (social) et sont menées majoritairement dans la population féminine.

Dès les années 1981, 2 études ont démontré que l'exposition au tabagisme passif pouvait être un facteur de risque de cancer bronchique. Dans ces 2 études, il existait un excès de risque de cancer bronchique chez les femmes non-fumeuses qui vivaient avec un mari fumeur [53, 54]. Hirayama dans son étude japonaise a retrouvé une relation entre le risque de cancer bronchique chez les femmes non-fumeuses et le tabagisme de leur mari (risque relatif de 1 si leur mari était non-

fumeur, de 3.17 si leur mari était ex-fumeur ou fumait moins de 20 cigarettes par jour et de 4.57 si leur mari fumait plus de 20 cigarettes par jour) [53]. Dans l'étude grecque de Trichopoulos, 51 femmes non-fumeuses et 163 témoins ont été inclus, le risque relatif était de 2.4 si le tabagisme de leur mari était inférieur à un paquet par jour et de 3.4 si le tabagisme était supérieur à 1 paquet par jour [54].

En 1986, 2 autres études, celles du National Research Council et celle du Surgeon General, ont rapporté un risque augmenté de 30 % de cancer bronchique chez ces femmes non-fumeuses exposées au tabagisme passif [55].

Boffetta, dans une méta-analyse sur le rôle du tabagisme passif comme facteur de risque du cancer bronchique, a montré qu'il y avait un risque relatif de 1.25 [IC : 1.15-1.37] pour les expositions domestiques au tabagisme passif et de 1.17 [IC : 1.04-1.32] pour les expositions professionnelles au tabagisme passif. Dans cette étude européenne, 2 % des cancers masculins et 29 % des cancers féminins étaient retrouvés chez les non-fumeurs [56].

Une autre méta-analyse regroupant 37 études sur le tabagisme passif domestique, soit 4 626 cas de cancer bronchique, a montré un excès de risque de 1.24 [IC : 1.13-1.36] soit 24 % ($p < 0.001$) [57]. Le risque relatif ne diffère pas de manière significative entre les sexes et l'origine géographique, mais la plupart des cas de cancers bronchiques liés à l'exposition au tabagisme passif (91 %) surviennent chez des femmes. Il existe une relation dose-effet avec un risque augmenté de 23 % pour chaque augmentation de 10 cigarettes fumées par jour par leur mari. Le risque est augmenté avec la durée de l'exposition au tabagisme passif avec une augmentation de 11 % par 10 années d'exposition supplémentaire [57].

Une autre méta-analyse de 37 études retrouve un Odds Ratio à 1.19 [IC : 1.08-1.31] soit 19 % à 24 % de risque augmenté de cancer bronchique ($p = 0.0004$) [58].

Pour Toh, chez les patients atteints d'un cancer bronchique, l'exposition au tabagisme passif est retrouvée chez 20 % des femmes et 30 % des hommes pour l'exposition domestique et 12 % à 19 % pour l'exposition professionnelle [59].

Dans une étude cas-témoins ayant inclus 71 femmes non-fumeuses atteintes d'un cancer bronchique et 761 femmes témoins non-fumeuses, le risque de cancer bronchique lié au tabagisme passif domestique, dans l'enfance et professionnel, chez des femmes non-fumeuses est respectivement de 1.21 [IC : 0.5-2.8], 1.63 [IC : 0.8-3.5] et 1.27 [IC : 0.4-4.0] [60].

Dans la méta-analyse de Whitrow comportant 14 études, 8 retrouvent une association entre tabagisme passif et cancer bronchique, avec des risques relatifs entre 1.14 et 5.2 [39].

D'autres études retrouvent un risque de cancer bronchique de 29 % à 37.2 % pour une exposition au tabagisme passif domestique [61, 62, 63, 64, 65]. Taylor a mis en évidence un risque relatif de cancer bronchique de 1.29 [IC : 1.17-1.43] [61]. Dans l'étude de Kreuzer, un Odds Ratio d'avoir un cancer bronchique de 1.39 [IC : 0.96-2.01] est retrouvé pour une exposition au tabagisme passif domestique et professionnel combinée [62]. Une autre étude retrouve un HR de 1.76 [IC : 0.96-3.23] pour une exposition au tabagisme passif [63]. Pour Fontham, il existe un risque de cancer bronchique augmenté de 30 % (OR=1.29, $p<0.05$) chez les non-fumeurs exposés au tabagisme passif [64]. Enfin, un Odds Ratio de cancer bronchique de 2.2 [IC : 1.4-3.7] est retrouvé dans l'étude de Lee [65].

Cependant, une étude ne montre aucun risque augmenté de mortalité par cancer bronchique secondaire au tabagisme passif. Il s'agit d'une étude néozélandaise réalisée entre 1981 et 1996. Le risque relatif après ajustement sur l'âge, la race, le statut marital et le niveau socio-économique montre un excès de mortalité pour les non-fumeurs, pour les maladies cardiovasculaires mais aucun excès de risque pour le cancer bronchique n'est constaté [66].

Enfin, il semble exister des marqueurs d'exposition au tabac. Lodovici, dans sa revue de la littérature, montre que les adduits à l'ADN peuvent être des marqueurs de l'exposition au tabac. En effet, les niveaux sont plus hauts chez les fumeurs et il y a une association avec le cancer bronchique, mais ceci n'est pas retrouvé chez les non-fumeurs [67].

Phillips dans sa revue de la littérature montre qu'un nombre important d'études sur les niveaux et les caractéristiques des adduits à l'ADN dans les poumons des fumeurs et non-fumeurs ont été menées. Pour certaines de ces études, il existe une relation linéaire entre les niveaux d'adduits et le tabagisme et ces niveaux sont plus élevés chez les fumeurs par rapport aux non-fumeurs [68].

Certains auteurs ont étudié la valeur pronostique d'une exposition au tabagisme passif. Celle-ci serait associée à une moins bonne survie. Les effets néfastes du tabagisme passif seraient plus importants chez les patients jeunes, porteurs d'adénocarcinomes et pour les stades IA [69].

Enfin, il existe un risque de biais de classification des non fumeurs mais qui reste faible, d'environ 5 % (Tableau 4) [70, 71].

Study	Smoking Status of Misclassified Current Smokers	Self-Reported Smoking Status, No.			Cotinine Level Ranges, ng/mL, for Misclassified Current Smokers ^b
		Never	Former	Current	
US non-Hispanic White females English et al. ¹⁰	Occasional	6	8	134	14–41
	Regular	5	3	695	>41
	Total subjects	1136	308	829	
Wagenknecht et al. ¹¹	Occasional	4	9	71	18–53
	Regular	1	4	282	>53
	Total subjects	668	250	353	
Totals, US non-Hispanic White females	Occasional	10	17	205	
	Regular	6	7	977	
	Total subjects	1804	558	1182	
US minority females English et al. ¹⁰ (Black)	Occasional	10	0	53	15–44
	Regular	8	2	321	>44
	Total subjects	641	55	374	
Perez-Stable et al. ¹² (Mexican American)	Occasional	2	1	7	14–43
	Regular	0	0	20	>43
	Total subjects	77	20	27	
Wagenknecht et al. ¹¹ (Black)	Occasional	8	6	68	25–75
	Regular	11	10	386	>75
	Total subjects	869	124	454	
Totals, US minority females	Occasional	20	7	128	
	Regular	19	12	721	
	Total subjects	1587	199	855	
US non-Hispanic White males Wagenknecht et al. ¹¹	Occasional	3	5	55	21–63
	Regular	6	8	251	>63
	Total subjects	654	178	306	
US minority males Perez-Stable et al. ¹² (Mexican American)	Occasional	1	3	17	16–48
	Regular	2	3	49	>48
	Total subjects	47	45	66	
Wagenknecht et al. ¹¹ (Black)	Occasional	8	7	45	24–73
	Regular	14	6	370	>73
	Total subjects	599	103	415	
Totals, US minority males	Occasional	9	10	62	
	Regular	16	9	419	
	Total subjects	646	148	481	

^aThe numbers of self-reported never, former, and current smokers are from personal communications from Drs English, Perez-Stable, and Wagenknecht. The numbers of self-reported current occasional smokers include all subjects who report themselves as current smokers but whose cotinine level is <30% of the mean cotinine level for that category as shown in Table 1. This is consistent with the practice in the EPA report.^a

^bThe cotinine level ranges for misclassified current smokers are also derived from the mean levels for self-reported current smokers shown in Table 1, 10% to 30% for misclassified occasional smokers and >30% for misclassified regular smokers. The "smoking status" of the misclassified smokers is based on their cotinine level.

Tableau 4 : Etudes sur le biais de classification des non-fumeurs [71]

2.3 Expositions professionnelles

Un autre facteur de risque du cancer bronchique est l'exposition à des cancérigènes d'origine professionnelle. Parmi les cancers associés aux expositions professionnelles à certains cancérigènes, le cancer bronchique est le plus fréquent [72]. Les causes professionnelles de cancer bronchique représentent 9 à 15 % des cas. Dans la revue de la littérature de de Matteis, les

étiologies professionnelles peuvent représenter de 0 à 40 % selon les régions et le type d'industrie [73].

Les principales expositions professionnelles regroupent les expositions à l'amiante, l'arsenic, le chrome, le nickel, le diesel et la silice. En France, la fraction des cancers bronchiques attribuables aux expositions professionnelles est de 13 % à 29 % pour les hommes et inférieure à 5 % chez les femmes. La fraction des cancers bronchiques attribuables aux expositions professionnelles varie également en fonction du type d'exposition. Pour l'exposition à l'amiante, elle est de 4.2 % chez les hommes et 2.9 % chez les femmes. Pour l'exposition aux HAP, elle est de 3 % chez les hommes et 0.3 % chez les femmes. Pour l'exposition au chrome, on retrouve une fraction des cancers bronchiques attribuables de 2.4 % chez les hommes et 0.6 % chez les femmes. Pour l'exposition au nickel, la fraction des cancers bronchiques attribuables est de 0.5 % chez les hommes et 0.6 % chez les femmes. Enfin, pour l'exposition à la silice, elle est de 0.5 % chez les hommes et 0.007 % chez les femmes [74].

2.3.1 L'amiante

Elle est un des principaux cancérigènes environnementaux et connu comme telle depuis les années 1950 [75]. L'amiante est extraite dans beaucoup de pays à travers le monde comme la Chine, le Canada, la Russie, le Brésil, l'Afrique du Sud, les Etats-Unis et la Turquie (Tableau 5). En France, l'utilisation de l'amiante est interdite depuis 1997.

Doll en 1955 a observé que les ouvriers de l'industrie textile avaient un risque 10 fois plus important de cancer bronchique que les non-exposés, ceci en raison d'une exposition à l'amiante [76]. En 1964, le Geographical Committee de l'Union Internationale contre le Cancer a montré l'association entre l'exposition à l'amiante et le cancer bronchique. En 1965, Doll et Hill ont rapporté les mêmes résultats. En 1971, Doll a examiné la relation entre l'association tabac-amiante et le cancer bronchique. En 1985, Berry a démontré qu'il existait des risques relatifs en fonction de l'exposition à l'amiante et du tabagisme [77]. En 1994, Boffetta et Liddell ont confirmé les découvertes de Selikoff et Hammond datant des années 1970 sur l'effet multiplicatif de l'exposition au tabac et à l'amiante [78, 79, 80, 81]. Les études de Boffetta et Becklake ont montré le rôle cancérigène de l'asbestose [79, 82]. En 1997, Saracci et d'autres ont trouvé des modèles d'interaction entre le cancer bronchique et l'exposition à l'amiante [83].

Il existe un risque multiplicatif et synergique avec l'association tabac et amiante [81, 84]. Lee, dans son étude a identifié un effet multiplicatif entre le tabac et l'amiante. En effet, le risque de cancer bronchique lié au tabac est multiplié par 10, celui de l'amiante par 3 à 4 et il y a un effet

synergique avec un risque multiplié par 30 à 50 en cas d'exposition associée au tabac et à l'amiante [85].

Les localisations tumorales bronchiques sont fonction des facteurs de risque comme le tabagisme et les expositions professionnelles. Les lésions associées à la consommation de tabac sont plus souvent localisées au niveau des lobes supérieurs du fait de la pénétration des particules de la fumée du tabac au niveau de l'arbre respiratoire. Les lésions associées à l'asbestose sont plus souvent localisées au niveau des lobes inférieurs car les fibres d'amiante sont très fines et pénètrent plus loin dans l'arbre respiratoire. Mais ceci reste controversé [85].

De même, des études ont montré un possible lien entre type histologique et exposition à l'amiante. Le risque d'adénocarcinome serait plus important avec l'exposition à l'amiante [85, 86]. Karjalaiene, dans son étude ayant inclus 113 hommes opérés d'un cancer bronchique et 297 autopsies, a observé une association entre adénocarcinome, amiante et lobes inférieurs [87].

L'accumulation des fibres dépend de l'exposition, du dépôt, de la clearance et de la rétention, de l'intensité, de la durée et du profil de l'exposition. Les corps asbestosiques sont présents dans les crachats et le lavage bronchiolo-alvéolaire (LBA) et ceci signifie de hauts niveaux d'exposition et le plus souvent après une exposition récente [82]. Cependant, certains auteurs retrouvent également des niveaux élevés pour des expositions anciennes à l'amiante [88].

Le risque cancérigène serait différent selon le type de fibres asbestosiques. Une méta-analyse de 32 cohortes de patients exposés (études de Lash, de Hodgson et Darnton) [89, 90] a montré qu'il existait un plus fort risque pour l'amphibole, le crocidolite et l'amosite, un risque plus bas pour le chrysotile et intermédiaire pour les mélanges amphibole et chrysotile.

Au niveau clinique, l'exposition à l'amiante a pour conséquence l'apparition de lésions pulmonaires bénignes mais également malignes.

L'amiante entraîne l'apparition d'atteintes bénignes comme [82, 91] : plaques pleurales, épanchements pleuraux, atélectasies rondes et asbestose.

Les plaques pleurales sont considérées comme des marqueurs d'exposition à l'amiante. Elles sont de plus en plus fréquemment découvertes car la surveillance des travailleurs exposés à l'amiante est de plus en plus fréquente.

Les épanchements pleuraux sont le plus souvent des exsudats. Ils sont asymptomatiques, mais des signes comme les douleurs thoraciques peuvent exister.

Les atélectasies rondes peuvent être multiples et ressemblent à des masses. Des épaississements pleuraux diffus, des images en pied de comeille, des bandes parenchymateuses et des atélectasies par enrroulement peuvent aussi être mise en évidence [92].

L'asbestose est une fibrose, qui apparaît après un temps de latence d'environ 20 ans.

Des affections malignes peuvent aussi apparaître après une exposition à l'amiante [82, 91, 93].

Le mésothéliome est une atteinte cancéreuse de la plèvre. Il peut être de type épithélial, mixte ou sarcomateux, avec une médiane de survie respective de 18, 11 et 8 mois.

Le cancer bronchique peut être de tous les types histologiques (carcinome épidermoïde, adénocarcinome, carcinome à petites cellules). Certains auteurs retrouvent une association plus forte avec certains types histologiques comme l'adénocarcinome, mais ceci n'est pas confirmé [87]. D'autres cancers (larynx, œsophage, ovaires, rein et lymphomes) peuvent être liés à l'exposition à l'amiante [94].

Mineral: group and form	Location of major deposits, commercial and/or other	Main commercial uses and/or other sources of human exposure
Asbestos minerals		
Serpentine Chrysotile ¹ (white asbestos)	Canada (Québec, * British Columbia, Yukon, Newfoundland) China (Szechuan Province) Russia Brazil Mediterranean countries (Cyprus, Corsica, Greece, Italy) Southern Africa (South Africa, Swaziland, Zimbabwe)	Brake lining, ship building/repair, polishing precious stones, stone and whetstone cutting, foundry operations (mainly insulation), asbestos cement products (pipes, gutters, tiles, roofing), insulation, fireproofing, reinforced plastics (fan blades, electric switching gear), textiles, friction materials; paper and spray-on products
Amphiboles		
Crocidolite (blue asbestos)	South Africa (North West Cape) ² Western Australia (Wittenoom ³)	Used in combination, mostly in cement products, also in some products listed below
Amosite (brown asbestos)	South Africa (Northern Province—former Transvaal) ⁴	Filler in rubber and plastics
Anthophyllite	Finland ⁵	May be removed in processing; has rural domestic use (e.g., stucco)
Tremolite	Contaminates ore in some asbestos, talc, iron and vermiculite mines; also in some agricultural soils	No commercial use
Cummington-Grunerite	Contaminates ore in some iron mines (often not fibrous)	
Non-asbestos mineral silicates		
Clay minerals (usually fine-grained, powder-like) such as kaolin and bentonite	40 countries including China, Czechoslovakia, Germany, Egypt, Japan, US (Georgia, North Carolina), UK (Cornwall)	Functional filler in paper, plastics, bricks, cement, etc; fire days, refractories, ceramics, lubricants
Micas (usually flaky) Vermiculite (expands when heated)	Australia, Kenya, South Africa, USA (Montana, Virginia)	Absorbents (horticulture); plasters; boards; insulation; fire resistance
Zeolite (fibrous) (e.g., erionite ⁶)	Turkey (Anatolia, Cappadocia regions); non-commercial deposits	Houses constructed in erionite rock: soil containing fibres mixed with tremolite; sepiolite used in stucco and plaster
Man-made mineral fibres		
Glass wool and filament	Produced in factories around the world	Many uses previously reserved for asbestos
Rock and slag wool	As above	Used in insulation in buildings and in car and naval construction
Ceramic fibre	As above	Used in reinforced cloth, brakes, etc; high-performance ceramic fibres used in jet engines, spacecraft

Note: As of 2005, 23 countries have prohibited the use of asbestos or severely restricted its use, but in most countries exceptions are allowed for some uses. A prohibition decree was adopted by the European Union in 2005.

* Adopted from table 61.3 in Cowie et al.,⁷ and reproduced with permission from Elsevier Saunders. This list is not exhaustive; reader should consult other sources for further information.^{8,9}

¹ Accounts for over 50% of the world's production.

² Currently the Jeffrey mine in Québec, Canada, supports its operations intermittently, depending on demand.

³ Mining no longer in operation.

⁴ In one of three epidemics of mesothelioma in Turkish villages, erionite was implicated; in the other two, tremolite or chrysotile were implicated.

Tableau 5 : Extraction et différentes utilisations des fibres d'amiante [82]

2.3.2 Autres expositions professionnelles

Le radon est une cause de cancer bronchique par exposition professionnelle chez les mineurs [95]. Un effet synergique a été découvert entre le radon et le tabac [96].

Les expositions à l'arsenic, au chrome, au nickel, au diesel et à la silice sont aussi liées à un risque de cancer bronchique [3].

2.4 Expositions environnementales

2.4.1 L'amiante

Le risque lié à l'amiante n'est pas uniquement professionnel. Il existe également un risque de mésothéliome suite à des expositions environnementales à l'amiante. Dans l'étude de Bourdes, ce risque relatif est estimé à 8.1 [IC : 5.3-12.0] [97].

2.4.2 Le radon

Le radon est un cancérigène reconnu dans différents pays. Il s'agit d'un gaz radioactif et reste la source principale d'exposition à la radioactivité dans le monde.

Darby et *al.* ont rapporté un risque significatif de cancer bronchique après exposition « domestique » au radon, à partir d'une cohorte de 13 études européennes [98].

D'autres études ont été menées aux Etats-Unis, en Angleterre et au Canada, mais également en France (pour un taux de radon inférieur à 200 Bq/m³) [99]. Ainsi, le radon serait responsable d'environ 5 % à 12 % des décès par cancer bronchique [100]. L'excès de risque est de 8 % à 10 % pour 100 Bq/m³.

2.4.3 La pollution atmosphérique et environnementale

Elle peut être aussi responsable d'une petite proportion des cancers bronchiques (1 % à 2 %), en particulier par la combustion des HAP [72].

Boffetta a montré qu'il existait un risque de cancer bronchique lié à l'inhalation de particules fines de moins de 2.5 micromètres [100].

De même, l'inhalation de vapeurs d'huiles de cuisine est un facteur de risque de cancer pulmonaire, selon certaines études chinoises [100]. La cuisson de ces huiles de cuisine émet des HAP et donc il y a induction de lésions de l'ADN et possibilité de carcinogénèse bronchique. Ce phénomène est plus souvent mis en évidence dans les pays asiatiques car il s'agit du mode de cuisson traditionnelle des aliments.

Enfin, les produits de chauffage fossiles peuvent avoir un rôle cancérigène et ceci a surtout été étudié dans les pays asiatiques qui sont de gros consommateurs de ce type de chauffage.

L'exposition aux fumées de bois peut être aussi un facteur de risque de cancer bronchique comme le montre l'étude de Delgado [101].

2.5 Alimentation

Depuis environ 30 ans, la recherche sur un possible facteur de risque alimentaire dans le cancer bronchique a vu le jour, mais reste un sujet très controversé. La plupart des recherches dans ce domaine sont basées sur le rôle anti-oxydant de certains aliments (fruits, légumes, sélénium, vitamine C, caroténoïdes, thé) qui diminuerait les lésions de l'ADN [102, 103, 104, 105].

Le récent rapport du World Cancer Research Fund montre que les fruits et les dérivés caroténoïdes protégeraient du cancer bronchique. Les données sont moins convaincantes en ce qui concerne les légumes, le bêta-carotène et le sélénium. De même, un régime riche en viande rouge et en graisse et l'apport de rétinol pourraient être des facteurs de risque du cancer bronchique. Enfin, l'arsenic contenu dans l'eau et l'utilisation de bêta-carotène sont des facteurs de risque reconnus [106].

L'étude de Galéone a enrôlé 218 cas de cancer bronchique entre 1987 et 1990 et a montré qu'il y avait un effet protecteur des légumes. Dans cette étude, les fumeurs avec de faibles apports en légumes et en fruits avaient respectivement 6 fois plus de risque et 4 fois plus de risque de cancer bronchique que les non-fumeurs avec de forts apports en ces nutriments [103].

2.6 Activité physique

L'activité physique semble être un facteur protecteur vis-à-vis du cancer bronchique. Une activité physique régulière peut diminuer le risque de cancer bronchique [107].

Dans l'étude de Leitzmann, le risque global de cancer bronchique diminue de manière linéaire avec l'augmentation de l'activité physique, surtout chez les fumeurs et ex-fumeurs, quelque soit le type histologique, mais ceci n'est pas démontré chez les non-fumeurs [108].

Pour Sinner, dans son étude chez des femmes américaines âgées, il existe une association entre l'activité physique et le risque de cancer bronchique. Il y a une diminution de 23 % du risque pour les niveaux élevés d'activité physique, 21 % pour les niveaux intermédiaires et 29 % pour les niveaux très élevés [109]. Dans cette étude, les femmes ayant une activité physique élevée ont un risque diminué de cancer bronchique (HR=0.77 [IC : 0.64-0.94]). Il en est de même pour les femmes fumeuses ayant une activité physique élevée (HR=0.72 [0.55-0.94]) et les femmes ex-

fumeuses ayant une activité physique élevée (HR=0.63 [IC : 0.43-0.92]). Aucun effet de l'activité physique n'est retrouvé chez les femmes non-fumeuses.

2.7 Pathologies respiratoires associées

De nombreuses études montrent une association entre le risque de cancer bronchique et la broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO), probablement secondaire à l'effet du tabagisme au niveau respiratoire [110]. Les femmes atteintes de BPCO ont un risque augmenté de cancer bronchique (Odds Ratio de 1.85 [IC : 1.21-2.81]) [111].

La fibrose pulmonaire serait aussi un facteur de risque mais qui reste très controversé [112].

D'autres auteurs comme Alavanja ont trouvé un risque plus élevé de cancer bronchique associé avec l'asthme (OR=2.7), les pneumonies (OR=1.5), l'emphysème (OR=2.6) et la tuberculose (OR=2.0) [113].

Les antécédents de tuberculose sont associés avec un risque de cancer bronchique. Une étude cas-témoins coréenne a montré que le risque de cancer bronchique chez les hommes et les femmes ayant des antécédents de tuberculose était différent selon le type histologique. Pour le carcinome épidermoïde, ce risque est de 3.21 [IC : 2.12-4.90] chez les hommes et 2.40 [1.30-4.42] chez les femmes. Pour l'adénocarcinome, le risque est de 2.69 [IC : 1.63-4.45] chez les hommes et 4.20 [IC : 2.75-6.39] chez les femmes. Pour le carcinome à petites cellules, le risque est de 1.52 [IC : 0.83-2.78] chez les hommes et 1.37 [0.61-3.06] chez les femmes [114].

2.8 Antécédents familiaux de cancer bronchique

Seuls 20 % des fumeurs auront un cancer bronchique, il y a donc une prédisposition [115].

Il existe un risque augmenté de cancer bronchique chez les individus ayant des antécédents de cancer bronchique familiaux. Récemment, un locus de susceptibilité a été mis en évidence au niveau 6q23-25 [116].

Dans une étude cas-témoins, Gorlova montre qu'il existe un risque augmenté de cancer bronchique chez les parents de patients non-fumeurs atteints de cancer bronchique, en particulier chez les patients de moins de 60 ans [117]. Le risque augmente de 25 % pour tous les cancers et de 44 % pour les patients de moins de 60 ans.

Dans l'étude japonaise de Nitadori, une histoire familiale de cancer bronchique augmente le risque, surtout chez les femmes (HR=2.65 [IC : 1.40-5.01] chez les femmes et HR=1.69 [IC : 1.03-2.78] chez les hommes), surtout chez les non-fumeurs par rapport aux fumeurs (HR=2.48 [1.27-4.84] *versus* 1.73 [IC : 0.99-3.00]) et surtout pour les carcinomes épidermoïdes (HR=2.79 [IC : 1.37-5.68]) [118].

Pour Wu, les risques de cancer bronchique sont plus augmentés chez les femmes de moins de 60 ans qui ont une histoire familiale de cancer bronchique (OR de 11.2 [IC : 2.2-56.9] *versus* 2.8 [IC : 0.7-10.9] pour les plus de 60 ans, p=0.014) [119].

Pour Rachtan, dans une étude cas-témoins ayant inclus 1 058 femmes ayant un cancer bronchique et 2 116 témoins, l'Odds Ratio de cancer bronchique est de 1.61 [IC : 1.25-2.09] pour toute la population de l'étude, l'Odds Ratio est de 2.48 [IC : 1.59-3.88] pour les moins de 55 ans (p=0.0001), de 2.44 [IC : 1.56-3.81] pour le cancer à petites cellules (p=0.0001) et 12.91 [IC : 9.27-17.99] pour les fumeurs (p=0.00000) [120].

L'étude de l'Environment And Genetics in Lung cancer Etiology (EAGLE) a été menée entre 2002 et 2005 en Italie et a inclus 2 101 cas de cancers bronchiques (hommes et femmes de 35 à 79 ans) et 2 120 témoins. Cette étude montrait qu'il y avait une association significative entre le risque de cancer bronchique et une histoire familiale de cancer bronchique. Il en était de même pour une histoire familiale de cancer lié au tabac. L'association avec une histoire familiale d'autres tumeurs n'était pas retrouvée. Ceci était plus marqué pour les patients de moins de 55 ans par rapport aux patients de plus de 55 ans (OR=3.26 [IC : 1.55-6.85] *versus* OR=1.43 [IC : 1.12-1.83]). Il n'y avait pas de différence pour le sexe. Cette étude montrait aussi qu'une histoire familiale de cancer bronchique était associée avec une augmentation des adénocarcinomes (OR=1.68 [IC : 1.28-2.20]) et des carcinomes épidermoïdes (OR=1.79 [IC : 1.25-2.55]), mais pas pour les carcinomes à petites cellules (OR=0.90 [0.51-1.59]). Enfin, les antécédents familiaux de bronchite chronique (OR=1.49 [IC : 1.23-1.80]) et d'emphysème (OR=1.19 [IC : 0.95-1.49]) étaient associés avec le risque de cancer bronchique mais pas les antécédents de pneumonie (OR=0.73 [IC : 0.61-0.87]) [121].

Toutes ces études sur les différents facteurs de risque du cancer bronchique montrent qu'il existe un lien entre tabagisme actif, tabagisme passif, expositions professionnelles et environnements

et risque de cancer bronchique. D'autres facteurs de risque font maintenant l'objet de recherches comme le rôle de l'alimentation, de l'activité physique, des pathologies respiratoires et des antécédents familiaux de cancer bronchique. Tous ces facteurs de risque sont importants et pourraient être exploités à des fins de dépistage ou pour identifier des patients à risque.

3 Carcinogénèse bronchique

3.1 Introduction

La transformation de l'épithélium bronchique normal au stade de tumeur maligne se fait par un processus multi-étapes (Figure 4).

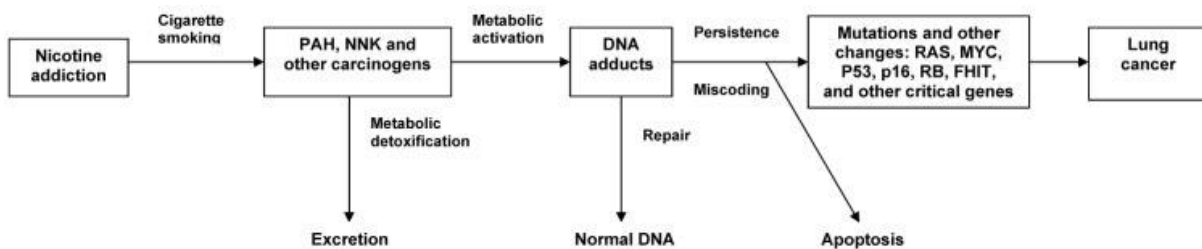
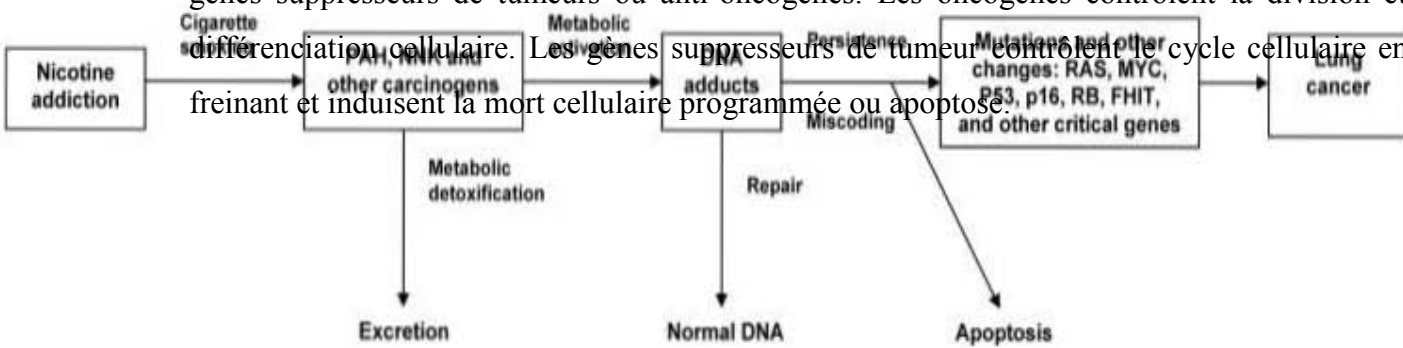


Figure 4 : Schémas montrant le lien entre la nicotine et le cancer bronchique via l'effet des cancérigènes contenus dans le tabac et l'induction de multiples mutations génétiques (Hecht)

Il semble exister des modifications génétiques liées à l'exposition au tabac, réversibles ou non à l'arrêt du tabac [122].

Les différents cancérigènes vont agresser l'épithélium bronchique et entraîner un premier stade de métaplasie puis de dysplasie puis de carcinome in situ. Si la membrane basale est atteinte, il s'agit d'un carcinome invasif qui va se développer localement puis à distance (formation de cellules métastatiques). Les cancérigènes contenus dans le tabac vont entraîner la formation de lésions et de mutations de l'ADN conduisant vers le processus de carcinogénèse bronchique.

Parmi les gènes impliqués dans le processus de cancérisation, on retrouve les oncogènes et les gènes suppresseurs de tumeurs ou anti-oncogènes. Les oncogènes contrôlent la division et la différenciation cellulaire. Les gènes suppresseurs de tumeur contrôlent le cycle cellulaire en le freinant et induisent la mort cellulaire programmée ou apoptose.



La transformation d'une cellule normale en cellule tumorale est un phénomène multi-étapes avec tout d'abord une prolifération cellulaire, puis une abolition de la mort cellulaire programmée (apoptose avec *bcl2* et les mutations de *p53*), une néo-angiogénèse puis un pouvoir d'invasion de la membrane basale et de dissémination à distance.

Parmi tous les types de cancers, les cancers bronchiques ont de multiples anomalies génétiques, plus de 20 par tumeurs [123].

3.2 Anomalies des cytochromes

Le tabac renferme plus de 20 agents cancérigènes qui vont générer des adduits avec l'ADN suite à leur activation par l'intermédiaire du système des cytochromes P450 et de la Glutathion transférase (GSTs). De nombreux polymorphismes des cytochromes P450 et de *GSTM1* ont été identifiés et sont associés avec un risque augmenté de cancer bronchique (Figure 5) [123, 124].

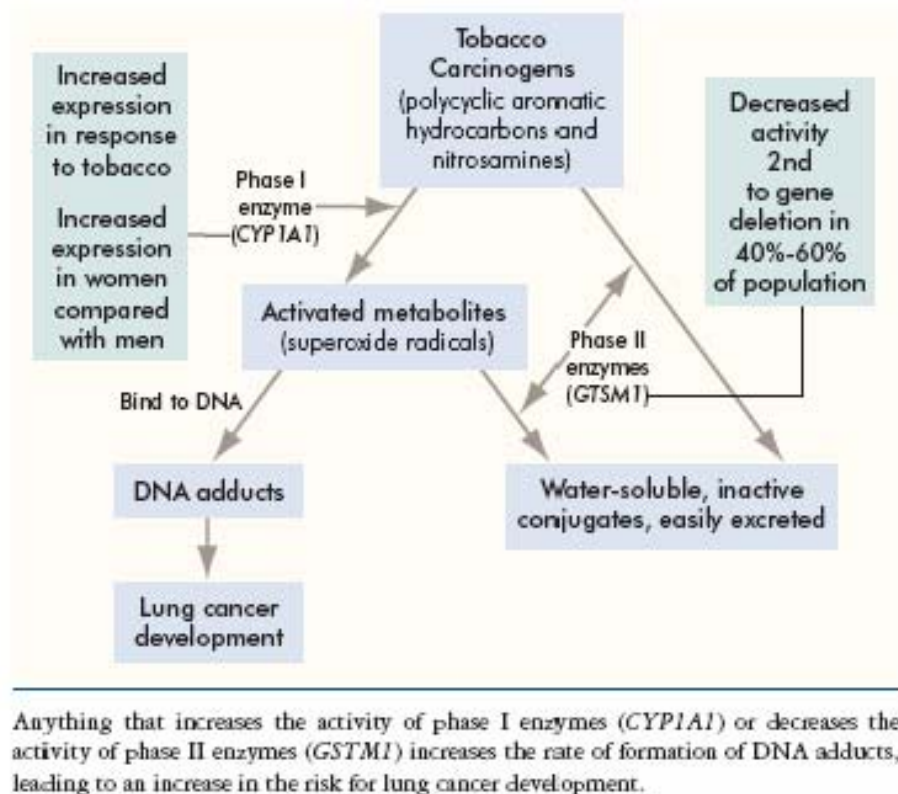


Figure 5 : Schémas de la voie des cytochromes dans le cancer bronchique [125]

3.3 Anomalies des voies de signalisation des facteurs de croissance

L'acquisition des anomalies dans les voies de signalisation des facteurs de croissance est secondaire à une dérégulation de la signalisation intra-cellulaire ou une altération des systèmes impliquant les facteurs de croissance et leurs récepteurs membranaires [126].

3.3.1 Voies du récepteur de l'EGF (Epidermal Growth Factor)

L'EGFR est un récepteur membranaire présent à la surface des cellules bronchiques [127]. La stimulation de ce récepteur entraîne la prolifération des cellules endothéliales et la formation de néovaisseaux [126]. Il existe également des perturbations au niveau des récepteurs membranaires type EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) (Figure 6). Il existe 2 types majeurs de mutations qui regroupent 85 % des mutations, ce sont les délétions au niveau de l'exon 19 et la mutation L858R sur l'exon 21 [123]. Ces mutations apparaissent tôt dans le processus de carcinogénèse. Une autre anomalie de l'EGFR est la surexpression de celui-ci qui est un phénomène plus tardif associé au phénotype de la tumeur ou aux métastases [123].

Les mutations de l'EGFR sont plus fréquentes dans les cancers bronchiques survenant chez les femmes, les non-fumeurs (51 %) et les populations asiatiques et elles diminuent avec l'augmentation de la consommation tabagique.

La présence de ces mutations est associée avec un gain de survie. Les mutations qui donnent une sensibilité au traitement par inhibiteurs de l'EGFR sont associées de manière significative aux tumeurs des non-fumeurs. Le nombre de mutations des exons 19 et 21 de l'EGFR diminue avec l'augmentation du nombre de paquets de cigarettes fumées [128].

Dans l'étude de Mitsudomi, les mutations EGFR sont plus fréquentes chez les femmes, les adénocarcinomes et les non-fumeurs et sont des marqueurs de bon pronostic [129].

Les mutations de l'EGFR et de K-ras sont mutuellement exclusives.

3.3.2 Mutations K-ras

Les mutations de K-ras entraînent la transcription de gènes prolifératifs, de gènes impliqués dans la motilité cellulaire et l'angiogénèse (Figure 6) [126].

Les mutations K-ras sont plus souvent associées avec une histologie de type adénocarcinome, mais sont plus souvent identifiées chez les hommes, fumeurs et sont rares dans les populations asiatiques [123, 130]. Dans le cancer non à petites cellules, les mutations de K-ras sont fréquentes (20 %) et responsables de la prolifération cellulaire.

Les mutations de K-ras sont le plus souvent des transversions (mutations secondaires à l'effet d'un cancérigène) [126]. Ces mutations bloquent Ras et une activation non régulée des cascades

de signalisation en aval des récepteurs membranaires aux récepteurs de croissance s'en suit. Les cellules sont alors indépendantes de l'action des facteurs de croissance présents dans leur environnement. Ces mutations sont tardives dans la carcinogénèse bronchique et relatent d'un caractère invasif des tumeurs [126].

Une étude s'est intéressée à l'existence des mutations K-ras chez des patients exposés à l'amiante. Dans cette étude, les taux de mutations étaient plus élevés dans les adénocarcinomes et chez les fumeurs, mais n'étaient pas significatifs pour l'exposition à l'amiante [131].

3.3.3 Voie de la Phosphatidylinositol 3-kinase (PI3-kinase)

Cette voie agit avec la voie de mTOR et d'AKT. Elle agit sur la prolifération cellulaire et l'angiogénèse. Il existe des mutations et des amplifications du gène codant la PI3-kinase qui entraînent une dérégulation de la prolifération cellulaire [132]. Les mutations sont présentes dans 3 % des carcinomes non à petites cellules et les amplifications sont retrouvées dans 33 % des épidermoïdes et 5.9 % des adénocarcinomes. Toutes ces anomalies sont plus fréquentes chez les caucasiens, dans les adénocarcinomes, chez les fumeurs et sont associées à des mutations de K-ras. L'atteinte de cette voie est encore peu connue et est plus fréquente dans le carcinome épidermoïde [123].

La PI3-kinase active la kinase AKT qui est impliquée dans l'apoptose. Si une mutation apparaît sur la PI3-kinase, ceci induit une résistance à l'apoptose [126].

3.3.4 Kinase m-Tor

Cette voie est activée si Ras est muté [126].

3.3.5 Protéines de fusion ALK (Anaplastic Lymphoma Kinase)

Ces protéines sont retrouvées plus souvent chez les non-fumeurs et jouent un rôle dans l'activation de Ras. Elles pourraient favoriser l'apparition des adénocarcinomes [123].

3.3.6 TTF1 (Thyroid Transcription factor 1)

L'inhibition de TTF1 entraîne l'inhibition de la croissance cellulaire et l'apparition de l'apoptose dans les adénocarcinomes [123].

3.3.7 Mutation de Myc

Les gènes de la famille Myc contrôlent la croissance cellulaire et l'apoptose. Ils sont amplifiés dans 15 à 30 % des cancers à petites cellules [123].

3.3.8 Voie de signalisation d'erbB2 et her-neu

ErbB2 est un récepteur tyrosine kinase de la même famille que le récepteur à l'EGF. Il est surexprimé dans 20 % des carcinomes non à petites cellules et surtout dans les adénocarcinomes. Il entraîne une prolifération cellulaire, un pouvoir invasif et la formation de néovaisseaux [126].

3.3.9 c-kit

La surexpression de c-kit est plus rare [126].

3.3.10 c-met (hepatocyte growth factor receptor)

Il stimule la motilité des cellules et la néoangiogénèse [126].

3.3.11 Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)

Ras peut induire la sécrétion de VEGF et p53 peut réguler négativement cette sécrétion. On comprend alors que les mutations de p53 puissent favoriser la néoangiogénèse [126]. Cette voie s'active très précocement dans la carcinogénèse bronchique [127].

3.4 Anomalies de la voie des gènes suppresseurs de tumeurs

3.4.1 Voie de p53

p53 est le gardien du cycle cellulaire contre la survenue des anomalies génétiques. Il agit sur les lésions de l'ADN, l'activation des oncogènes et l'hypoxie. Il entraîne un arrêt de la cellule en phase G1 et G2, la réparation de l'ADN et l'apoptose. Le gène p53 est le gène le plus muté dans le cancer et ses mutations sont liées au tabagisme [123]. p53 est muté dans plus de 90 % des cancers à petites cellules et plus de 50 % des cancers non à petites cellules. Les femmes ont plus de mutations de la protéine p53 [133]. Les mutations de p53 chez les femmes non-fumeuses sont différentes de celles des fumeuses [130].

3.4.2 Voie de p16, cycline D1 et Rb

L'inactivation de p16 résulte de la perte d'expression de p16 et la surexpression des cyclines D1. Ces anomalies apparaissent dans 40 à 50 % des carcinomes non à petites cellules [123].

Rb agit sur la phase G1 du cycle cellulaire.

3.4.3 Gène de la sérine, thréonine kinase 11

Les mutations de ce gène sont plus fréquentes dans les adénocarcinomes et les populations non asiatiques. Elles sont souvent associées aux mutations de K-ras [123].

3.5 Apoptose

3.5.1 Bax/Bcl-2

Bcl-2 a une action anti-apoptotique et Bax a une action pro-apoptotique. Bcl-2 est surexprimé et Bax est régulé de manière négative dans le carcinome à petites cellules et régulé de manière positive dans le carcinome non à petites cellules [123].

3.5.2 Dérégulation des récepteurs de l'apoptose

Fas active une voie qui aboutit à l'apoptose et E2F1 est impliqué dans le cycle cellulaire [123].

3.5.3 Immortalisation cellulaire et activation des télomérases

Les télomères sont des séquences répétitives de bases à l'extrémité des chromosomes. La réduction de ces télomères limite la prolifération cellulaire et induit l'apoptose. La dérégulation des télomérases induit une immortalisation des cellules tumorales [123]. Environ 80 % des carcinomes non à petites cellules et 100 % des carcinomes à petites cellules ont des niveaux élevés de télomérases.

3.6 Anomalies génétiques

3.6.1 Méthylations de l'ADN

Les méthylations de l'ADN entraînent une perte d'expression des gènes suppresseurs de tumeurs. Dans le cancer bronchique, beaucoup de gènes peuvent subir cette méthylation. Ainsi, leur identification dans les crachats pourrait permettre la détection à des stades localisés [123].

p16 est un gène suppresseur de tumeurs très important et le tabac induit une hyperméthylation de p16. Andujar et *al.*, dans une étude sur 75 patients atteints de carcinome bronchique non à petites cellules ont étudié l'effet du tabagisme et d'une exposition à l'amiante sur p16. Cette étude montre que les patients fumeurs de plus de 40 paquets-années ont des niveaux de méthylations très élevés. Cette étude montre aussi que l'inactivation de p16 chez les patients exposés à l'amiante se fait via des délétions [134].

D'autres études montrent que la méthylation de p16 est associée avec un mauvais pronostic [135].

3.6.2 Mutations mitochondriales

Elles apparaissent dès le stade pré-néoplasique [123].

3.7 Echappement à la veille immunologique

Les cellules tumorales doivent échapper au système immunitaire assuré par les cellules T cytotoxiques ou NK (natural killer). Ce système dépend du système HLA pour qu'il y ait reconnaissance des cellules tumorales. Lors de l'apparition de cellules métastatiques, ce système HLA de classe I est réprimé et les cellules tumorales ne sont pas reconnues et ne sont pas éliminées [127]. Cinq catégories de gènes sont connues comme des gènes spécifiquement exprimés par la tumeur (MAGE), des gènes de différenciation, des gènes mutés ou surexprimés dans les cellules tumorales (p53, Ras), des gènes codés par des virus (HPV) [127].

3.8 Anomalies moléculaires selon le type histologique

Seules les carcinogénèses du carcinome épidermoïde et de l'adénocarcinome ont été étudiées.

3.8.1 Carcinome épidermoïde

Chez les fumeurs, il existe à l'état normal, des délétions sur le chromosome 3 et 9. Les délétions du chromosome 3p sont retrouvées dans 70 à 100 % des cancers bronchiques non à petites cellules et 90 % des carcinomes bronchique à petites cellules [136].

On note également une surexpression des marqueurs de prolifération cellulaire et de p53. Il existe également des atteintes moléculaires tardives au stade invasif comme la perte de Rb [136].

Toutes les voies de la carcinogénèse sont atteintes avec notamment les voies impliquées dans la différenciation et la prolifération cellulaire, dans la régulation du cycle cellulaire (cycline D1 et E), p16, dans l'apoptose (p53, Bax, Bcl-2), dans l'inflammation (COX), dans l'angiogénèse (VEGF) et l'invasion. Des lésions chromosomiques, des mutations et des méthylations sont retrouvées précocement dans le carcinome épidermoïde [136].

3.8.2 Adénocarcinome

Certaines voies sont impliquées comme la prolifération cellulaire (Ki-67), les régulateurs du cycle cellulaire (cycline D1, Rb, p21), K-ras, p53, COX-2, l'inactivation de l'activité des télomérases, les pertes d'hétérozygotie des chromosomes 3, 9 et 17 et erbB-2 [136].

3.9 Gènes de susceptibilité aux différentes chimiothérapies

Il existe des gènes de susceptibilité aux chimiothérapies [126].

ERCC1 est lié à la résistance au Cisplatine [137].

RRM1 est impliqué dans le caractère invasif d'une tumeur et son potentiel métastatique. Il est associé avec la sensibilité à la Gemcitabine [137].

La bêta-tubuline III est impliquée dans la résistance aux Taxanes et à la Vinorelbine [137].

3.10 Conclusions

La biologie du cancer bronchique est complexe mais sa connaissance permet de développer de nouveaux traitements et d'améliorer le pronostic des patients.

Toutes ces anomalies sur les différentes voies de signalisation sont actuellement l'objet d'essai dans le domaine thérapeutique [115, 133, 138]. Depuis une décennie, de nouvelles thérapeutiques sont apparues comme les inhibiteurs de l'EGFR et les agents anti-angiogéniques.

De même, ERCC1, RRM1, p53, Ras et p27 sont étudiés comme facteurs prédictifs de réponse aux traitements [137].

Des marqueurs biologiques comme l'EGFR, Ki-67, p53 sont à l'étude pour pouvoir dépister les lésions pré-néoplasiques et néoplasiques. Merrick a montré que le taux d'EGFR augmentait avec la sévérité de la dysplasie au niveau bronchique [139].

Enfin, les méthylations de l'ADN pourraient être un marqueur utilisé dans le dépistage [137].

La compréhension des voies de la carcinogénèse bronchique permet de trouver de nouveaux traitements, mais aussi d'initier le concept de traitement individuel selon certains marqueurs génétiques.

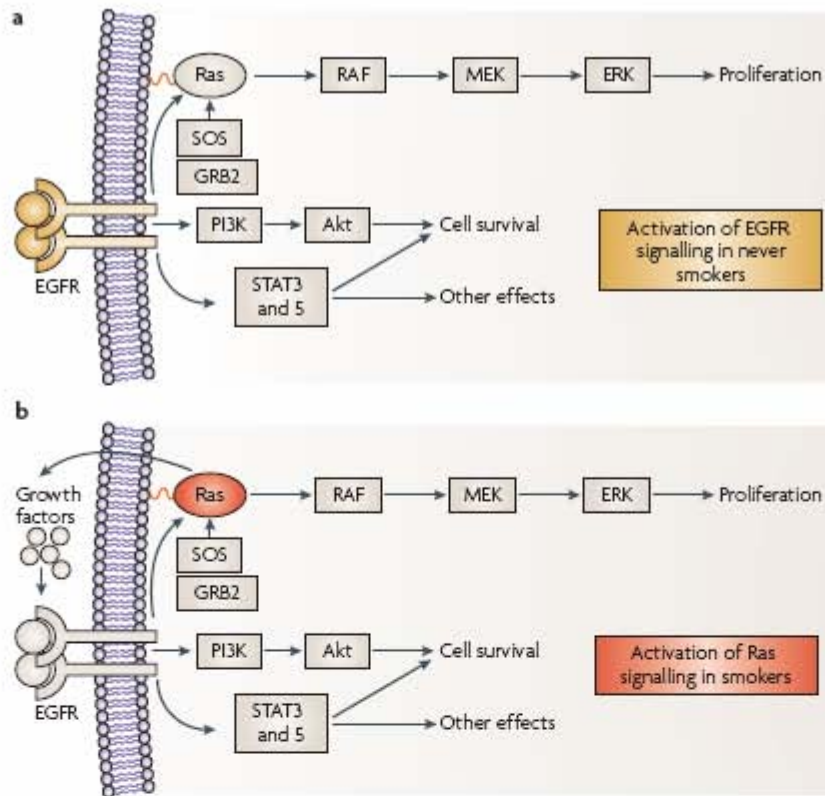


Figure 6 : Schémas des voies de carcinogénèse bronchique [140]

4 Histologie

Dans la classification OMS de 1999, on distingue 2 types histologiques de cancer bronchique : le cancer non à petites cellules et le cancer à petites cellules (voir annexes) [141, 142].

4.1 Les carcinomes bronchiques non à petites cellules

Les cancers non à petites cellules regroupent le carcinome épidermoïde, l'adénocarcinome le carcinome bronchiolo-alvéolaire et le carcinome à grandes cellules.

4.1.1 Le carcinome épidermoïde

Il représente 20 à 30 % des cancers bronchiques en France, tous sexes confondus.

Il est lié au tabagisme. Il est plutôt de localisation proximale et souvent diagnostiqué par biopsie bronchique. Il s'agit d'une tumeur grise blanchâtre, friable avec une prolifération de cellules carcinomateuses ressemblant aux cellules malpighiennes normales avec des ponts intercellulaires de kératine. La nécrose et l'hémorragie sont fréquentes (Figure 7). La chronologie des lésions

pré-néoplasiques et néoplasiques est la suivante : lésions d'hyperplasie puis de métaplasie. Des lésions de dysplasie (légère, modérée à sévère) sont retrouvées au stade suivant. Ces lésions de dysplasie évoluent vers un carcinome in situ puis un carcinome invasif.

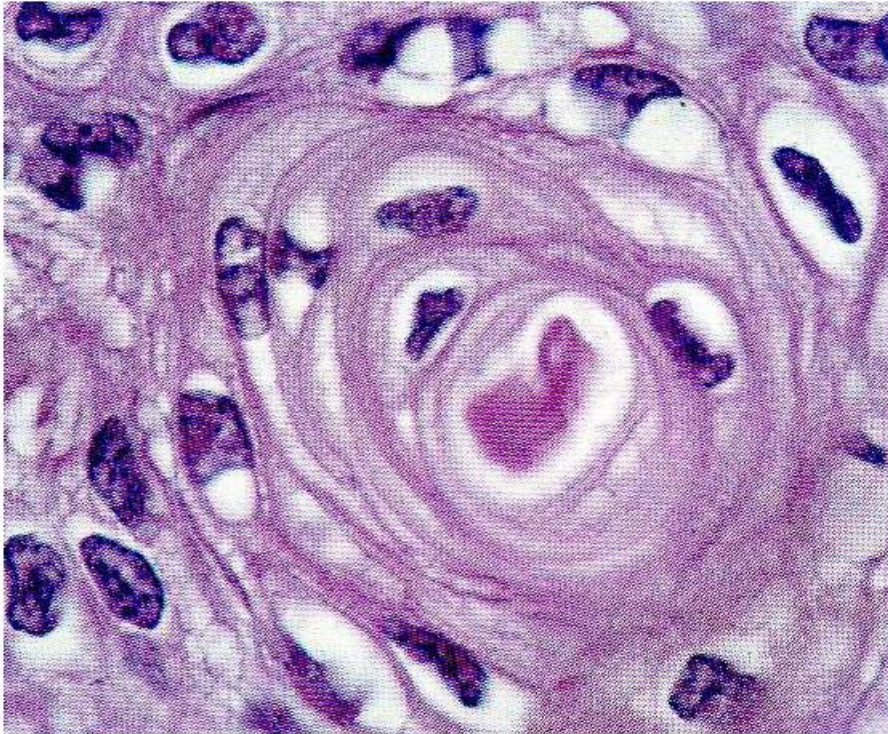


Figure 7 : Coupe histologique d'un carcinome épidermoïde

4.1.2 L'adénocarcinome

Il représente 30 à 40 % des cancers bronchiques en France. Il est de localisation périphérique. La méthode diagnostique la plus utilisée reste la ponction sous scanner. Il s'agit d'une tumeur épithéliale maligne à différenciation glandulaire. La nécrose et l'hémorragie sont fréquentes (Figure 8).

L'adénocarcinome peut-être de type acineux, papillaire ou mixte. La forme mixte représente 80 % des adénocarcinomes pulmonaires.

L'adénocarcinome est en augmentation, surtout aux Etats-Unis et il est le type histologique le plus fréquent dans les 2 sexes (Tableau 6) [143, 144, 145]. Chez les femmes et les non-fumeurs, l'adénocarcinome est le type histologique le plus fréquent.

Plusieurs explications ont été formulées sur cette surreprésentation de l'adénocarcinome, comme l'augmentation de la consommation tabagique chez les femmes, l'augmentation des taux de nicotine et de nitrosamines contenues dans les cigarettes et l'usage accru des cigarettes à filtres,

mais aussi l'effet de l'alimentation, des expositions professionnelles et environnementales et certains facteurs individuels [144, 145].

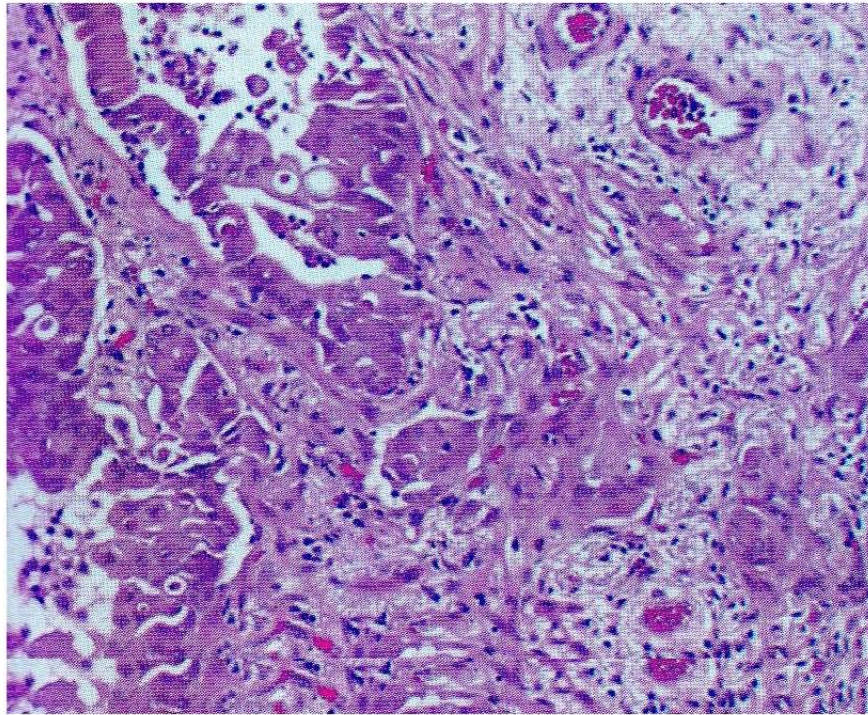


Figure 8 : Coupe histologique d'un adénocarcinome

4.1.3 Le carcinome bronchiolo-alvéolaire

Il est représenté par une prolifération de cellules carcinomateuses le long des alvéoles sans invasion stromale, vasculaire ou pleurale, ni métastase ganglionnaire ou à distance.

4.1.4 Le carcinome à grandes cellules

Il représente 10 à 20 % des cancers bronchiques. Il s'agit d'une tumeur épithéliale indifférenciée dépourvue de composante épidermoïde ou glandulaire. Les cellules sont de grande taille avec de la nécrose.

4.2 Le carcinome à petites cellules

Il représente 20 % des cancers bronchiques en France et est formé de cellules de petite taille, en nappe, de forme ronde ou ovale, à index mitotique élevé. La nécrose est massive (Figure 9).

La proportion du cancer à petites cellules au sein des cancers bronchiques a diminué de 17.6 % à 12.95 % entre 1986 et 2002. Cependant, cette proportion tend à augmenter chez les femmes pendant la même période (28 % en 1973 et 50 % en 2002) [146].

Le cancer à petites cellules est le second type histologique voire le premier chez la fumeuse [147].

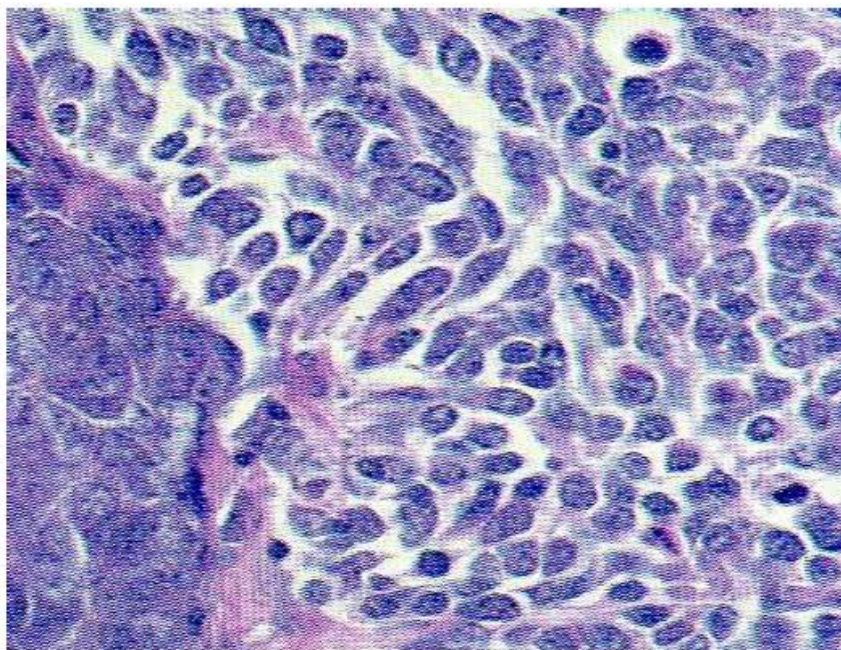


Figure 9 : Coupe histologique d'un carcinome à petites cellules

4.3 Autres tumeurs

4.3.1 Les tumeurs carcinoïdes

Elles représentent 1 à 2 % des tumeurs bronchiques. Il s'agit d'une prolifération de cellules groupées en cordons. Il y a des formes typique et atypique.

4.3.2 Lésions pré-invasives

Les métaplasies et les dysplasies légères sont des lésions de bas grade.

Les dysplasies modérée, sévère et les carcinomes in situ sont des lésions de haut grade.

Les dysplasies sont constituées de nombreuses atypies cellulaires. Selon l'importance de ces atypies, la dysplasie est légère, modérée ou sévère.

Le carcinome in situ est caractérisé par des atypies cellulaires et des mitoses concernant toute l'épaisseur de l'épithélium.

L'hyperplasie atypique alvéolaire est le précurseur des adénocarcinomes et des carcinomes bronchiolo-alvéolaires. Elle se caractérise par une prolifération de cellules épithéliales atypiques, avec des mitoses rares.

L'hyperplasie neuroendocrine diffuse idiopathique est la lésion pré-invasive des carcinoïdes typique et atypique et est le siège d'une prolifération de cellules neuroendocrines [142].

	Small Cell (%)	Squamous (%)	Adenocarcinoma (%)	Other/Unspecified (%)	Microscopically Verified (%)
Males					
Australia	14.2	27.2	29.1	27.9	82.6
Canada	15.0	30.0	31.3	22.5	78.7
France	15.7	40.8	26.0	16.2	95.6
Japan	14.2	32.5	40.8	7.3	74.8
Korea	17.1	45.7	26.2	9.4	74.7
Sweden	15.5	29.2	30.4	22.6	97.7
UK (excluding Wales)	17.3	39.6	18.0	23.6	66.6
USA	15.2	26.9	31.0	25.7	88.1
Females					
Australia	16.7	16.8	37.2	28.0	73.8
Canada	17.1	17.9	41.1	22.8	78.4
France	16.3	19.6	44.3	18.2	94.6
Japan	9.0	11.4	68.5	4.9	70.1
Korea	11.8	16.5	58.7	10.6	62.0
Sweden	17.5	17.1	39.7	23.1	97.1
UK (excluding Wales)	22.4	28.1	23.5	24.4	62.6
USA	18.4	17.9	37.6	24.8	87.0

Data source: Cancer Incidence in Five Continents, Vol IX (IARC)³⁶

Tableau 6 : Répartition des différents types histologiques dans le monde selon le sexe entre 1982 et 2002 [11]

5 Diagnostic

Le diagnostic de cancer bronchique consiste à définir le type histologique et le stade TNM. Ces éléments sont importants dans la prise en charge thérapeutique et la survie des cancers bronchiques.

De plus, depuis quelques années, de nombreux progrès ont été réalisés dans ce domaine avec l'introduction de l'échoendoscopie et du PETscan.

Environ 80 % des patients sont l'objet d'un diagnostic à un stade avancé et donc de nombreux symptômes peuvent être en relation avec le cancer au moment du diagnostic [148, 149].

5.1 Symptômes

5.1.1 Signes cliniques

Les premiers signes en rapport avec le cancer bronchique sont respiratoires ou d'ordre général.

Les principaux signes sont la toux, la dyspnée, les douleurs thoraciques et les hémoptysies [150, 151]. La toux est présente dans 45 à 75 % des cas de cancer bronchique et est secondaire à l'obstruction bronchique, à l'existence d'une pneumonie ou d'une pleurésie [152]. La dyspnée est présente chez un tiers à la moitié des patients, secondaire à une obstruction, une pleurésie, une lymphangite, une péricardite ou une embolie pulmonaire [152]. Les hémoptysies représentent 19 à 29 % des cas [152]. Les douleurs thoraciques apparaissent dans 25 à 50 % des cas, par atteinte pariétale ou pleurale [152].

Les signes généraux comme l'anorexie, la perte de poids et la fatigue sont aussi très fréquents [153].

Parfois les patients sont asymptomatiques. Ainsi, dans 2 études, l'une suédoise et l'autre italienne, 7 % à 13 % des patients étaient asymptomatiques [150, 154].

Les signes d'atteinte loco-régionale sont nombreux comme l'atteinte du nerf récurrent, du nerf phrénique, le syndrome de Pancoast, le syndrome de Claude Bernard Horner, les atteintes de la plèvre et de la paroi thoracique, les épanchements pleuraux, les atteintes de l'œsophage, de la veine cave supérieure et du péricarde.

L'atteinte métastatique est surtout localisée aux os (25 %), au foie, à la peau, au cerveau, aux méninges, aux adénopathies. Dans le carcinome non à petites cellules, 40 % à 50 % des cas ont des métastases au moment du diagnostic [152].

D'autres signes peuvent révéler un cancer bronchique comme les syndromes paranéoplasiques, présents dans environ 10 % des cas [155, 156].

L'intérêt d'analyser la symptomatologie repose sur un lien entre symptômes et survie. En effet, les patients asymptomatiques ont une meilleure survie à 5 ans que les patients symptomatiques (18 % *versus* 12 %) [148].

Il existe souvent un délai diagnostique. Celui-ci est plus important s'il existe une toux ou des signes non spécifiques d'altération de l'état général [150]. Selon Koyi, le délai entre la survenue des signes et le diagnostic est de 33 jours mais dans 10 % des cas, il est supérieur à 60 jours, car les signes sont très communs [157].

5.1.2 Les signes radiologiques

Ils sont variables. Les localisations au poumon droit et au niveau des lobes supérieurs sont plus fréquentes [148].

Environ 40 % des cancers bronchiques ont une forme centrale évoluant vers une atélectasie ou une obstruction des voies aériennes.

Les formes périphériques sont des nodules, des masses ou des opacités [158].

5.2 Diagnostic

Le diagnostic de cancer bronchique peut se faire par différentes méthodes comme la fibroscopie bronchique, l'analyse des expectorations, les biopsies trans-thoraciques, le scanner thoracique, abdominal et cérébral, le PETscan [159].

Ces techniques ont des sensibilité et spécificité différentes et donc des indications différentes.

L'analyse cytologique des expectorations a une sensibilité de 66 % et une spécificité de 99 %, mais la sensibilité varie selon le site endoscopique de la tumeur. Cette technique est intéressante pour les tumeurs centrales ou en cas d'hémoptysies ou pour un patient fragile et/ou à risque.

La sensibilité de la fibroscopie bronchique est de 88 %. L'endoscopie peut avoir un intérêt pour déterminer macroscopiquement le type cellulaire et l'extension endo-bronchique [160].

Les biopsies trans-thoraciques pour les lésions périphériques ont une sensibilité de 90 % et augmentent le taux de diagnostic [161, 162].

Le PET a une sensibilité de 97 % et une spécificité de 78 % pour détecter une néoplasie bronchique. Le PETscan permet d'affiner la stadification mais également d'apprécier la réponse aux traitements et de mieux prédire le pronostic [163].

L'échoendoscopie permet un meilleur staging et donc une meilleure prise en charge. De nombreuses études ont montré que l'échoendoscopie était une technique sûre, rentable et avec peu de complications [164].

La médiastinoscopie et la thoracoscopie sont aussi des techniques de diagnostic [165].

6 Classifications TNM

La classification TNM et le staging sont très importants dans le cancer non à petites cellules car ils guident l'attitude thérapeutique qui est très différente selon le stade. Cette classification a aussi un rôle pronostique. La classification actuelle est celle de Moutain datant de 1997 [166].

Une nouvelle classification TNM est en cours de préparation et repose sur le travail de l'International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) [167]. Cette nouvelle classification va changer la vision thérapeutique des cancers bronchiques. Elle est effective depuis Août 2009 (voir annexes).

7 Pronostic

Depuis de nombreuses années des facteurs pronostiques cliniques et biologiques ont été identifiés.

Les facteurs de mauvais pronostic sont le stade TNM avancé (IV), le performance status OMS ou indice de Karnofsky ≥ 2 , la perte de poids $\geq 10\%$ et certains facteurs biologiques. Un taux sanguin bas d'hémoglobine, d'albumine, de protéines et un taux élevé de plaquettes, de LDH et de calcium sont de mauvais pronostic [168, 169].

Albain dans son étude réalisée entre 1974 et 1988 sur 2 531 patients, retrouve comme facteurs de bon pronostic : le performance status (PS) (voir annexes), le sexe féminin, l'âge supérieur à 70 ans, l'hémoglobine supérieure à 11 g/dl, le calcium et les LDH normaux [170].

Une autre étude incluant 366 patients atteints d'un carcinome non à petites cellules de stade III, met en évidence que l'âge, la perte de poids avant traitement et le performance status sont des facteurs pronostiques pour les carcinomes non à petites cellules [171].

Certains marqueurs génétiques ont également une valeur pronostique, comme le type cellulaire, la différenciation cellulaire, l'invasion vasculaire et le génotype ERCC1 [172].

Ainsi, les facteurs pronostiques les plus importants sont : le stade TNM, le performance status, la perte de poids, l'âge, le sexe, le type cellulaire, la différenciation cellulaire, l'invasion vasculaire et le génotype ERCC1 [172]. Le sexe comme facteur pronostique reste controversé.

Un autre facteur pronostic est actuellement en cours d'analyse, c'est le statut tabagique qui reste également un sujet très controversé.

8 Traitement

Le traitement du cancer bronchique est différent selon l'histologie et le stade TNM.

8.1 Carcinomes bronchiques non à petites cellules

8.1.1 Stades I et II

Les cancers non à petites cellules de stade I et II requièrent la chirurgie. Les stades I et II inopérables peuvent être traités par radiothérapie seule [173].

Une radiothérapie pariétale est recommandée pour les pT3 [174].

8.1.2 Stade IIIA

Les stades IIIA nécessitent une chimiothérapie néo-adjuvante et/ou adjuvante et une chirurgie. S'il existe un stade pN2, une radiothérapie médiastinale est indispensable [174].

8.1.3 Stade IIIB

Les stades IIIB sont traités par radiothérapie thoracique et chimiothérapie concomitante [173, 175].

Un tiers des patients sont à ce stade au moment du diagnostic. Les principales toxicités sont la neutropénie fébrile, la toxicité pulmonaire et le risque d'oesophagite [176].

8.1.4 Stade IV

Les stades IV sont traités par chimiothérapie et radiothérapie sur certains sites métastatiques [173, 174, 176, 177, 178, 179].

Les stades IV et les atteintes pleurales bénéficient de chimiothérapie à base de sels de platine associés aux Taxanes, Gemcitabine, Vinorelbine, Pemetrexed. De nouvelles thérapeutiques ciblées comme les inhibiteurs de l'EGFR ou les anticorps anti-VEGF ont fait la preuve de leur efficacité [7, 180].

Les patients âgés peuvent bénéficier de Vinorelbine, de Gemcitabine ou des thérapeutiques ciblées [181].

8.1.5 Radiothérapie adjuvante

La radiothérapie post-opératoire n'est recommandée que pour les pN2 [173].

8.1.6 Chimiothérapie adjuvante

La chimiothérapie adjuvante est recommandée pour les stades IB de plus de 4 centimètres, II et IIIA [7, 173, 182, 183, 184, 185]. Il existe un effet néfaste de la chimiothérapie pour les stades IA et il faut considérer les IB de plus de 4 centimètres car ceux-ci ont un pronostic différent des

stades IB inférieurs à 4 centimètres. Les stades IB de plus de 4 centimètres peuvent bénéficier d'une chimiothérapie à base de sels de platine [186, 187].

En 2003, le IALT a montré un gain de 4 % à 5 ans avec 4 cycles de Cisplatine pour les stades I à III. Puis en 2004, le NCI du Canada a montré un gain de 15 % à 5 ans avec 4 cycles de Cisplatine-Vinorelbine pour les stades IB à IIB. Il n'y avait aucun bénéfice pour les IB. De même, en 2004, le CALGB a montré un gain pour les IB avec Carboplatine-Taxol de 12 % à 4 ans. En 2005, l'essai ANITA a montré un gain de 9 % à 5 ans pour les stades IB à IIIA avec 4 cycles de Cisplatine-Vinorelbine et aucun bénéfice pour les IB [186].

8.1.7 Chimiothérapie néo-adjuvante

La chimiothérapie néo-adjuvante peut être utilisée afin de diminuer la taille tumorale et rendre une tumeur opérable [173, 188].

8.2 Carcinome bronchique à petites cellules

8.2.1 Les stades localisés au thorax

Les stades limités au thorax sont traités par association chimiothérapie et radiothérapie concomitante. La chimiothérapie recommandée est une association de Cisplatine et Etoposide. Le Carboplatine peut être utilisé avec la même efficacité mais avec un meilleur profil de tolérance. L'irradiation prophylactique cérébrale a un impact significatif sur la survie [189].

8.2.2 Les stades métastatiques

Les cancers métastatiques sont traités par chimiothérapie seule, par Cisplatine et Etoposide. Le Carboplatine a un meilleur profil de toxicité. Les combinaisons de Cisplatine avec d'autres chimiothérapies n'ont pas mis en évidence de meilleurs résultats. Les patients âgés, avec des facteurs de mauvais pronostic ou des co-morbidités doivent recevoir des adaptations de doses.

Les rechutes sont traitées en fonction du site de récurrence et du temps entre la réponse et la rechute. Peu de traitements sont efficaces dans cette situation [190].

8.3 Toxicités des traitements

La toxicité des traitements est très importante à prendre en compte aux vues de la survie à 5 ans de ce cancer.

Différentes études ont montré que les femmes avaient plus de toxicités sévères, en particulier hématologiques, digestives (nausées et vomissements), neurologiques et psychiques. Les hommes ont plus de toxicités cardiaques [191].

Une explication pourrait être le fait que les femmes ont un BMI (Body Mass Index) plus haut que les hommes [191, 192, 193]. Les femmes ont un BMI plus élevé que les hommes en raison de la masse grasseuse et ceci peut affecter la distribution des molécules de chimiothérapies et ainsi augmenter la toxicité.

9 Hypothèses et questions

De cette revue de la littérature, plusieurs conclusions se dégagent.

Il semble exister des différences dans l'épidémiologie, le traitement et la survie des cancers bronchiques en fonction de l'âge, du sexe et des différents facteurs de risque.

Les principaux facteurs de risque sont le tabagisme actif, le tabagisme passif, les expositions professionnelles à l'amiante et au radon. D'autres facteurs de risque sont en cours d'analyse comme l'alimentation, la pollution atmosphérique et domestique, certains virus. Ces facteurs de risque semblent avoir un rôle différent selon le sexe et le statut tabagique.

Enfin, les mécanismes de carcinogénèse semblent différents entre hommes et femmes et selon le statut tabagique.

Plusieurs questions peuvent alors être posées :

- Au niveau clinique et histologique, existe-t-il des différences entre patients de plus et moins de 50 ans, entre fumeurs et non-fumeurs ? Quel est l'effet de la symptomatologie sur la survie ?
- Les facteurs de risque comme le tabagisme actif ou les expositions professionnelles (amiante) ont-ils un impact sur l'histologie, la localisation tumorale, la survie ?
- Quel est l'impact du sevrage tabagique ? Les ex-fumeurs sont-ils plus proches des non-fumeurs ou des fumeurs actifs en terme de répartition histologique et de survie ?
- Quelle est le rôle de l'exposition au tabagisme passif chez les non-fumeurs, de l'alimentation, des antécédents respiratoires et familiaux de cancer bronchique sur le risque de cancer bronchique ?
- Les mécanismes de carcinogénèse sont-ils différents selon le sexe, le statut tabagique ou les expositions professionnelles et environnementales ?

- Au niveau pronostic, il faut analyser l'impact des facteurs pronostiques connus (stade TNM, traitement, performance status OMS), mais aussi l'impact du sexe et du tabagisme. Quel est l'effet du sexe et du statut tabagique sur la survie ?

Des hypothèses de travail peuvent alors être formulées :

- Identification de populations à risque de cancer bronchique
- Analyse des facteurs de risque chez les non-fumeurs
- Analyse des facteurs de risque chez les patients atteints d'un adénocarcinome
- Analyse des facteurs pronostiques (effet du sexe, du tabagisme et des expositions professionnelles)
- Influence des facteurs de risque sur la localisation tumorale
- Les mécanismes de carcinogénèse sont-ils différents selon le sexe, le statut tabagique ou les expositions professionnelles et environnementales ?

APPLICATION AU SUJET

1 Introduction

Nous avons réalisé une étude afin de pouvoir identifier les différents facteurs de risque liés au cancer bronchique et surtout d'identifier des populations à risque et/ou des populations avec une histoire clinique et une évolution différentes (femmes, non-fumeurs). Dans cette étude, notre objectif principal a été de rechercher si les particularités phénotypiques du cancer bronchique pouvaient être éventuellement influencées par certains facteurs de risque, et principalement le tabagisme et les expositions professionnelles. Nous avons donc envisagé de manière systématique les associations pouvant exister entre les facteurs de risque et la localisation bronchique ou anatomique, l'histologie et enfin la survie. Nous avons analysé l'influence des facteurs de risque du cancer bronchique sur les différents phénotypes de cancer bronchique.

Nos axes de recherche ont été les suivants :

(1) La proportion de non-fumeurs atteints d'un cancer bronchique ne cesse d'augmenter. La revue de la littérature semble montrer que le cancer bronchique chez les non-fumeurs est différent de celui des fumeurs. C'est pourquoi il est important de comprendre les facteurs de risque dans cette population. Il est également important de comprendre les mécanismes de cancérogénèse chez ces patients. Nous avons donc dans un premier temps analysé les caractéristiques des non-fumeurs atteints d'un cancer bronchique, et en particulier les caractéristiques cliniques, histologiques et les facteurs de risque professionnels et environnementaux. Une analyse des différences entre hommes et femmes au sein de cette population a également été effectuée afin de déterminer si certains facteurs de risque étaient plus ou moins liés au sexe.

(2) Un autre axe de recherche a été d'identifier les différents facteurs de risque pouvant être associés au type histologique adénocarcinome. Depuis environ 20 ans, une augmentation de la fréquence relative des adénocarcinomes est constatée dans les 2 sexes [194, 195]. De nombreuses études ont montré que l'adénocarcinome était plus fréquent chez les patients jeunes (moins de 40 ans), les femmes, les non-fumeurs et les ex-fumeurs [196]. Ceci est peut-être dû à la composition du tabac, à l'utilisation des filtres, à l'exposition au tabagisme passif et à certaines expositions professionnelles [197]. Le lien entre les différents types histologiques et certains facteurs de risque (tabagisme passif, expositions professionnelles) fait toujours l'objet de discussion. Devant ces constatations, le but de notre étude est de rechercher une possible association entre adénocarcinome, sexe, âge, tabagisme et expositions professionnelles. Selon le type histologique

diagnostiqué, une étiologie peut-être plus souvent associée à un type histologique et ainsi les mécanismes de carcinogénèse pourraient être différents selon l’histologie.

(3) Un troisième axe de recherche a été l’analyse de la survie dans cette cohorte. Certains facteurs pronostiques sont connus pour intervenir sur la survie des patients atteints de cancer bronchique comme le performance statut OMS, le stade TNM, l’âge. D’autres facteurs comme le sexe et le statut tabagique sont plus controversés. Il est certain que si le pronostic est différent entre les 2 sexes ou selon le statut tabagique, il faut se demander si les mécanismes de carcinogénèse ne sont pas différents entre hommes et femmes et entre fumeurs et non-fumeurs.

(4) Notre dernier axe de recherche s’est intéressé aux facteurs pouvant influencer la localisation tumorale. En effet différentes études ont montré qu’il existait un lien entre localisation tumorale et tabagisme. Le sujet est plus controversé vis-à-vis des expositions professionnelles, en particulier à l’amiante. Selon les facteurs de risque, la localisation tumorale est différente et donc les mécanismes de carcinogénèse pourraient être différents.

2 Matériel et méthode

2.1 Patients

Cette étude a inclus tous les nouveaux cas de cancers bronchiques diagnostiqués dans 3 services de pneumologie entre janvier 1997 et décembre 2006. Le service de pneumologie du CHU de Rouen a été le premier à inclure les patients du 1^{ier} janvier 1997 au 31 décembre 2000, puis les services de chirurgie thoracique et de pneumologie du CHU de Nancy ont poursuivi les inclusions du 1^{ier} janvier 2001 au 31 décembre 2006.

Les patients devaient avoir un diagnostic de cancer bronchique confirmé de manière histologique. Les échantillons tumoraux provenaient de biopsies bronchiques obtenues par fibroscopie bronchique, de ponctions sous scanner, de biopsies pulmonaires chirurgicales, de biopsies de sites métastatiques ou de pièces pulmonaires chirurgicales. Aucun échantillon d’autopsie n’a été utilisé pour cette étude. Il n’y avait aucun critère d’exclusion concernant le sexe, l’âge ou le stade de la maladie. Seuls les patients ne pouvant répondre à un questionnaire ont été exclus.

Il est à noter que les critères d’inclusions du centre de Rouen étaient au départ restreints aux hommes puis ce sont élargis aux femmes dans un second temps. Les critères d’inclusions

concernant le sexe pour le centre de Nancy concernaient hommes et femmes tout au long de l'étude.

Le signalement des cas était effectué par les cliniciens responsables de la prise en charge des patients, dans chaque structure hospitalière.

2.2 Diagnostic histologique

Pour chaque centre, un seul anatomo-pathologiste a examiné les lames. Les types histologiques ont été classés selon la nouvelle classification de l'OMS de 1999, en 5 catégories : carcinome épidermoïde, adénocarcinome, carcinome à petites cellules, carcinome indifférencié à grandes cellules et les autres types.

2.3 Données médicales

L'âge, le sexe, le performance status OMS, les types histologiques, les méthodes de diagnostic et la classification TNM ont été collectés via le dossier médical de chaque patient (voir annexes).

2.4 Données sur la consommation de tabac

Elles ont été collectées avec un questionnaire standardisé. Tous les patients ont été classés selon leur statut tabagique (fumeur, ex-fumeur ≥ 10 ans, ex-fumeur < 10 ans et non-fumeur), leur consommation tabagique (âge de début, statut tabagique actuel, durée, dose cumulée en paquets-années, durée depuis le sevrage tabagique). Les patients ayant arrêté de fumer depuis plus de 1 an ont été considérés comme ex-fumeurs. Les patients qui ont fumé moins de 100 cigarettes dans leur vie ont été considérés comme des non-fumeurs. L'exposition au tabagisme passif a été aussi quantifiée chez les non-fumeurs et classée en non-exposés, exposés au domicile ou au travail ou les deux (voir annexes).

2.5 Données sur les expositions professionnelles

Les expositions aux cancérigènes bronchiques ont été recueillies par un médecin expert en pathologies professionnelles. Toutes les données ont été expertisées par ce même médecin qui ne connaissait pas les données cliniques et histologiques des différents patients. Les patients ont

répondu à un questionnaire standard sur leurs différentes expositions professionnelles. Toutes les professions de plus de 6 mois ont été enregistrées, codées puis analysées. Des questions plus spécifiques sur les expositions à l'amiante, au chrome, à l'arsenic, au cadmium, à la silice, au nickel et aux hydrocarbures aromatiques polycycliques ont été posées. Seuls les patients avec une exposition documentée à un cancérigène bronchique ont été considérés comme exposés.

Les 2 centres universitaires sont des zones d'exposition importante à l'amiante (Normandie) ou à la métallurgie, au fer et à l'extraction du charbon (Lorraine).

Les expositions professionnelles comprenaient l'amiante, les hydrocarbures aromatiques polycycliques, la silice, les fumées de soudure, le nickel, le chrome, le béryllium, le cadmium, les radiations et le diesel (voir annexes).

2.6 Profil de l'étude

Il s'agit d'une étude prospective et descriptive.

2.7 Méthode statistique

Toutes les analyses ont été effectuées avec le logiciel SAS (SAS Institute Inc., Cary NC, release 9.0).

2.7.1 Analyse des caractéristiques des non-fumeurs

Une première analyse a décrit les caractéristiques par sexe, âge, types histologiques, stade TNM et méthodes de diagnostic, selon le statut tabagique (non-fumeurs, fumeurs actifs et ex-fumeurs).

Dans un second temps, une analyse a été réduite aux non-fumeurs afin de comparer ces différentes variables entre les 2 sexes.

Enfin, d'autres analyses ont permis d'identifier des différences significatives entre les fumeurs et les non-fumeurs, selon leur âge et leur sexe.

Les comparaisons ont reposé sur l'utilisation du test chi 2 de Pearson et de tests non paramétriques en fonction du nombre de sujets (test de Fisher). Une régression logistique a été réalisée. Le seuil de significativité était de 5 %.

2.7.2 Analyse de l'association type histologique et facteurs de risque

Une première analyse a été effectuée sur les 5 types histologiques (carcinome épidermoïde, adénocarcinome, carcinome à petites cellules, carcinome à grandes cellules et autres histologies)

concernant le sexe, l'âge, le tabagisme et les expositions professionnelles aux cancérigènes bronchiques.

Les associations pour l'adénocarcinome *versus* les autres types histologiques ont été exprimées par des Odds Ratio. Les associations entre adénocarcinome et ces variables ont été réalisées en utilisant le test χ^2 de Pearson ou d'autres tests (tests de Fisher or Fisher-Freeman-Halton) selon la taille des échantillons. Les tests de Cochran ou exact P-values ont également été utilisés selon la taille des échantillons.

Les associations entre histologie et variables continues ont été mesurées par une Anova.

Deux régressions logistiques ont été utilisées.

Une régression logistique multinomiale (MLR) a été menée en prenant comme référence l'histologie adénocarcinome. Cette méthode statistique nous a permis de comparer chaque type histologique au type adénocarcinome, selon les autres types histologiques et les facteurs de risque significatifs.

Une deuxième régression logistique uninomiale a été utilisée afin de définir les facteurs de risque associés à la présence d'un adénocarcinome (*versus* les autres types histologiques définis comme groupe de référence).

Ces 2 modèles de régression ont été conduits sur toute la population puis seulement sur celle des fumeurs.

Pour être significatif, le p était à 5 %. Pour être intégrées dans les modèles, les variables devaient avoir un p à 0.02. L'âge et le sexe ont été forcés pour tous les modèles afin d'obtenir un ajustement sur l'âge et le sexe pour les Odds Ratio.

2.7.3 Analyse de l'influence de certains facteurs sur la survie

Tous les patients ont fait l'objet d'un suivi jusqu'en septembre 2008. Les dates de décès ont été obtenues par les certificats de décès auprès des mairies et les différents registres des 2 hôpitaux. Les patients sans données administratives (adresse et date de naissance) n'ont pas fait l'objet d'un suivi, car aucune donnée de survie n'était accessible via le certificat de décès ou les registres. Ces patients ont été exclus de l'analyse de survie. De plus, pour certains patients il n'y a pas de donnée de survie car bien qu'en possession des données administratives, aucun suivi n'a pu être réalisé. Ces patients sont des patients « perdus de vue ».

Une première analyse a permis d'identifier les caractéristiques de la population au niveau du sexe, de l'âge, des types histologiques, du stade TNM, du performance status OMS, de la consommation de tabac (non-fumeurs, fumeurs actifs, ex-fumeurs, nombre de paquets-années, durée du sevrage et durée du tabagisme) et de la survie.

Une analyse univariée de cette même population a été effectuée pour décrire les facteurs pronostiques possibles (âge, sexe, statut tabagique, histologie, stade TNM, performance status OMS).

Une analyse multivariée selon un modèle de Cox a été réalisée selon l'âge, le sexe, le tabagisme (fumeurs et non-fumeurs), l'histologie (carcinomes à petites cellules et non à petites cellules), le stade TNM et le performance status OMS.

Enfin, une dernière analyse sur les mêmes données a été réalisée en excluant les non-fumeurs.

Les comparaisons ont été analysées selon le test du chi 2 et des tests non paramétriques selon le nombre de sujets (test de Fisher). Les courbes de survie ont été réalisées selon le modèle de Kaplan-Meier. Le seuil de significativité était de 5 %.

2.7.4 Analyse de l'association entre localisation tumorale et facteurs de risque

L'influence des différents facteurs de risque sur la localisation tumorale a été analysée par un test du chi 2 de Pearson. Une analyse univariée a été réalisée.

Pour toutes les analyses, le seuil de significativité était de 5 %.

3 Résultats

3.1 Etude de la population générale

Cette étude a inclus 1 493 patients dont 1 303 hommes et 190 femmes. Seuls 67 patients (4.5 %) étaient non-fumeurs. Parmi les non-fumeurs, les femmes étaient beaucoup plus représentées que les hommes avec 35 femmes soit 16.8 % des non-fumeurs.

Au moment du diagnostic, les fumeurs actifs étaient plus jeunes que les ex-fumeurs et les non-fumeurs (moyenne d'âge de 58.5 ans (34.0-98.0) pour les fumeurs actifs *versus* 66.3ans (39.0-91.0) pour les ex-fumeurs et 64.7 ans (33.0-84.0) pour les non-fumeurs, $p < 0.0001$).

Les types histologiques les plus fréquents étaient les carcinomes épidermoïdes (33.3 %) et les adénocarcinomes (32.7 %). L'adénocarcinome était le type histologique le plus fréquent chez les non-fumeurs (53.7 %), alors que le carcinome épidermoïde était plus fréquent chez les fumeurs actifs (32.5 %) et les ex-fumeurs (35.6 %), ($p < 0.0001$). L'Odds Ratio de l'existence d'un adénocarcinome *versus* les autres types histologiques, chez les non-fumeurs était de 2.2 [IC : 1.3-3.6] par rapport aux ex-fumeurs et de 2.7 [IC : 1.6-4.7] par rapport aux fumeurs actifs. Après

ajustement sur l'âge et le sexe, cette association persistait avec un Odds Ratio de 2.5 [IC : 1.5-4.3] par rapport à tous les fumeurs.

Concernant le stade TNM, les stades I étaient plus fréquents chez les non-fumeurs (29.8 %) que chez les ex-fumeurs (15.3 %) et les fumeurs actifs (10.4 %) ($p < 0.0001$). Cette tendance persistait après ajustement sur le type histologique, l'âge et le sexe (Odds Ratio non-fumeurs par rapport aux ex-fumeurs et fumeurs actifs à 2.4 [IC : 1.3-4.3]).

Enfin, le diagnostic se faisait dans la moitié des cas par biopsies bronchiques quelque soit le statut tabagique.

Concernant les expositions professionnelles, il n'existe aucune différence statistiquement significative entre exposition à un cancérigène professionnel selon le statut tabagique (non-fumeurs, ex-fumeurs et fumeurs actifs). Le tableau 7 montre que l'exposition professionnelle la plus fréquente est l'exposition à l'amiante quelque soit le statut tabagique. Les autres expositions professionnelles regroupent l'exposition à la silice, le diesel, les HAP, les radio-isotopes, les fumées de soudure, le chrome.

Expositions professionnelles	Non-fumeurs (67) n (%)	Ex-fumeurs (635) n (%)	Fumeurs actifs (791) n (%)	p
Amiante Exposés Non exposés	17 (3.37) 50 (5.06)	230 (45.54) 405 (40.99)	258 (51.09) 533 (53.95)	0.1175
Silice Exposés Non exposés	1 (1.37) 66 (4.65)	35 (47.95) 600 (42.25)	37 (50.68) 754 (53.10)	0.3218
Diesel Exposés Non exposés	3 (2.21) 64 (4.72)	57 (41.91) 578 (42.59)	76 (55.88) 715 (52.69)	0.3702
HAP Exposés Non exposés	5 (3.50) 62 (4.59)	63 (44.06) 572 (42.37)	75 (52.45) 716 (53.04)	0.8021
Radio-isotopes Exposés Non exposés	0 (0.00) 67 (4.51)	4 (44.44) 631 (42.52)	5 (55.56) 786 (52.96)	0.8084
Soudure Exposés Non exposés	4 (2.82) 63 (4.66)	64 (45.07) 571 (42.26)	74 (52.11) 717 (53.07)	0.5390
Chrome Exposés Non exposés	0 (0.00) 67 (4.54)	7 (43.75) 628 (42.52)	9 (56.25) 782 (52.95)	0.6825
Autres Exposés Non exposés	1 (2.08) 66 (4.57)	26 (54.17) 609 (42.15)	21 (43.75) 770 (53.29)	0.2215

Tableau 7 : Répartition des expositions professionnelles selon le statut tabagique des 1 493 patients

Les expositions professionnelles ont une répartition différente selon le sexe. Les hommes sont plus souvent exposés aux cancérigènes d'origine professionnelle que les femmes, en particulier l'amiante, la silice, le diesel, les HAP et les fumées de soudure (Tableau 8).

Expositions professionnelles	Hommes n (%)	Femmes n (%)	p
Amiante Exposés Non exposés	496 (98.22) 807 (81.68)	9 (1.78) 181 (18.32)	<0.0001
Silice Exposés Non exposés	72 (98.63) 1231 (86.69)	1 (1.37) 189 (13.31)	0.0028
Diesel Exposés Non exposés	136 (100.00) 1167 (86.00)	0 (0.00) 190 (14.00)	<0.0001
HAP Exposés Non exposés	142 (99.30) 1161 (86.00)	1 (0.70) 189 (14.00)	<0.0001
Radio-isotopes Exposés Non exposés	8 (88.89) 1295 (87.26)	1 (11.11) 189 (12.74)	1.0000
Soudure Exposés Non exposés	140 (98.59) 1163 (86.08)	2 (1.41) 188 (13.92)	<0.0001
Chrome Exposés Non exposés	16 (100.00) 1287 (87.14)	0 (0.00) 190 (12.86)	0.1246
Autres Exposés Non exposés	46 (95.83) 1257 (86.99)	2 (4.17) 188 (13.01)	0.0705

Tableau 8 : Répartition des expositions professionnelles selon le sexe des 1 493 patients

Caractéristiques	N (%)	Rouen	Nancy	
	1493	616	877	
Sexe				
Hommes	1303 (87.3)	602 (97.7)	701 (79.9)	p < 0.01
Femmes	190 (12.7)	14 (2.3)	176 (20.1)	
Age				
Moyenne (DS)	62.09 (10.32)	61.57 (10.08)	62.45 (10.47)	NS
Caractéristiques du tabagisme				
<i>Age de début du tabagisme</i>				
Médiane	18.0	17.0	18.0	p < 0.01
Moyenne (DS)	18.03 (4.5)	17.26 (3.6)	18.43 (4.9)	
<i>Statut tabagique</i>				
Non-fumeurs	67 (4.5)	19 (3.1)	48 (5.5)	NS
Ex-fumeurs ≥ 10 ans	354 (23.7)	139 (22.6)	215 (24.5)	
Ex-fumeurs < 10 ans	281 (18.8)	123 (20.0)	158 (18.0)	
Fumeurs actifs	791 (53.0)	335 (54.4)	456 (52.0)	
<i>Durée du tabagisme</i>				
Médiane	38	39	38	NS
Moyenne (DS)	38.03 (10.9)	38.68 (10.4)	37.30 (11.0)	
<i>Nombre de cigarettes par jour</i>				
Médiane	20	20	20	p < 0.01
Moyenne (DS)	24.47 (10.9)	23.07 (11.5)	25.62 (10.9)	
<i>Paquet-années</i>				
Médiane	42	39.5	44	NS
Moyenne (DS)	46.30 (24.2)	44.85 (26.0)	47.53 (23.7)	
<i>Durée du sevrage tabagique (années)</i>				
Médiane	12	11	12	p < 0.01
Moyenne (DS)	18.18 (18.3)	15.84 (15.8)	19.74 (19.65)	
Expositions professionnelles				
<i>Amiante (oui)</i>	505 (33.8)	259 (42.0)	246 (28.1)	P < 0.01
<i>Indice d'exposition cumulée</i>				
Médiane	1.98	2.88	1.41	p = 0.02
Moyenne (DS)	12.08 (31.7)	15.66 (37.34)	9.21 (27.98)	
<i>Autres expositions aux cancérigènes</i>				
Hydrocarbures Aromatiques Polycycliques (oui)	143 (9.6)	67 (10.9)	76 (8.7)	NS
Fumées de soudure (oui)	142 (9.5)	87 (14.1)	55 (6.3)	P < 0.01
Diesel (oui)	136 (9.1)	77 (12.5)	59 (6.7)	P < 0.01
Silice (oui)	73 (4.9)	27 (4.4)	46 (5.2)	NS
Chrome (oui)	16 (1.1)	9 (1.5)	7 (0.8)	NS
Radioisotopes et radiations ionisantes (oui)	9 (0.6)	3 (0.5)	6 (0.7)	NS
Autres (oui)	48 (3.2)	24 (3.9)	24 (2.7)	NS
Localisation tumorale bronchique				
Visible – Centrale	910 (60.9)	468 (76)	442 (50.4)	P < 0.01
Non visible – Périphérique	583 (39.1)	148 (24)	435 (49.6)	
Localisation pulmonaire				
Autres	561 (37.6)	206 (33.4)	355 (40.5)	NS
Lobes supérieurs	932 (62.4)	410 (66.6)	522 (59.5)	
Types histologiques				
Carcinome épidermoïde	497 (33.3)	217 (35.2)	280 (31.9)	p = 0.04
Adénocarcinome	489 (32.7)	180 (29.2)	309 (35.2)	
Carcinome à petites cellules	251 (16.8)	102 (16.6)	149 (17.0)	
Carcinome à grandes cellules	158 (10.6)	66 (10.7)	92 (10.5)	
Autres	98 (6.6)	51 (8.3)	47 (5.4)	

Tableau 9 : Caractéristiques des 1 493 patients inclus

Le tableau 9 montre les caractéristiques des 1 493 patients selon leur centre d'inclusion. Dans cette série, on note que les 2 centres nancéens (service de pneumologie et service de chirurgie générale) ont inclus plus de patients. L'âge moyen ne diffère pas entre les centres (61.57 ans (SD : 10.08) pour Rouen *versus* 62.45 ans (SD : 10.47) pour Nancy. La population du centre de Nancy regroupe plus de femmes (176 femmes (20.1 %) pour Nancy *versus* 14 femmes (2.3 %) pour Rouen $p<0.01$), de non-fumeurs (48 patients non-fumeurs (5.5 %) pour Nancy *versus* 19 patients non-fumeurs (3.1 %) pour Rouen), plus de fumeurs actifs (456 patients fumeurs actifs pour Nancy *versus* 335 patients fumeurs actifs (54.4 %) pour Rouen). La consommation journalière de cigarettes est plus importante dans le centre de Nancy (25.62 cigarettes par jour (SD : 10.9) pour Nancy *versus* 23.07 cigarettes par jour (SD : 11.5) pour Rouen, $p<0.01$). La durée de sevrage tabagique est plus longue à Nancy (durée moyenne de 19.74 ans (SD : 19.65) pour Nancy *versus* 15.84 ans (SD : 15.8) pour Rouen, $p<0.01$). Le centre de Rouen a inclus plus de patients exposés à l'amiante que le centre de Nancy (259/505 patients (42 %) à Rouen *versus* 246/505 patients (28.1 %) à Nancy, $p<0.01$) et pour des niveaux d'exposition plus élevés ($p=0.02$). On observe également une exposition aux fumées de soudure et de diesel plus importante dans la population de Rouen ($p<0.01$). La répartition histologique diffère entre les 2 centres, avec plus de carcinomes épidermoïdes diagnostiqués à Rouen (217 patients (35.2 %) à Rouen *versus* 280 patients (31.9 %) à Nancy) et plus d'adénocarcinomes diagnostiqués à Nancy (309 patients (35.2 %) à Nancy *versus* 180 patients (29.2 %) à Rouen), $p=0.04$. La localisation tumorale est également différente entre les 2 centres, avec plus de localisations périphériques à Rouen et plus de localisations centrales à Nancy ($p<0.01$).

Notre cohorte comporte peu de femmes et peu de non-fumeurs. Toutefois, nous mettons en évidence que les histologies les plus fréquentes sont l'adénocarcinome et le carcinome épidermoïde, avec en particulier une majorité d'adénocarcinomes chez les non-fumeurs. De même, l'âge au moment du diagnostic est significativement différent entre les fumeurs et les non-fumeurs. Enfin, la répartition du stade TNM est différente selon le statut tabagique. Toutes ces caractéristiques cliniques montrent qu'il existe des différences cliniques et épidémiologiques selon le statut tabagique.

De même, il existe un effet centre avec des différences épidémiologique, histologique et concernant les facteurs de risque.

3.2 Caractéristiques de la population des non-fumeurs

Ces analyses ont fait l'objet d'un article à paraître dans Lung Cancer [198] et de 2 posters lors de congrès internationaux (voir annexes).

Dans cette étude, aucune différence entre hommes et femmes chez les non-fumeurs en termes d'âge, de types histologiques, de méthodes diagnostiques et de stade TNM n'a été observée. Cependant, les femmes par rapport aux hommes ont plus souvent des adénocarcinomes (62.5 % *versus* 45.7 %). Après ajustement sur l'âge, les femmes/hommes ont plus de risque de présenter un adénocarcinome (Odds Ratio de 2.1 [IC : 0.8-5.7]). Après ajustement sur l'âge et le type histologique, les femmes/hommes ont plus souvent un stade I au moment du diagnostic (Odds Ratio de 1.9 [IC : 0.6-5.8]), mais cette différence n'est pas significative.

Concernant l'exposition au tabagisme passif et les expositions professionnelles chez les non-fumeurs, on note que les femmes sont plus exposées que les hommes au tabagisme passif (Odds Ratio à 11.0 [IC : 3.4-35.4]). Par contre, les expositions professionnelles (principalement l'exposition à l'amiante) sont plus fréquentes chez les hommes (48.6 % vs 9.4 %, $p < 0.0005$).

Enfin, 35.8 % des non-fumeurs (14 hommes et 10 femmes) n'ont été l'objet aucune exposition au tabagisme passif ou aux cancérigènes professionnels. Ce résultat original montre la nécessité d'identifier d'autres facteurs de risque chez ces patients non-fumeurs.

Notre cohorte ne montre aucune différence clinique et épidémiologique entre hommes et femmes chez les non-fumeurs. Cependant, il existe des différences au niveau des facteurs de risque entre hommes et femmes. Les hommes ont plus d'expositions professionnelles et les femmes plus d'exposition au tabagisme passif. Enfin, 35.8 % des non-fumeurs n'ont aucune exposition professionnelle et au tabagisme passif.



Contents lists available at ScienceDirect

Lung Cancer

journal homepage: www.elsevier.com/locate/lungcan



Characteristics of never smoker lung cancer including environmental and occupational risk factors

Christelle Clément-Duchêne^{a,*}, Jean-Michel Vignaud^b, Audrey Stoufflet^c, Odile Bertrand^d, Antoine Gislard^e, Luc Thiberville^f, Gilles Grosdidier^g, Yves Martinet^a, Jacques Benichou^h, Pierre Hainautⁱ, Christophe Paris^{c,d}

^a Respiratory Diseases Department, University Hospital, Vandoeuvre-Les-Nancy, France

^b Pathology Department, University Hospital, Nancy, France

^c Inserm U954, Vandoeuvre-Les-Nancy, France

^d Occupational Diseases Department, University Hospital, Nancy, France

^e Occupational Diseases Department, University Hospital, Rouen, France

^f Pneumology Clinic, University Hospital, EA 4108 LITIS-QUANTIF Laboratory, Rouen, France

^g Thoracic Surgery Department, University Hospital, Nancy, France

^h Biostatistics Department, University Hospital, Rouen, France

ⁱ Cluster of Molecular Carcinogenesis Department, International Agency for Research on Cancer, Lyon, France

ARTICLE INFO

Article history:

Received 14 November 2008

Received in revised form 25 January 2009

Accepted 15 April 2009

Keywords:

Lung cancer

Nonsmokers

Environmental tobacco smoke (ETS)

Smoking exposure

Occupational exposure

Adenocarcinoma

ABSTRACT

Introduction: Clinical characteristics and risk factors of nonsmoker patients with lung cancer are still debated.

Aim and methods: The aim of this work is to describe the characteristics of never smoker patients with lung cancer, focusing on occupational and environmental exposures. Data collected were: age, gender, histological types, methods of diagnosis, TNM staging, smoking, and occupational data. Statistical analysis included descriptive analyses, Pearson's chi-square or nonparametric tests, and logistic regressions.

Results: All lung cancers diagnosed between January 1, 1997 and December 31, 2006, representing 1493 cases were included. Lung adenocarcinoma (ADC) [Odds Ratio (OR) = 2.5 (1.5–4.3), $p < 0.0001$] as well as clinical stage I cases at diagnosis [OR = 2.4 (1.3–4.3)] were most frequent in nonsmokers relative to ever smokers. Comparison of clinical features among male and female nonsmoker patients did not reveal significant differences. Conversely, strong differences appeared when comparing environmental tobacco smoke (ETS) and occupational exposures in nonsmoker women vs men: ETS exposure (78.6% nonsmoker women vs 21.4% nonsmoker men, $p < 0.0001$), occupational exposure (9.4% vs 48.6%, $p < 0.0005$). Noteworthy, a sizeable number of nonsmoker male (40.0%), and nonsmoker female (31.2%) patients had no known exposure to major lung carcinogens.

Conclusions: Main risk factors (ETS and occupational exposure) may only explain some cases.

© 2009 Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

Lung cancer is the leading cause of death by cancer in developed countries, with an estimated 5-year survival rate of 15% [1–4]. In France, lung cancer is responsible for approximately 28,000 deaths per year, and its incidence is still increasing, particularly in women [5].

For several decades, numerous epidemiological studies have identified smoking and occupational exposure to carcinogens such

as asbestos as main causes of lung cancer [6]. Smoking is without doubt the major risk factor of lung cancer in both sexes. Overall Odds Ratios (OR) of lung cancer are estimated at 23.9 (19.7–29) for male current smokers vs never smokers, and at 7.5 (6.2–9.1) for male former smokers vs never smokers [7]. Excess risk of lung cancer is lower in women, with an estimated OR of 8.7 (7.4–10.3) for female current smokers vs nonsmokers and 2.0 (1.6–2.4) for female former smokers vs never smokers [8]. Consequently, attributable fractions of 90% for men and 60% for women are generally reported for smoking habits [9]. In a recent meta-analysis [10], all histological types were found to be associated with tobacco smoking, the relationship being stronger for squamous cell carcinoma (OR: 25.4 [18.4–35.1]) and small cell carcinoma (OR: 42.0 [21.7–81.2]) than for adenocarcinoma (OR: 6.18 [4.59–8.32]). Similar patterns were observed in women [11].

* Corresponding author at: Service de Pneumologie, Hôpital de Brabois, CHU de Nancy, 54511 Vandoeuvre-lès-Nancy, France. Tel.: +33 3 83 15 33 93;

fax: +33 3 83 15 34 06.

E-mail address: christelle.clementduchene@gmail.com (C. Clément-Duchêne).

Several occupational carcinogens, including asbestos, chromium, arsenic, cadmium, silica, nickel, and polycyclic aromatic hydrocarbons have also been proven to cause lung cancer [12]. Not surprisingly, gender differences in the distribution of occupational exposure to carcinogens in lung cancer patients have been reported. Lee et al. observed, according to tobacco status (smokers, ex-smokers, and nonsmokers), that the frequency of occupational exposure in industries was higher in male patients with squamous cell carcinoma than in female patients [13]. Most other studies documenting such exposures have been based on male smokers, as data in female patients remain relatively sparse [14].

It is important to note that, although relatively uncommon, particularly in male patients, lung cancer can also occur in patients without known risk factors. In a European meta-analysis on lung cancer risk factors, Simonato reported that only 2% of male lung cancer patients are never smokers [7,8]. This percentage is significantly higher in females, ranging between 30% and 50%, depending on the study [15–17]. Actually, in never smokers, the main causes are unknown as environmental tobacco exposure (ETS) is considered to explain only approximately 10% of never smoker males and 20% of never smoker females [9,18,19], regardless of exposure site (home, work or social environment). Interestingly, other risk factors of never smokers patient presenting with lung cancer are rarely reported. As a result, even if some gender differences are likely to exist for occupational or ETS exposures, to date, the description of lung cancer risk factors in never smokers remains largely incomplete [9]. Moreover, recent papers have reported apparent clinical, histological, and survival differences between smoker and never smoker lung cancer patients [18,20]. Thus, at present, identification of risk factors in never smoker patients may be of importance in the management, diagnosis, and treatment of lung cancer [18].

The aim of this work is to describe the characteristics of never smoker patients with lung cancer, focusing on occupational and environmental exposures, and to compare the distribution of these parameters between genders.

2. Material and methods

2.1. Patients

This study included all incident cases of lung cancer consecutively diagnosed in the Respiratory Diseases Department of Rouen University Hospital from January 1, 1997, through December 31, 2000, and in the Thoracic Surgery and Respiratory Diseases Departments of Nancy University Hospital from January 1, 2001, through December 31, 2006.

Inclusion required histologically confirmed primary lung cancer, regardless of the provenance of the tumor tissue, for example, bronchoscopy, CT-guided puncture, surgical lung biopsy, biopsy of metastatic sites, or other surgical removal. No autopsy samples were available. No age, sex or tumor stage limits were set. However, the patient's ability to effectively respond to an interview was required; hence, the presence of mental deterioration was an exclusion criterion.

2.2. Histological diagnosis

We used all available pathologic samples as described above. For each University Hospital, samples were analysed by a single physician with extensive experience in the pathologic diagnosis of lung cancer. Histological types were classified according to the International Classification of Lung Tumors [21] using the following five categories: squamous cell carcinoma (SCC), adenocarcinoma (ADC), small cell carcinoma (SCLC), undifferentiated large cell carcinoma (LCC), and other cancer types (OC).

2.3. Medical data

Age, gender, histological types, methods of diagnosis, and TNM staging [22] were collected by medical staff and from patient records.

2.4. Smoking and occupational data

Data were collected through a medical interview, based on a standardized questionnaire. All subjects were systematically interviewed about their current and lifetime smoking status. Detailed data were obtained about tobacco consumption including: smoking start age, current smoking status, duration, intensity, cumulative dose (pack-years) of smoking, and time since quitting, where applicable. Patients who had quit smoking for more than 1 year were considered former smokers. Patients who had smoked less than 100 cigarettes in their lifetime were defined as never smokers. ETS exposure was also collected for never smokers and classified as follows: not exposed to ETS, exposed to ETS at home, exposed to ETS at work, or exposed to ETS at both home and work.

Occupational exposures to lung carcinogens were then assessed by an occupational physician. This assessment was performed by the same physician, who was blinded to the clinical and histological data from the two hospital centers. Patients also completed a standard questionnaire about occupational exposures. All jobs (duration at least 6 months) were screened; careers were listed and briefly described. Specific questions were asked in order to assess main carcinogen exposures, mainly, asbestos, chromium, arsenic, cadmium, silica, nickel, and polycyclic aromatic hydrocarbons. Only subjects with documented exposure to a lung carcinogen for at least 1 year were considered as occupationally exposed.

2.5. Design of the study

The present study is prospective and descriptive, with inclusion of all consecutive patients of two hospitals during the defined period.

2.6. Statistical analysis

The statistical analysis aimed to describe risk factors for lung cancer, particularly occupational and environmental exposures among never smokers and to compare frequency of these factors between male and female never smokers.

First, we described overall characteristics, namely, gender, age, histological types, TNM staging, and methods of diagnosis, in relation to tobacco consumption (never smokers, current smokers, ex-smokers).

A restricted analysis was then conducted among never smokers in order to compare main variable frequencies between sexes.

Finally, multiple analyses were also conducted to identify significant differences between ever smokers and never smokers, taking into account age, sex and histological types, depending on the analysis.

Categorical comparisons were based on Pearson's chi-square or other nonparametric tests, depending on the number of subjects (Fisher's exact test). Multiple analyses were based on unconditional logistic regression. A *p* value less than 5% was deemed statistically significant. All analyses were performed with SAS (SAS Institute Inc., Cary NC, release 9.0) software.

3. Results

Overall, 1493 subjects were consecutively included in this study, with a men/women ratio of 6.85 (1303/190) (Table 1). Only 67 of

Table 1
Main characteristics across smoking status of the 1493 patients.

	Nonsmokers (n = 67)	Ex-smokers (n = 635)	Current smokers (n = 791)	p
Age (mean in years)	64.7	66.3	58.5	<0.0001 ^a
Range	(33.0–84.0)	(39.0–91.0)	(34.0–89.0)	
Sex n (%)				
Men	35 (52.2)	585 (92.1)	683 (86.4)	p < 0.0001 ^b
Women	32 (47.7)	50 (7.9)	108 (13.6)	
Histological typing n (%)				
Adenocarcinoma	36 (53.7)	205 (32.3)	248 (31.4)	p < 0.0001 ^b
Squamous cell carcinoma	12 (17.9)	228 (35.9)	257 (32.5)	
Small cell carcinoma	2 (3.0)	96 (15.1)	153 (19.3)	
Large cell carcinoma	3 (4.5)	66 (10.4)	89 (11.2)	
Others	14 (20.9)	40 (6.3)	44 (5.6)	
OR nonsmokers/ex-smokers	2.2 (1.3–3.6)			
OR nonsmokers/current smokers			2.7 (1.6–4.7)	p < 0.0001 ^b
OR nonsmokers/ex-smokers and current smokers ^c	2.5 (1.5–4.3)			p < 0.0001 ^b
TNM staging n (%)				
I	20 (29.8)	97 (15.3)	82 (10.4)	p < 0.0001 ^b
IIA	1 (1.5)	10 (1.6)	14 (1.8)	
IIB	1 (1.5)	30 (4.7)	33 (4.2)	
IIIA	9 (13.4)	74 (11.6)	75 (9.5)	
IIIB	4 (6.0)	104 (16.4)	124 (15.7)	
IV	30 (44.8)	289 (45.5)	426 (53.8)	
Missing	2 (3.0)	31 (4.9)	37 (4.6)	
OR nonsmokers/ex-smokers and current smokers (stage I) ^d	2.4 (1.3–4.3)			p = 0.0037 ^b
Diagnosis n (%)				
Bronchial biopsy	28 (41.8)	364 (57.3)	460 (58.1)	p = 0.0169 ^b
CT-guided puncture	4 (6.0)	59 (9.3)	52 (6.6)	
Others organ biopsies (liver, bone, ...)	11 (16.4)	60 (9.4)	67 (8.5)	
Surgery	23 (34.3)	127 (20.0)	172 (21.7)	
Others	0 (0.0)	20 (3.1)	23 (2.9)	
Missing	1 (1.5)	5 (0.9)	17 (2.2)	

For 4 patients, there were 2 methods of diagnosis.

^a Fisher's exact test.

^b χ^2 .

^c Adjustment for age and sex.

^d Adjustment for histological types, age, and sex.

them (4.5%) were never smokers, but this percentage was higher (16.8%) in female patients. ADC and SCC were the most frequent histological types overall, with 32.7%, and 33.3% of cases, respectively.

The comparison of clinical features showed significant differences between never smokers and former or current smokers. At time of diagnosis, current smokers were younger (mean age 58.5 years, SD 34.0–98.0), compared to never and former smokers ($p < 0.0001$). Adenocarcinoma was the most common histological type in never smokers (53.7%), while SCC was the most common histological type in current smokers (32.5%) and former smokers (35.6%, $p < 0.0001$). The Odds Ratio associated with the presence of ADC (vs all other histological types) in never smokers was 2.2 [1.3–3.6] relative to former smokers, and 2.7 [1.6–4.7] relative to current smokers. After adjustment for age and sex, this association persisted (OR 2.5 [1.5–4.3]) relative to ever smokers. According to TNM staging, stage I was found to be more frequent in never smokers (29.8%) than in former (15.3%) or current smokers (10.4%) ($p < 0.0001$). Adjustment for histological types, age, and sex did not modify this result when compared to ever smokers (OR 2.4 [1.3–4.3]).

Table 2 describes the main clinical differences among male and female never smokers. No significant gender differences were observed for age, histological types, TNM staging, and methods of diagnosis. However, we observed that adenocarcinoma frequency (62.5% vs 45.7%) was higher in female never smokers than in male patients, albeit these differences were not significant, even after

adjustment for age (OR 2.1 [0.8–5.7]). The same observation can be made for stage I distribution, as the associated OR in female never smokers vs male never smokers is 1.9 [0.6–5.8] after adjustment for age and histology.

Table 3 describes frequencies of ETS and occupational exposures among never smokers. Female patients were significantly more exposed to ETS than male patients (OR = 11.0 [3.4–35.4]). Conversely, exposure to occupational lung carcinogens occurred more frequently in male patients than in female patients (48.6% vs 9.4%, $p < 0.0005$), mainly due to asbestos exposure. Other exposures were mainly polycyclic aromatic hydrocarbons (5 subjects, average exposure duration: 10.2 years), welding fumes (4 subjects, average exposure duration: 13.2 years), diesel exhaust (3 subjects, average duration exposure: 28.3 years) and silica (1 subject, more than 40 years of exposure).

It is important to note that 35.8% of never smokers (14 men and 10 women,) reported no known exposure to either occupational carcinogens or ETS.

4. Discussion

Our findings demonstrate clear clinical differences among lung cancer patients in never smokers relative to ever smokers. Differences among male and female never smokers appear slight, except for the existence of occupational carcinogens or ETS exposures—the most original finding of our study.

Please cite this article in press as: Clément-Duchêne C, et al. Characteristics of never smoker lung cancer including environmental and occupational risk factors. Lung Cancer (2009), doi:10.1016/j.lungcan.2009.04.005

Table 2
Main characteristics of the 67 nonsmokers included in this study.

Characteristics	Men n = 35 (%)	Women n = 32 (%)	p
Age (years)	64.0 (33.0–80.0)	65.6 (44.0–84.0)	0.5534 ^a
Histological typing			
Adenocarcinoma	16 (45.7)	20 (62.5)	0.5215 ^b
Squamous cell carcinoma	6 (17.1)	6 (18.8)	
Small cell carcinoma	1 (2.9)	1 (3.1)	
Large cell carcinoma	2 (5.7)	1 (3.1)	
Others	10 (28.6)	4 (12.5)	
TNM staging			
I	8 (22.8)	12 (37.5)	0.6317 ^b
IIA	1 (2.9)	0 (0.0)	
IIB	1 (2.9)	0 (0.0)	
IIIA	5 (14.3)	4 (12.5)	
IIIB	3 (8.6)	1 (3.1)	
IV	15 (42.8)	15 (46.9)	
Missing	2 (5.7)		
Diagnosis			
Bronchial biopsy	16 (45.7)	12 (37.5)	0.8289 ^b
CT scan ponction	2 (5.7)	2 (6.3)	
Others organ biopsies (liver, bone, ...)	6 (17.1)	5 (15.6)	
Surgery	10 (28.6)	13 (40.6)	
Missing	1 (2.9)		

After adjustment for age, for adenocarcinoma, the OR of women/men is 2.1 (0.8–5.7).
After adjustment for age and histology, for stage I, the OR of women/men is 1.9 (0.6–5.8)
^a χ^2 .
^b Fisher's exact test.

4.1. Differences between nonsmokers, ex-smokers, and current smokers

There is now strong evidence that lung cancer in never smokers shows different patterns than those observed in ever smokers [9,20,23–25]. Our study data are consistent with these findings. The prevalence of never smokers with lung cancer is higher in women than in men, with a reported rate ranging from 10% to 30% in European or American studies [18,23,26–28], but reaching as high as 40% in South Asian reports [23]. With values of 29.6% of women and only 5.1% of men, our findings do not differ from literature data and are particularly harmonious with results from other French studies [26,29]. Additional support for nonsmoker vs ever smoker

differences come from differences in histological type distribution. The over-representation of ADC in never smokers is a common fact reported by numerous studies [10,18,30,31]. Our results are consistent with this data, with an overall OR associated with ADC of 2.5 [1.5–4.3] in never smokers relative to ever smokers, after adjustment for sex.

Less is known about other characteristics of lung cancer in never smokers, namely, age and stage of disease. Age at diagnosis of lung cancer in never smokers is thought to be higher than in ever smokers [9,32–34], as in our study. However, some authors do not report such differences among never and ever smokers. For instance, Wakelee et al. reported in an analysis of 6 cohorts that age at diagnosis in never smokers may be equal to that of ever smok-

Table 3
Distribution of ETS, and occupational exposure in the 67 nonsmokers.

	Men n = 35 (%)	Women n = 32 (%)	Total n = 67	p
No ETS and no occupational exposure	14 (40.00)	10 (31.20)	24	<0.0001 ^a
Environmental tobacco smoke				
No ETS	29 (82.9)	10 (31.2)	39	
ETS at home only	0 (0.0)	11 (50.0)	11	
ETS at work only	6 (100.0)	11 (50.0)	17	
Both	6 (17.1)	22 (68.8)	28	
OR ETS/no ETS ^c	1.00	11.0 (3.4–35.4)		<0.0001 ^a
Occupational exposure				
Asbestos exposure				
Yes	14 (40.0)	3 (9.4)	17	0.0040 ^a
No	21 (60.0)	29 (90.6)	50	
Exposure to other lung carcinogens				
Yes	4 (11.4)	0 (0.0)	4	0.1152 ^b
No	31 (88.6)	32 (100.0)	63	
Occupational exposure				
Any occupational exposure	18 (51.4)	29 (90.6)	47	<0.0005 ^a
One or more occupational exposure	17 (48.6)	3 (9.4)	20	
OR ^c	1.00	0.1 (0.03–0.4)		0.0012 ^a

^a χ^2 .
^b Fisher's exact test.
^c Adjusted for age.

Please cite this article in press as: Clément-Duchêne C, et al. Characteristics of never smoker lung cancer including environmental and occupational risk factors. Lung Cancer (2009), doi:10.1016/j.lungcan.2009.04.005

ers [30]. Moreover, in a study including 168 never smokers and 562 smokers with lung cancer, Bryant reported that never smokers were younger at diagnosis than other patients (53.6 vs 66.2 years, $p=0.04$) [18]. To date, various factors have been proposed to explain such discrepancies across studies, including age at smoking initiation or detection bias [9]; nevertheless, these findings remain unclear.

Discussions related to the association between disease stage at diagnosis and smoking status have been also reported. Several studies [9,18,23,32,35] described higher advanced stages in never smokers than in ever smokers, whereas others reported no differences [34,36]. It is important to note, however, that most of these studies do not present adjusted results. Such discrepancies are not well understood. Some authors support the hypothesis that the frequency of advanced stage disease in never smokers is related to a delay in diagnosis, due to the absence of known risk factors of lung cancer or to the association with ADC observed in never smokers. Conversely, excess diagnosis of stage I in never smokers may be associated with earlier examinations in symptomatic never smokers, as in smokers with chronic symptoms related to smoking, such as cough, for example. Given that we found clear differences in clinical stage distribution associated with smoking status ($p<0.0001$), yielding a significant excess of stage I in never smokers, even after adjustment for histological types, age, and gender (OR = 2.4 [1.3–4.3]), our results support the second hypothesis. However, these findings must be confirmed by future studies.

4.2. Gender differences in never smokers

Though numerous studies describe separately characteristics of male or female never smokers with lung cancer [30,33,37–41], to date, few publications have aimed to study gender effect on clinical features. Obviously, the low percentage of never smokers among male lung cancer patients limits the possibility and the value of statistical analysis for such comparisons. Accordingly, we did not find any differences among men and women never smokers for our selected variables. More specifically, we found the same high frequency of ADC in both men and women (45.7 vs 62.5, $p=0.5215$) as some other authors before us [10,39,42]. Interestingly, Toyooka et al. [43] reported recently no differences in 4 EGFR mutations among male and female never smoker patients. This suggests that lung cancer occurring in never smokers, independent of gender, may share common biological mechanisms.

4.3. Risk factors of lung cancer in nonsmokers

Numerous risk factors have been suggested to explain the occurrence of lung cancer in never smokers, including, environmental smoke exposure, occupational exposure, indoor and outdoor pollution, prior diseases, and genetic factors [9,23,44]. Evidence is now clearly established for several of these factors, namely, ETS for both residential and workplace exposure [17,45]; occupational exposure to asbestos, polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) [6]; and exposure to radon and radon decay products [46,47]. However, the frequency of such exposures in never smoker patients with lung cancer is rarely reported [48,49] in men [39]. A large case-control study including 650 never smoker cases of lung cancer (141 men and 509 women) demonstrated that less than 10% of men and 1% of women had been occupationally exposed to specific IARC-identified pulmonary carcinogens. Based on a subset of this study, Kreuzer et al. reported in 2001 that among male never smokers, only 4 patients had been exposed to residential ETS and 13 patients had been exposed to high levels of ETS outside the home. Conversely, numerous studies have been conducted in female never smokers to assess the role of ETS. Overall, an excess relative risk of 20% associated with ETS in women is often reported [42,44]. In an IARC

monograph on involuntary smoking [50], observed frequencies of ETS exposure varied widely among the cited studies, depending on patient sex, country of exposure, and location of exposure to ETS. Overall, women were found to be exposed more often than men to ETS at home, while the inverse was reported for work-related exposures.

Accordingly, our results confirm these features and provide some details on such exposures. Female never smoker patients experienced ETS exposure more often than men (68.8% vs 17.1%). Also noteworthy is the fact that all ETS-exposed male patients in our study were only exposed at work. Conversely, only 3 women experienced occupational exposure to lung carcinogens, whereas 51.4% of men had been occupationally exposed, mainly to asbestos. Our results confirm that exposure to known occupational lung carcinogens as well as to ETS cannot explain all the lung cancer cases observed in male and female never smokers, as suggested by some authors [9,44]. Interestingly, consideration of these main factors results in a rate of lung cancer without known risk factor exposure that is roughly similar between male and female never smokers (40% vs 31.2%). However, the low overall prevalence of non-smoking among lung cancer cases does not permit us to support definite conclusions. Accordingly, we currently extend our study design in four French centers, by including prospectively lung cancer cases in never smokers in order to be able to complete our sample and to present more definite results in near future.

4.4. Our study presents several limits which need to be discussed

Despite the large overall number of subjects enrolled in this study, the number of never smokers is low. Comparisons between never and ever smokers and, moreover, between never smokers themselves are based on a small number of cases and prevents the drawing of definite conclusions. Obviously, this finding has been observed in most of the studies on lung cancer in never smokers, as our percentage of never smokers does not significantly differ from literature data [26,39,51,52]. This observation notwithstanding, our results are in agreement with certain published data.

Possibly more critical is the existence of gender-bias in recall of risk factors, with a differential reporting of exposure between male and female never smokers. This kind of bias is often discussed in these types of studies [23,30], particularly in the reporting of ETS exposure. Despite the use of standardised questionnaires for smoking characteristics, under-reporting in men could not be ruled out in this study, as our percentage of ETS-exposed men is close to the lowest values in the literature [50]. However, there is only a low probability that men were in fact as exposed as women in this study and that our conclusion about gender differences in ETS exposure was, as a result, incorrect. Such bias can also occur in the reporting of occupational exposures, but appears more questionable. Occupational exposure assessment is based on individual expertise, with both analysis of specific questionnaires and also of career history and industry activities, for which recall bias is unlikely. Moreover, our results are close to previously reported data [39,49].

Finally, our study does not provide data relating other risk factors, including diet, prior respiratory diseases, family history of lung cancer, and general environmental exposures to lung cancer in never smokers. Most of these factors are under investigation [9] and no definite conclusions concerning their role in lung cancer have been drawn to date. Moreover, associated risk levels for these factors were often thought to be low, so we have assumed that these factors could have only limited effects on our conclusions. Radon exposure is a notable exception to this assumption, since the relationship between radon exposure and lung cancer has been clearly observed [46,47]. Overall exposure levels to radon and radon decay product are estimated to be low in one of our study regions (ranging between 0 Bq/mm³ and 50 Bq/mm³ in north of France) and

moderate in the second study region (ranging between 51 Bq/mm³ and 100 Bq/mm³ in east of France) [53]. Lastly, as the synergistic effect with smoking is thought to be responsible for most lung cancer cases attributable to radon [54], the impact of this radioisotope on lung cancer in never smokers is likely to be limited in our study.

5. Conclusion

Our study confirms previous knowledge on the specificity of lung cancer in never smokers, such as the over-representation of women and the frequency of ADC. Most interesting is the observation that, despite limitations on assessment of general environmental exposure to radon or outdoor pollution, neither occupational nor ETS exposures suffice to explain the occurrence of such disease in never smokers. Our findings suggest that a sizeable fraction of lung cancer cases, both in male and female never smokers, may share common characteristics, and possibly underlying biological mechanisms, as recently suggested by Toyooka et al. [43]. Although relatively rare, it would be valuable to focus future biological studies on lung cancer cases occurring without known risk factors, in both sexes.

Conflict of interest statement

There is no conflict of interest for all the authors.

Acknowledgments

We want to thank all physicians of our departments for patient follow-up and their contribution to this study.

This work was funded by the "Programme Hospitalier de Recherche Clinique" (years 2000 and 2004) and the French National Cancer Institute (INCA), within the scope of the "PNES" Project.

References

- [1] American Cancer Society. Cancer facts and Figures 2005. Atlanta (GA): American Cancer Society; 2005.
- [2] Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Smigal C, et al. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2006;56:106–30.
- [3] The GLOBOCAN 2002 database. <http://www-dep.iarc.fr/globocan/database.htm>.
- [4] Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005;55:74–108.
- [5] American Cancer Society. Statistics for 2006: Cancer Facts & Figures 2006. <http://www.cancer.org/docroot/STI/stt.0.asp>. Accessibility verified June 13: 2006.
- [6] Blot WJ, Fraumeni JF. Cancers of the lung and pleura. In: Schottenfeld D, editor. *Cancer epidemiology and prevention*. New York: Oxford University Press; 1996. p. 637–65.
- [7] Simonato L, Agudo A, Ahrens W, Benhamou E, Benhamou S, Boffetta P, et al. Lung cancer and cigarette smoking in Europe: an update of risk estimates and an assessment of inter-country heterogeneity. *Int J Cancer* 2001;91:876–87.
- [8] Agudo A, Ahrens W, Benhamou E, Benhamou S, Boffetta P, Darby SC, et al. Lung cancer and cigarette smoking in women: a multicenter case-control study in Europe. *Int J Cancer* 2000;88:820–7.
- [9] Sun S, Schiller JH, Gazdar AF. Lung cancer in never smokers: a different disease. *Nat Rev Cancer* 2007;7:778–90.
- [10] Khuder SA, Murgi AB. Effect of smoking cessation on major histologic types of lung cancer. *Chest* 2001;120:1577–83.
- [11] Osann KE. Lung cancer in women: the importance of smoking, family history of cancer, and medical history of respiratory disease. *Cancer Res* 1991;51:4893–7.
- [12] Alberg AJ, Ford JG, Samet JM. American College of Chest Physicians. Epidemiology of lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2007;132:295–555.
- [13] Lee CH, Ko YC, Cheng SH, Lin YC, Lin HJ, Huang MS, et al. The heterogeneity in risk factors of lung cancer and the difference of histologic distribution between genders in Taiwan. *Cancer Causes Control* 2001;12:289–300.
- [14] Neuberger JS, Field RW. Occupation and lung cancer in nonsmokers. *Rev Environ Health* 2003;18:251–67.
- [15] de Andrade M, Ebbert JO, Wampfler JA, Miller DL, Marks RS, Croghan GA, et al. Environmental tobacco smoke exposure in women with lung cancer. *Lung Cancer* 2004;43:127–34.
- [16] Fontham ET, Correa P, Reynolds P, Wu-Williams A, Buffer PA, Greenberg RS, et al. Environmental tobacco smoke and lung cancer in nonsmoking women: a multicenter study. *JAMA* 1994;271:1752–9.
- [17] Hackshaw AK, Law MR, Wald NJ. The accumulated evidence on lung cancer and environmental tobacco smoke. *BMJ* 1997;315:980–8.
- [18] Bryant A, Cerfolio RJ. Differences in epidemiology, histology, and survival between cigarette smokers and never-smokers who develop non-small cell lung cancer. *Chest* 2007;132:185–92.
- [19] Ebbert JO, Williams BA, Sun Z, Aubry MC, Wampfler JA, Garces YI, et al. Duration of smoking abstinence as a predictor for non-small-cell lung cancer survival in women. *Lung Cancer* 2005;47:165–72.
- [20] Subramanian J, Velcheti V, Gao F, Govindan R. Presentation and stage-specific outcomes of lifelong never-smokers with non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Thorac Oncol* 2007;2:827–30.
- [21] Brambilla E, Travis WD, Colby TV, Corrin B, Shimosato Y. The new World Health Organization classification of lung tumours. *Eur Respir J* 2001;18:1059–68.
- [22] Mountain CF. Revisions in the international system for staging lung cancer. *Chest* 1997;111:1710–7.
- [23] Toh CK, Gao F, Lim WT, Leong SS, Fong KW, Yap SP, et al. Differences between small-cell lung cancer and non-small-cell lung cancer among tobacco smokers. *Lung Cancer* 2007;56:161–6.
- [24] Yano T, Miura N, Takenaka T, Haro A, Okazaki H, Ohba T, et al. Never-smoking non-small cell lung cancer as a separate entity: clinicopathologic features and survival. *Cancer* 2008;113:1012–8.
- [25] Toh CK. The changing epidemiology of lung cancer. *Methods Mol Biol* 2009;472:397–411.
- [26] Foeglé J, Hedelin G, Lebitasy MP, Purohit A, Velten M, Quoix E. Specific features of non-small cell lung cancer in women: a retrospective study of 1738 cases diagnosed in Bas-Rhin between 1982 and 1997. *J Thorac Oncol* 2007;2:466–74.
- [27] Prescott E, Bjerg AM, Andersen PK, Lange P, Vestbo J. Gender difference in smoking effects on lung function and risk of hospitalization for COPD: results from a Danish longitudinal population study. *Eur Respir J* 1998;11:792–3.
- [28] Koyi H, Hillerdal G, Branden E. A prospective study of a total material of lung cancer from a county in Sweden 1997–1999: gender, symptoms, type, stage, and smoking habits. *Lung Cancer* 2002;36:9–14.
- [29] Grivaux M, Breton JL, Bombaron P, Kuntz P, Lebas FX, Mehdaoui A, et al. French College of General Hospital-based Pneumologists. Lung cancer among women in France. Analysis of the 904 French women with lung cancer included in the KBP-2000-CPHG study of the French College of General Hospital-based Pneumologists (CPHG). *Lung Cancer* 2004;45:279–87.
- [30] Wakelee H, Chang ET, Gomez SL, Keegan TH, Feskanich D, Clarke CA, et al. Lung cancer incidence in never smokers. *J Clin Oncol* 2007;25:472–8.
- [31] Muscat J, Wynder EL. Lung cancer pathology in smokers, ex smokers and never smokers. *Cancer Lett* 1995;88:1–5.
- [32] Dibble R, Langeburg W, Bair S, Ward J, Akerley W. Natural history of non-small cell lung cancer in nonsmokers. *J Clin Oncol* 2005;23:7252.
- [33] Brownson RC, Loy TS, Ingram E, Myers JL, Alavanja MCR, Sharp DJ, et al. Lung cancer in non-smoking women. Histology and survival patterns. *Cancer* 1995;75:29–33.
- [34] Nordquist LT, Simon GR, Cantor A, Alberts WM, Bepler G. Improved survival in never smokers vs current smokers with primary adenocarcinoma of the lung. *Chest* 2004;126:347–51.
- [35] Radzikowska E, Glaz P, Roszkowski K. Lung cancer in women: age, smoking, histology, performance status, stage, initial treatment and survival population-based study of 20 561 cases. *Ann Oncol* 2002;13:1087–93.
- [36] Caldarella A, Crocetti E, Comin CE, Janni A, Pegna AL, Paci E. Gender differences in non-small cell lung cancer: a population-based study. *Eur J Surg Oncol* 2007;33:763–8.
- [37] Bätevik R, Grong K, Segadal L, Stangeland L. The female gender has a positive effect on survival independent of background life expectancy following surgical resection of primary non-small cell lung cancer: a study of absolute and relative survival over 15 years. *Lung Cancer* 2005;47:173–81.
- [38] Chatkin JM, Abreu CM, Fritscher CC, Wagner MB, Pinto JA. Is there a gender difference in non-small cell lung cancer survival? *Gen Med* 2004;1:41–7.
- [39] Kreuzer M, Boffetta P, Whitley E, Ahrens W, Gaborieau V, Heinrich J, et al. Gender differences in lung cancer risk by smoking: a multicentre case-control study in Germany and Italy. *Br J Cancer* 2000;82:227–33.
- [40] Thomas L, Doyle A, Edelman MJ. Lung cancer in women. Emerging differences in epidemiology, biology, and therapy. *Chest* 2005;128:370–81.
- [41] Zatloukal P, Kubik A, Pauk N, Tomasek L, Petruzella L. Adenocarcinoma of the lung among women: risk associated with smoking, prior lung disease, diet and menstrual and pregnancy history. *Lung Cancer* 2003;41:283–93.
- [42] Gazdar AF, Thun MJ. Lung cancer, smoke exposure, and sex. *J Clin Oncol* 2007;25:469–71.
- [43] Toyooka S, Matsuo K, Shigematsu H, Kosaka T, Tokumo M, Yatabe Y, et al. The impact of sex and smoking status on the mutational spectrum of epidermal growth factor receptor gene in non small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2007;13:5763–8.
- [44] Subramanian J, Govindan R. Lung cancer in never smokers: a review. *J Clin Oncol* 2007;25:561–70.
- [45] Boffetta P. Involuntary smoking and lung cancer. *Scand J Work Environ Health* 2002;28:30–40.
- [46] Biological Effects of Ionizing Radiation (BEIR) VI Report: "The Health Effects of Exposure to Indoor Radon". U.S. National Research Council; 1999.

Please cite this article in press as: Clément-Duchêne C, et al. Characteristics of never smoker lung cancer including environmental and occupational risk factors. *Lung Cancer* (2009), doi:10.1016/j.lungcan.2009.04.005

- [47] Darby S, Hill D, Auvinen A, Barros-Dios JM, Baysson H, Bochicchio F, et al. Radon in homes and risk of lung cancer: collaborative analysis of individual data from 13 European case-control studies. *BMJ* 2005;330:1–6.
- [48] Keller JE, Howe HL. Risk factors for lung cancer among nonsmoking Illinois residents. *Environ Res* 1993;60:1–11.
- [49] Pohlabein H, Boffetta P, Ahrens W, Merletti F, Agudo A, Benhamou E, et al. Occupational risks for lung cancer among nonsmokers. *Epidemiology* 2000;11:532–8.
- [50] IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Tobacco Smoke and Involuntary Smoking; 2004; 83.
- [51] Hu J, Mao Y, Dryer D, White K. Canadian Cancer Registries Epidemiology Research Group: risk factors for lung cancer among Canadian women who have never smoked. *Cancer Detect Prev* 2002;26:129–38.
- [52] Johnson KC, Hu J, Mao Y. Canadian Cancer Registries Epidemiology Research Group. Lifetime residential and workplace exposure to environmental tobacco smoke and lung cancer in never-smoking women Canada 1994–97. *Int J Cancer* 2001;93:902–6.
- [53] Catelinois O, Rogel A, Laurier D, Billon S, Hemon D, Verger P, et al. Lung cancer attributable to indoor radon exposure in France: impact of the risk models and uncertainty analysis. *Environ Health Perspect* 2006;114:1361–6.
- [54] Krewski D, Lubin JH, Zielinski JM, Alavanja M, Catalan VS, Field RW, et al. A combined analysis of North American case-control studies of residential radon and lung cancer. *J Toxicol Environ Health A* 2006;69:533–97.

Please cite this article in press as: Clément-Duchêne C, et al. Characteristics of never smoker lung cancer including environmental and occupational risk factors. *Lung Cancer* (2009), doi:10.1016/j.lungcan.2009.04.005

3.3 Association type histologique et facteurs de risque

Ces analyses font l'objet d'une publication à paraître dans Lung Cancer [199].

Dans notre série, une exposition professionnelle à l'amiante est retrouvée chez 505 patients (33.8 %), une exposition aux radio-isotopes existe chez 9 patients (0.6 %) et une exposition aux hydrocarbures aromatiques polycycliques chez 143 patients (9.6 %). De plus, les femmes sont moins exposées que les hommes à l'amiante, aux HAP, aux fumées de soudure et au diesel ($p < 0.0001$).

En analyse univariée, les résultats montrent que les femmes par rapport aux hommes présentent plus souvent des adénocarcinomes (41.1 % et Odds Ratio de 1.51 [IC : 1.11-2.06]) et que les patients jeunes (patients âgés de moins de 50 ans) présentent plus d'adénocarcinomes au moment du diagnostic (38.2 % et Odds Ratio de 1.32 [IC : 0.96-1.81]). On retrouve une association négative entre l'histologie de type adénocarcinome et l'importance de la consommation tabagique (trend test < 0.0001), la durée du tabagisme (trend test $p < 0.0001$) et de l'intensité du tabagisme (trend test, $p = 0.0313$). Une association positive entre l'histologie de type adénocarcinome et la durée du sevrage tabagique est mise en évidence avec l'augmentation de la durée du sevrage tabagique ($p = 0.0129$). Après plus de 20 ans de sevrage, le risque relatif d'avoir un adénocarcinome pour les ex-fumeurs par rapport aux fumeurs est de 1.65 [IC : 1.21-2.24].

L'analyse du lien entre expositions professionnelles et types histologiques ne met en évidence aucune relation entre ces 2 facteurs. Si l'on compare l'adénocarcinome aux autres types histologiques, seule l'exposition aux fumées de soudure est associée de manière positive (Odds Ratio de 1.62 [IC : 1.14-2.31]).

Avec une analyse par régression logistique multinomiale, on retrouve une différence dans la répartition des types histologiques entre sexe, avec peu de femmes ayant un carcinome à petites cellules. Il n'existe aucune différence selon les types histologiques en fonction de l'âge au moment du diagnostic. Cependant, il y a une différence selon les types histologiques en fonction de la durée du tabagisme. En effet, l'augmentation de la durée du tabagisme est associée avec l'apparition de carcinomes épidermoïde et à petites cellules (Odds Ratio à 24.07 [IC : 5.41-

107.02] et 4.97 [2.33-10.62] respectivement). Si on s'intéresse aux expositions professionnelles, l'exposition aux fumées de soudure est faiblement associée aux 3 principaux types histologiques (carcinome épidermoïde, adénocarcinome et carcinome à petites cellules) (Tableau 10).

Population de l'étude (n=1490)				Fumeurs et ex-fumeurs (n=1423)		
Variables	Comparaison des types histologiques vs ADC	OR [IC 95 %]	p	OR [IC 95 %]	p	
Sexe						
Homme		1.00 (référence)	0.0117*	1.00 (référence)	0.0256*	
Femme	SCLC vs ADC	1.27 [0.81-1.99]		1.30 [0.83-2.05]		
Femme	LCC vs ADC	0.80 [0.46-1.41]		0.84 [0.47-1.49]		
Femme	SCC vs ADC	0.62 [0.41-0.93]		0.61 [0.39-0.95]		
Age (années)						
≥50 ans		1.00 (référence)	0.3113*	1.00 (référence)	0.3844*	
<50 ans	SCLC vs ADC	0.98 [0.58-1.66]		0.99 [0.58-1.68]		
<50 ans	LCC vs ADC	1.34 [0.79-2.29]		1.37 [0.80-2.35]		
<50 ans	SCC vs ADC	0.74 [0.47-1.15]		0.76 [0.49-1.19]		
Durée du tabac (années)						
SCLC vs ADC						
0-non-fumeurs		1.00 (référence)	<0.0001* <0.0001§	1.00 (référence)	0.0008* <0.0001§	
[1-19]		4.25 [0.79-22.90]		2.18 [0.82-5.80]		
[20-29]	SCLC vs ADC	9.29 [2.01-41.77]		2.04 [0.81-5.14]		
[30-39]	SCLC vs ADC	8.66 [2.00-37.47]		3.06 [1.20-7.80]		
[40-49]	SCLC vs ADC	12.98 [2.99-56.34]		5.68 [2.15-14.99]		
[50-+]	SCLC vs ADC	24.07 [5.41-107.02]				
LCC vs ADC						
0-non-fumeurs		1.00 (référence)		1.00 (référence)		
[1-19]		3.13 [0.75-13.06]		1.18 [0.48-2.95]		
[20-29]	LCC vs ADC	3.73 [1.03-13.51]		1.21 [0.52-2.79]		
[30-39]	LCC vs ADC	3.77 [1.10-12.93]		1.07 [0.44-2.57]		
[40-49]	LCC vs ADC	3.31 [0.94-11.65]		1.94 [0.76-4.92]		
[50-+]	LCC vs ADC	6.00 [1.64-21.92]				
SCC vs ADC						
0-non-fumeurs		1.00 (référence)		1.00 (référence)		
[1-19]		1.04 [0.40-2.73]		2.28 [1.04-4.99]		
[20-29]	SCC vs ADC	2.39 [1.11-5.11]	2.20 [1.06-4.56]			
[30-39]	SCC vs ADC	2.28 [1.13-4.63]	3.03 [1.45-6.34]			
[40-49]	SCC vs ADC	3.13 [1.43-6.40]	4.80 [2.20-10.50]			
[50-+]	SCC vs ADC	4.97 [2.33-10.62]				
Fumées de soudure						
Non-exposés		1.00 (référence)	0.0804*	1.00 (référence)	0.0495*	
Exposés	SCLC vs ADC	0.52 [0.30-0.93]		0.51 [0.29-0.91]		
Exposés	LCC vs ADC	0.56 [0.29-1.07]		0.55 [0.29-1.06]		
Exposés	SCC vs ADC	0.64 [0.42-0.98]		0.62 [0.41-0.95]		

Tableau 10 : Association histologie et facteurs de risque (régression logistique multinomiale)

* comparaison des 5 types histologiques, § p value par un trend test

Enfin, en analyse multivariée, aucune association significative entre le sexe féminin et la présence d'un adénocarcinome chez les non-fumeurs n'est mise en évidence (Odds Ratio = 1.34 [IC : 0.96-1.86]). Seule la durée du tabagisme est associée de manière significative avec l'histologie de type adénocarcinome ($p < 0.0001$), avec une fréquence moindre d'adénocarcinome avouée à une durée plus longue du tabagisme ($p < 0.0001$). De même, l'adénocarcinome est associé de manière significative à l'exposition aux fumées de soudure (OR = 1.62 [1.14–2.31], $p = 0.0065$). Chez les fumeurs, l'adénocarcinome est associé à l'exposition à la silice ($p = 0.025$) et aux HAP ($p = 0.0608$).

Aucune association entre la survenue d'un adénocarcinome et l'âge et sexe n'est retrouvée.

Une association entre la durée du tabagisme et la survenue des adénocarcinomes est retrouvée ($p < 0.0001$), avec apparition de moins d'adénocarcinome si la durée du tabagisme est longue. Il existe une association positive entre l'histologie de type adénocarcinome et la durée du sevrage tabagique. Le diagnostic d'adénocarcinome est plus fréquent si la durée du sevrage tabagique est importante ($p = 0.0129$).

Concernant les expositions professionnelles, au niveau de la cohorte entière, une association entre la survenue des adénocarcinomes et une exposition aux fumées de soudure est mise en évidence ($p = 0.0025$). Dans la population des fumeurs, une association entre la survenue des adénocarcinomes et une exposition aux fumées de soudure ($p = 0.0012$) est observée, de même qu'avec une exposition à la silice ($p = 0.0005$) et entre adénocarcinome et hydrocarbures aromatiques polycycliques ($p = 0.0652$).



Contents lists available at ScienceDirect

Lung Cancer

journal homepage: www.elsevier.com/locate/lungcan



Relationships between lung adenocarcinoma and gender, age, smoking and occupational risk factors: A case–case study

C. Paris^{a,b,+}, C. Clement-Duchene^c, J.M. Vignaud^d, A. Gislard^e, A. Stoufflet^a, O. Bertrand^b, L. Thiberville^f, G. Grosdidier^h, Y. Martinet^c, J. Benichou^g, P. Hainautⁱ

^aINSERM U954, Vandoeuvre Les Nancy, France

^bOccupational Medicine Department, University Hospital, Nancy, France

^cRespiratory Medicine Department, University Hospital, Vandoeuvre Les Nancy, France

^dPathology Department, University Hospital, Nancy, France

^eOccupational Medicine Department, University Hospital, Rouen, France

^fRespiratory Medicine Department, University Hospital, EA 4108 LITIS-QUANTIF Laboratory, Rouen, France

^gBiostatistics Department and INSERM U657, University Hospital, Rouen, France

^hThoracic Surgery Department, University Hospital, Nancy, France

ⁱCluster of Molecular Carcinogenesis Department, International Agency for Research on Cancer, Lyon, France

ARTICLE INFO

Article history:

Received 29 January 2009

Received in revised form 8 June 2009

Accepted 11 June 2009

Keywords:

Lung neoplasm

Adenocarcinoma

Gender

Occupational exposure

Smoking

ABSTRACT

Background: The hypothesis that some risk factors for lung cancer may have more specific associations with particular histologic types remains controversial. The aim of this study was to investigate possible associations between adenocarcinoma and gender, age, smoking characteristics and selected occupational carcinogens in relation to other histologic types.

Methods: This study included all histologically confirmed lung cancer cases diagnosed consecutively in two French University hospitals from 1997 to 2006. All medical data were obtained by face-to-face patient interviews. Occupational carcinogen exposures of each patient were assessed by an industrial hygienist. Relationships between risk factors and adenocarcinoma were analyzed by case–case comparisons using unconditional logistic regressions (ULRs).

Results: A total of 1493 subjects were enrolled in this study, comprising 1303 men (87.3%), 67 nonsmokers (4.5%) and 489 adenocarcinomas (32.7%). Using ULR, no associations were observed between adenocarcinoma and age, gender or smoking characteristics except for a negative relationship with smoking duration ($p < 0.0001$). Significant associations were observed between ADC and exposure to welding fumes and silica in the whole population and with polycyclic aromatic hydrocarbons in ever smokers.

Conclusion: This study demonstrated that some risk factors, such as duration of smoking and certain occupational exposures but not gender or age, have a more important influence on the incidence of lung ADC than on other histologic types. As the distribution of histologic types may reflect underlying biological mechanisms, these findings also suggest that lung carcinogenesis pathways should be studied in relation to smoking duration and other lung cancer risk factors.

© 2009 Published by Elsevier Ireland Ltd.

1. Introduction

With 1.18 million cases per year, lung cancer is still the leading cause of cancer death worldwide, particularly in men in North

America and Europe [1]. Smoking is the leading cause of disease with an attributable fraction of up to 90% in men and 60% in women in European countries [2]. All histologic types are associated with cigarette smoking. Nevertheless, marked differences for dose–response relationships have been observed among these subtypes. In their meta-analysis, Khuder [3] found that the strongest associations in male ever smokers were observed for squamous-cell cancer (SCC) (OR 11.3 [8.11–15.3]) and small-cell lung cancer (SCLC) (OR 9.90 [7.72–12.7]), whereas the weakest association was reported for ADC (OR 3.88 [2.78–5.42]). Similar patterns were also reported in a pooled analysis of European case–control studies in both sexes [2,4]. Recent analyses of trends in lung cancer incidence [5,6] according to histologic types in Europe have confirmed the growing incidence of lung adenocarcinoma (ADC) in both men and

Abbreviations: ADC, adenocarcinoma; CI, confidence interval; CT, computed tomography; LCC, large cell carcinoma; OC, other cancer types; OR, odds ratio; PAHs, polycyclic aromatic hydrocarbons; SCC, squamous-cell carcinoma; SCLC, small-cell lung carcinoma; ULR, unconditional logistic regression.

* Corresponding author at: INSERM U954, Research Unit "Nutrition, Genetic and Exposure to Environmental Risks", Medical School, 9 av de la Forêt de Haye, BP 184, 54505 Vandoeuvre Les Nancy Cedex, France. Tel.: +33 383 68 39 10; fax: +33 383 68 39 19/85 24 34.

E-mail address: christophe.paris@nancy.inserm.fr (C. Paris).

0169-5002/\$ – see front matter © 2009 Published by Elsevier Ireland Ltd.
doi:10.1016/j.lungcan.2009.06.007

Please cite this article in press as: Paris C, et al. Relationships between lung adenocarcinoma and gender, age, smoking and occupational risk factors: A case–case study. Lung Cancer (2009), doi:10.1016/j.lungcan.2009.06.007

women, as previously observed in the USA [7]. ADC is thought to exhibit specific clinical features as this histologic type is more frequent than other types of cancer in nonsmokers [8], former smokers [9], women [10,11], and young adults [12]. Several risk factors for lung cancer have also been suspected to be more specifically associated with ADC, such as composition of cigarette tobacco, use of filters, environmental tobacco smoke [13] as well as some occupational exposures [14–17], although these findings were not conclusive.

The hypothesis that some risk factors for lung cancer may have more specific associations for particular histologic types, especially ADC, still remains discussed. If confirmed, this hypothesis may have several implications for research into the biological mechanisms and epidemiology of lung cancer. The aim of this study was therefore to investigate, in a large group of lung cancer cases, associations between ADC and several lung carcinogens, focusing on smoking characteristics and occupational risk factors in relation to the same associations for other histologic types.

2. Methods

2.1. Patients

This study included all incident cases of lung cancer diagnosed consecutively in the Respiratory Medicine Department of Rouen University Hospital from 1st January 1997 to 31st December 2005, and in the Thoracic Surgery and the Respiratory Medicine Departments of Nancy University Hospital from 1st January 2000 to 31st December 2006. Inclusion criteria were histologically confirmed primary lung cancer, regardless of the origin of the tumor tissue, i.e., bronchoscopy, CT-guided needle biopsy, surgical lung biopsy, biopsy of metastatic sites, and surgical specimens. No age, gender or stage limits were set, but as eligible patients had to be able to effectively respond to an interview, the presence of mental deterioration was an exclusion criterion. The project was approved by the ethics committees of the two hospitals and informed consent was obtained from all participants.

2.2. Histologic diagnosis

Samples were examined by a single pathologist in each University Hospital with extensive experience in the pathologic diagnosis of lung cancer. Histologic type was classified according to the International Classification of Lung Tumors [18] using the following five categories: squamous-cell carcinoma (SCC), adenocarcinoma (ADC), small-cell carcinoma (SCLC), undifferentiated large cell carcinoma (LCC), and other cancer (OC) types.

2.3. Smoking and occupational data

All subjects were systematically interviewed by a face-to-face medical interview concerning their current and lifetime smoking status and occupational risk factors for lung cancer. Patients who had quit smoking for more than 1 year were considered to be former smokers. Patients who had smoked less than 100 cigarettes in their lifetime were defined as nonsmokers. The occupational questionnaire involved selected carcinogens for lung cancer according to their prevalence (asbestos, chromium, arsenic, cadmium, silica, nickel, and polycyclic aromatic hydrocarbons) based on a description of all jobs (held for at least 6 months) and systematic questions on specific tasks with known occupational exposures. Occupational exposures were then evaluated according to a previously described method [19] by an industrial hygienist, blinded to clinical and histologic data, for the two hospitals. Only subjects with documented exposure for at least 1 year and a frequency of exposure greater

than or equal to 5% of total work-time per year, were considered to be occupationally exposed.

2.4. Statistical analysis

Statistical analysis was performed to identify risk factors associated with ADC in a case–case design. Descriptive analyses assessed overall features concerning the distributions within each of the five histologic groups of gender, age, smoking characteristics and selected occupational lung carcinogens. Separate associations of these factors with ADC *versus* all other histologic types were also considered.

Multiple analysis were then performed using unconditional logistic regression (ULR) to define risk factors independently associated with the presence of ADC *versus* all other histologic types combined. Regression models were conducted in the whole sample and only in ever smokers. Variables significantly associated with ADC at the 10% level in univariate analysis were entered into the logistic regression analyses. Age, gender and centers were forced into all models in order to obtain age- gender- and center-adjusted estimates of odds ratios. A multiple testing adjustment of *p* values was applied using the Holm's method [20], in particular for occupational exposures.

All analyses were performed with SAS (SAS Institute Inc., Cary, NC, release 9.0) software.

3. Results

A total of 1493 subjects were consecutively included in this study including 1303 men (87.3%) and 67 nonsmokers (4.5%) (Table 1). ADC represented 489 (32.8%) of cases. Documented occupational exposure to asbestos was reported in 505 cases (33.8%), and other selected occupational exposures ranged between 9 cases (0.6%) for radioisotopes to 143 cases (9.6%) for polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs). Major differences were observed according to gender, as female patients were more often nonsmokers (16.8% *versus* 2.7%, $p < 0.0001$), and less often occupationally exposed to asbestos, PAHs, welding fumes or diesel exhausts (all $p < 0.0001$). The proportion of ADC to other histologic types was higher among women than among men (41.1% *versus* 31.5%) whereas SCC was more frequent in males (34.8% *versus* 22.6%, $p = 0.0071$).

In univariate analysis (Table 2), major differences according to histologic type were observed for gender, age at diagnosis and all smoking characteristics apart from age started smoking, indicating that tobacco has a more marked effect on other histologic types than on ADC. Analysis of ADC *versus* all other histologic types combined revealed strong negative correlations with increasing cumulative consumption (trend test, $p < 0.0001$), increasing smoking duration (trend test, $p < 0.0001$) and, to a lesser extent, increasing intensity of tobacco smoking (trend test, $p = 0.0313$) but without any trend when nonsmokers were not considered in the analysis. Conversely a positive correlation was observed with increasing time since quitting smoking (trend test, $p = 0.0129$), as only the highest category was significantly associated with ADC (20 years of quitting or more, OR = 1.65 [1.21–2.24] relative to current smokers).

Overall, no clear relationships were observed between occupational exposures and histologic types of lung cancer (Table 3). When considering ADC *versus* all other histologic types combined, only exposure to welding fumes was significantly correlated with ADC (OR 1.62 [1.14–2.31]).

Finally, ADC was compared *versus* all other histologic types using ULR (Table 4). No significant correlation was observed between female gender and presence of ADC in either nonsmokers (OR = 1.20 [0.86–1.70]) or smokers (OR = 1.13 [0.78–1.63]). A significant inverse correlation was observed between smoking duration and ADC in the overall population (trend test, $p < 0.0001$) and among ever

Please cite this article in press as: Paris C, et al. Relationships between lung adenocarcinoma and gender, age, smoking and occupational risk factors: A case–case study. Lung Cancer (2009), doi:10.1016/j.lungcan.2009.06.007

Table 1
Selected characteristics of the study patients by gender and overall (n = 1493).

Characteristics	Males, N (%) 1303 (87.3)	Females, N (%) 190 (12.7)	Total, N (%) 1493 (100.0)	p ^a
Age				0.0002
Mean (S.D.)	62.47 (10.19)	59.50 (10.85)	62.09 (10.32)	
Median [Q1–Q3]	63.00 [54.00–70.00]	58.00 [51.00–68.00]	62.00 [54.00–70.00]	
Histologic types				0.0071
SCC	454 (34.8)	43 (22.6)	497 (33.3)	
ADC	411 (31.5)	78 (41.1)	489 (32.7)	
SCLC	212 (16.3)	39 (20.5)	251 (16.8)	
LCC	139 (10.7)	19 (10.0)	158 (10.6)	
Other types	87 (6.7)	11 (5.8)	98 (6.6)	
Smoking characteristics				
Nonsmokers	35 (2.7)	32 (16.8)	67 (4.5)	<0.0001
Former smokers				
Long term (≥10 years) former smokers	332 (25.5)	22 (11.6)	354 (23.7)	
Short term (<10 years) former smokers	253 (19.4)	28 (14.7)	281 (18.8)	
Total former smokers	585 (44.9)	50 (26.3)	635 (42.5)	
Age at starting smoking (years)				0.0229
Median	18.00	18.00	18.29	
Smoking duration (years)				0.0173
Median	36.00	30.00	35.00	
Number of cigarettes per day				0.8587
Median	20.00	20.00	20.00	
Pack-years				0.0794
Median	40.00	35.50	40.00	
Time since quitting smoking (years)				0.1248
Median	11.00	7.00	11.00	
Current smokers	683 (52.4)	108 (56.9)	791 (53.0)	
Age at starting smoking (years)				0.0003
Median	17.00	18.00	17.00	
Smoking duration (years)				<0.0001
Median	41.00	34.00	40.00	
Number of cigarettes per day				0.0338
Median	20.00	22.22	20.00	
Pack-years				0.4087
Median	45.00	45.00	45.00	
Occupational exposures				
Asbestos (yes)	496 (38.1)	9 (4.7)	505 (33.8)	<0.0001
PAHs (yes)	142 (10.9)	1 (0.5)	143 (9.6)	<0.0001
Welding fumes (yes)	140 (10.7)	2 (1.0)	142 (9.5)	<0.0001
Diesel exhaust (yes)	136 (10.4)	0 (0.0)	136 (9.1)	<0.0001
Silica (yes)	72 (5.5)	1 (0.5)	73 (4.9)	0.0028
Chrome (yes)	16 (1.2)	0 (0.0)	16 (1.1)	0.1246
Radioisotopes (yes)	8 (0.6)	1 (0.5)	9 (0.6)	1.0000
Other exposures (yes)	46 (3.5)	2 (1.0)	48 (3.2)	0.0705

SCC, squamous-cell carcinoma; ADC, adenocarcinoma; SCLC, small-cell carcinoma; LCC, undifferentiated large cell carcinoma; OC, other cancer types; PAHs, polycyclic aromatic hydrocarbons.

^a p value from Pearson chi-square for categorical variables or one-way analysis of variance for continuous variables.

smokers (trend test, $p=0.0001$). Sensitivity analyses using age or smoking duration as continuous variables did not modify these conclusions (data not shown). ADC was significantly associated with occupational exposure to welding fumes in the overall population and among ever smokers. Among ever smokers only, ADC was significantly associated with occupational exposure to silica and almost significantly associated with occupational exposure to PAHs ($p=0.0652$). This negative association with PAHs indicates that PAHs are more strongly associated with other histologic types than with ADC.

4. Discussion

In this study, clearly different patterns were observed between combinations of risk factors and lung cancer according to histologic type. After adjustment for smoking variables and occupational risk factors, no association was observed between ADC frequency and female gender, as the only difference was a higher proportion of SCC compared to ADC in men versus women. Among the various smoking characteristics, only smoking duration demonstrated

significantly different levels of association according to histologic types, with the lowest association observed for ADC. Significant positive associations were also demonstrated between the frequency of lung ADC and exposure to crystalline silica and, welding fumes, and a negative association was demonstrated with PAHs. These findings were based on a case–case design that has rarely been used in the past [21]. However, the consistency of descriptive analyses with those reported in the literature [3] confirms the validity of our observations provided they are interpreted correctly.

Associations between ADC and gender have been a subject of controversy in the literature. Previous studies have shown that female smokers are more likely to develop ADC than SCC [22,23]. These results were supported by findings from more recent European studies, with a crude percentage of ADC ranging between 15.6% and 21% in men and 23.1% and 46% in women [2,24–29] consistent with our figure of 41.1% of ADC in women. However, some authors did not report any significant excess of ADC in women, after adjusting for tobacco consumption. In the Danish prospective study that included 30,874 subjects [30], the ratio

Please cite this article in press as: Paris C, et al. Relationships between lung adenocarcinoma and gender, age, smoking and occupational risk factors: A case–case study. Lung Cancer (2009), doi:10.1016/j.lungcan.2009.06.007

Table 2
Smoking characteristics of the study patients by histologic type of lung cancer (n = 1493, univariate analyses).

	ADC, N (%)	All other histologic types				Total, N (%)	Crude OR [95% CI] ADC versus all other histologic types
	489 (32.7)	SCC, N (%) 497 (33.3)	SCLC, N (%) 251 (16.8)	LCC, N (%) 158 (10.6)	Others, N (%) 98 (6.6)		
Gender							
Males	411 (31.5)	454 (34.8)	212 (16.3)	139 (10.7)	87 (6.7)	892 (68.5)	1.00 (reference)
Females	78 (41.1)	43 (22.6)	39 (20.5)	19 (10.0)	11 (5.8)	112 (59.0)	1.51 [1.11–2.06]
					0.0071 ^a	0.0091 ^b	
Age (years)							
Median	60.0	63.0	63.0	62.0	63.0	63.0	0.0006 ^d
							0.0002 ^e
<50 years	70 (38.2)	43 (23.5)	28 (15.3)	28 (15.3)	14 (7.7)	113 (61.8)	1.32 [0.96–1.81]
≥50 years	419 (32.0)	454 (34.7)	223 (17.0)	130 (9.9)	84 (6.4)	891 (68.0)	1.00 (reference)
					0.0114 ^f	0.0906 ^b	
Age at starting smoking (missing data = 165)							
Median	18.0	18.0	18.0	18.0	18.0	18.0	0.1180 ^d
							0.6411 ^e
Smoking characteristics							
Nonsmokers	36 (53.7)	12 (17.9)	2 (3.0)	3 (4.5)	14 (20.9)	31 (46.3)	2.54 [1.54–4.20]
Long term (≥10 years) former smokers	121 (34.2)	123 (34.8)	50 (14.1)	39 (11.0)	21 (5.9)	233 (65.8)	1.14 [0.87–1.48]
Short term (<10 years) former smokers	84 (29.9)	105 (37.4)	46 (16.4)	27 (9.6)	19 (6.7)	197 (70.1)	0.93 [0.69–1.26]
Current smokers	248 (31.4)	257 (32.5)	153 (19.3)	89 (11.2)	44 (5.6)	543 (68.6)	1.00 (reference)
					<0.0001 ^a	0.0015 ^b	0.0103 ^c
Pack-years (missing data = 1)							
Median	40.0	43.0	48.0	40.0	40.0	44.0	0.0022 ^d
							0.1014 ^e
0–nonsmokers	36 (53.7)	12 (17.9)	2 (3.0)	3 (4.5)	14 (20.9)	31 (46.3)	1.00 (reference)
[1–19]	53 (41.1)	38 (29.5)	18 (13.9)	14 (10.9)	6 (4.6)	76 (58.9)	0.60 [0.33–1.09]
[20–39]	163 (35.9)	143 (31.5)	62 (13.7)	57 (12.6)	29 (6.4)	291 (64.1)	0.48 [0.29–0.81]
[40–59]	134 (27.1)	190 (38.4)	91 (18.4)	47 (9.5)	33 (6.7)	361 (72.9)	0.32 [0.19–0.54]
[60+]	103 (29.7)	114 (32.8)	77 (22.2)	37 (10.7)	16 (4.6)	244 (70.3)	0.36 [0.21–0.62]
					<0.0001 ^a	<0.0001 ^b	<0.0001 ^c
# Cig/day (missing data = 2)							
Median	20	20	20	20	20	20	0.0828 ^d
						20–30	0.9186 ^e
0–nonsmokers	36 (53.7)	12 (17.9)	2 (3.0)	3 (4.5)	14 (20.9)	31 (46.3)	1.00 (reference)
[1–10]	51 (34.7)	56 (38.1)	25 (17.0)	10 (6.8)	5 (3.4)	96 (65.3)	0.46 [0.25–0.82]
[11–20]	227 (31.0)	255 (34.9)	111 (15.2)	90 (12.3)	48 (6.6)	504 (69.0)	0.39 [0.23–0.64]
[21–30]	94 (33.3)	92 (32.6)	52 (18.4)	28 (9.9)	16 (5.7)	188 (66.7)	0.43 [0.25–0.74]
[31–40]	63 (30.0)	65 (30.9)	49 (23.3)	22 (10.5)	11 (5.2)	147 (70.0)	0.37 [0.21–0.65]
[41+]	17 (31.5)	17 (31.5)	11 (20.4)	5 (9.2)	4 (7.4)	37 (68.5)	0.40 [0.19–0.84]
					<0.0001 ^a	0.0088 ^b	0.0313 ^c
Smoking duration (years; missing data = 3)							
Median	36.0	40.0	40.0	36.0	39.0	40.0	<0.0001 ^d
							<0.0001 ^e
0–nonsmokers	36 (53.7)	12 (17.9)	2 (3.0)	3 (4.5)	14 (20.9)	31 (46.3)	1.00 (reference)
[1–19]	29 (49.1)	11 (18.6)	6 (10.2)	8 (13.6)	5 (8.5)	30 (50.9)	0.83 [0.41–1.68]
[20–29]	72 (34.5)	61 (29.2)	33 (15.8)	26 (12.4)	17 (8.1)	137 (65.5)	0.45 [0.26–0.79]
[30–39]	177 (36.4)	154 (31.7)	74 (15.2)	60 (12.4)	21 (4.3)	309 (63.6)	0.49 [0.29–0.82]
[40–49]	126 (29.2)	161 (37.4)	79 (18.3)	36 (8.4)	29 (6.7)	305 (70.8)	0.36 [0.21–0.60]
[50+]	48 (20.2)	98 (41.2)	56 (23.5)	25 (10.5)	11 (4.6)	190 (79.8)	0.22 [0.12–0.39]
					<0.0001 ^a	<0.0001 ^b	<0.0001 ^c
Time since quitting smoking (years)							
Median	15	11	10	14	14	11	<0.0001 ^d
							0.0010 ^e
[0–1]–current smokers	248 (31.4)	257 (32.5)	153 (19.3)	89 (11.2)	44 (5.6)	543 (68.6)	1.00 (reference)
[1–4]	47 (33.8)	50 (36.0)	23 (16.5)	10 (7.2)	9 (6.5)	92 (66.2)	1.12 [0.76–1.64]
[5–9]	37 (26.1)	55 (38.7)	23 (16.2)	17 (12.0)	10 (7.0)	105 (73.9)	0.77 [0.51–1.15]
[10–14]	30 (28.6)	41 (39.0)	17 (17.2)	9 (8.6)	8 (7.6)	75 (71.4)	0.88 [0.56–1.37]
[15–19]	33 (34.0)	33 (34.0)	17 (17.5)	11 (11.4)	3 (3.1)	64 (66.0)	1.13 [0.72–1.76]
[20+]	94 (42.9)	61 (27.9)	18 (8.2)	22 (10.0)	24 (11.0)	125 (57.1)	1.65 [1.21–2.24]
					0.0054 ^f	0.0110 ^b	0.0129 ^c

SCC, squamous-cell carcinoma; ADC, adenocarcinoma; SCLC, small-cell carcinoma; LCC, undifferentiated large cell carcinoma; OC, other cancer types.

^a p value for the Pearson chi-square test (comparison of the five histologic types).

^b p value for the Pearson chi-square test (ADC versus all other histologic types combined).

^c p value for the chi-square test for trend (ADC versus all other histologic types combined).

^d p value for the one-way analysis of variance by Fisher test (GLM procedure, comparison of the five histologic types).

^e p value for the Student's t-test (ADC versus all other histologic types combined).

Please cite this article in press as: Paris C, et al. Relationships between lung adenocarcinoma and gender, age, smoking and occupational risk factors: A case–case study. Lung Cancer (2009), doi:10.1016/j.lungcan.2009.06.007

Table 3
Selected occupational carcinogen exposures of the study patients by histologic type of lung cancer (n = 1493, univariate analyses).

Occupational carcinogen exposure	ADC, N (%)	All other histologic types					Crude OR [95% CI] ADC versus all others histologic types
		SCC, N (%)	SCLC, N (%)	LCC, N (%)	Others, N (%)	Total, N (%)	
Asbestos							
Not exposed	321 (32.5)	319 (32.3)	168 (17.0)	115 (11.6)	65 (6.6)	667 (67.5)	1.00 (reference)
Exposed	168 (33.3)	178 (35.3)	83 (16.4)	43 (8.5)	33 (6.5)	337 (66.7)	1.03 [0.82–1.30]
					0.3940 ^a	0.7620 ^b	
Polycyclic aromatic hydrocarbons							
Not exposed	450 (33.3)	438 (32.5)	226 (16.8)	145 (10.7)	91 (6.7)	900 (66.7)	1.00 (reference)
Exposed	39 (27.3)	59 (41.2)	25 (17.5)	13 (9.1)	7 (4.9)	104 (72.7)	0.75 [0.51–1.10]
					0.2385 ^a	0.1420 ^b	
Silica							
Not exposed	459 (32.3)	469 (33.0)	245 (17.3)	152 (10.7)	95 (6.7)	961 (67.7)	1.00 (reference)
Exposed	30 (41.1)	28 (38.4)	6 (8.2)	6 (8.2)	3 (4.1)	43 (58.9)	1.46 [0.90–1.36]
					0.1524 ^a	0.1194 ^b	
Diesel exhaust							
Not exposed	442 (32.6)	452 (33.3)	228 (16.8)	147 (10.8)	88 (6.5)	915 (67.4)	1.00 (reference)
Exposed	47 (34.6)	45 (33.1)	23 (16.9)	11 (8.1)	10 (7.3)	89 (65.4)	1.09 [0.75–1.58]
					0.8825 ^a	0.6378 ^b	
Welding fumes							
Not exposed	428 (31.7)	453 (33.5)	234 (17.3)	146 (10.8)	90 (6.7)	923 (68.3)	1.00 (reference)
Exposed	61 (43.0)	44 (31.0)	17 (12.0)	12 (8.4)	8 (5.6)	81 (57.0)	1.62 [1.14–2.31]
					0.0810 ^a	0.0065 ^b	
Chrome							
Not exposed	481 (32.6)	493 (33.4)	247 (16.7)	158 (10.7)	98 (6.6)	996 (67.4)	1.00
Exposed	8 (50.0)	4 (25.0)	4 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (50.0)	2.07 [0.77–5.55]
					0.3394 ^c	0.1394 ^b	
Radioisotopes and ionizing radiations							
Not exposed	485 (32.7)	495 (33.4)	250 (16.8)	156 (10.5)	98 (6.6)	999 (67.3)	1.00 (reference)
Exposed	4 (44.5)	2 (22.2)	1 (11.1)	2 (22.2)	0 (0.0)	5 (55.6)	1.65 [0.44–6.16]
					0.6224 ^c	0.4858 ^b	
Other carcinogen exposures, yes/no							
Not exposed	469 (32.5)	484 (33.5)	240 (16.6)	155 (10.7)	97 (6.7)	976 (67.5)	1.00
Exposed	20 (41.7)	13 (27.1)	11 (22.9)	3 (6.2)	1 (2.1)	28 (58.3)	1.49 [0.83–2.67]
					0.2604 ^a	0.1810 ^b	

SCC, squamous-cell carcinoma; ADC, adenocarcinoma; SCLC, small-cell carcinoma; LCC, undifferentiated large cell carcinoma; OC, other cancer types.

^a p value for the Pearson chi-square test (comparison of the five histologic types).

^b p value for the Pearson chi-square test (ADC versus all other histologic types combined).

^c p value for the Fisher–Freeman–Halton exact test (comparison of the five histologic types).

of female smokers to male smokers was 0.9 [0.6–1.3] for ADC. The meta-analysis by Khuder did not reveal any statistical difference for ADC on dose–response slopes for intensity of smoking across gender [3]. The discrepancies between results derived from case–control and prospective studies remain unclear [31] and have usually been explained by differences of study designs, recall bias or gender-specific response bias [10,30]. Overall, the multiple analyses performed in the present study showed that the crude OR for ADC versus all other types in females compared to males was not significantly greater than 1 after adjustment for age, smoking duration and occupational exposures. These results therefore confirm the hypothesis that most of the difference in ADC frequency according to gender reported in the literature was probably due to a sex-difference in the distribution of risk factors of lung cancer, particularly the frequency of nonsmoking [24] and smoking characteristics [27,32]. Our findings also appear consistent with those from prospective studies that did not describe a significantly higher risk of lung ADC in women relative to men after controlling for smoking [33–35]. However, different SCC/ADC ratios were observed in males and females suggesting that some gender differences may exist for these two histologic types according to gender as suggested by Gazdar and Thun [36]. Finally, a slightly increased frequency of ADC from 13% to 20% was observed in women compared to men after adjustment. Although not significant, this increased incidence is compatible with the presence of possible specific risk factors for lung cancer among women, such as hormonal factors or suscepti-

bility genes [10], but indicates that the role of these factors in lung cancer, if it exists, may be less important than previously described.

Heavy smoking is well known to be more strongly associated with SCC [36] and SCLC [3,37] than ADC [2,3,37]. Duration of cessation of smoking is also known to be associated with an increased proportion of ADC [9,38,39]. As shown in the present study, the rate ratio of ADC versus other histologic types is expected to decrease with duration, intensity or cumulative exposure of smoking and increase with duration of quitting smoking. As our descriptive analyses were consistent with these expectations, only smoking duration remained significant in our logistic regression analyses, with a marked decrease of ADC frequency with increasing smoking duration. Adjustment on other smoking-related variables did not modify these results (data not shown). This result was independent of the overrepresentation of ADC in nonsmokers, as this result persisted after exclusion of these subjects. These findings are not surprising, as smoking duration is known to be a key variable in the tobacco-related dose–responses of lung cancer [40,41] and suggest that smoking duration is the major potent variable to explain histologic differences of lung cancer between smokers and former smokers, as previously suggested by Lubin et al. [42]. This observation may be important, as it suggests that it may be more relevant to compare ‘shorter-duration’ to ‘longer-duration’ smokers rather than former to current smokers, although these two definitions tend to overlap. Finally, these results are not in contradiction with previous reports of the effects of smoking cessation on a decreased

Please cite this article in press as: Paris C, et al. Relationships between lung adenocarcinoma and gender, age, smoking and occupational risk factors: A case–case study. Lung Cancer (2009), doi:10.1016/j.lungcan.2009.06.007

Table 4

Adjusted odds ratios (ORs) associated with adenocarcinoma (ADC) relative to all other histologic types combined in the whole study sample ($n = 1490$)^a and in ever smokers only ($n = 1423$)^a (unconditional logistic regression, final model).

ADC versus all other histologic types	Whole study sample ^b		Ever smokers ^c	
	OR [95% CI]	<i>p</i>	OR [95% CI]	<i>p</i>
Gender				
Males	1.00 (reference)	0.2819 ^d	1.00	0.5305 ^d
Females	1.20 [0.86–1.70]		1.13 [0.78–1.63]	
Age (years)		0.6677 ^d		0.6902 ^d
<50	1.08 [0.76–1.54]		1.07 [0.75–1.55]	
≥50	1.00 (reference)		1.00 (reference)	
Smoking duration (years; missing data = 3)		<0.0001 ^d		<0.0001 ^d
0–nonsmokers	1.00 (reference)	<0.0001 ^e		<0.0001 ^e
[1–19]	0.82 [0.40–1.67]		1.00 (reference)	
[20–29]	0.47 [0.26–0.84]		0.56 [0.31–1.01]	
[30–39]	0.52 [0.31–0.89]		0.62 [0.36–1.07]	
[40–49]	0.39 [0.22–0.66]		0.45 [0.26–0.79]	
[50+]	0.23 [0.13–0.42]		0.28 [0.15–0.51]	
Occupational carcinogen exposures				
Polycyclic aromatic hydrocarbons		NS		0.0652 ^d
Not exposed			1.00 (reference)	
Exposed			0.68 [0.45–1.03]	
Silica		0.0825 ^d		0.0005 ^d
Not exposed	1.00 (reference)		1.00 (reference)	0.0015 ^e
Exposed	1.55 [0.95–2.53]		1.75 [1.05–2.90]	
Welding fumes		0.0025 ^d		0.0012 ^d
Not exposed	1.00 (reference)	0.0075 ^f	1.00 (reference)	0.0036 ^f
Exposed	1.75 [1.21–2.52]		1.84 [1.27–2.66]	

^a Missing data for smoking duration in three cases.

^b Variables in the model are gender, age, smoking duration, exposure to silica, exposure to welding fumes and centers. Hosmer–Lemeshow's overall goodness-of-fit statistics = 1.3188, degrees of freedom = 7, $p = 0.914$.

^c Variables in the model are gender, age, smoking duration, exposure to silica, welding fumes and PAHs, and centers. Hosmer–Lemeshow's overall goodness-of-fit statistics = 1.5502, degrees of freedom = 8, $p = 0.934$.

^d *p* value for OR from logistic regression considering ADC versus all other histologic types combined (likelihood ratio test).

^e *p* value for trend test considering the variable as continuous.

^f Adjusted *p* values for multiple testing by Holm's method (see [20]).

lung cancer risk [43]. They simply suggest that the slope of decrease in OR with time since quitting smoking does not differ between histologic types, as also reported by other authors [37,41,43].

Several authors have reported associations between histologic type of lung cancer and occupational exposures [44] but only a few of these associations concerned ADC. Among these exposures, asbestos has been historically reported to be associated with an almost twofold higher incidence of ADC in males with asbestosis exposure compared to controls [45] and this finding appears to be confirmed by more recent reports [14,46–48]. Nonetheless, this issue remains controversial and some authors [49–51], including ourselves, have not found any relationship between asbestos exposure and ADC frequency. These discrepancies with the literature may be explained by the decreasing level of asbestos exposure over time [52] and the increasing frequency of ADC according to changes of smoking behaviour [53]. To the best of our knowledge, this is the first report of a significant and positive association between welding fumes and ADC in multiple regression analyses. Welding fumes are suspected to be carcinogenic in humans particularly for stainless steel welding related to the presence of hexavalent Cr, but this has not yet been formally demonstrated [54,55]. Significant associations were also observed between ADC frequency and crystalline silica in contrast with previous reports [17,56]. Moreover, despite convincing data reported in the literature [56,57], the relationship between silica and lung cancer still remains controversial [58,59]. The existence of specific associations between welding fumes and silica exposures with ADC, as observed in our study, is an additional argument in favor of a causal relationship for these agents. However, we also tested the existence of trends for these two variables with duration or cumulative exposure, but no trend was

observed (data not shown). Therefore these findings need to be confirmed by other studies. An inverse relationship was also observed between occupational exposure to PAHs and ADC relative to other histologic types. This relation is similar to that observed for smoking, suggesting that PAHs contained in tobacco smoke may explain this relation. This hypothesis is supported by experimental studies demonstrating the presence of DNA adducts of PAHs products in human epithelial cells [60] in association with TP53 mutations [61]. Conversely, in both experimental and human data, ADC is most strongly related with exposure to 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone (NNK) [62]. We can therefore hypothesize that the distribution of histologic types may partly reflect the underlying biological mechanisms.

Several studies have shown that ADC is more common among young patients diagnosed with lung cancer [12,63–66]. Although similar results were observed on univariate analyses in this study, no significant difference for histologic type according to age at diagnosis was observed after adjusting for smoking characteristics and gender. Some authors [32], including ourselves, have hypothesized that the differences observed in relation to age at diagnosis were at least partly related to smoking characteristics.

Finally, many studies have reported a higher ADC frequency in nonsmokers than in ever smokers [67,68] and in female nonsmokers compared to male nonsmokers [69,70]. The results of the present study confirmed these observations after adjustment for occupational exposures, which is rarely performed in the literature.

This study presents a number of limitations, independently of the study design already discussed above. No cross-validation was performed between the two experienced pathologists of the participating hospitals. Similarly, occupational exposures were assessed

Please cite this article in press as: Paris C, et al. Relationships between lung adenocarcinoma and gender, age, smoking and occupational risk factors: A case–case study. Lung Cancer (2009), doi:10.1016/j.lungcan.2009.06.007

by a single experienced industrial hygienist. Consequently, there is no way to assess the reliability of the histologic or exposure results and the results were therefore adjusted on centers. Moreover, multiple comparisons and chance associations are always an issue when multiple occupational exposures are examined, even if the significant associations described in the paper appear to be robust across all the different models tested. However, using the Holm's method for multiple tests adjustment did not modify our results. Due to the small number of female patients exposed to occupational carcinogens, no adequate interaction across gender could be assessed in this study. On the other hand, information was obtained directly from patients and not from next-of-kin respondents [31] and our case–case design makes differential selection and recall bias of patients relative to histologic types unlikely, particularly for smoking and occupational exposures. Finally, the clinical characteristics of the patients in this study were similar to those of other French lung cancer studies, suggesting that our study is roughly representative of French lung cancer patients.

Secondly, certain other factors possibly associated with ADC were not taken into account in this study, as modifications of cigarette composition and the use of filters have been reported to be responsible for the current changes of ADC epidemiology [23] by modifying smoking behavior. However, the precise effects of these factors on the ADC frequency are still a subject of debate [35,53] and some authors did not find any significant difference of lung cancer histologic types related to these factors [71]. Moreover ORs associated with these factors for lung cancer risk [2] are clearly lower than the ORs for the variables studied here (particularly smoking duration) and may only marginally affect our results. The same argument may apply to other factors with even less firmly established associations with ADC, such as tuberculosis [25] or diet [13].

This study demonstrates that some risk factors have a greater influence on the incidence of lung ADC than on other histologic types. These results suggest that epidemiological and biological studies should consider each main histologic type of lung cancer as a separate disease in its own right. Moreover, as the distribution of histologic types may reflect underlying biological mechanisms, these results also suggest the need to study molecular pathways involved in lung cancer that involve risk factors other than smoking status [72]. Comparing 'shorter-duration' to 'longer-duration' smokers as well as patients exposed to occupational carcinogens would be of particular interest in future studies.

Conflict of interest statement

None declared for all authors.

Funding

This work was supported by the "Programme Hospitalier de Recherche Clinique" (2000, 2004), and the French National Cancer Institute (INCA) in the framework of the "PNES" Project.

Acknowledgments

The authors would like to thank Pascal Wild, INRS, for his advice on statistical methods. The authors also thank Dr A. Saul for his valuable advice in editing this manuscript.

References

- [1] Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005;55:74–108.
- [2] Simonato L, Agudo A, Ahrens W, Benhamou E, Benhamou S, Boffetta P, et al. Lung cancer and cigarette smoking in Europe: an update of risk estimates and an assessment of inter-country heterogeneity. *Int J Cancer* 2001;91:876–87.
- [3] Khuder SA. Effect of cigarette smoking on major histological types of lung cancer: a meta-analysis. *Lung Cancer* 2001;31:139–48.
- [4] Agudo A, Ahrens W, Benhamou E, Benhamou S, Boffetta P, Darby SC, et al. Lung cancer and cigarette smoking in women: a multicenter case–control study in Europe. *Int J Cancer* 2000;88:820–7.
- [5] Tyczynski JE, Bray F, Parkin DM. Lung cancer in Europe in 2000: epidemiology, prevention, and early detection. *Lancet Oncol* 2003;4:45–55.
- [6] Devesa SS, Bray F, Vizcaino AP, Parkin DM. International lung cancer trends by histologic type: male:female differences diminishing and adenocarcinoma rates rising. *Int J Cancer* 2005;117:294–9.
- [7] Travis WD, Lubin J, Ries L, Devesa S. United States lung carcinoma incidence trends: declining for most histologic types among males, increasing among females. *Cancer* 1996;77:2464–70.
- [8] Subramanian J, Govindan R. Lung cancer in never smokers: a review. *J Clin Oncol* 2007;25:561–70.
- [9] MuscatJE, WynderEL. Lung cancer pathology in smokers, ex-smokers and never smokers. *Cancer Lett* 1995;88:1–5.
- [10] Patel JD. Lung cancer in women. *J Clin Oncol* 2005;23:3212–8.
- [11] Foegle J, Hedelin G, Lebitasy MP, Purohit A, Velten M, Quoix E. Specific features of non-small cell lung cancer in women: a retrospective study of 1738 cases diagnosed in Bas-Rhin between 1982 and 1997. *J Thorac Oncol* 2007;2:466–74.
- [12] Radzikowska E, Roszkowski K, Glaz P. Lung cancer in patients under 50 years old. *Lung Cancer* 2001;33:203–11.
- [13] Charloux A, Quoix E, Wolkove N, Small D, Pauli G, Kreisman H. The increasing incidence of lung adenocarcinoma: reality or artefact? A review of the epidemiology of lung adenocarcinoma. *Int J Epidemiol* 1997;26:14–23.
- [14] Mollo F, Pira E, Piolatto G, Bellis D, Burlo P, Andreozzi A, et al. Lung adenocarcinoma and indicators of asbestos exposure. *Int J Cancer* 1995;60:289–93.
- [15] Wicks MJ, Archer VE, Auerbach O, Kuschner M. Arsenic exposure in a copper smelter as related to histological type of lung cancer. *Am J Ind Med* 1981;2:25–31.
- [16] Waxweiler RJ, Smith AH, Falk H, Tyroler HA. Excess lung cancer risk in a synthetic chemicals plant. *Environ Health Perspect* 1981;41:159–65.
- [17] Taeger D, Fritsch A, Wiethage T, Johnen G, Eisenmenger A, Wesch H, et al. Role of exposure to radon and silicosis on the cell type of lung carcinoma in German uranium miners. *Cancer* 2006;106:881–9.
- [18] Brambilla E, Travis WD, Colby TV, Corrin B, Shimosato Y. The new World Health Organization classification of lung tumours. *Eur Respir J* 2001;18:1059–68.
- [19] Iwatsubo Y, Pairon JC, Boutin C, Menard O, Massin N, Caillaud D, et al. Pleural mesothelioma: dose–response relation at low levels of asbestos exposure in a French population-based case–control study. *Am J Epidemiol* 1998;148:133–42.
- [20] Aickin M, Gensler H. Adjusting for multiple testing when reporting research results: the Bonferroni vs Holm methods. *Am J Public Health* 1996;86:726–8.
- [21] De Stefani E, Boffetta P, Ronco AL, Brennan P, Correa P, Deneo-Pellegrini H, et al. Squamous and small cell carcinomas of the lung: similarities and differences concerning the role of tobacco smoking. *Lung Cancer* 2005;47:1–8.
- [22] Ferguson MK, Skosey C, Hoffman PC, Golomb HM. Sex-associated differences in presentation and survival in patients with lung cancer. *J Clin Oncol* 1990;8:1402–7.
- [23] Thun MJ, Lally CA, Flannery JT, Calle EE, Flanders WD, Heath Jr CW. Cigarette smoking and changes in the histopathology of lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:1580–6.
- [24] Koyi H, Hillerdal G, Branden E. A prospective study of a total material of lung cancer from a county in Sweden 1997–1999: gender, symptoms, type, stage, and smoking habits. *Lung Cancer* 2002;36:9–14.
- [25] Zatloukal P, Kubik A, Pauk N, Tomasek L, Petruzelka L. Adenocarcinoma of the lung among women: risk associated with smoking, prior lung disease, diet and menstrual and pregnancy history. *Lung Cancer* 2003;41:283–93.
- [26] Pauk N, Kubik A, Zatloukal P, Krepela E. Lung cancer in women. *Lung Cancer* 2005;48:1–9.
- [27] Caldarella A, Crocetti E, Comin CE, Janni A, Pegna AL, Paci E. Gender differences in non-small cell lung cancer: a population-based study. *Eur J Surg Oncol* 2007;33:763–8.
- [28] Skuladottir H, Olsen J. Epidemiology of lung cancer. *Eur Respir Mon* 2001;17:1–12.
- [29] Janssen-Heijnen ML, Coebergh JW. The changing epidemiology of lung cancer in Europe. *Lung Cancer* 2003;41:245–58.
- [30] Prescott E, Osler M, Hein HO, Borch-Johnsen K, Lange P, Schnohr P, et al. Gender and smoking-related risk of lung cancer. The Copenhagen Center for Prospective Population Studies. *Epidemiology* 1998;9:79–83.
- [31] Blot WJ, McLaughlin JK. Are women more susceptible to lung cancer? *J Natl Cancer Inst* 2004;96:812–3.
- [32] Le CH, Ko YC, Cheng IS, Lin YC, Lin HJ, Huang MS, et al. The heterogeneity in risk factors of lung cancer and the difference of histologic distribution between genders in Taiwan. *Cancer Causes Control* 2001;12:289–300.
- [33] Kreuzer M, Boffetta P, Whitley E, Ahrens W, Gaboriau V, Heinrich J, et al. Gender differences in lung cancer risk by smoking: a multicentre case–control study in Germany and Italy. *Br J Cancer* 2000;82:227–33.
- [34] Bach PB, Kattan MW, Thornquist MD, Kris MG, Tate RC, Barnett MJ, et al. Variations in lung cancer risk among smokers. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:470–8.
- [35] Bain C, Feskanich D, Speizer FE, Thun M, Hertzmark E, Rosner BA, et al. Lung cancer rates in men and women with comparable histories of smoking. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:826–34.
- [36] Gazdar AF, Thun MJ. Lung cancer, smoke exposure, and sex. *J Clin Oncol* 2007;25:469–71.

Please cite this article in press as: Paris C, et al. Relationships between lung adenocarcinoma and gender, age, smoking and occupational risk factors: A case–case study. *Lung Cancer* (2009), doi:10.1016/j.lungcan.2009.06.007

- [37] Barbone F, Bovenzi M, Cavallieri F, Stanta G. Cigarette smoking and histologic type of lung cancer in men. *Chest* 1997;112:1474–9.
- [38] Franceschi S, Bidoli E. The epidemiology of lung cancer. *Ann Oncol* 1999;10(Suppl. 5):S3–6.
- [39] Godtfredsen NS, Prescott E, Osler M. Effect of smoking reduction on lung cancer risk. *JAMA* 2005;294:1505–10.
- [40] Blot WJ, Fraumeni JF. *Cancers of the lung and pleura*. In: Schottenfeld DJ, editor. *Cancer epidemiology and prevention*. New York: Oxford University Press; 1996. p. 637–65.
- [41] Alberg AJ, Ford JG, Samet JM. Epidemiology of lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007;132:29S–55S.
- [42] Lubin JH, Caporaso N, Wichmann HE, Schaffrath-Rosario A, Alavanja MC. Cigarette smoking and lung cancer: modeling effect modification of total exposure and intensity. *Epidemiology* 2007;18:639–48.
- [43] Khuder SA, Mutgi AB. Effect of smoking cessation on major histologic types of lung cancer. *Chest* 2001;120:1577–83.
- [44] Vena JE, Byers TE, Cookfair D, Swanson M. Occupation and lung cancer risk: An analysis by histologic subtypes. *Cancer* 1985;56:910–7.
- [45] Hueper W. *Occupational and environmental cancers of the respiratory system*. New York: Springer-Verlag; 1966.
- [46] Raffn E, Lynge E, Korsgaard B. Incidence of lung cancer by histological type among asbestos cement workers in Denmark. *Br J Ind Med* 1993;50:85–9.
- [47] De Stefani E, Boffetta P, Brennan P, Deneo-Pellegrini H, Ronco A, Gutierrez LP. Occupational exposures and risk of adenocarcinoma of the lung in Uruguay. *Cancer Causes Control* 2005;16:851–6.
- [48] Karjalainen A, Anttila S, Vanhala E, Vainio H. Asbestos exposure and the risk of lung cancer in a general urban population. *Scand J Work Environ Health* 1994;20:243–50.
- [49] Brodtkin CA, McCullough J, Stover B, Balmes J, Hammar S, Omenn GS, et al. Lobe of origin and histologic type of lung cancer associated with asbestos exposure in the Carotene and Retinol Efficacy Trial (CARET). *Am J Ind Med* 1997;32:582–91.
- [50] Lee BW, Wain JC, Kelsey KT, Wiencke JK, Christiani DC. Association of cigarette smoking and asbestos exposure with location and histology of lung cancer. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:748–55.
- [51] Mollo F, Magnani C, Bo P, Burlo P, Cravello M. The attribution of lung cancers to asbestos exposure: a pathological study of 924 unselected cases. *Am J Clin Pathol* 2002;117:90–5.
- [52] Kauffer E, Vincent R. Occupational exposure to mineral fibres: analysis of results stored on colchic database. *Ann Occup Hyg* 2007;51:131–42.
- [53] Thun MJ, Burns DM. Health impact of “reduced yield” cigarettes: a critical assessment of the epidemiological evidence. *Tob Control* 2001;10(Suppl. 1):i4–11.
- [54] IARC. *Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans: chromium, nickel and welding*. Lyon: World Health Organization; 1990.
- [55] Ambrose D, Wild P, Moulin JJ. Update of a meta-analysis on lung cancer and welding. *Scand J Work Environ Health* 2006;32:22–31.
- [56] Cassidy A, t Manette A, van Tongeren M, Field JK, Zaridze D, Szeszenia-Dabrowska N, et al. Occupational exposure to crystalline silica and risk of lung cancer: a multicenter case-control study in Europe. *Epidemiology* 2007;18:36–43.
- [57] Steenland K, Manette A, Boffetta P, Stayner L, Attfield M, Chen J, et al. Pooled exposure-response analyses and risk assessment for lung cancer in 10 cohorts of silica-exposed workers: an IARC multicentre study. *Cancer Causes Control* 2001;12:773–84.
- [58] Hessel PA, Gamble JF, Gee JB, Gibbs G, Green FH, Morgan WK, et al. Silica, silicosis, and lung cancer: a response to a recent working group report. *J Occup Environ Med* 2000;42:704–20.
- [59] Stayner L. Silica and lung cancer: when is enough evidence enough? *Epidemiology* 2007;18:23–4.
- [60] Smith LE, Denissenko MF, Bennett WP, Li H, Amin S, Tang M, et al. Targeting of lung cancer mutational hotspots by polycyclic aromatic hydrocarbons. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:803–11.
- [61] Pfeifer GP, Denissenko MF, Olivier M, Tretyakova N, Hecht SS, Hainaut P. Tobacco smoke carcinogens, DNA damage and p53 mutations in smoking-associated cancers. *Oncogene* 2002;21:7435–51.
- [62] Wynder EL, Muscat JE. The changing epidemiology of smoking and lung cancer histology. *Environ Health Perspect* 1995;103(Suppl. 8):143–8.
- [63] Ramalingam S, Pawlish K, Gadgeel S, Demers R, Kalemkerian GP. Lung cancer in young patients: analysis of a Surveillance, Epidemiology, and End Results database. *J Clin Oncol* 1998;16:651–7.
- [64] Skarin AT, Herbst RS, Leong TL, Bailey A, Sugarbaker D. Lung cancer in patients under age 40. *Lung Cancer* 2001;32:255–64.
- [65] Chen KY, Chang CH, Yu CJ, Kuo SH, Yang PC. Distribution according to histologic type and outcome by gender and age group in Taiwanese patients with lung carcinoma. *Cancer* 2005;103:2566–74.
- [66] Ak G, Metintas M, Metintas S, Yildirim H, Erginel S, Alatas F. Lung cancer in individuals less than 50 years of age. *Lung* 2007;185:279–86.
- [67] Toh CK, Lim WT. Lung cancer in never-smokers. *J Clin Pathol* 2007;60:337–40.
- [68] Koo LC, Ho JH. Worldwide epidemiological patterns of lung cancer in nonsmokers. *Int J Epidemiol* 1990;19(Suppl. 1):S14–23.
- [69] Radzikowska E, Glaz P, Roszkowski K. Lung cancer in women: age, smoking, histology, performance status, stage, initial treatment and survival. Population-based study of 20561 cases. *Ann Oncol* 2002;13:1087–93.
- [70] Wakelee HA, Chang ET, Gomez SL, Keegan TH, Feskanich D, Clarke CA, et al. Lung cancer incidence in never smokers. *J Clin Oncol* 2007;25:472–8.
- [71] Stelman SD, Muscat JE, Thompson S, Hoffmann D, Wynder EL. Risk of squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the lung in relation to lifetime filter cigarette smoking. *Cancer* 1997;80:382–8.
- [72] Le Calvez F, Mukeria A, Hunt JD, Kelm O, Hung RJ, Taniere P, et al. TP53 and KRAS mutation load and types in lung cancers in relation to tobacco smoke: distinct patterns in never, former, and current smokers. *Cancer Res* 2005;65:5076–83.

Please cite this article in press as: Paris C, et al. Relationships between lung adenocarcinoma and gender, age, smoking and occupational risk factors: A case-case study. *Lung Cancer* (2009), doi:10.1016/j.lungcan.2009.06.007

3.4 Analyse de l'influence de certains facteurs sur la survie

Cette analyse fait l'objet d'un article en cours d'écriture.

Dans notre analyse, 1 009 patients avec des données de survie ont été inclus. Quatre cent quatre vingt quatre patients ont été exclus en raison d'un manque de données administratives (335 patients) ou il s'agit de patients perdus de vue (149).

Nous avons comparé les 1 009 patients avec des données de survie aux 484 patients exclus afin d'identifier d'éventuelles différences entre ces 2 groupes. Les patients inclus et exclus ne diffèrent pas pour la répartition histologique ($p=0.289$) et le statut tabagique ($p=0.5147$). Il existe une différence sur la répartition par sexe mais notre étude comporte plus d'hommes que de femmes ($p=0.0001$). En effet, le centre de Rouen a inclus plus d'hommes que de femmes car les critères d'inclusion dans ce centre étaient initialement uniquement les patients de sexe masculin et dans un deuxième temps des femmes ont été incluses. Le centre de Nancy n'avait aucun critère d'exclusion concernant le sexe.

A la fin de l'étude (septembre 2008), on constate que plus de femmes sont en vie, mais ceci n'est pas significatif ($p=0.0859$).

En utilisant la méthode de Kaplan-Meier, il s'avère que la médiane de survie de cette population est de 11.44 mois (0.09-86.32) et la moyenne de 23.63 mois (SD : 0.9793) (Figure 10).

Pour les femmes, la médiane de survie est de 13.63 mois (0.13-78.42) et la moyenne de 25.16 mois (SD : 2.1905). Pour les hommes, la médiane de survie est de 10.95 mois (0.09-86.32) et la moyenne de 23.15 mois (SD : 1.0513). Cette différence de survie entre hommes et femmes est presque au seuil de la significativité ($p=0.0754$) (Figure 11).

Pour les non-fumeurs, la médiane de survie est de 22.39 mois (0.55-71.40) et la moyenne de 31.23 mois (SD : 4.6403). Pour les fumeurs (actifs et ex-fumeurs), la médiane de survie est de 11.18 mois (0.09-86.32) et la moyenne de 23.30 mois (SD : 0.9893). Cette différence de survie en fonction du statut tabagique est significative ($p=0.0276$) (Figure 12).

En analyse univariée, selon le modèle de Cox, certains facteurs sont identifiés comme des facteurs de bon pronostic, comme un âge plus jeune ($p<0.0001$), le sexe féminin ($p=0.0761$), le statut non-fumeur ($p=0.0289$) et l'histologie du type carcinome non à petites cellules ($p=0.0075$). Le stade TNM ($p<0.0001$) et le performance status OMS ($p<0.0001$) sont également reconnus comme des facteurs pronostiques.

En analyse multivariée, selon un modèle de Cox, l'âge ($p=0.0012$), le sexe ($p=0.0119$), le stade TNM ($p<0.0001$) et le performance status OMS ($p<0.0001$) restent des facteurs pronostiques alors que le statut tabagisme ($p=0.1851$) et le type histologique ($p=0.2909$) ne le sont plus.

En excluant les non-fumeurs, selon le modèle de Cox, le sexe ($p=0.0401$), le stade TNM ($p<0.0001$) et le performance status OMS ($p<0.0001$) sont toujours des facteurs pronostiques. L'âge n'est plus un facteur pronostique dans cette population ($p=0.1752$).

Enfin, si l'on considère le stade TNM, en stratifiant selon le stade, par la méthode de Kaplan-Meier, les femmes ont une meilleure survie uniquement pour les stades I ($p=0.0270$). En analyse multivariée, après ajustement sur l'âge, le type histologique non à petites cellules, le performance status OMS et le statut tabagique, les femmes ont une meilleure survie pour tous les stades TNM, mais ceci n'est pas significatif.

Cette étude confirme le rôle de l'âge, du stade TNM et du performance status OMS sur la survie. Le statut tabagique n'a aucun impact sur la survie. Cependant, le sexe féminin est un facteur de bon pronostic. L'impact du sexe féminin perdure si on considère uniquement les fumeurs.

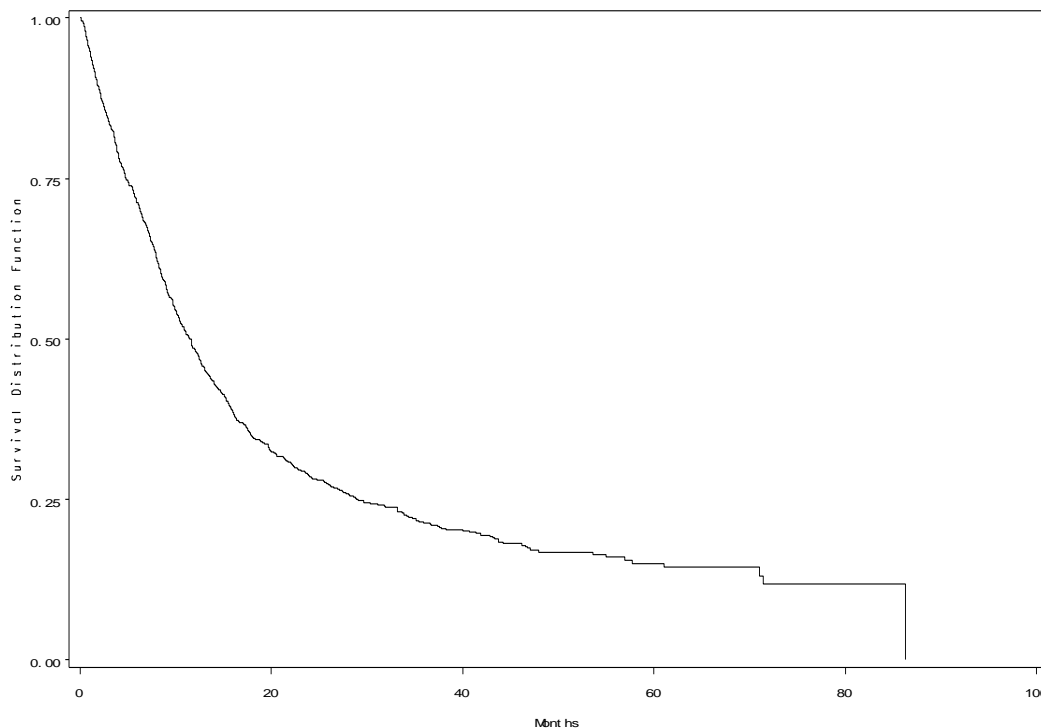


Figure 10 : Courbe de survie de la population étudiée (1 009 patients) par la méthode de Kaplan-Meier

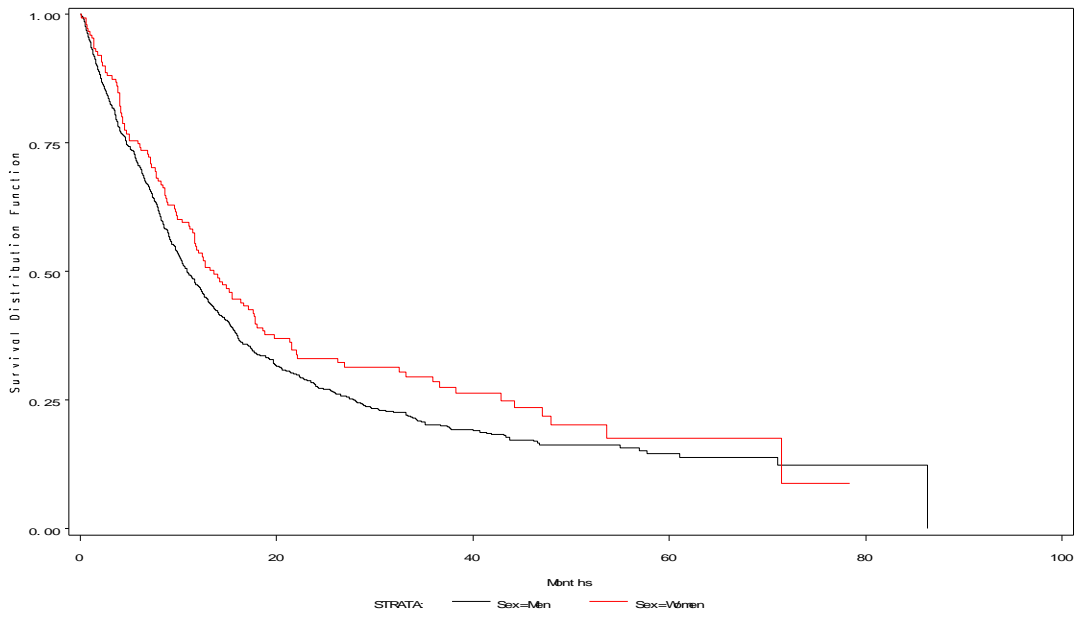


Figure 11 : Courbe de survie hommes/femmes selon la méthode de Kaplan-Meier

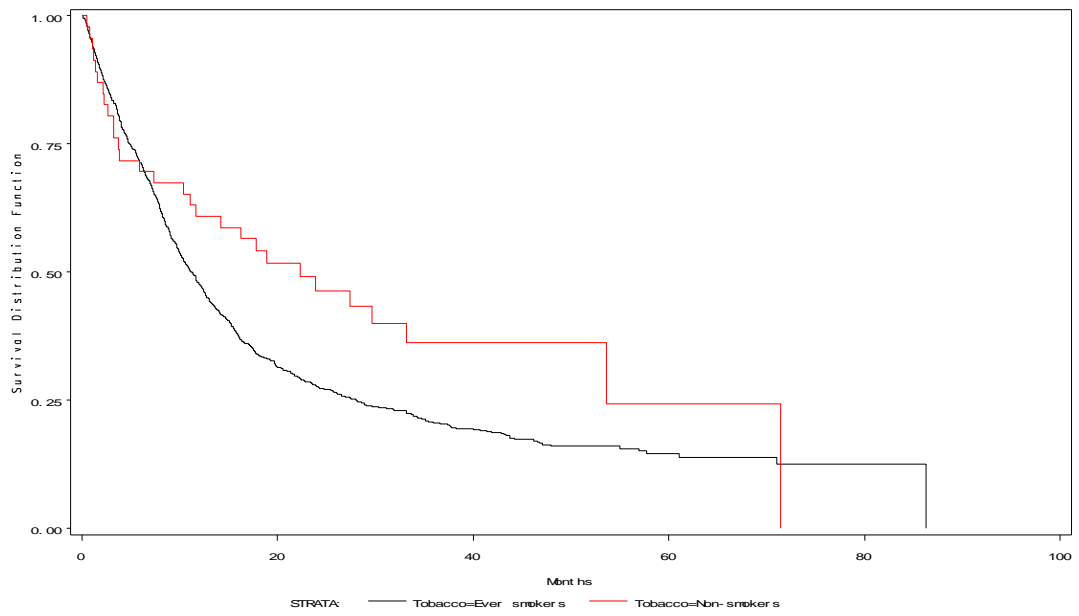


Figure 12 : Courbe de survie non fumeurs/fumeurs selon la méthode de Kaplan-Meier

3.5 Association entre localisation tumorale et facteurs de risque

Cette étude est en cours d'analyse statistique et fera l'objet d'un article.

Le tableau 11 décrit les facteurs pouvant être éventuellement associés avec une localisation centrale ou périphérique de la tumeur. Les femmes ont plus de risque de présenter une localisation périphérique (Odds Ratio de 1.63 [IC : 1.20-2.21]). Le statut tabagique joue également un rôle dans la localisation tumorale avec un risque plus important de tumeur périphérique pour les non-fumeurs. Les Odds Ratio tumeur périphérique/tumeur centrale sont de 1.96 [IC : 1.19-3.24], 1.21 [IC : 0.94-1.57] et 1.01 [0.76-1.34] pour les non-fumeurs, les ex-fumeurs de plus de 10 ans et les ex-fumeurs de moins de 10 ans respectivement. De même, plus la durée de sevrage est longue, plus le risque de tumeur périphérique augmente. Sur le plan des expositions professionnelles, l'exposition à l'amiante n'est pas associée à un risque au niveau des tumeurs périphériques. Au niveau histologique, les adénocarcinomes sont plus souvent périphériques (Odds Ratio de 4.16 [IC : 2.95-5.87]).

Le tableau 12 décrit les facteurs pouvant être associés avec une tumeur localisée aux lobes supérieurs. Le tabagisme et l'exposition aux fumées de soudure sont les 2 seuls facteurs retrouvés comme étant associés à une tumeur localisée aux lobes supérieurs dans notre série (Odds Ratio de 2.01 [IC : 0.96-4.21] et 1.54 [1.05-2.25] respectivement).

Caractéristiques	Visible	Non visible	p	OR [IC 95 %]
Sexe				
Hommes	814 (62.5)	489 (37.5)	0.0017	1.00
Femmes	96 (50.5)	94 (49.5)		1.63 [1.20-2.21]
Age (années)				
Moyenne (DS)	62.40 (10.29)	61.62 (10.37)	0.1516	0.99 [0.98-1.00]
Statut tabagique			0.0362 ¹	
Non-fumeurs	31 (46.3)	36 (53.7)	0.0135 ²	1.96 [1.19-3.24]
Ex-fumeurs ≥ 10 ans	206 (58.2)	148 (41.8)		1.21 [0.94-1.57]
Ex-fumeurs < 10 ans	176 (62.6)	105 (37.4)		1.01 [0.76-1.34]
Fumeurs actifs	497 (62.8)	294 (37.2)		1.00
Paquet-années (donnée manquante =1)				
Médiane	43.0	41.0	0.4310	
Moyenne (DS)	46.7 (23.5)	45.7 (25.1)		
0 – non-fumeurs	31 (46.3)	36 (53.7)	0.0983 ¹	1.00
[1-19]	77 (59.7)	52 (40.3)	0.0176 ²	0.58 [0.32-1.06]
[20-39]	271 (59.7)	183 (40.3)		0.58 [0.35-0.97]
[40-59]	309 (62.4)	186 (37.6)		0.52 [0.31-0.87]
[60-+]	221 (63.7)	126 (36.3)		0.49 [0.29-0.83]
Cigarettes/jour (données manquantes =2)				
Médiane	20.0	20.0	0.4472	
Moyenne (DS)	24.3 (11.0)	24.7 (11.0)		
0 – non-fumeurs	31 (46.3)	36 (53.7)	0.0506 ¹	1.00
[1-10]	102 (69.4)	45 (30.6)	0.5307 ²	0.38 [0.21-0.69]
[11-20]	437 (59.8)	294 (40.2)		0.58 [0.35-0.96]
[21-30]	177 (62.8)	105 (37.2)		0.51 [0.30-0.87]
[31-40]	128 (60.9)	82 (39.1)		0.55 [0.32-0.96]
[41-+]	33 (61.1)	21 (38.9)		0.55 [0.26-1.13]
Durée du tabagisme (années, données manquantes =3)				
Médiane	39.0	37.0	0.0004	
Moyenne (DS)	38.8 (11.1)	36.7 (10.6)		
0 – Non-fumeurs	31 (46.3)	36 (53.7)	0.0014	1.00
[1-19]	32 (54.2)	27 (45.8)	<0.0001	0.73 [0.36-1.47]
[20-29]	119 (56.9)	90 (43.1)		0.65 [0.37-1.13]
[30-39]	289 (59.5)	197 (40.5)		0.59 [0.35-0.98]
[40-49]	267 (61.9)	164 (38.1)		0.53 [0.31-0.89]
[50-+]	170 (71.4)	68 (28.6)		0.34 [0.20-0.60]
Durée du sevrage tabagique (années)				
Médiane	11.0	14.0	0.0106	
Moyenne (DS)	16.7 (16.8)	20.3 (20.2)		
[0-1] – fumeurs actifs	497 (62.8)	294 (37.2)	0.2913	1.00
]1-4]	86 (61.9)	53 (38.1)	0.0207	1.04 [0.72-1.51]
[5-9]	90 (63.4)	52 (36.6)		0.98 [0.67-1.41]
[10-14]	62 (59.0)	43 (41.0)		1.17 [0.77-1.77]
[15-19]	56 (57.7)	41 (42.3)		1.24 [0.81-1.90]
[20-+]	119 (54.3)	100 (45.7)		1.42 [1.05-1.92]

Tableau 11 : Analyse localisation périphérique *versus* localisation centrale

Caractéristiques	Visible	Non visible	p	OR [IC 95 %]
Indice d'exposition cumulée à l'amiante				
Médiane	2.4	1.4	0.3793	
Moyenne (DS)	12.9 (29.3)	10.5 (35.8)		
0	540 (58.4)	385 (41.6)	0.0012	1.00
]0-1[137 (61.7)	85 (38.3)	0.0005	0.87 [0.64-1.17]
[1-10[122 (61.0)	78 (39.0)		0.90 [0.66-1.23]
[10-+[111 (76.0)	35 (24.0)		0.44 [0.30-0.66]
Age du début du tabagisme (donnés manquantes = 165)				
Médiane	18.00	18.00	0.1271	
Moyenne (DS)	17.86 (4.28)	18.27 (4.94)		
Amiante				
Non-exposés	577 (58.4)	411 (41.6)	0.0048	1.00
Exposés	333 (65.9)	172 (34.1)		0.72 [0.58-0.91]
Hydrocarbures Aromatiques polycycliques				
Non-exposés	828 (61.3)	522 (38.7)	0.3527	1.00
Exposés	82 (57.3)	61 (42.7)		1.18 [0.83-1.67]
Silice				
Non-exposés	872 (61.4)	548 (38.6)	0.1120	1.00
Exposés	38 (52.0)	35 (48.0)		1.47 [0.91-2.35]
Diesel				
Non-exposés	821 (60.5)	536 (39.5)	0.2609	1.00
Exposés	89 (65.4)	47 (34.6)		0.81 [0.56-1.17]
Fumées de soudure				
Non-exposés	814 (60.2)	537 (39.7)	0.0886	1.00
Exposés	96 (67.6)	46 (32.4)		0.73 [0.50-1.05]
Chrome				
Non-exposés	901 (61.0)	576 (39.0)	0.6988	1.00
Exposés	9 (56.2)	7 (43.8)		1.22 [0.45-3.28]
Radioisotopes et radiations ionisantes				
Non-exposés	907 (61.1)	577 (38.9)	0.1063	1.00
Exposés	3 (33.3)	6 (66.7)		3.14 [0.78-12.62]
Autres cancérigènes				
Non-exposés	833 (61.1)	562 (38.9)	0.4980	1.00
Exposés	27 (56.2)	21 (43.7)		1.22 [0.68-2.18]
Types histologiques			<0.0001	
Carcinome épidermoïde	194 (77.3)	57 (22.7)	0.0021	1.00
Adénocarcinome	220 (45.0)	269 (55.0)		4.16 [2.95-5.87]
Carcinome à petites cellules	361 (72.6)	136 (27.4)		1.28 [0.90-1.83]
Carcinome à grandes cellules	86 (54.4)	72 (45.6)		2.85 [1.85-4.38]
Autres	49 (50.0)	49 (50.0)		3.40 [2.08-5.58]

Tableau 11 (suite) : Analyse localisation périphérique *versus* localisation centrale

Caractéristiques	Autres	Lobes supérieurs	p	OR [IC 95 %]
Sexe				
Hommes	487 (37.4)	816 (62.6)	0.6760	1.00
Femmes	74 (38.9)	116 (61.1)		0.93 [0.68-1.28]
Age (années)				
Moyenne (DS)	63.48 (10.32)	61.26 (10.24)	<0.0001	0.98 [0.97-0.99]
Statut tabagique				
Non-fumeurs	35 (52.2)	32 (47.8)	0.0111	0.48 [0.29-0.79]
Ex-fumeurs ≥ 10 ans	145 (41.0)	209 (59.0)	0.0017	0.76 [0.59-0.98]
Ex-fumeurs < 10 ans	108 (38.4)	173 (61.6)		0.84 [0.64-1.12]
Fumeurs actifs	273 (34.5)	518 (65.5)		1.00
Paquet-années (donnée manquante =1)				
Médiane	42.00	42.00	0.6332	
Moyenne (DS)	45.90 (25.35)	46.53 (23.46)		
0 – non-fumeurs	35 (52.2)	32 (47.8)	0.0077	1.00
[1-19]	61 (47.3)	68 (52.7)	0.0309	1.22 [0.67-2.20]
[20-39]	155 (34.1)	299 (65.9)		2.11 [1.26-3.54]
[40-59]	184 (37.2)	311 (62.8)		1.85 [1.11-3.09]
[60-+]	126 (36.3)	221 (63.7)		1.92 [1.13-3.25]
Cigarette /jour (données manquantes =2)				
Médiane	20.00	20.00	0.0645	
Moyenne (DS)	23.77 (11.14)	24.88 (10.88)		
0 – non-fumeurs	35 (52.2)	32 (47.8)	0.0198	1.00
[1-10]	66 (44.9)	81 (55.1)	0.0015	1.34 [0.75-2.39]
[11-20]	273 (37.3)	458 (62.7)		1.83 [1.11-3.03]
[21-30]	101 (35.8)	181 (64.2)		1.96 [1.14-3.36]
[31-40]	66 (31.4)	144 (68.6)		2.39 [1.36-4.18]
[41-+]	19 (35.2)	35 (64.8)		2.01 [0.96-4.21]
Durée du tabagisme (années, données manquantes =3)				
Médiane	39.00	38.00	0.0681	
Moyenne (DS)	38.73 (11.41)	37.63 (10.65)		
0 – non-fumeurs	35 (52.2)	32 (47.8)	0.0055	1.00
[1-19]	23 (39.0)	36 (61.0)	0.7146	1.71 [0.84-3.48]
[20-29]	67 (32.1)	142 (67.9)		2.32 [1.32-4.06]
[30-39]	174 (35.8)	312 (64.2)		1.96 [1.17-3.28]
[40-49]	153 (35.5)	278 (64.5)		1.99 [1.18-3.34]
[50-+]	108 (45.4)	130 (54.6)		1.32 [0.76-2.27]
Durée du sevrage tabagique (années)				
Médiane			0.0683	
Moyenne (Ds)	19.69 (19.84)	17.12 (17.12)		
[0-1] – fumeurs actifs	273 (34.5)	518 (65.5)	0.0201	1.00
[1-4]	52 (37.4)	87 (62.6)	0.0051	0.88 [0.61-1.28]
[5-9]	56 (39.4)	86 (60.6)		0.81 [0.56-1.17]
[10-14]	49 (46.7)	56 (53.3)		0.60 [0.40-0.91]
[15-19]	32 (33.0)	65 (67.0)		1.07 [0.68-1.67]
[20-+]	99 (45.2)	120 (54.8)		0.64 [0.47-0.87]

Tableau 12 : Analyse de la localisation tumorale au niveau anatomique (¹ : overall chi-square)

Caractéristiques	Autres	Lobes supérieurs	p	OR [IC 95 %]
Indice d'exposition cumulée à l'amiante				
Médiane	1.72	2.28	0.9289	
Moyenne (DS)	12.24 (31.85)	12.00 (31.66)		
0	355 (38.4)	570 (61.6)	0.5582	1.00
]0-1[87 (39.2)	135 (60.8)	0.2074	0.97 [0.72-1.30]
[1-10[70 (35.0)	130 (65.0)		1.16 [0.84-1.59]
[10-+[49 (33.6)	97 (66.4)		1.23 [0.85-1.78]
Age de début du tabagisme (données manquantes = 165)				
Médiane	18.00	18.00	0.4247	
Moyenne (DS)	18.16 (4.30)	17.94 (4.70)		
Amiante			0.8428	
Non-exposés	373 (37.7)	615 (62.3)		1.00
Exposés	188 (37.2)	317 (62.8)		1.02 [0.82-1.28]
Hydrocarbures Aromatiques Polycycliques			0.6197	
Non-exposés	510 (37.8)	840 (62.2)		1.00
Exposés	51 (35.7)	92 (64.3)		1.09 [0.76-1.57]
Silice			0.2575	
Notn-exposés	529 (37.2)	891 (62.8)		1.00
Exposés	32 (43.8)	41 (56.2)		0.76 [0.47-1.22]
Diesel			0.9848	
Non-exposés	510 (37.6)	847 (62.4)		1.00
Exposés	51 (37.5)	85 (62.5)		1.00 [0.70-1.44]
Fumées de soudure			0.0244	
Non-exposés	520 (38.5)	831 (61.5)		1.00
Exposés	51 (28.9)	101 (71.1)		1.54 [1.05-2.25]
Chrome			0.2964	1.00
Non-exposés	557 (37.7)	920 (62.3)		1.81 [0.58-5.65]
Exposés	4 (25.0)	12 (75.0)		
Radioisotopes et radiations ionisantes			0.3401	1.00
Non-exposés	559 (37.7)	925 (62.3)		2.11 [0.45-10.19]
Exposés	2 (22.2)	7 (77.8)		
Autres carcinogènes			0.7703	
Non-exposés	542 (37.5)	903 (62.5)		1.00
Exposés	19 (39.6)	29 (60.4)		0.91 [0.51-1.65]
Types histologiques				
Carcinome épidermoïde	92 (36.7)	159 (63.4)	0.2352	1.00
Adénocarcinome	170 (34.8)	319 (65.2)	0.1466	1.09 [0.79-1.49]
Carcinome à petites cellules	207 (41.6)	290 (58.4)		0.81 [0.59-1.11]
Carcinome à grandes cellules	57 (36.1)	101 (63.9)		1.02 [0.68-1.55]
Autres	35 (35.7)	63 (64.3)		1.04 [0.64-1.69]

Tableau 12 (suite) : Analyse de la localisation tumorale au niveau anatomique

4 Discussion

4.1 Caractéristiques de la population générale

Notre cohorte de 1 493 patients est hétérogène avec une sous représentation des femmes à partir du centre de Rouen. Ceci est du au fait que les femmes étaient exclues lors de l'initiation de l'étude à Rouen, puis ont été très rapidement incluses.

On note également des différences significatives sur les expositions professionnelles. Les patients du centre de Rouen sont plus souvent exposés à l'amiante et à des niveaux plus élevés qu'à Nancy. Ceci peut s'expliquer par des expositions professionnelles différentes entre les 2 centres.

L'exposition à l'amiante est retrouvée plus fréquemment dans la région de Rouen. En effet, certaines activités professionnelles peuvent entraîner une exposition à l'amiante comme l'industrie fabricant des articles à base d'amiante (fibrociment, textile), l'industrie de l'isolation, les raffineries, la construction et la réparation navales, la réparation automobile, le bâtiment (peintre, couvreur, électricien, plombier,..), la sidérurgie (hauts fourneaux, cokerie, aciérie), les métiers en rapport avec l'installation de chaudière ou les dockers. Dans les régions de Rouen et Nancy, ces activités professionnelles sont retrouvées, avec plus spécifiquement l'exposition à l'amiante sur les chantiers navals sur la région de Rouen.

La région de Nancy (Lorraine) est connue pour d'autres expositions professionnelles comme l'exposition aux dérivés du charbon (fonderie, sidérurgie, cokerie), mais aussi l'exposition aux oxydes de fer (mines de fer, métallurgie, sidérurgie).

On peut observer une différence dans la répartition histologique, avec plus d'adénocarcinomes diagnostiqués dans la population de Nancy et plus de carcinomes épidermoïdes dans la population de Rouen. Ceci peut s'expliquer par le fait que la population nancéenne comprend plus de femmes et de non-fumeurs et que celle de Rouen qui comprend plus d'hommes.

4.2 Caractéristiques de la population des non-fumeurs

4.2.1 Epidémiologie des non-fumeurs

Depuis environ 30 ans, la fréquence du cancer bronchique augmente chez les non-fumeurs avec 15 % actuellement des cancers bronchiques chez les hommes et 43 % chez les femmes qui ne sont pas attribuables au tabagisme actif, soit au total 25 % des cancers bronchiques [140, 200,

201, 202, 203, 204, 205]. De plus, 30 % des femmes dans les pays occidentaux et 80 % dans les pays asiatiques ont un cancer bronchique sans avoir été fumeuses [206].

Le fait que l'incidence du cancer bronchique chez les non-fumeurs soit en augmentation reste controversé.

Plusieurs études montrent une augmentation des cas de cancer bronchique chez les non-fumeurs. Wakelee et *al.*, ont montré dans leur étude regroupant 6 cohortes que l'incidence du cancer bronchique chez les non-fumeurs âgés de 40 à 79 ans était de 14.4 à 20.8 pour 100 000 personnes-années [207].

Une étude suédoise regroupant des ouvriers du bâtiment trouve une augmentation des cancers bronchiques chez les non-fumeurs en comparant les périodes 1976-1980 et 1991-1995, avec des taux respectifs de 1.5 et 5.4 pour 100 000 [208].

Une étude ayant inclus 1 405 patients opérés d'un cancer bronchique non à petites cellules entre 1974 et 2004, montre que le nombre de patients non-fumeurs opérés a également augmenté de 15.9 % en 1970 à 32.8 % en 2000 [209]. Dans cette étude, la comparaison entre non-fumeurs et fumeurs montrait que les non-fumeurs avaient plus de stade IA que les fumeurs (40.1 % *versus* 25.4 %, $p < 0.0001$), plus d'adénocarcinomes que les fumeurs (87.8 % *versus* 49.1 %, $p < 0.0001$) et comprenaient plus de femmes (85.8 % *versus* 11.2 %, $p < 0.0001$).

Cependant, d'autres études ne retrouvent pas cette augmentation de la fréquence du cancer bronchique chez les non-fumeurs.

Une méta-analyse sur 13 cohortes et 22 registres de cancer ne met en évidence aucune différence dans l'incidence du cancer bronchique chez les non-fumeurs entre hommes et femmes, même si une tendance pour une incidence plus élevée est retrouvée chez les femmes de 50-59 ans [210].

Une comparaison de 2 cohortes de l'American Cancer Society met en évidence une augmentation du taux de mortalité chez les femmes non-fumeuses atteintes de cancer bronchique de 12.3 pour 100 000 en 1959-1972 à 14.7 pour 100 000 en 1982-2000. Cependant, il s'agit de taux de mortalité et non d'incidence. Dans cette étude, les taux de mortalité chez les hommes non-fumeurs n'ont pas varié [211].

Une série de 12 000 patients avec un cancer bronchique en Californie du Sud retrouve une augmentation de la prévalence des cancers bronchiques non à petites cellules chez les non-fumeurs. Cette étude met en évidence une augmentation du carcinome bronchiolo-alvéolaire

entre 1995-1999 et 1999-2003 de 19.4 % à 26.2 % et une augmentation de 8.6 % à 9.4 % pendant les mêmes périodes pour les autres carcinomes non à petites cellules [212].

Enfin, les données anglaises vont contre une augmentation de l'incidence des cancers bronchiques chez les non-fumeurs. Une comparaison de 2 études cas-témoins effectuées dans des hôpitaux identiques en 1950 et 1990 montre que le pourcentage de non-fumeurs chez les hommes atteints de cancer bronchique n'a pas changé alors que le pourcentage de non-fumeurs chez les témoins a augmenté de 4.5 % à 19 %. Chez les femmes, le pourcentage de cancers bronchiques chez les non-fumeuses a diminué pendant cette même période [52].

Dans notre série, les patients non-fumeurs ne représentent que 4.5 % des patients. Ce pourcentage ne diffère pas de celui retrouvé dans les études européennes et nord américaines. Il est cependant inférieur à celui des études asiatiques qui incluent plus de femmes en particulier non-fumeuses. De même, l'évolution du tabagisme est différente dans les pays asiatiques où les femmes sont plus souvent non-fumeuses que dans les pays occidentaux.

4.2.2 Caractéristiques cliniques et histologiques chez les patients non-fumeurs

Chez les non-fumeurs, la proportion des femmes est plus importante [207, 213].

Les non-fumeurs atteints de cancer bronchique sont souvent plus jeunes, des femmes et ont plus souvent un adénocarcinome [206, 207, 214, 215, 216, 217]. De même, les femmes sont plus souvent asymptomatiques, fument moins que les hommes et ont plus d'adénocarcinomes (65 %) [206, 218].

L'étude de Cerfolio et *al.* a inclus 730 patients dont 562 patients (77 %) étaient fumeurs et 168 patients (23 %) étaient non-fumeurs. Dans cette étude, les non-fumeurs étaient plus jeunes ($p=0.04$), plus souvent des femmes ($p=0.01$), symptomatiques au moment du diagnostic ($p<0.001$), avec des histologies peu différenciées ($p=0.04$) [216].

Concernant le stade TNM, il y a une controverse sur la répartition des stades en fonction du statut tabagique. L'étude de Fergusson retrouve plus de stades I, celle de de Perrot plus de stades IIIA, celle de Lam plus de stades IIIB et IV et pour Radzikowska, il y a plus de stades IV chez les femmes [219, 220, 221, 222, 223].

D'autres études ne retrouvent pas de différence concernant le T et le N et le sexe [206, 224].

Sur le plan histologique, l'adénocarcinome est le type le plus fréquent, représentant jusqu'à 60 % des histologies selon les études [3, 140, 207, 211, 213, 225, 226, 227].

Une étude comportant 254 non-fumeurs avec 182 hommes et 72 femmes montre que le type histologique le plus fréquent est l'adénocarcinome (60.8 %) [213].

L'étude de Khuder reposant sur l'analyse de 27 cohortes de patients montre que les fumeurs ont plus souvent des carcinomes épidermoïdes (Odds Ratio de 72.5 [IC : 13.8-379.0]) et que le sevrage diminue les risques de cancer bronchique mais moins pour l'adénocarcinome (à 10 ans, il y a une baisse de 47 % pour les adénocarcinomes et 65 % pour les carcinomes à petites cellules) [228]. Les femmes ont plus d'adénocarcinomes et de cancer à petites cellules et sont le plus souvent non-fumeuses (surtout si adénocarcinome).

Pour Toh, les adénocarcinomes représentent 74.5 % des types histologiques chez les non-fumeurs. Dans une autre étude du même auteur, l'adénocarcinome représente 69.9 % chez les non-fumeurs, 39.9 % chez les fumeurs et 47.3 % chez les ex-fumeurs. Le carcinome épidermoïde est présent chez 5.9 % des non-fumeurs, 35.7 % des fumeurs et 28 % des ex-fumeurs ($p < 0.001$). Les fumeurs ont également un moins bon performance status OMS ($p = 0.002$) et sont plus âgés ($p < 0.001$). Les non-fumeurs ont plus de stades avancés ($p = 0.002$) [229].

Barbone et *al.* ont analysé les données de 755 patients atteints de cancer bronchique et ont montré que le risque chez les fumeurs comparés aux non-fumeurs d'avoir un cancer bronchique était de 13.4 [IC : 8.5-21.4], d'avoir un carcinome épidermoïde était de 18.8 [IC : 8.2-43.4], d'avoir un carcinome à petites cellules était de 14.3 [IC : 6.2-33.0], d'avoir un carcinome à grandes cellules était de 34.3 [IC : 4.7-250.0] et d'avoir un adénocarcinome était de 7.9 [IC : 3.6-17.4]. Le carcinome épidermoïde reste le type le plus fréquent en France, alors que l'adénocarcinome est le type le plus fréquent aux Etats-Unis. Cependant, en France, l'adénocarcinome est en augmentation chez l'homme [230].

Une autre étude française entre 1982 et 1997 a montré que les femmes ont plus d'adénocarcinomes (54.4 %, $p = 0.0001$) et qu'elles sont plus souvent non-fumeuses que les hommes (28.9 % *versus* 1.4 %, $p = 0.037$). Les femmes ont plus de stades métastatiques (41.1% *versus* 29.9%, $p = 0.001$) [231].

Pour Hsu, les femmes sont plus jeunes ($p < 0.01$), non-fumeuses (6.4 % de femmes fumeuses et 77 % d'hommes fumeurs), ont des adénocarcinomes (81 % pour les femmes *versus* 60.5 % pour les hommes, $p < 0.001$) [232].

Study (Years)	Number of Patients	Female (%)	Median Age, Years		Adenocarcinoma (%)		Nonsmokers (%)	
			Male	Female	Male	Female	Male	Female
Ferguson et al (1974-1984) ⁶⁸	772	38	60	57	35	45	6	16
de Perrot et al (1977-1996) ⁷¹	1037	19	61	62	26	54	2	27
Minami et al (1984-1998) ⁷⁶	1242	27	64	62.5	48	86	8.6	87
Radzikowska et al (1995-1998) ⁷⁰	20,561	14	62	60	9.6	21.6	2.4	18.8
Visbal et al (1997-2002) ⁶⁹	4618	41	68	66	48	59.5	7.6	19.6

Tableau 13 : Répartition histologique en fonction du sexe [125]

Le tableau 13 résume les principales études ayant analysé la répartition histologique des carcinomes bronchiques selon le sexe. Toutes montrent que les femmes sont plus souvent non-fumeuses et ont des adénocarcinomes.

Ces résultats de la littérature montrent que les non-fumeurs sont plus souvent des femmes et présentent le plus souvent des adénocarcinomes. Notre série retrouve ces mêmes résultats avec 47.7 % de femmes non-fumeuses et 53.7 % d'adénocarcinomes.

De même, dans notre étude, les fumeurs sont plus jeunes.

Pour le stade TNM, les non-fumeurs ont plus de stade I que les fumeurs et ex-fumeurs, mais tous ont plus de stade IV au moment du diagnostic.

Enfin, au sein du groupe des non-fumeurs, il n'y a aucune différence entre hommes et femmes concernant l'âge, l'histologie, le stade TNM, même si les femmes ont une tendance à avoir plus d'adénocarcinomes (62.5 % *versus* 45.7 %) et de stade I (37.5 % *versus* 22.8 %).

4.2.3 Caractéristiques thérapeutiques chez les non-fumeurs

Les femmes ont une meilleure réponse aux traitements et une meilleure survie quelque soit le traitement, le stade TNM ou l'histologie [125, 206, 233].

Les hommes ont plus de résections chirurgicales complètes et plus de pneumonectomies [224, 231].

La dose de radiothérapie médiastinale est la même pour les 2 sexes [231].

Il y a plus d'effets secondaires chez les femmes notamment pour les chimiothérapies [234].

Le carcinome bronchiolo-alvéolaire est plus souvent retrouvé chez la femme, jeune, non-fumeuse, et est sensible aux inhibiteurs de l'EGFR [235].

Dans notre série nous n'avons pas analysé l'impact des traitements suivant le sexe et le statut tabagique.

Ces différences cliniques, histologiques et thérapeutiques entre fumeurs et non-fumeurs et entre hommes et femmes font l'objet de nombreuses études afin de mieux comprendre les mécanismes de carcinogénèse chez ces groupes de patients et d'identifier des facteurs de risque particulier à chaque groupe.

Chez les non-fumeurs, les facteurs de risque ne sont pas connus à l'heure actuelle et font l'objet de débats. De nombreuses études sur l'exposition au tabagisme passif, le radon, les expositions professionnelles, les antécédents pulmonaires, l'exposition au Human Papilloma Virus (HPV), les facteurs alimentaires, génétiques, hormonaux et la biologie moléculaire (EGFR) ont été réalisées. Depuis quelques années, une hypothèse est apparue selon laquelle les femmes auraient une susceptibilité différente au tabac [236, 237]. Cette théorie est très controversée à l'heure actuelle. Différentes études ont permis d'évoquer des théories hormonale, génétique, moléculaire et virale. De nombreuses études sont en cours sur les lésions de l'ADN, les systèmes de détoxification, les mutations de la protéine p53 et le rôle des hormones.

Nous allons voir successivement ces différents points.

4.2.4 Susceptibilité des femmes au tabac

La différence de susceptibilité des hommes et des femmes vis-à-vis du tabac reste très controversée.

Plusieurs études retrouvent une susceptibilité augmenté des femmes aux cancérigènes du tabac et donc un risque plus important de cancer bronchique que chez les hommes [50, 227, 228, 234, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243].

Zang dans son étude sur 1 889 cas de cancer bronchique (1 108 hommes et 781 femmes), retrouve des Odds Ratio d'exposition au tabagisme 1.2 à 1.7 plus élevés chez les femmes, pour les 3 histologies [238]. Les explications possibles données par l'auteur sont un métabolisme de la nicotine différent, une augmentation des adduits à l'ADN et le rôle des oestrogènes chez les femmes et un niveau plus élevé de cytochromes chez les hommes [238].

Pour Risch, à 40 paquets-années, les femmes ont un risque plus élevé de cancer bronchique que les hommes (Odds Ratio de 27.9 [IC : 14.9-52.0] pour les femmes et Odds Ratio de 9.6 [IC : 5.64-16.3] pour les hommes) [239].

Pour Osann, le risque de cancer bronchique est quasiment identique entre hommes et femmes (Odds Ratio=15 chez les femmes et Odds Ratio=19.7 chez les hommes) [240]. Le risque de

cancer bronchique est cependant plus élevé chez les femmes pour les 3 histologies et pour les mêmes niveaux de tabac.

Dans l'étude de Prescott, les risques sont plus élevés chez les femmes et augmentent avec l'intensité du tabagisme. Le risque relatif est de 7.0 [IC : 3.5-14.1] pour 1-20 paquets-années, de 9.8 [IC : 4.9-19.6] pour 20-40 paquets-années et de 23.3 [IC : 10.7-50.9] pour plus de 40 paquets-années chez les femmes. Le risque relatif est de 3.2 [IC : 1.1-9.1], 5.7 [IC : 2.2-14.3] et 8.4 [IC : 3.3-21.6] chez les hommes pour les mêmes consommations de tabac [234].

Henschke et *al.* ont inclus 1 202 femmes et 1 288 hommes de plus de 40 ans et fumeurs (consommation tabagique au moins égale à 10 paquets-années) dans un programme de dépistage par scanner thoracique du cancer bronchique. Dans cette étude le risque relatif des femmes comparées aux hommes est de 2.7 [IC : 1.6-4.7] [244].

Cependant d'autres études ne retrouvent pas cette susceptibilité [13, 21, 225, 243].

Dans l'étude menée par Jemal, la convergence des taux de mortalité chez les hommes et chez les femmes nés après 1960, montre que les 2 sexes ont une susceptibilité équivalente de développer un cancer bronchique, pour un tabagisme identique [21].

Une autre étude européenne regroupant 3 centres allemands et 3 centres italiens a inclus 3 723 hommes et 900 femmes. Les carcinomes épidermoïdes étaient plus fréquents chez les hommes que chez les femmes (50 % *versus* 8 %), les adénocarcinomes étaient plus fréquents chez les femmes que chez les hommes (34 % *versus* 17 %). Les hommes avaient plus d'expositions professionnelles que les femmes (44 % *versus* 15 %). En comparant les fumeurs et ex-fumeurs aux non-fumeurs, les femmes avaient un risque de cancer bronchique plus élevé que les hommes (OR=16.1 [IC : 12.8-20.3] chez les femmes et OR=4.2 [IC : 3.5-5.1] chez les hommes). Mais il n'y avait pas de différence de risque pour les 3 types histologiques en fonction de l'exposition au tabac (durée, intensité), pour les 2 sexes. Cependant, les femmes étant plus souvent non-fumeuses que les hommes, une seconde analyse n'a inclus que les fumeurs et ex-fumeurs avec des niveaux de tabagisme identique entre hommes et femmes et montre qu'il n'y a pas de susceptibilité différente entre hommes et femmes [243].

Dans l'étude de Bain, ayant inclus 99 femmes et 33 hommes parmi les non-fumeurs, il n'y avait pas de différence entre hommes et femmes pour le cancer bronchique en terme de susceptibilité (HR=1.11 [IC : 0.95-1.31] pour les femmes fumeuses par rapport aux hommes fumeurs) [215]. Il en est de même dans l'étude de Tyczynshi [13].

Enfin certains auteurs se sont intéressés à l'effet du sevrage sur le risque de cancer bronchique. Chez les ex-fumeurs, une plus grande réduction du risque de carcinome à petites cellules et de carcinome épidermoïde a été observée [228, 241]. Certaines études montrent que l'incidence de l'adénocarcinome augmente avec la durée du sevrage tabagique [227, 242].

Dans l'étude de Khuder et *al.*, les Odds Ratio pour le carcinome épidermoïde et le carcinome à petites cellules sont plus élevés chez les femmes que chez les hommes (Odds Ratio=10.4 [IC : 6.98-15.4] chez les hommes et Odds Ratio=12.9 [IC : 7.00-23.4] chez les femmes, ex-fumeurs et atteints d'un carcinome épidermoïde, Odds Ratio=8.17 [IC : 6.54-10.2] chez les hommes et Odds Ratio=29.9 [IC : 22.4-39.8] chez les femmes, ex-fumeurs et atteints d'un carcinome à petites cellules). Cette différence entre hommes et femmes est moins marquée pour l'adénocarcinome (Odds Ratio=5.72 [IC : 2.76-11.8] chez les hommes et Odds Ratio=3.26 [IC : 1.38-7.71] chez les femmes, ex-fumeurs) [228].

Certaines explications biologiques nous permettent de mieux comprendre cette susceptibilité. Le métabolisme de la nicotine et celui des cytochromes sont différents chez les femmes, avec un métabolisme plus faible chez les femmes. Les systèmes de détoxification sont alors moins importants chez les femmes et les exposent à un risque plus élevé de cancer bronchique. À tabagisme identique, les femmes ont plus d'adduits à l'ADN que les hommes et donc sont plus susceptibles vis-à-vis des cancérigènes contenus dans le tabac [245]. Le rôle des oestrogènes peut aussi expliquer la surreprésentation des adénocarcinomes chez les femmes car un récepteur aux oestrogènes a été mis en évidence au sein des tumeurs bronchiques.

Le tableau 14 résume les études retrouvant un risque plus important chez les femmes de développer un cancer bronchique (études de Risch, Zang et Henscke) et les études ne retrouvant aucune susceptibilité chez les femmes (Kreuzer, Bain, ...).

Study (Years*)	Year†	Type	Number of Patients	Response Rate in Women (%)	Response Rate in Men (%)	Hazard Ratio
Increase in Relative Risk from Smoking in Women						
Risch et al ¹⁰	1993	Case control	800	27.9	9.6	–
Zang and Wynder ¹¹	1996	Case control	4000	–	–	1.2-1.7
Henschke and Miettinen (ELCAP) ¹²	2004	Logistic regression analysis	2400	2.7 (Absolute risk)	–	–
No Increase in Relative Risk from Smoking in Women						
Schoenberg et al ¹⁶	1989	Case control	2000	8.5	11.6	–
Ziegler et al ¹⁸	1986	Case control	–	–	–	–
CPS-I (1959-65) ³	1989	Case control	–	2.69	11.35	–
CPS-II (1982-86) ³	1989	Case control	1,200,000	11.94	22.36	–
Kreuzer et al ¹⁷	2000	Cohort	9792	4.2	16	–
Bain et al ¹³	2004	Cohort	85,693	–	–	1.11
Bach et al (CARET) ¹⁵	2003	Cohort	18,172	–	–	0.94

*Years conducted.

†Year published.

Abbreviation: CPS = cancer prevention study; ELCAP = Early Lung Cancer Action Project

Tableau 14 : Etudes ayant analysé les différences de risque relatif de cancer bronchique entre hommes et femmes fumeurs [125]

4.2.5 Exposition au tabagisme passif

Le tabagisme passif est connu depuis de nombreuses années comme facteur de risque du cancer bronchique chez les non-fumeurs et de nombreuses études ont été réalisées à ce sujet. Les études de Wu et de Fontham montrent qu'il existe une augmentation de 30 % du risque de cancer bronchique chez les non-fumeurs exposés au tabagisme par rapport à ceux non exposés [64, 70].

Différents auteurs retrouvent des chiffres concernant le risque de cancer bronchique lié au tabagisme passif très voisins. Pour Sun, le tabagisme passif est responsable d'un excès de risque de 20 à 25 % [140]. Pour Toh et Wakelee, le risque est de 30 % chez les hommes et 20 % chez les femmes si l'exposition est domestique, de 12 à 19 % si l'exposition est professionnelle [202, 207]. Pour Pauk, le risque est de 25 % plus élevé chez les femmes exposées au tabagisme passif [246]. Pour Boffetta, l'excès de risque est de 25 % si l'exposition est domestique et de 17 % si l'exposition est professionnelle [79]. Taylor retrouve un risque de 29 % [61].

Vineis, dans une cohorte européenne de 520 000 patients fumeurs et non-fumeurs, retrouve une association tabagisme passif et pollution atmosphérique, avec un Odds Ratio pour l'action conjointe du tabagisme passif et de la pollution atmosphérique de 4.51 [IC : 0.46-43.48] [247].

L'étude de Johnson met en évidence un Odds Ratio de risque de cancer bronchique pour le tabagisme à domicile de 1.21 [IC : 0.5-2.8] et professionnel de 1.27 [IC : 0.4-4.0] [60].

Pour Hakshaw, le risque de cancer bronchique lié au tabagisme passif est de 19 % [57].

Pour Jockel, dans une étude ayant inclus 71 cas et 238 témoins non-fumeurs, l'Odds Ratio du risque de cancer bronchique pour le tabagisme passif à domicile et celui au travail sont respectivement de 2.09 [IC : 1.02-4.28] et 1.91 [IC : 0.58-6.36] [248].

Pour Nyberg, à partir d'une étude cas-témoins de patients non-fumeurs (124 cas et 235 témoins), il retrouve des Odds Ratio de 1.2 [IC : 0.7-1.9] pour le tabagisme à domicile, 1.6 [IC : 0.9-2.9] pour le tabagisme passif professionnel et 2.6 [IC : 1.0-6.5] pour l'association des deux [249].

Kreuzer et *al.* ont analysé l'impact du tabagisme passif professionnel dans une étude cas-témoins (3 723 hommes et 900 femmes atteints de cancer bronchique et 4 074 hommes et 1 094 femmes témoins). Dans cette étude, le rôle du tabagisme passif professionnel est de 1.93 [243].

Le Vois et Wells montrent les mêmes résultats [71, 250]. Le Vois a comparé 14 études analysant le risque de cancer bronchique et l'exposition au tabagisme passif professionnel et retrouve que 70 % des décès non attribuables au tabagisme passif domestique, sont secondaires au tabagisme passif professionnel [250]. La méta-analyse de Wells sur 14 études sur le risque de cancer bronchique et une exposition au tabagisme passif professionnel retrouve parmi 835 cas, un risque de 1.39 [71].

Les études asiatiques retrouvent des niveaux plus élevés. En effet, Zhong dans une cohorte de 504 femmes non-fumeuses atteintes de cancer bronchique comparées à 601 femmes non-fumeuses non malades, montre que les femmes asiatiques ont un risque augmenté de cancer bronchique via le tabagisme passif, avec un Odds Ratio de 1.1 [IC : 0.8-1.5] pour l'exposition domestique et Odds Ratio de 1.7 [IC : 1.3-2.3] pour l'exposition professionnelle [251].

Pour Kubik, chez les non-fumeurs, le risque est augmenté pour une exposition au tabagisme passif dans l'enfance (OR=1.4) [252].

D'autres auteurs mettent en évidence une notion de durée d'exposition au tabagisme passif. Pour de Andrade et Stockwell, le risque de cancer bronchique augmente avec le nombre d'années d'exposition [253, 254].

Hu dans son étude canadienne cas-témoins chez des femmes non-fumeuses (161 cas et 483 témoins) montre que l'exposition au tabagisme passif domestique et/ou professionnel est associée avec un risque de cancer bronchique, surtout si la durée d'exposition augmente (Odds Ratio de 0.7 [IC : 0.2-2.3], 1.2 [IC : 0.4-3.2] et 1.5 [IC : 0.5-4.0] pour 1-16, 17-30 et plus de 31 ans d'exposition) [255].

Enfin, une autre étude rétrospective a inclus 41 836 femmes résidants en Iowa et âgées de 55 à 69 ans. Un suivi entre 1986 et 1998 a été effectué et une analyse du risque par type histologique a été réalisée. Cette étude montre que le risque d'adénocarcinome est associé avec une exposition au tabagisme passif (OR adénocarcinome=19 [IC : 15-25], OR carcinome épidermoïde=3 [IC : 2-6] et OR carcinome à petites cellules=2 [IC : 1-4]) [256].

Notre série rejoint les données de la littérature. En effet, les femmes ayant un cancer bronchique sont plus souvent exposées au tabagisme passif que les hommes (Odds Ratio=11.00 [CI : 3.4-35.4]).

4.2.6 Expositions professionnelles chez les non-fumeurs

Les expositions professionnelles peuvent également être une cause de cancer bronchique chez les non-fumeurs, mais il faut noter que peu d'études ont été réalisées chez ce groupe de patients.

Dans les articles de Sun, Toh et Wakelee, les principales expositions professionnelles sont l'amiante, le radon, l'arsenic, le chrome, le nickel [140, 202, 207]. Ce sont les seules études chez les non-fumeurs.

La plupart des études sur l'association expositions professionnelles et risque de cancer bronchique concerne les hommes et les fumeurs. Lee retrouve un risque élevé chez les hommes avec un carcinome épidermoïde et un carcinome à petites cellules et chez les patients avec un adénocarcinome mais les risques ne sont pas significatifs pour les femmes [257]. Pour Neuberger, les hommes ont plus d'expositions professionnelles [258].

Pohlabein, dans son étude sur 12 pays européens, ayant inclus 650 cas de non-fumeurs (509 femmes et 141 hommes) et 1 542 témoins (1 011 femmes et 531 hommes), montre que l'adénocarcinome est la principale histologie pour les 2 sexes. De plus, les expositions professionnelles avérées ou suspectées concernent plus souvent les hommes. Chez les non-fumeurs, 28 % des hommes et 9 % des femmes sont exposés à des cancérigènes professionnels connus (Odds Ratio de 1.52 [IC : 0.78-2.97] *versus* 1.5 [IC : 0.49-4.53]), mais sans relation dose-effet. Cette étude montre aussi que les patients ont été exposés à des cancérigènes professionnels suspectés comme étant agents cancérigènes (Odds Ratio de 1.05 [IC : 0.60-1.83] chez les hommes *versus* 1.69 [IC : 1.09-2.63] pour les femmes). Cependant, il existe peu d'expositions chez les femmes non-fumeuses et actuellement, peu d'études analysant les relations entre tabagisme passif chez les femmes et expositions professionnelles sont en cours [259].

Pour Zeka, d'après une analyse regroupant 7 pays européens (Tchéquie, Hongrie, Russie, Pologne, Roumanie, Slovaquie, Angleterre) et ayant inclus 223 non-fumeurs, les expositions

professionnelles ont un rôle limité chez les femmes non-fumeuses (OR pour les femmes exposées à plus de 12 ans à un cancérigène professionnel suspecté et pour des niveaux d'exposition élevés=1.75 [IC : 0.63-4.85]) [260].

Dans notre série, les hommes sont plus souvent exposés aux cancérigènes d'origine professionnelle que les femmes (Odds Ratio femmes/hommes=0.1 [CI : 0.03-0.4]).

4.2.7 Effet des expositions environnementales chez les non-fumeurs

La pollution atmosphérique est responsable d'environ 2 % des cancers bronchiques [3, 140]. Elle induit des HAP et de faibles concentrations de toxiques qui sont responsables de lésions sur l'ADN et initient ainsi la carcinogénèse bronchique.

Une étude européenne a montré qu'il existait un risque de cancer bronchique avec le NO₂ de 1.3 soit 5 à 7 % des cancers bronchiques liés à la pollution atmosphérique [247].

Une autre étude au niveau mondial montre que la pollution atmosphérique est responsable de 5 % de la mortalité par cancer de la trachée, des bronches et du poumon [261].

Le radon serait responsable d'environ 10 % des cancers bronchiques aux Etats-Unis, surtout chez les mineurs, l'exposition domestique et les radiations ionisantes. Le radon est un gaz présent dans les sols et peut s'accumuler au sein des habitations et donc être responsable de cancers bronchiques [99, 140, 246, 262].

Les habitudes de cuisson des aliments sont aussi un facteur de risque. Plusieurs études ont montré, chez les femmes asiatiques, un risque augmenté de cancer bronchique en rapport avec les habitudes de préparation des aliments. En effet, les aliments sont frais et produisent alors des HAP [140, 202, 246, 257, 263].

Dans l'étude de Hu ayant inclus des femmes non-fumeuses, avec 161 cas et 483 témoins, un risque de cancer bronchique est établi en relation avec les habitudes de cuisson des aliments (Odds Ratio=2.4 [IC : 1.3-4.4]) [255].

Dans l'étude de Liu, ayant inclus 224 hommes et 92 femmes, en Chine, les mêmes conclusions sont observées (Odds Ratio de 2.1 [IC : 1.2-3.8] sont retrouvés chez les hommes et de 3.6 [IC : 1.4-9.3] chez les femmes) [264].

Les expositions domestiques au charbon en Chine peuvent aussi expliquer l'augmentation du cancer bronchique [263, 265, 266, 267, 268].

4.2.8 Effet de l'alimentation chez les non-fumeurs

L'alimentation peut être une autre cause de cancer bronchique chez les non-fumeurs. La consommation de fruits et légumes et de thé aurait un effet protecteur, par une action antioxydante [140, 202, 235, 252].

Il existe un risque de cancer bronchique avec les aliments gras [255, 269]. Pour Hu, le thé a un effet protecteur (OR=0.6 [IC : 0.3-0.9]) et la viande fumée est un facteur de risque de cancer bronchique (OR=1.3 [IC : 0.8-2.3] [255].

La consommation de viande rouge et de charcuterie augmenterait le risque de cancer bronchique, indépendamment du tabac et ceci serait dû aux mutagènes de la viande (cuisson). Lam et *al.*, dans une étude italienne sur 2 101 patients retrouvent un Odds Ratio de 2.4 [IC : 1.4-4.0] pour la viande rouge chez les non-fumeurs [270].

Toutes ces études sur le rôle de l'alimentation reposent sur la possible apparition de cancérigènes suite à la consommation de viande rouge, de graisse ou de viande fumée. Le mécanisme par lequel les cancérigènes alimentaires contribuent à la carcinogénèse bronchique n'est pas bien connu actuellement.

Un corolaire à l'alimentation est l'impact de l'activité physique sur le risque de cancer bronchique chez les patients non-fumeurs. Plusieurs études ont été réalisées mais aucune ne montre un impact de l'activité physique chez les non-fumeurs [108, 109]. Dans l'étude de Leitzmann, le risque global de cancer bronchique diminue de manière linéaire avec l'augmentation de l'activité physique, surtout chez les fumeurs et ex-fumeurs, quelque soit le type histologique [108].

Pour Sinner, dans son étude chez des femmes américaines âgées, les femmes ayant une activité physique élevée ont un risque diminué de cancer bronchique (HR=0.77 [IC : 0.64-0.94]). Il en est de même pour les femmes fumeuses ayant une activité physique élevée (HR=0.72 [0.55-0.94]) et les femmes ex-fumeuses ayant une activité physique élevée (HR=0.63 [IC : 0.43-0.92]). Aucun effet de l'activité physique n'est retrouvé chez les femmes non-fumeuses [109].

4.2.9 Effet des antécédents de pathologies respiratoires

Les pathologies respiratoires comme la BPCO, la tuberculose, la fibrose pulmonaire, les pneumoconioses ou l'asthme sont associées avec un risque augmenté de cancer bronchique [3, 140]. Une étude tawainaise a inclus 236 hommes et 291 femmes atteints de cancer bronchique et montre que les antécédents de tuberculose sont un facteur de risque de cancer bronchique chez les hommes (OR=2.2 chez les hommes et 0.8 chez les femmes) et ceci pour les 3 types histologiques [257].

Une autre étude sur 211 femmes atteintes de cancer bronchique met en évidence un risque augmenté chez les femmes non-fumeuses avec des antécédents de tuberculose (Odds Ratio de 8.2 [IC : 1.3-54.4]) [271].

4.2.10 Effet des antécédents familiaux de cancer bronchique

Les antécédents familiaux de cancer bronchique peuvent aussi jouer un rôle.

L'étude de Schwartz a inclus 257 patients non-fumeurs atteints de cancer bronchique et 2 252 membres de la famille, ainsi que 277 contrôles non-fumeurs et 2 408 parents entre 1984 et 1987. Pour être inclus les patients devaient avoir entre 40 et 84 ans. Dans cette étude, le risque de cancer bronchique chez des parents de premier degrés était de 7.2 [IC : 1.3-39]. Après ajustement sur l'âge, la race et le sexe, les patients non-fumeurs atteints de cancer bronchique avaient plus fréquemment un parent atteint de cancer bronchique que les contrôles non-fumeurs (OR=1.4 [IC : 0.8-2.5]), mais ceci n'était pas significatif. Chez les patients âgés (patients de plus de 60 ans) non-fumeurs, une histoire familiale de cancer bronchique n'était pas un facteur de risque de cancer bronchique (OR=1.1, 95 [IC : 0.6-2.1]). Chez les hommes, une histoire familiale de cancer bronchique n'augmentait pas le risque de cancer bronchique (OR=0.5 [IC : 0.1-2.1]), alors que chez les femmes, le risque était augmenté (OR=1.7 [0.9-3.3]). Enfin, une histoire familiale de cancer bronchique était associée avec un risque augmenté d'adénocarcinome (OR=1.7 [IC : 0.9-3.3]) [272].

Dans une autre étude, américaine, 806 patients et familles ont été inclus. Cette étude montre qu'il existe un risque de cancer bronchique si des antécédents familiaux sont retrouvés (HR=1.85 [IC : 1.23-2.77], p=0.003). Dans cette étude, ce risque n'existe pas pour les patients de moins de 55 ans (RR=0.79 [IC : 0.52-1.21], p=0.81) [273].

Pour Kubik, la toux chronique (Odds Ratio=2.74 pour les non-fumeurs, Odds Ratio=3.42 pour les fumeurs), les antécédents de cancer traité par radiothérapie (Odds Ratio=2.25 pour les non-fumeurs, Odds Ratio=3.33 pour les fumeurs) sont associés avec un risque de cancer bronchique augmenté [252]. Les femmes fumeuses avec des antécédents de tuberculose et d'histoire familiale de cancer bronchique ont un risque augmenté de cancer bronchique.

4.2.11 Effet de l'infection à Papillomavirus (HPV)

Les infections à papillomavirus ou HPV 16 et 18 sont associées avec un risque augmenté de cancer bronchique parmi les populations asiatiques. Plusieurs études chez des femmes asiatiques ont retrouvé cette tendance [201, 202, 274, 275]. L'histologie la plus fréquente serait le carcinome épidermoïde [235].

Dans l'étude de Cheng, étudiant le rôle de l'infection à HPV chez des femmes tawaïnaïses, 141 cas de cancers bronchiques et 60 témoins ont été inclus. Cette étude montre que les femmes non-fumeuses de plus de 60 ans ont plus d'infection à HPV. Les femmes non-fumeuses atteintes d'un cancer bronchique ont un Odds Ratio de 10.12 [IC : 3.88-26.38] pour les infections à HPV, contre 1.98 [IC : 0.84-4.76] pour les hommes non-fumeurs atteints d'un cancer bronchique [275].

Dans l'étude de Lim, 110 cancers non à petites cellules ont été analysés pour la détection de HPV et EBV, mais aucune détection n'a été mise en évidence [276]. L'association des infections à HPV et EBV avec le carcinome non à petites cellules est controversée.

Cependant, tous ces facteurs de risque n'expliquent pas la totalité des cancers bronchiques chez les non-fumeurs. C'est ainsi que depuis quelques années, différentes théories ont vu le jour, comme les théories moléculaire, génétique et hormonale. Ces théories pourraient expliquer la susceptibilité retrouvée chez les femmes ; susceptibilité qui reste controversée.

4.2.12 Théories moléculaire et génétique

La notion de théorie génétique date de 1963, époque à laquelle les premiers cas de cancers bronchiques familiaux sont mis en évidence [277].

Seuls 10 à 20 % des fumeurs développent un cancer, il y a donc des facteurs génétiques [140].

Ces 2 théories moléculaire et génétique sont étroitement intriquées et reposent sur la carcinogénèse. Ainsi, les oncogènes, les gènes suppresseurs de tumeurs, les facteurs de croissance, les gènes de réparation de l'ADN, les mécanismes de l'apoptose et de l'angiogénèse vont pouvoir jouer un rôle dans le processus de cancérisation bronchique et vont être l'objet d'anomalies pouvant expliquer ces théories génétique et moléculaire [3, 202].

Actuellement, de nombreuses recherches dans le domaine de la biologie moléculaire ont étudié les différentes voies et mécanismes de la cancérogénèse bronchique. Trois gènes majeurs, EGFR, K-ras et TP53 sont impliqués dans la cancérogénèse, avec des différences au niveau moléculaire retrouvées chez les patients atteints de cancer bronchique entre fumeurs et non-fumeurs.

L'EGFR est une protéine qui appartient à une famille exprimant à sa surface un récepteur tyrosine kinase et est l'objet de mutations et d'expressions différentes dans le cancer bronchique, selon le statut tabagique [140]. Les mutations de récepteurs de facteurs de croissance comme l'EGFR sont fréquentes dans certaines populations comme les populations asiatiques, les

femmes, les non-fumeurs et les patients atteints d'adénocarcinomes (Figure 12) [3, 140, 278, 279].

EGFR induit une prolifération cellulaire, un mécanisme anti-apoptose, une angiogénèse, un mécanisme d'invasion cellulaire et l'apparition de métastases [125, 140].

Le récepteur à l'EGF est le siège de mutations dont les plus fréquentes sont présentes au niveau des exons 19 et 21. Ces mutations des exons 19 et 21 sont plus fréquentes chez les non-fumeurs femmes et hommes. Les hommes et les fumeurs ont moins de mutations sur l'exon 19 [280]. Une autre mutation de l'EGFR a été récemment rapportée, il s'agit de la mutation D761Y. Cette mutation est associée à une résistance de la tumeur aux thérapeutiques ciblées de type inhibiteurs de la tyrosine kinase (Gefinitib) [281]. Le sexe, le statut tabagique et l'extension de la maladie sont liés aux mutations et à la sensibilité au Gefinitib. Ainsi, les patients féminins et avec une mutation EGFR ont une meilleure survie. Les mutations de sensibilité aux traitements sont le seul facteur favorable pour le pronostic de patient sous Gefinitib [282].

De plus, un autre papier montre que les mutations sont plus fréquentes chez les patients asiatiques (30.9 % chez les japonais, 9.4 % chez les américains, 36.1 % chez les taïwanais et 11.9 % chez les australiens) [283].

Dans l'étude de Wu, incluant 506 patients avec un carcinome bronchique non à petites cellules, en Chine, les auteurs montrent que les mutations sont plus fréquentes chez les femmes et chez les patients porteurs d'un adénocarcinome [284].

Pour certains, l'analyse de l'EGFR peut être un facteur prédictif de sensibilité aux inhibiteurs de l'EGFR [285, 286].

Un autre facteur de croissance est her-2. Des mutations du gène codant pour ce facteur de croissance ont été retrouvées chez 2 % des adénocarcinomes bronchiques, avec une fréquence plus élevée chez les non-fumeurs par rapport aux fumeurs. Une autre anomalie sur cette voie a été identifiée, cette anomalie est une amplification du gène et serait associée à une sensibilité augmentée aux inhibiteurs de l'EGFR [287].

Le gène K-ras a également fait l'objet de nombreuses études dans le domaine de la biologie moléculaire. Les mutations de K-ras entraînent une prolifération cellulaire incontrôlée et sont retrouvées plus spécifiquement dans les adénocarcinomes (environ 20 %) [287]. Elles se voient uniquement dans les carcinomes non à petites cellules et chez les fumeurs et sont associées à une moins bonne survie [140]. Ces mutations sont plus fréquentes chez les hommes, gros fumeurs et exposés à l'amiante [125].

Cependant, des mutations de K-ras ont été détectées chez des non-fumeurs [288]. Une étude a analysé l'existence de mutations K-ras en fonction du statut tabagique chez 482 patients atteints d'adénocarcinomes bronchiques. Dans cette étude, 17 % des patients étaient non-fumeurs. Les auteurs ont mis en évidence des mutations de K-ras chez 15 % des non-fumeurs, 22 % des ex-fumeurs et 25 % des fumeurs actifs. Les non-fumeurs avaient des mutations différentes de celles des fumeurs avec plus de transition chez les non-fumeurs et plus de transversion chez les fumeurs ($p < 0.0001$) [288].

Les mutations de l'EGFR et de K-ras sont mutuellement exclusives [140].

Un troisième type de mutation a été découvert sur la protéine p53. Les mutations de p53 sont les plus fréquentes et sont présentes dans 50 % des carcinomes non à petites cellules et 90 % des carcinomes à petites cellules [125]. Elles sont plus fréquemment retrouvées chez les patients fumeurs, mais existent aussi chez les non-fumeurs [140, 277, 289]. Le type et la fréquence des mutations de p53 diffèrent entre patients fumeurs et patients non-fumeurs [290].

p53 induit l'apoptose [289, 291, 292]. Les mutations de p53 empêchent le mécanisme d'apoptose dont la conséquence est l'accumulation d'adduits à l'ADN. L'exposition au tabac entraîne la formation de mutations de p53 via la formation d'adduits à l'ADN [235].

Les femmes ont des niveaux d'adduits à l'ADN plus élevés que ceux des hommes pour une même quantité de tabac ; ceci pourrait expliquer la susceptibilité plus importante des femmes vis-à-vis du risque cancérigène du tabac [235, 293, 294].

Enfin, au niveau moléculaire, il existe aussi des anomalies chromosomiques. Les patients atteints de cancer bronchique ont plus d'anomalies chromosomiques [295].

Les plus fréquentes sont la délétion ou l'inactivation de 3p. Le chromosome 3p comporte différents gènes suppresseurs de tumeurs. Ainsi, la délétion ou l'inactivation de 3p entraîne la non expression des gènes suppresseurs de tumeurs et permet l'initiation de la carcinogénèse. Le gène suppresseur de tumeur p16 est aussi une cible. Ce gène est impliqué dans la réplication cellulaire par l'intermédiaire des cyclines. Son inactivation par hyperméthylation entraîne une prolifération cellulaire incontrôlée. Toutes ces anomalies sont initiées par une exposition au tabac. L'hyperméthylation de p16 semble être une anomalie très précoce dans la carcinogénèse et une étude a mis en évidence que les fumeurs de plus de 30 paquets-années et porteurs d'un carcinome épidermoïde avaient plus de méthylations de p16 dans les expectorations, pouvant alors être un marqueur précoce de cancérisation [3, 140].

Sur le plan génétique, plusieurs molécules ont fait l'objet de recherche, comme les cytochromes, le récepteur au peptide gastrique ou encore les mécanismes de réparation de l'ADN.

Le Cytochrome P450 (CYP1A1) et le GSTM1 induisent la formation d'adduits à l'ADN. Les fumeurs ont plus de CYP1A1 et donc plus d'adduits à l'ADN et en particulier les femmes fumeuses (rôle des oestrogènes) [215, 296]. Ainsi, l'inactivation de GSTM1 et la surexpression de CYP1A1 sont associées avec un risque augmenté de cancer bronchique. Les 2 variants donnent un Odds Ratio de 2.36 pour les hommes et 6.54 pour les femmes [125, 297].

Suivant le polymorphisme génétique de CYP1A1 et GSTM1, il y a risque ou un effet protecteur du cancer bronchique, différent selon les races [298, 299, 300]. L'étude de Bennett a inclus 106 femmes non-fumeuses. Cette étude a montré que les non-fumeurs avec une exposition au tabagisme passif et qui développaient un cancer bronchique avaient un déficit en activité de GSTM1 secondaire à un polymorphisme génétique différent (Odds Ratio de 2.6 [IC : 1.1-6.1]) [301].

Une autre étude montre que CYP1A1 Ile(462)Val joue un rôle dans la carcinogénèse chez les non-fumeurs, en association avec un phénotype GSTM1 nul [302].

Une autre molécule joue un rôle important dans le phénomène de carcinogénèse bronchique : le récepteur au peptide gastrique. Il est augmenté et activé après exposition à la nicotine. Il est plus souvent exprimé chez les femmes non-fumeuses et est activé plus tôt chez les femmes exposées au tabac [125, 246].

Shriver a analysé 78 ARN messagers du récepteur au peptide gastrique, 40 hommes et 38 femmes. Dans cette étude, les femmes fumeuses expriment l'ARN messenger pour des quantités moyennes de tabac inférieures à celle des hommes (37.4 paquets-années *versus* 56.3 paquets-années, $p=0.037$). Le gène du récepteur au peptide gastrique est exprimé plus fréquemment chez les femmes, même en l'absence de tabagisme. Enfin, l'expression de ce gène est activée plus tôt chez les femmes exposées au tabac [303].

Enfin, ERCC1 est impliqué dans la réparation de l'ADN et dans les mécanismes de résistance au Cisplatine [235]. Les femmes ont une capacité de réparation de l'ADN diminuée et donc un risque augmenté de cancer bronchique et une meilleure réponse aux sels de platine [140, 304]. Chez les non-fumeurs, la capacité de réparation de l'ADN joue un rôle dans la cancérogénèse [305, 306]. Il existe des différences de réparation de l'ADN entre les 2 sexes [293]. Dans l'étude

cas-témoins de Gorlova, incluant 219 cas de cancer bronchique et 309 témoins, la capacité de réparation de l'ADN est associée au risque de cancer bronchique [307]. Ainsi, les patients exposés au tabagisme passif et ayant une capacité de réparation de l'ADN faible ont un risque 3.81 fois supérieur de développer un cancer bronchique que les patients avec une capacité élevée de réparation de l'ADN. Dans une autre étude regroupant 3 cohortes (européenne, américaine, danoise), les auteurs montrent que si les adduits sont élevés, le risque de cancer bronchique est augmenté chez les femmes et les fumeurs actifs [308].

Le tableau 15 regroupe les différents aspects cliniques et moléculaires propres aux non fumeurs.

Feature	Comment	Refs
Gender	Proportion of lung cancer in never smokers is higher among women, particularly in Asia	See FIG. 1b
Histology	Adenocarcinoma is the most frequent lung cancer subtype in never smokers	See FIG. 1c
Age	Earlier age at diagnosis in never smokers from Asia; same or older age at diagnosis among never smokers in the US and Europe	9
Stage at diagnosis	Evidence limited to retrospective studies; some suggest higher proportion of never smokers present with advanced disease	5,6
Survival	Improved survival for never smokers compared with smokers, even after adjusting for known prognostic factors	139
Response to EGFR TKI therapy	Higher response rates in never smokers with EGFR tyrosine kinase inhibitor therapy	112,113
TP53 mutation frequency	TP53 mutations occur less frequently in never smokers	131
TP53 mutation signature	G-T transversions associated with smoking; G-A transitions with never smoking	131
TP53 mutation spectrum	Mutations at codons 157, 158, 245, and 248 ('warm spots') less frequent in never smokers	131
EGFR mutations	More frequent in never smokers	117
KRAS mutations	Almost entirely limited to lung cancers in smokers	117
DNA methylation	Methylation profile of lung cancers in never smokers and smokers very different	162,163
Microarray expression profiles	Very different in never smokers and smokers	135,136
Intracellular nitrotyrosine	Marker of chronic inflammation found at higher levels in never smokers	131

Tableau 15 : Aspects cliniques et moléculaires du cancer bronchique chez les non-fumeurs [140]

4.2.13 Théorie hormonale chez les non-fumeurs

Le rôle des hormones dans la genèse du cancer bronchique est exploré depuis quelques années surtout à la suite d'études asiatiques. Les oestrogènes ont donc un effet mutagène par différents mécanismes [206, 252]. En effet, les oestrogènes peuvent agir par action directe sur la prolifération cellulaire, par activation du métabolisme des HAP, par formation d'adduits d'ADN, par interaction avec les récepteurs à l'EGFR [125, 140, 207, 235, 304]. Il y a des récepteurs aux

oestrogènes au niveau des tumeurs bronchiques [309]. Une étude taïwanaise a montré que le récepteur bêta aux oestrogènes était exprimé au niveau tumoral chez 301 patients opérés d'un carcinome non à petites cellules de stade I à III [310].

Les oestrogènes interagissent également avec les voies de signalisation contrôlées par les facteurs de croissance comme la voie de l'EGFR. Les oestrogènes inhibent l'expression de l'EGFR (Figure 13).

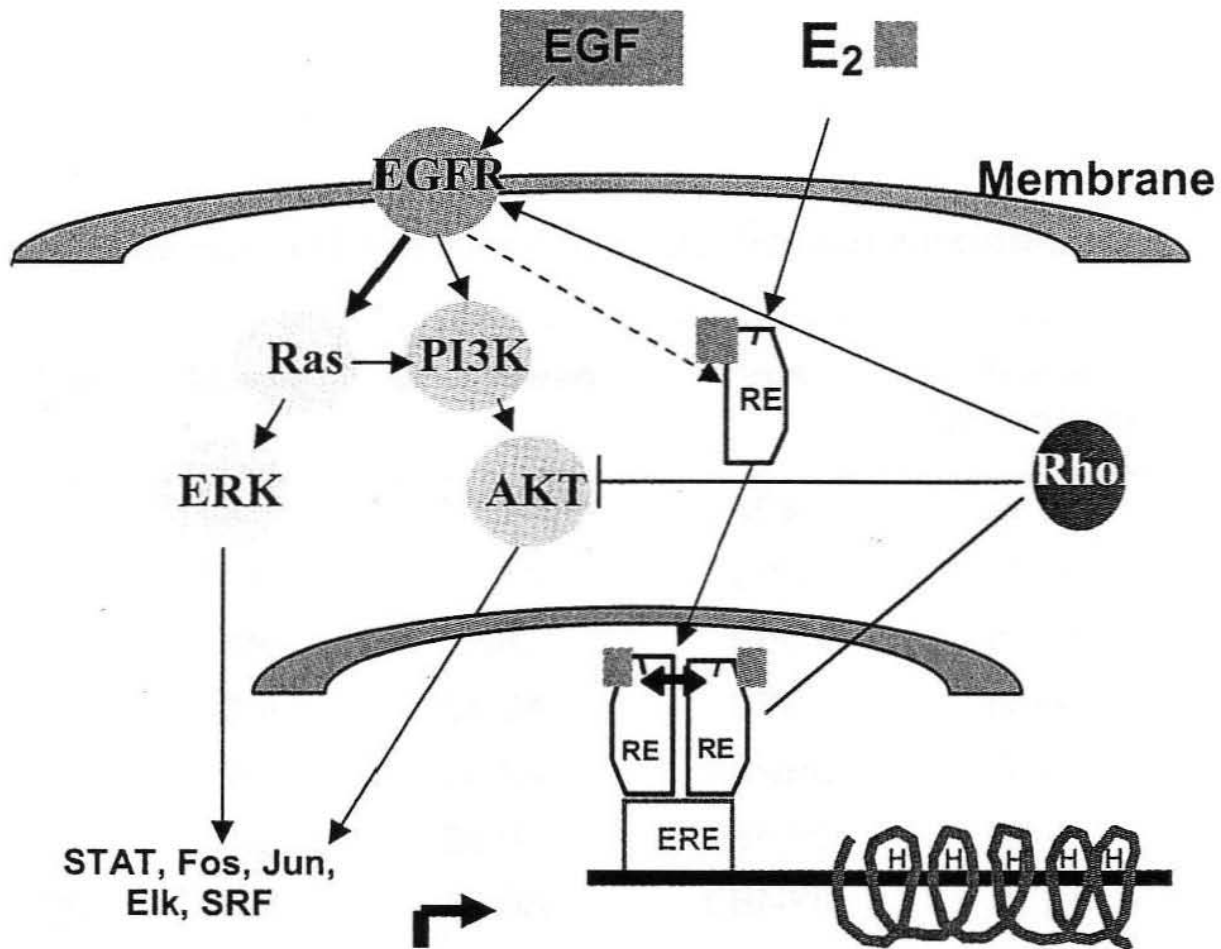


Figure 13 : Schémas des interactions entre les voies du récepteur des oestrogènes (ER), du récepteur de l'EGFR (EGFR), de Ras et de Rho [206]
E₂=oestradiol, ERE=estrogen responsive element

Différents auteurs montrent ce rôle des oestrogènes. Zatloukal, dans son étude européenne (145 adénocarcinomes, 221 autres histologies et 1 624 témoins), montre que la quantité importante et la durée supérieure à 5 jours des menstruations jouent un rôle protecteur sur l'apparition d'un carcinome à grandes cellules ou d'un carcinome épidermoïde (OR=0.63 [IC : 0.40-0.99]) [311].

Gao, dans une étude chinoise ayant inclus des femmes à Shanghai (672 cas et 735 témoins) a montré que des cycles menstruels courts et une ménopause tardive sont associés avec un risque plus élevé d'adénocarcinomes [263].

Une autre étude chinoise comportant 71 314 femmes âgées de 40 à 70 ans montre que le risque de cancer bronchique chez les femmes non-fumeuses diminue avec le nombre d'enfants (≥ 4 enfants) (HR=0.42 [IC : 0.19-0.9]), un âge tardif de ménopause (HR=0.60 [IC : 0.39-0.93]) et une vie reproductive longue (HR=0.59 [IC : 0.41-0.86]), et ceci est plus prononcé pour l'adénocarcinome [312].

Différentes études se sont intéressées à l'impact des traitements hormonaux substitutifs. Taioli et *al.* ont montré, dans leur revue de la littérature, une interaction entre le cancer bronchique et les traitements hormonaux substitutifs (OR adénocarcinome et traitement hormonal substitutif=1.7 [IC : 1.0-2.5), OR adénocarcinome=32.4 [IC : 15.9-665.3] chez les fumeuses et OR=13.1 [IC : 6.8-25.2] chez les non-fumeuses) (Tableau 14) [313]. Dans cette étude, toutes les analyses ont été effectuées après ajustement sur le tabagisme.

Une étude s'est intéressée à l'impact du traitement hormonal substitutif de la ménopause chez 89 835 femmes canadiennes entre 1980 et 1985. Cette étude retrouve une association entre traitement hormonal et risque de cancer bronchique, même si cette association reste faible (OR=1.27 [IC : 1.0-1.61]) [314].

Enfin, les résultats d'un essai clinique sur l'impact des traitements hormonaux substitutifs sur le risque de cancer bronchique a inclus 16 608 femmes américaines âgées de 50 à 79 ans. Les femmes étaient séparées en 2 groupes (un groupe recevant un traitement hormonal substitutif et un groupe recevant un placebo). Cent neuf cancers bronchiques ont été diagnostiqués dans le groupe traité et 85 dans le groupe placebo (HR=1.23 [CI : 0.92-1.63], p=0.16) [315].

Le tableau 16 récapitule toutes les études évaluant l'impact des traitements hormonaux.

Study	Type of Study	Number of Patients	Risk of Lung Cancer with HRT	95% Confidence Interval
Increased Risk				
Taioli and Wynder ⁶⁰	Case control	180	1.7	1-2.8
Adami et al ⁶¹	Cohort	23,244	1.26	0.9-1.7
No Effect				
Women's Health Initiative ⁶²	Cohort	16,690	1.04	0.7-1.5
Blackman et al ⁶⁴	Case control	662	1	–
Decreased Risk				
Ettinger et al ⁶⁵	Case control	454	0.78	0.04-1.15
Olsson et al ⁶⁶	Cohort	29,508	0.24	0.08-0.76
Schabath et al ⁶³	Case control	1008	0.66	0.51-0.89

Tableau 16 : Etudes sur l'impact du traitement hormonal substitutif sur le risque de cancer bronchique [125]

4.2.14 Conclusions

Le cancer bronchique chez les non-fumeurs est un problème de santé publique en raison d'une incidence qui augmente depuis plusieurs années. Parmi tous les types histologiques, l'adénocarcinome est le plus fréquent, notamment chez les femmes, chez les patients jeunes et les populations asiatiques. Il semble que les non-fumeurs aient un diagnostic plus précoce et une meilleure survie [316].

Ces différences entre cancer bronchique des fumeurs et des non-fumeurs peuvent s'expliquer par un profil moléculaire et biologique différent et une meilleure réponse aux thérapies ciblées chez les non-fumeurs.

D'autres étiologies existent comme l'exposition au tabagisme passif, les expositions environnementales au radon, à la pollution atmosphérique et aux fumées de cuisine, les expositions professionnelles, les antécédents familiaux de pathologies respiratoires et de cancer bronchique et le virus HPV [316]. Cependant, aucun de ces facteurs ne permet d'expliquer le cancer bronchique chez les non-fumeurs et celui-ci reste actuellement inexpliqué. De même, chez les non-fumeurs, il semble y avoir des différences entre hommes et femmes pouvant s'expliquer par des voies de carcinogénèse différentes, un effet du tabac sur le risque de cancer bronchique différent et l'effet des oestrogènes chez les femmes (Tableaux 17, 18, 19) [317].

Notre étude montre bien cette différence dans les caractéristiques cliniques et histologiques chez les non-fumeurs. Les facteurs de risque sont différents entre hommes et femmes avec une

prédominance du tabagisme passif chez les femmes et des expositions professionnelles chez les hommes.

Les perspectives de notre étude pourraient être de mieux analyser l'impact de certains facteurs sur le risque de cancer bronchique avec en particulier l'analyse des antécédents respiratoires, l'impact de l'alimentation et des oestrogènes chez les femmes.

Characteristics	Sex Differences
Risk	Women may be at greater risk for lung cancer than men
Molecular variables	Different metabolism of tobacco-related carcinogens Possible association with HPV infection Women have relatively less DRC Increased frequency of K-ras
Response to therapy	Women have increased response rates to cisplatin-based chemotherapy compared with men
Outcome	Women have better outcome stage for stage than men

Tableau 17 : Différences entre sexes dans le cancer bronchique [235]

Feature	Comment	Study
Incidence	Lung cancer incidence rates in never smokers are higher among women	Wakeloo et al ⁸
Histology	Adenocarcinoma is the most frequent lung cancer subtype in never smokers and in women	Subbaramaiah et al ²⁴
Estrogens and their receptors	May play multifaceted role in lung carcinogenesis in smokers and never smokers	Gasperino and Rom ¹⁸ , Siegfried ¹⁹
HPV infection	Associated with lung cancers occurring in never-smoking Taiwanese women	Cheng et al ²⁰
DNA adducts	DNA adduct formation and DNA damage are greater among never-smoking Taiwanese women with lung cancer than among their male counterparts	Cheng et al ²⁵
p53 gene mutation spectrum	Gene mutation spectrum differs in cancers occurring in smokers and never smokers and demonstrates major sex differences	Toyooka et al ²¹
KRAS mutations	Almost entirely limited to lung cancers occurring in smokers; sex differences not important	Shigematsu and Gazdar ²² , Ahrendt et al ²³
EGFR mutations	Much higher incidence in never smokers and women	Shigematsu and Gazdar ²²
DNA methylation profile	Methylation profiles of lung cancers in smokers and never smokers are very different; sex differences not important	Toyooka et al ^{23,27}

Abbreviation: HPV, human papillomavirus.

Tableau 18 : Interaction entre l'exposition au tabac et le sexe dans le cancer bronchique [278]

Risk factor	Risk estimate (95% CI)	Comments	Refs
Environmental ETS	1.19 (90% CI: 1.04–1.35)	Meta-analysis of 11 US studies of spousal exposure (females only)	48
	1.21 (1.13–1.30)	Meta-analysis of 44 case-control studies worldwide of spousal exposure	52
	1.22 (1.13–1.33)	Meta-analysis of 25 studies worldwide of workplace exposure	52
	1.24 (1.18–1.29)	Meta-analysis of 22 studies worldwide of workplace exposure	51
Residential radon	8.4% (3.0–15.8%) per 100 Bq m ³ increase in measured radon	Meta-analysis of 13 European studies	56
	11% (0–28%) per 100 Bq m ³	Meta-analysis of 7 North American studies	57
Cooking oil vapours	2.12 (1.81–2.47)	Meta-analysis of 7 studies from China and Taiwan (female never smokers)	71
Indoor coal and wood burning	2.66 (1.39–5.07)	Meta-analysis of 7 studies from China and Taiwan (both sexes)	71
	1.22 (1.04–1.44)	Large case-control study (2,861 cases and 3,118 controls) from Eastern and Central Europe (both sexes)	158
	2.5 (1.5–3.6)	Large case-control study (1,205 cases and 1541 controls) from Canada (significant for women only)	159
Genetic factors: family history, CYP1A1 Ile462Val polymorphism, XRCC1 variants	1.51 (1.11–2.06)	Meta-analysis of 28 case-control, 17 cohort and 7 twin studies	99
	2.99 (1.51–5.91)	Meta-analysis of 14 case-control studies of Caucasian never smokers	103
	2.04 (1.17–3.54)	Meta-analysis of 21 case-control studies of Caucasian and Asian never smokers (significant for Caucasians only)	104
	No association	Meta-analysis of 13 case-control studies	160
	No association overall; reduced risk 0.65 (0.46–0.83) with Arg194Trp polymorphism and 0.56 (0.36–0.86) with Arg280His for heavy smokers	Large case-control study from Europe (2,188 cases and 2,198 controls)	161
Viral factors: HPV 16/18	Increased risk for never smokers 1.3 (1.0–1.8) and decreased risk for heavy smokers 0.5 (0.3–1.0) with Arg299Gln	Large case-control study from the US (1,091 cases and 1,240 controls)	105
	10.12 (3.88–26.4) for never smoking women >60 years	Case-control (141 cases, 60 controls) study from Taiwan of never smoking women	107

Bq, becquerels; ETS, environmental tobacco smoke; EPA, Environment Protection Agency; HPV, human papillomavirus.

Tableau 19 : Principales études sur les facteurs de risque du cancer bronchique chez les non-fumeurs [140]

4.3 Association type histologique et facteurs de risque

Depuis 1950, les incidences par types histologiques ont varié et ceci est secondaire à des changements dans le tabagisme et les expositions à d'autres cancérigènes [195].

Nous allons analyser ces principales différences en terme de répartition par sexe et par âge et identifier les principaux facteurs de risque liés à l'adénocarcinome (tabac, expositions professionnelles).

4.3.1 Association adénocarcinome et sexe

Plusieurs études ont analysé le lien entre l'apparition d'un adénocarcinome et le sexe.

Devesa dans son étude regroupant des données canadiennes, américaines, françaises, espagnoles, italiennes, suisses, australiennes et hollandaises a montré que la fréquence des adénocarcinomes a augmenté dans les 2 sexes entre 1980 et 1997, parfois de plus de 50 % pour les hommes. Le taux

d'adénocarcinome a doublé en Norvège, en Italie et en France chez les femmes. Durant la même période, le taux de carcinome épidermoïde a diminué de 30 % chez les hommes aux Etats-Unis, au Canada, en Australie et dans certains pays européens (Suède, Italie, Danemark et Hollande). Les carcinomes à petites cellules ont vu leur taux diminué chez les hommes aux Etats-Unis, en Australie et dans les pays européens nordiques. Le carcinome épidermoïde et le carcinome à petites cellules ont augmenté chez les femmes en Hollande et en Norvège surtout [194].

Chez les femmes, tous les types histologiques ont augmenté depuis 1990 et en particulier les adénocarcinomes [238, 313]. Une étude européenne a retrouvé que les femmes avaient plus d'adénocarcinome (33 % chez les femmes *versus* 15-25 % chez les hommes) [318]. Ceci est probablement secondaire à la consommation de cigarettes légères dans la population féminine, mais aussi l'apparition des cigarettes à filtres, à l'augmentation des nitrosamines dans le tabac et peut être à des différences entre sexes dans le métabolisme et la détoxification du tabac [147, 214, 319, 320].

Les femmes ont un risque significativement plus élevé de faire un adénocarcinome de l'ordre de 1.32 fois plus que les hommes [215].

Chez les hommes, le carcinome épidermoïde reste le type histologique le plus fréquent dans plusieurs études [321, 322]. Dans l'étude menée par Koyi et *al.* sur 364 patients en Suède, l'adénocarcinome est présent chez 33.1 % des femmes et 20.2 % des hommes. Le carcinome épidermoïde est présent chez 19.7 % des femmes et 30.4 % des hommes [322].

Enfin, il existe une susceptibilité chez les femmes très controversée à l'heure actuelle. Comme nous l'avons déjà vu, des études mettent en évidence cette susceptibilité et d'autres retrouvent des risques de cancer bronchique similaires entre hommes et femmes. Dans une étude européenne incluant 1 556 femmes, le tabac était responsable de 5 fois plus de cancer bronchique chez les femmes, et ceci en association avec l'intensité et la durée du tabagisme [196]. Un excès de risque de 70 % existe pour chaque 10 paquets-années fumés et une diminution du risque de 20 % est mise en évidence après 10 ans de sevrage tabagique. Une autre étude ne montre aucune susceptibilité plus importante chez les femmes [215].

Dans notre étude, comme dans la plupart des séries de la littérature, les femmes présentent plus souvent des adénocarcinomes au moment du diagnostic.

4.3.2 Association adénocarcinome et âge

Différentes études ont analysé l'association entre types histologiques et âge.

Skarin s'est intéressé aux patients de moins de 40 ans. Dans cette étude américaine sur 91 patients, il retrouve que les patients jeunes sont plus souvent des femmes (53 % pour les femmes *versus* 47 % pour les hommes). Dans cette étude, il y a 80 % de fumeurs et 91 % ont des symptômes. Il y a plus d'adénocarcinomes (46 %) et d'histologies indifférenciées (83 %) chez les patients jeunes [323].

Une autre étude américaine a inclus 1 012 patients dont 126 patients de moins de 50 ans et montre que les moins de 50 ans ont plus d'adénocarcinomes (48.5 % *versus* 36 %, $p < 0.001$), plus de stades avancés (19.7 % *versus* 4.8 %, $p < 0.001$). Dans cette étude, les patients jeunes tolèrent mieux les traitements plus agressifs et ont moins de co-morbidités [324].

Dans d'autres études, la répartition des différents types histologiques est identique quelque soit l'âge. En effet, l'étude d'Herbert a comparé 63 patients de moins de 50 ans et 695 patients de plus de 50 ans porteurs d'un cancer bronchique. Cette étude montre que la répartition hommes/femmes est identique, ainsi que pour les types histologiques entre patients de moins de 50 ans et de plus de 50 ans. Cependant les patients jeunes ont plus de tumeurs peu différenciées (59 % *versus* 41 %, $p = 0.05$) et une survie moins bonne (7.8 mois *versus* 12.4 mois, $p = 0.05$) [26].

Dans notre série, les patients jeunes de moins de 50 ans semblent présenter une proportion plus importante d'adénocarcinome au moment du diagnostic.

4.3.3 Association adénocarcinome et tabagisme

Le tabagisme est fortement associé à tous les types histologiques mais plus spécialement avec le carcinome épidermoïde et le carcinome à petites cellules [196, 203, 242].

Une étude européenne cas-témoins avec 3 723 hommes et 900 femmes a comparé le risque de cancer bronchique entre fumeurs et non-fumeurs. Ce risque est plus élevé chez les hommes fumeurs avec un Odds Ratio de 16.1 [IC : 12.8-20.3], que chez les femmes fumeuses (Odds Ratio de 4.2 [IC : 3.5-5.1]). Cependant, les habitudes tabagiques étant différentes entre hommes et femmes, les auteurs ont analysé l'effet de la durée du tabagisme, la quantité de tabac et l'effet du sevrage. Les résultats étaient identiques pour les 2 sexes. La conclusion était que le risque de cancer bronchique était similaire entre les 2 sexes [243].

Lubin a analysé 7 804 cas de cancer bronchique et les a comparés à 15 207 contrôles en Europe de l'Ouest. Le risque relatif de cancer bronchique augmente avec la durée du tabagisme pour tous

les types histologiques. De plus, les non-fumeurs, dans cette étude, ont plus d'adénocarcinomes [325].

Si on s'intéresse au carcinome à petites cellules, les femmes ont plus de risque que les hommes de présenter ce type histologique. Une étude regroupant 98 femmes et 204 contrôles a montré que 79 % des cas étaient fumeuses et 20 % étaient ex-fumeuses [326]. De même, le risque augmente avec la quantité de tabac et diminue avec la durée du sevrage (OR pour les fumeurs=278.9 [IC : 37.0-2102.0], OR pour les ex-fumeurs=31.5 [4.1-241.0]).

Une durée longue de sevrage est associée avec une diminution du risque de cancer bronchique [215]. La réduction du tabac diminue le risque de carcinome à petites cellules et de carcinome épidermoïde plus rapidement que pour les adénocarcinomes [228]. Pour les 2 sexes, il y a une augmentation significative des adénocarcinomes avec la durée du sevrage.

Chez les jeunes ex-fumeurs, dans une étude ayant inclus 121 700 femmes et 51 529 hommes, le risque relatif de cancer bronchique chez les femmes est de 0.87 [IC : 0.62-1.22] et chez les ex-fumeurs de longue durée, il est de 1.51 [IC : 1.09-2.09] [215].

De même l'âge d'initiation au tabac est important. De Stefani, dans son étude a inclus 391 patients avec un carcinome à petites cellules et 1 187 patients avec un carcinome épidermoïde. Les conclusions de cette étude était que plus on commençait jeune à fumer, plus le risque de carcinome à petites cellules était élevé chez les femmes (Odds Ratio=8.48 [IC : 3.5-5.1]) [327].

Le tableau 20 montre le risque relatif de cancer bronchique par type histologique en fonction du sexe et du tabagisme. Le carcinome épidermoïde et le carcinome à petites cellules sont plus fortement liés au tabagisme que l'adénocarcinome et ce pour les 2 sexes.

	Men		Women	
	Squamous-cell and small-cell carcinoma	Adenocarcinoma	Squamous-cell and small-cell carcinoma	Adenocarcinoma
Non-smoker	1.0	1.0	1.0	1.0
Ex-smoker	16.2*	3.5*	3.8*	1.1
Current smoker	57.9*	8.0*	18.2*	4.1*

* p<0.05

Tableau 20 : Risque relatif de cancer bronchique en Europe chez les hommes et chez les femmes [13]

Dans notre étude, le risque de présenter un adénocarcinome est fortement lié au sevrage tabagique et à sa durée.

4.3.4 Association adénocarcinome et expositions professionnelles

Différentes expositions professionnelles ont été étudiées dans la littérature comme l'amiante, le radon, la silice et les produits chimiques.

Pour l'exposition à l'amiante, le risque de cancer bronchique est augmenté de 3 à 4 fois et l'association tabac-amiante est synergique, multipliant alors le risque de cancer bronchique. Le rôle de l'asbestose dans l'apparition des adénocarcinomes, reste controversé. En effet certaines études montrent un lien et d'autres non [85, 328].

Une étude sur 108 patients atteints de cancer bronchique et exposés à l'amiante ne montre aucune différence de type histologique entre les patients exposés et non-exposés [87]. Dans une autre étude sur 456 patients atteints de cancer bronchique de stades I et II, Lee ne retrouve pas d'association entre asbestose et adénocarcinome (OR=1.7 [IC : 0.95-3.12], p=0.09) [85].

Une autre étude suédoise cas-témoins (29 cas et 87 témoins) incluant des patients exposés à l'amiante retrouve l'apparition de plus d'adénocarcinomes chez les patients avec les plus forts niveaux d'exposition (p=0.03) [328].

Pour l'exposition au radon, l'étude de Kreuzer chez les mineurs d'uranium retrouve une augmentation de carcinomes à petites cellules dans cette population, mais pas d'augmentation des adénocarcinomes [329].

Pour l'exposition à la silice et au radon, une étude a montré l'interaction existante entre la silice et le développement du cancer bronchique. Concernant cette exposition, l'histologie la plus fréquente est le carcinome à petites cellules [330]. Ainsi, il y a un risque augmenté de développer un carcinome à petites cellules en relation avec une exposition croissante. Il y a donc une hypothèse selon laquelle le radon et la silice ont une action synergique mais ont aussi des mécanismes biologiques différents. Dans l'étude de Taeger, les mineurs ont plus souvent des carcinomes à petites cellules secondaires à l'effet synergique du radon et de la silice [197].

Pour l'exposition aux produits chimiques, l'étude de Waxweiler sur les risques de l'industrie chimique, montre qu'il existe un risque de cancer bronchique avec le vinyl, avec une tendance vers des histologies de type carcinomes indifférenciés et des adénocarcinomes [331].

Dans notre série, une association entre adénocarcinome et exposition aux fumées de soudure est mise en évidence. Si l'on considère uniquement les fumeurs, on observe une association adénocarcinome et exposition aux fumées de soudure, une association adénocarcinome et exposition à la silice et une association adénocarcinome et hydrocarbures aromatiques polycycliques.

4.3.5 Conclusions

Il existe donc des facteurs de risque pouvant influencer le type histologique, comme l'exposition au tabagisme et certaines expositions professionnelles. Ces facteurs sont différents selon le sexe. La question de mécanismes moléculaires et biologiques sur la carcinogénèse se pose alors. En effet, selon l'exposition, les mécanismes de carcinogénèse peuvent être différents et induire des types histologiques différents.

4.4 Survie et facteurs pronostiques

La littérature comporte de nombreux articles concernant la survie et les facteurs pronostiques. Nous verrons successivement, les facteurs pronostiques comme le stade TNM, le performance status OMS, l'âge, le sexe, le statut tabagique, le type histologique, les thérapeutiques, la génétique ou encore certains facteurs pronostiques propres à certains stades de cancer bronchique.

4.4.1 Association survie et facteurs pronostiques connus

De nombreuses études montrent l'intérêt de certains marqueurs cliniques ou biologiques comme facteurs pronostiques du cancer bronchique [168, 169, 170, 171, 332, 333, 334, 335, 336, 337, 338, 339].

L'étude japonaise de Maeda repose sur l'analyse des facteurs pronostiques dans le carcinome non à petites cellules et plus particulièrement sur l'augmentation de la Neuron Specific Enolase (NSE) chez 261 patients. En analyse univariée, les facteurs pronostiques sont : l'âge inférieur à 65 ans ($p=0.047$), le sexe féminin ($p=0.070$), l'histologie épidermoïde ($p=0.061$), le performance status OMS à 0 ($p<0.001$), la perte de poids inférieure à 10 % ($p=0.035$), le stade TNM III ($p<0.001$), l'inexistence de métastase osseuse ($p<0.001$), hépatique ($p<0.001$), au niveau de la moelle osseuse ($p=0.011$) ou le fait qu'il y ait 0 à 2 sites métastatiques ($p=0.007$). Certains marqueurs biologiques sont aussi des marqueurs pronostiques comme le taux de globules blancs ($p=0.006$), d'hémoglobine ($p=0.050$), d'albumine ($p=0.002$), de lactate dehydrogenase (LDH) ($p=0.014$), de calcium ($p=0.047$) et de NSE ($p<0.001$). En analyse multivariée, les facteurs

pronostiques sont le stade TNM ($p=0.0004$), les métastases hépatiques ($p=0.014$), le performance status OMS ($p=0.0001$) et le taux de NSE ($p<0.0001$) [333]. Les patients avec un taux élevé de NSE ont une très bonne réponse à la chimiothérapie mais une durée de réponse courte et un moins bon pronostic.

Une autre étude sur 2 580 patients provenant des données du Southwest Oncology Group (SWOG), montre qu'un bon performance status OMS ($p<0.00005$), le sexe féminin ($p<0.00005$), l'âge supérieur à 70 ans ($p=0.02$), un taux d'hémoglobine supérieur à 11 g/dl ($p=0.001$), des taux de calcium ($p=0.007$) et de LDH ($p=0.002$) normaux sont des facteurs de bon pronostic [170].

D'autres mettent en évidence que la perte de poids est associée avec une mauvaise réponse aux traitements et une mauvaise survie (interleukine 6) [335].

L'essai INT 0139 montre que la perte de poids, le statut ganglionnaire et le sexe sont des facteurs pronostiques [336].

Pour Vokes, dans son étude sur 366 patients du Cancer and Leukemia Group B (CALGB), l'âge ($p=0.01$), la perte de poids ($p=0.038$) et le performance status OMS ($p=0.036$) sont des facteurs pronostiques [171].

L'étude de l'European Lung Cancer Working Party a analysé les facteurs pronostiques de 1 052 patients inclus dans 7 essais européens. Cette étude met en évidence, en modèle de Cox, que le stade TNM ($p<0.0001$), l'index de Karnofsky ($p=0.0003$), le taux de globules blancs ($p=0.0003$), de polynucléaires neutrophiles ($p=0.02$), de calcium ($p=0.007$), l'âge ($p=0.02$), les métastases cutanées ($p=0.08$) et le sexe ($p=0.03$) sont des facteurs pronostiques [169]. Dans une autre étude du même auteur, un taux Cyfra 21-1 bas est un facteur de bon pronostic pour les carcinomes non à petites cellules de stade IV [332].

Pour Watine, seuls la calcémie et le taux d'albumine sont des facteurs pronostiques fiables [168].

Pour d'autres auteurs, le taux de protéine C réactive est aussi un facteur pronostique [337]. Un taux de protéine C réactive augmenté est associé avec une moins bonne survie (HR=1.67 [IC : 1.28-2.19], $p<0.001$). Le taux de VEGF est aussi un facteur pronostique [338]. Dans l'étude de Li sur 116 patients atteints de cancer bronchique à petites cellules, le stade TNM ($p=0.007$), le performance status OMS ($p=0.028$), le taux d'antigène carcino-embryonnaire (ACE) ($p=0.0009$), le taux de VEGF ($p=0.006$) sont des facteurs pronostiques. Le sexe n'est pas un facteur pronostique ($p=0.066$) [338].

Une autre étude Turque a inclus 208 patients atteints d'un carcinome à petites cellules avec 18 femmes, 90 hommes, 116 stades limités au thorax et 92 stades diffus. Dans cette étude, 88.9 % des patients étaient fumeurs, 8.3 % avaient une histoire familiale de cancer, 16.3 % avaient un

syndrome cave supérieur et 25 % avaient d'autres pathologies respiratoires associées. Le sexe ($p=0.4$), l'âge ($p=0.3$), le tabac ($p=0.14$), les co-morbidités ($p=0.3$), la perte de poids ($p=0.5$), l'anémie ($p=0.12$), l'hypoalbuminémie ($p=0.3$), un taux de plaquettes bas ($p=0.2$) n'étaient pas des facteurs pronostiques. Le performance status OMS ($p=0.0001$), l'existence d'un syndrome cave supérieur ($p=0.0002$), une augmentation des globules blancs ($p=0.03$), une durée courte de symptômes ($p=0.01$) et un taux de LDH élevé ($p=0.0001$) étaient des facteurs pronostiques. En modèle de Cox, le stade ($p=0.0001$), le syndrome cave supérieur ($p=0.039$) et un bon performance status OMS ($p=0.009$) étaient des facteurs pronostiques [339].

D'autres facteurs pronostiques sont à prendre en compte comme les co-morbidités qui peuvent influencer la survie. L'étude d'Asmis a inclus 34 % de patients de plus de 65 ans et montre que les patients âgés ont de moins bons performance status OMS ($p=0.07$), plus de carcinome épidermoïdes (34 % *versus* 26 %, $p=0.005$), plus de co-morbidités (42 % *versus* 26 %, $p<0.0001$). Les co-morbidités sont plus souvent associées avec le sexe masculin ($p<0.0001$), un mauvais performance status OMS ($p=0.03$) et les histologies autres que l'adénocarcinome ($p=0.001$). Les patients âgés ont plus de toxicités de grade 3 (digestives, intestinales, neurologiques) [340]. Tammemagi a également décrit le rôle des co-morbidités dans le pronostic du cancer bronchique. Dans une cohorte de 1 155 patients, il a montré, en modèle de Cox que l'âge élevé ($p<0.001$), le sexe masculin ($p=0.007$), la race noire ($p=0.002$), le niveau socio-économique bas ($p<0.001$), les histologies non adénocarcinomes ($p<0.001$), les co-morbidités associées ($p=0.06$), un stade avancé ($p=0.009$) et le fait de ne pas être traité ($p=0.04$) étaient des facteurs de mauvais pronostic [341]. Une explication possible de l'impact des co-morbidités sur le pronostic est le fait que l'âge et les co-morbidités sont associés avec plus de toxicité des chimiothérapies induisant des réductions de doses [342].

Pour d'autres auteurs, les champs de radiothérapie ont également un impact pronostic. Une étude sur 207 patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules inopérable montre que le Gross Tumor Volume (GTV) est un facteur pronostic [334].

Langer en 1970 ne montre aucune différence en terme de survie et toxicité selon l'âge [343].

En conclusion, de nombreuses études ont analysé les facteurs de bon et mauvais pronostic dans le cancer bronchique. Les facteurs en faveur d'un mauvais pronostic sont le stade TNM avancé, l'âge élevé, le sexe masculin et la race africaine [16]. Les femmes, les patients jeunes et les non-

fumeurs ont une meilleure survie, ceci est probablement secondaire à des différences biologiques et hormonales, mais ceci fait toujours l'objet d'un débat [11].

Certains marqueurs biologiques sont également prouvés comme étant des facteurs pronostiques (calcium, LDH, hémoglobine, leucocytes, plaquettes...) [332].

Dans notre étude, les facteurs comme le performance status OMS, le stade TNM et l'âge sont des facteurs pronostiques.

4.4.2 Association survie et sexe

L'impact du sexe sur la survie a été largement analysé dans la littérature et date des années 1960 [344]. Les observations d'une meilleure survie chez la femme datent de plusieurs décennies [223]. La littérature comporte des séries chirurgicales et des séries analysant tous les stades TNM confondus (I à IV).

Les séries incluant tous les stades de cancer bronchique sont nombreuses.

Dans l'étude de Visbal et *al.*, 4 618 patients dont 1 894 femmes ont été inclus et le sexe féminin est retrouvé comme facteur de bon pronostic (HR mortalité chez les hommes=1.20 [IC : 1.11-1.30] et survie à 5 ans de 15 % chez les hommes et 19 % chez les femmes) [223].

Dans l'étude de Wakelee, les hommes ont plus de perte de poids et sont plus vieux. Les facteurs pronostiques sont : le performance status OMS, la perte de poids, la présence de métastases cérébrales, le stade TNM et le sexe. La médiane de survie est de 9.2 mois chez les femmes et 7.3 mois chez les hommes, $p=0.004$) [191].

Pour les carcinomes non à petites cellules de stade avancé, Albain et O'Connell ont montré que le sexe féminin était un facteur indépendant de bon pronostic [170, 345].

L'étude de Fu regroupant 146 729 hommes et 81 843 femmes atteints de carcinome bronchique non à petites cellules, retrouve plus d'adénocarcinome chez les femmes (44.7 %), autant de stades métastatiques dans les 2 sexes. Pour les stades locaux, les femmes ont plus de chirurgie (63.7 % *versus* 56.3 %) et les hommes ont plus de radiothérapie. Les hommes ont plus de radiothérapie pour les stades métastatiques. La survie à 2 et 5 ans est meilleure chez les femmes, pour tous les stades ($p<0.0001$). En effet entre 1975 et 1987, la survie à 2 et 5 ans a augmenté de 5.2 % et 4.2 % chez les femmes par rapport aux hommes ($p < 0.0001$). Pour la période de 1988 à 1999, la survie a augmenté de 4.5 % et 3.5 % respectivement [346].

Pour Micheli, dans l'étude EURO CARE4, les femmes ont un gain de survie de 4.9 % à 5 ans pour tous les cancers [347].

Pour Chang, les femmes avec un adénocarcinome ont une meilleure survie à 5 ans que les hommes (81 % *versus* 70 %, $p < 0.001$) [348].

L'étude de Novello a retrouvé une survie à 5 ans meilleure pour les femmes (15.6 % *versus* 12.5 %) [233].

Les séries chirurgicales ont inclus des patients de stade I à IIIA.

Batevik s'est intéressé à l'effet du sexe féminin sur la survie post-chirurgicale des carcinomes non à petites cellules. Dans cette étude norvégienne, 292 patients ont été recrutés avec 70 % de stade I [349]. Le sexe féminin est de meilleur pronostic (HR=0.5 [IC : 0.35-0.71], $p < 0.001$)

L'étude de Chatkin sur 253 patients atteints de carcinome non à petites cellules de stade I retrouve une médiane de survie de 63.9 mois pour les femmes et 32.3 mois pour les hommes ($p < 0.0001$) [350].

Pour Alexiou, dans une étude menée entre 1990 et 2000 et ayant inclus 581 patients dont 252 femmes, la survie à 5 ans chez les femmes est de 47.5 % et de 34.2 % chez les hommes ($p = 0.001$) [351].

Une autre étude avec 265 hommes et 186 femmes atteints de carcinome non à petites cellules opérés met en évidence une médiane de survie de 41.8 mois pour les femmes et 26.9 mois pour les hommes ($p = 0.001$). La survie chez les femmes est meilleure indépendamment du stade et de l'histologie [219].

D'autres études retrouvent une meilleure survie chez les femmes opérées car elles ont des adénocarcinomes périphériques. Une étude a inclus 839 hommes et 198 femmes, en analyse multivariée, les femmes ont une meilleure survie que les hommes quelque soit l'âge, l'existence de symptômes, les habitudes tabagiques, le type de chirurgie, le type histologique et le stade TNM (HR=0.72 [IC : 0.56-0.92], $p = 0.009$) [220].

Hanagiri a étudié la différence entre sexe comme facteur pronostique chez des patients opérés de carcinomes bronchiques non à petites cellules [352]. Les résultats de cette étude comportant 491 hommes et 222 femmes, indiquent qu'au moment du diagnostic, les femmes ont le même âge et moins de tabagisme (32 % *versus* 90 %) mais les hommes sont plus symptomatiques (44 % *versus* 31 %). Les femmes ont plus d'adénocarcinomes (82 % *versus* 51 %) et de stades IA (50 % *versus* 35 %). Il n'y a pas de différence dans le traitement chirurgical entre les 2 sexes. Les femmes ont une meilleure survie à 5 ans que les hommes (63 % *versus* 50 %, $p < 0.01$). Les femmes avec un adénocarcinome ont une meilleure survie que les hommes avec un adénocarcinome. Le sexe est donc un facteur pronostique indépendant. Une explication pourrait

être le fait que les femmes présentent des cancers périphériques, de petits stades, de type adénocarcinome bien différencié et que les hommes ont plus de problème de co-morbidités.

Pour Radzikowska, les femmes ont une meilleure survie pour les patients opérés avec une survie à 1 an de 43 % pour les femmes et 35.7 % pour les hommes dans une étude comportant 785 femmes et 4 619 hommes ($p < 0.04$) [344]. Une autre étude du même auteur sur une population de 20 561 cas montre que les femmes ont un meilleur pronostic que les hommes [353].

Cerfolio a étudié la survie des femmes atteintes d'un carcinome non à petites cellules de stades I, II et III. Cette étude a inclus 1 085 patients et montre que les femmes ont une meilleure survie à 5 ans comparée aux hommes avec pour les stades I 69 % *versus* 64 % ($p = 0.034$), pour les stades II 60 % *versus* 50 % ($p = 0.042$) et pour les stades III 46 % *versus* 37 % ($p = 0.024$) [216].

Une étude menée au MD Anderson s'est intéressée à l'impact du sexe chez des patients atteints de carcinomes non à petites cellules de stade I à III traités par radiothérapie et/ou chirurgie, chimiothérapie. Huit cent trente et un patients ont été inclus, avec 319 femmes et 512 hommes. Dans cette étude, les femmes avaient des stades plus précoces ($p < 0.001$) et plus de carcinomes non épidermoïdes ($p = 0.001$). Pour chaque stade, l'utilisation de la radiothérapie, de la chimiothérapie et de la chirurgie était identique entre les 2 sexes. Les résultats montraient que les femmes avaient une meilleure survie que les hommes avec une survie à 5 ans de 28.6 % *versus* 16.1 % ($p < 0.001$). Pour les stades I, la survie à 5 ans était meilleure chez les femmes que chez les hommes (40.4 % *versus* 17.9 %, $p = 0.002$), mais il n'y avait pas de différence entre les 2 sexes pour les stades II et III. Dans une seconde analyse, les patients opérés ont été exclus et là encore, la survie à 5 ans restait meilleure chez les femmes (21.2 % *versus* 12.0 %, $p < 0.003$). En analyse univariée, le sexe masculin, la perte de poids de plus de 5 % et le stade III étaient des facteurs de mauvais pronostic. En analyse multivariée, ces 3 facteurs et l'âge supérieur à 65 ans étaient des facteurs de mauvais pronostic ($p < 0.02$). Une explication avancée par l'auteur est la possibilité de différences physiologiques entre les 2 sexes puisque les traitements étaient identiques entre les 2 sexes [354].

Pour le carcinome bronchique à petites cellules, Wolf, dans son étude montre que la survie à 2 ans est meilleure pour les femmes avec 19 % contre 8 % pour les hommes [355].

Johnson a étudié la survie dans le cancer à petites cellules d'après le registre du NCI-Navy Medical Oncology entre 1973 et 1986 et retrouve une survie de 13 mois chez les femmes et 10 mois chez les hommes ($p = 0.002$) [356].

Patel a retrouvé une survie pour le carcinome à petites cellules localisé et diffus de 13 mois pour les femmes et 10 mois pour les hommes [304].

Pour le carcinome non à petites cellules et le carcinome à petites cellules, la survie est meilleure chez les femmes quelque soit le traitement [169, 336, 357, 358, 359, 360].

Dans l'article de l'International Early Lung Cancer Action Program Investigators, les femmes ont une susceptibilité augmentée aux cancérigènes du tabac mais une meilleure survie. Les femmes ont le même âge au moment du diagnostic mais moins de tabagisme que les hommes. Les femmes ont plus de stades I et plus d'adénocarcinomes (73 %) [236].

Cependant, certaines études ne montrent aucune différence de survie entre hommes et femmes.

Ouellette a mené une étude rétrospective sur 104 femmes et 104 hommes et retrouve une survie identique entre les 2 sexes [361].

Caldarella retrouve un taux global de survie pour le carcinome non à petites cellules chez les femmes plus élevé, mais non significatif dans une étude comportant 2 523 patients. Ainsi, la survie est meilleure pour les femmes avec un adénocarcinome, pour les femmes avec une lobectomie, pour les femmes avec peu de ganglions médiastinaux positifs [224]. La survie à 5 ans est meilleure chez les femmes opérées que chez les hommes (36.5 % *versus* 29.4 %). Les femmes de moins de 50 ans et avec un pT avancé ont un pronostic moins bon mais non significatif. En analyse multivariée (Cox), pour les 2 sexes, le type de chirurgie et le statut ganglionnaire sont des facteurs pronostiques au moment du diagnostic. Néanmoins, cette étude ne montre pas de différence entre les 2 sexes sur la survie globale (survie globale de 10.5 % chez les femmes et de 9.4 % chez les hommes, $p=0.3$).

Foeglé, dans son étude sur des femmes en Alsace (1 935 patients dont 197 femmes) ne met pas en évidence une meilleure survie pour les femmes ($p=0.84$), mais il n'y a pas autant de femmes que dans les études américaines. Il y a une interaction entre le sexe, l'âge et le stade local ou régional, avec un mauvais pronostic pour les hommes [231].

Cependant, au moment du diagnostic, le stade, l'histologie et le traitement ne semblent pas expliquer cette différence de survie entre hommes et femmes. Une explication possible est le fait que les hommes ont plus de co-morbidités vasculaires [362]. Une autre explication est l'existence de différences dans le métabolisme des chimiothérapies entre hommes et femmes. Les femmes ont des taux plus élevés de cytotoxiques, ce qui peut expliquer une meilleure survie. En fait, les

femmes ont une capacité diminuée de réparation des lésions de l'ADN. Ceci entraîne une susceptibilité différente au cancer mais aussi une susceptibilité différente aux effets bénéfiques et secondaires des chimiothérapies, en particulier avec les sels de platine. Il semblerait que les femmes aient une susceptibilité augmentée aux cancérigènes du tabac [236].

Dans notre série, le sexe féminin est retrouvé comme facteur de bon pronostic et ceci indépendamment des autres facteurs (histologie, tabagisme, âge, stade TNM, performance statut OMS). Les femmes avec un stade I ont une meilleure survie que les hommes ayant un stade I. Nos résultats rejoignent ceux de la littérature.

Le tableau 21 résume les principales études ayant analysé la différence de survie dans les 2 sexes. Toutes ces études sont en faveur d'une meilleure survie chez les femmes.

Study (Years)	Number of Patients	Female (%)	Treatment	Median Survival Time (Months)		P Value
				Male	Female	
Ferguson et al (1990) ⁶⁶	772	38	All	26.9	41.8	0.044
Albwin et al (1991) ⁷⁷	2531	23	Chemotherapy	4.8	5.7	0.00005
Albwin et al (1995) ⁷⁸	126	36	Multimodality	12	21	0.08
Paesmans et al (1995) ⁷⁹	1052	10	Chemotherapy	-	RR, 0.7	0.03
de Perrot et al (2000) ⁷¹	1037	19	Surgery	24	30	0.004
Minami et al (2000) ⁷⁶	1242	27	Surgery	65	121	0.05
Werner-Wasik et al (2000) ⁸⁰	1999	28	Radiation	9.9	11.4	0.001
Keller et al (2002) ⁸²	488	42	Multimodality	35	41	0.12
Vidal et al (2004) ⁸⁹	4618	41	All	12	16.8	0.01
Wakelee et al (2006) ⁸¹	1207	37	Chemotherapy	7.3	9.2	0.004

Tableau 21 : Etudes sur la différence de survie entre hommes et femmes dans le cancer bronchique [125]

4.4.3 Influence du tabagisme sur la survie

Le statut tabagique en tant que facteur pronostique a été étudié dans la littérature depuis une dizaine d'année. Une controverse existe avec des études positives, retrouvant le tabagisme comme facteur pronostique et d'autres négatives ne considérant pas le tabagisme comme un facteur pronostique.

Les études retrouvant une association avec une meilleure survie pour les non-fumeurs sont celles de Nordquist, Bryant, Toh, Sardari, Dibble, Tsao, Fujisawa, Ebbert et Tammemagi.

Nordquist, dans son étude comportant 123 non-fumeurs et 522 fumeurs atteints de cancer bronchique de type adénocarcinome, a analysé la survie en fonction du statut tabagique [363]. Cette étude montre qu'il y a plus de femmes chez les non-fumeurs (78 %) par rapport aux hommes (54 %) ($p < 0.0001$). Les non-fumeurs sont plus âgés. Il n'y a pas de différence pour le stade selon le statut tabagique. En Kaplan-Meier, les non-fumeurs ont une meilleure survie à 5 ans par rapport aux fumeurs avec 23 % *versus* 16 % ($p = 0.004$). Plusieurs explications sont avancées par l'auteur, comme le fait que les fumeurs ont plus de co-morbidités, que les non-fumeurs ont des anomalies génétiques différentes des fumeurs.

Une autre étude rétrospective sur 730 patients atteints de carcinome non à petites cellules a été menée. Cette étude comportait 77 % de fumeurs et 23 % de non-fumeurs. La survie à 5 ans était de 61 % pour les non-fumeurs et 56 % pour les fumeurs tous stades confondus ($p = 0.031$). De plus en analysant la survie par stade TNM, le gain de survie en faveur des non-fumeurs ne se retrouvait seulement que pour les stades I (75 % *versus* 62 %, $p = 0.02$) alors qu'il n'existait plus pour les stades II (53 % *versus* 46 %, $p = 0.09$) et les stades III (41 % *versus* 36 %, $p = 0.13$). Enfin, la survie était diminuée chez les patients ayant un tabagisme supérieur à 20 paquets-années (survie à 5 ans de 61 %, 63 %, 48 % et 35 % pour un tabagisme de 0 à 5 paquets-années, de 5 à 19 paquets-années, de 20 à 40 paquets-années et de plus de 40 paquets-années respectivement) [201].

Pour Toh, la survie à 5 ans est meilleure chez les non-fumeurs par rapport aux fumeurs (10.8 % *versus* 7.7 %, $p = 0.0003$). Dans cette étude, l'analyse par sexe mettait en évidence que les femmes avaient une meilleure survie que les hommes chez les non-fumeurs (17.6 % *versus* 10 %, $HR = 1.297$ [IC : 1.040-1.619], $p = 0.021$) et chez les fumeurs (12.4 % *versus* 7.7 %). Pour l'histologie, les patients avec un adénocarcinome avaient une meilleure survie ($p = 0.073$) [229].

Sadari, dans une étude sur 321 patients atteints de carcinome non à petites cellules de stade IA à IIIB et opérés, montre que les non-fumeurs ont une meilleure survie (67 %) que les fumeurs actifs (42 %) ($p=0.001$) [364].

Dibble a analysé la survie chez 1 796 patients atteints de carcinome non à petites cellules extraits du registre du cancer de l'Utah entre 1993 et 1998. La survie à 5 ans pour les stades avancés est de 34.2 % pour les non-fumeurs et 22.6 % pour les fumeurs et ex-fumeurs [365].

Tsao a inclus 1 370 patients atteints d'un carcinome bronchique non à petites cellules. Dans cette étude, les non-fumeurs et les femmes ont une meilleure survie ($p<0.0001$ et $p=0.002$ respectivement) [366].

Une autre étude a inclus 369 patients atteints d'un carcinome non à petites cellules de stade I et montre que la survie est corrélée à la quantité de tabagisme. La survie à 5 et 10 ans est de 86.6 % et 83 % pour un tabagisme inférieur à 30 paquets-années. La survie à 5 et 10 ans est de 58.4 % et 36.7 % pour un tabagisme supérieur à 30 paquets-années ($p<0.0001$) [367].

Ebbert dans ces 2 études sur les effets du tabagisme, montre que la médiane de survie est de 1.4 année pour les non-fumeurs, 1.3 année pour les fumeurs et 1.1 année pour les fumeurs actifs atteints de carcinomes non à petites cellules. Dans cette étude, l'auteur met en évidence que plus la durée de sevrage est longue, plus l'incidence des adénocarcinomes et des tumeurs bien différenciées augmente. Les femmes présentant un carcinome non à petites cellules ont un risque de mortalité diminué de 15 % à 10 ans de sevrage. Aucun impact sur la mortalité n'est mis en évidence chez les femmes présentant un carcinome à petites cellules et chez les hommes pour les 2 types histologiques [237, 241].

D'autres auteurs comme Tammemagi retrouvent les mêmes résultats (HR de mortalité chez les fumeurs de 1.38 [IC : 1.18-1.60], $p<0.001$) [341].

D'autres études ne retrouvent aucune différence de survie selon le statut tabagique comme celle menée par Subramanian. Cette étude a inclus 254 non-fumeurs atteints de carcinomes non à petites cellules comparés à 2 762 fumeurs. Les résultats montrent que 2/3 des patients avec un cancer bronchique qui sont non-fumeurs sont des femmes. Il n'y a pas de différence de survie entre les fumeurs et les non-fumeurs qui ont un cancer bronchique (la survie à 5 ans est de 27.2 % pour les non-fumeurs et 31.3 % pour les fumeurs, $p=0.73$) [368].

Certaines études concernent les patients atteints de carcinome à petites cellules. Pour Chen, dans son étude sur 284 patients atteints d'un carcinome à petites cellules, le tabac est un facteur

pronostique (les fumeurs ayant un moins bon pronostic) [369]. Les patients qui stoppent leur tabagisme au moment du diagnostic ou après le diagnostic, diminuent leur risque de décès de 45 % (HR=0.55 [IC : 0.38-0.79]). Pour ceux stoppant avant le diagnostic, le risque de décès est un peu plus faible (HR=0.72 [IC : 0.52-1.00]).

Une autre étude a inclus 47 82 patients d'après 3 registres de la Californie du Sud entre 1991 et 2005. Il n'y avait que 2.5 % de non-fumeurs. En analyse multivariée, le tabagisme était un facteur de mauvais pronostic (HR=1.31 [IC : 1.060-1.618], p=0.0125) [370].

Dans notre étude, le statut tabagique n'est pas un facteur pronostique.

4.4.4 Influence de l'histologie sur la survie

Certains auteurs se sont intéressés à l'histologie comme facteur pronostic, avec une tendance pour un meilleur pronostic pour les carcinomes non à petites cellules.

Une étude japonaise a inclus 98 patients et a analysé l'influence du type histologique, du tabac et de la chimiothérapie en première ligne sur la survie des carcinomes non à petites cellules de stades avancés IIIB et IV. Dans cette étude rétrospective, il y avait 35 femmes, 74 patients avec un adénocarcinome et 68 fumeurs. Les patients recevaient en première ligne une chimiothérapie par Carboplatine et Paclitaxel et un EGFR-TKI en seconde ligne. La survie à 2 ans était de 17 % pour les fumeurs et 52 % pour les non-fumeurs (p<0.0001), de 40 % pour les adénocarcinomes et 15 % pour les autres types histologiques (p=0.0017). La réponse à une première ligne par Carboplatine-Paclitaxel était identique quelque soit l'histologie. En analyse multivariée, l'histologie adénocarcinome (p=0.0639), le statut tabagique (non-fumeur, p=0.0052), le performance statut OMS (p=0.0258) et l'utilisation des inhibiteurs de l'EGFR (p=0.0084) étaient des facteurs de bon pronostic [371]. Une explication possible est le fait que les mutations de l'EGFR sont plus fréquentes chez les femmes, les adénocarcinomes, les non-fumeurs et les asiatiques. Il y a donc corrélation entre la clinique et la biologie moléculaire [372].

Une autre étude menée sur 5 018 patients atteints d'un carcinome bronchique non à petites cellules entre 1997 et 2003, montre que le grade histologique est corrélé à la survie après ajustement sur l'âge, le sexe, le tabagisme, le stade TNM, le type histologique et les modalités de traitement (p<0.001). Les patients avec une tumeur indifférenciée ont 80 % de risque en plus de décès par rapport aux tumeurs bien différenciées [373].

D'autres études concernent le carcinome à petites cellules. Pour Govindan, la survie à 2 ans du carcinome à petites cellules a augmenté, et plus chez les femmes (5.9 %/3.6 %) [146]. Il y a plus de stades localisés.

Dans notre étude, l'histologie n'est pas un facteur pronostique.

4.4.5 Survie en fonction du stade TNM

De nombreuses études analysent la survie selon le stade TNM et les facteurs pronostiques qui y sont associés. La survie du cancer bronchique dépend du stade TNM au moment du diagnostic avec une meilleure survie pour les stades précoces I et II (Figure 14).

Ces études distinguent les cancers bronchiques de stade précoce I et II des cancers bronchiques de stade avancé III et IV.

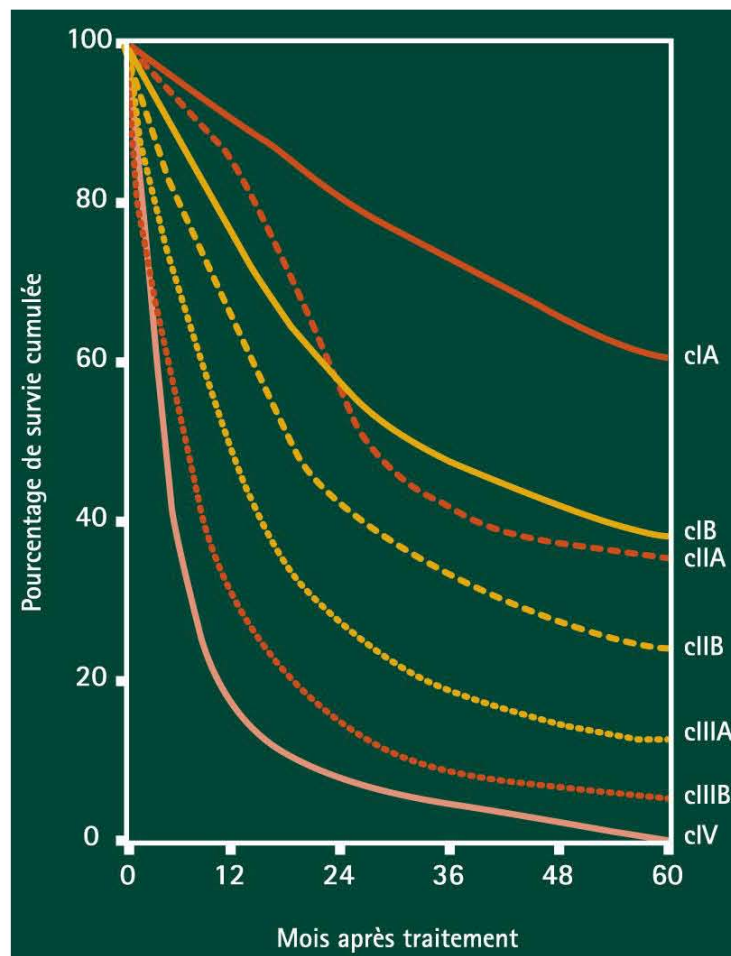


Figure 14 : Survie en fonction du stade TNM

Ainsi, plusieurs auteurs ont analysé les différents facteurs pronostiques chez les patients atteints de cancer bronchique de stades I et II [374, 375, 376, 377, 378, 379, 380, 381, 382, 383, 384, 385].

Ost a étudié la survie après chirurgie d'un carcinome non à petites cellules de stade IA et IB chez 7 965 patients. Les résultats montrent que la taille tumorale, l'histologie adénocarcinome, le risque de récurrence tardive et l'âge sont des facteurs plus précis que le stade TNM pour faciliter l'utilisation de traitement adjuvant après chirurgie ($p=0.005$). Ainsi, la taille tumorale a un effet sur la survie, plus la taille est importante, moins la survie est bonne. De même, l'adénocarcinome a une meilleure survie et une mortalité précoce plus basse que les autres types histologiques. Pour les tumeurs de plus de 3 centimètres, l'adénocarcinome est de moins bon pronostic, surtout chez les jeunes, car il existe un risque de récurrence (micrométastases) ($p=0.005$) [374].

Ignatius a étudié les facteurs pronostiques dans les carcinomes non à petites cellules de stade IA et IB sur une cohorte de 19 702 patients entre 1989 et 2003, à partir du registre des cancers de Californie [375]. Les résultats montrent que 62 % des tumeurs sont localisées aux lobes supérieurs. Il y a 46.3 % de stade IA et 39 % de stade IB. Il y a plus de chirurgie et plus de résections locales pour les stades IA. Il y a plus de lobectomie et pneumonectomie pour les stades IB. Il n'y a pas de différence en survie selon le stade TNM, ni de différence en survie pour la localisation pour les stades IA ($p=0.10$). Il existe une différence en survie suivant la différenciation histologique pour les stades IA et IB ($p<0.0001$). Il existe une différence en survie pour la taille de la tumeur supérieure à 4 centimètres (IB, $p<0.0001$). De même, les patients avec une lobectomie ont une meilleure survie ($p<0.0001$).

D'autres études ont montré que la lobectomie donnait un taux de récurrence plus bas que les segmentectomies et résections atypiques [376].

Kobayashi, dans son étude sur 163 patients atteints de carcinome bronchique non à petites cellules, s'est intéressé aux facteurs de risque de récurrence et de mauvais pronostic des carcinomes non à petites cellules de stade I inférieurs à 20 millimètres. En analyse univariée, l'âge supérieur à 65 ans ($p=0.005$), le sexe masculin ($p=0.01$), le statut tabagique ($p=0.005$), les hauts niveaux d'ACE ($p=0.005$) et la faible différenciation tumorale ($p<0.001$) sont liés à une moins bonne survie. Les résultats en analyse multivariée montrent que la faible différenciation de la tumeur est le seul facteur de risque de récurrence ($p=0.01$) [377].

L'étude de Matsuoka sur les facteurs pronostiques des carcinomes non à petites cellules T1 et T2 N1 M0 a inclus 128 (33 T1 et 95 T2) patients opérés avec plus ou moins un traitement néo-adjuvant ou adjuvant. Dans cette étude, les femmes ont une meilleure survie que les hommes et de manière significative. Le niveau du N1 et le sexe sont les seuls facteurs pronostiques ($p=0.0091$ et 0.0049 respectivement). La survie à 5 ans pour les femmes est de 76.9 % et pour les

hommes, elle est de 35.8 %, $p=0.0055$. Dans cette étude, le site de récurrence le plus fréquent est le cerveau [378].

Okada s'est intéressé au pronostic des patients traités par chirurgie pour un carcinome non à petites cellules inférieur à 2 centimètres [379]. Cette étude a inclus 163 hommes et 102 femmes, 75 % d'adénocarcinomes et 23 % d'épidermoïdes. Il y a eu 50 % de lobectomies, 40 % de segmentectomies, 1 % de pneumonectomies et 9 % de résections atypiques. La répartition du stade TNM était la suivante : 78 % IA, 8 % II, 8 % IIIA et 3 % IIIB. Les résultats ne mettent pas en évidence de différence significative en terme de survie pour l'âge ($p=0.4359$), le type histologique ($p=0.1110$) et le sexe ($p=0.7365$). Cependant, il existe une meilleure survie pour les stades I puis II puis III. La survie est fonction de l'envahissement vasculaire et ganglionnaire ($p=0.004$ et <0.0001 respectivement). Les facteurs de mauvais pronostic sont le stade, la taille de la tumeur, l'envahissement vasculaire et ganglionnaire et la résection étendue (controversé).

D'autres études ont montré que l'évolution après traitement chirurgical des carcinomes non à petites cellules inférieurs à 2 centimètres était significativement meilleure que ceux de plus de 2.1 centimètres [380, 381].

Myrdal retrouve chez 395 patients opérés que le stade TNM et le statut ganglionnaire sont les facteurs pronostiques les plus importants de survie (HR pour les stades IIIA de 2.1 [IC : 1.6-2.5] et HR pour le N2=1.8 [IC : 1.3-2.3]) [382].

Port montre qu'il existe une différence de survie suivant la taille tumorale, avec un meilleur pronostic pour les T1 inférieurs à 3 centimètres ($p=0.03$). L'invasion ganglionnaire, pleurale et vasculaire est également un facteur pronostique dans le cancer non à petites cellules [383].

Pour Iwasaki, la taille inférieure à 4 centimètres ($p=0.0952$), une localisation dans le lobe inférieur gauche ($p=0.0159$), la différenciation histologique ($p=0.0071$) et l'atteinte ganglionnaire ($p=0.0266$) sont des facteurs pronostiques pour les tumeurs T2 [384]. La taille inférieure à 4 centimètres, une tumeur bien différenciée et l'absence d'atteinte ganglionnaire sont des facteurs de bon pronostic. La localisation tumorale au lobe inférieur gauche est un facteur de mauvais pronostic.

Une étude récente à partir des données de l'IASLC montre que dans le carcinome non à petites cellules opérable (I-III), le stade TNM est le facteur pronostique le plus important ($p<0.0001$) avec l'âge ($p<0.0001$), le performance status ($p=0.005$) et le statut tabagique ($p=0.001$) [385]

Pour les stades III, Ademuyiwa a exploré les facteurs pronostiques des carcinomes bronchiques non à petites cellules de stade III. En effet de nombreuses études existent pour les facteurs

pronostiques des carcinomes non à petites cellules de stade IV et peu dans les stades III [386]. Les cancers de stades III sont très hétérogènes avec des tumeurs résécables (IIIA) et non résécables (IIIB) et il faut tenir compte des co-morbidités cardiaque et respiratoire [387]. Ainsi, 203 patients ont été inclus et ont reçu une chimiothérapie par Cisplatine-Etoposide en association avec la radiothérapie thoracique suivi d'une chimiothérapie de consolidation par Docétaxel pour 147 patients. Les facteurs pronostiques par une méthode de Cox sont l'hémoglobine supérieure à 12 g/dl ($p=0.012$) et le VEMS supérieur à 2 litres ($p=0.021$). L'âge est un facteur borderline dans cette étude ($p=0.101$). Il n'y a pas de différence sur le sexe, le stade TNM, le tabagisme, le BMI, le performance status OMS et la race ($p=0.701, 0.993, 0.649, 0.361, 0.421$ et 0.467 respectivement) [386].

Une autre étude a inclus 204 patients (160 hommes et 44 femmes) porteurs d'un carcinome bronchique non à petites cellules de stade III et traités par une association radiochimiothérapie concomitante. Dans cette étude, les femmes présentent un meilleur taux de réponse aux traitements que les hommes (93 % *versus* 79 %, $p=0.028$), mais aucune différence de survie entre les 2 sexes n'est mise en évidence (22.3 mois pour les femmes et 24.3 mois pour les hommes, $p=0.64$) [388].

Les facteurs pronostiques pour les stades IV sont développés dans le chapitre des facteurs pronostiques connus.

Dans notre série, nous n'avons pas tenu compte des différents traitements, ni scindé les différents facteurs pronostiques en fonction du stade TNM. Il serait intéressant d'analyser ces paramètres.

4.4.6 Influence du traitement sur la survie

Des études ont analysé l'effet du traitement comme facteur pronostique, car celui-ci est à prendre en compte dans l'analyse de la survie.

Dans le carcinome bronchique non à petites cellules, plusieurs études ont analysé l'impact des différents traitements (chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie) sur la survie.

Win a étudié les facteurs qui peuvent prédire la survie chez des patients potentiellement curables d'un cancer bronchique chez 110 patients. L'âge est associé avec la survie ($p=0.02$), avec un risque de décès qui augmente de 48 % par 10 ans. Le type histologique ($p=0.07$) et le type de

chirurgie ($p=0.26$) ne sont pas associés à la survie. Le stade TNM est associé à la survie mais pas de manière significative ($p=0.07$). Le tabac n'est pas associé à la survie ($p=0.13$). Les taux bas d'albumine ($p=0.006$) sont associés à la survie. Le performance status OMS ($p=0.71$) n'est pas associé de manière significative à la survie. La VO_2 et le VEMS sont associés à la survie ($p=0.03$ et 0.07 respectivement) [389].

L'étude de Garrido sur la survie à long terme associée avec une résection complète et après induction par chimiothérapie des carcinomes non à petites cellules de stades IIIA et IIIB a inclus 136 patients et a montré que la résection complète ($p<0.001$), la réponse clinique ($p<0.0001$) et l'âge inférieur à 60 ans ($p=0.027$) sont des facteurs de bon pronostic [390]. L'analyse de la survie montre que celle-ci n'est pas différente selon le geste chirurgical.

L'étude de Martin sur les carcinomes non à petites cellules opérés montre que la survie est influencée par l'âge ($p=0.03$), la résection complète ($p=0.001$), le stade ($p<0.001$) et le fait d'avoir une pneumonectomie ($p=0.001$) [391].

L'action de la chimiothérapie et le downstaging médiastinal ($p=0.04$) sont associés avec une plus longue survie chez les patients opérés [392]. La pneumonectomie peut être un facteur de mauvais pronostic sur la survie mais ceci est controversé.

Scagliotti a publié récemment les résultats de l'essai de phase III Cisplatine-Gemcitabine *versus* Cisplatine-Pemetrexed dans le carcinome non à petites cellules de stade avancé. La chimiothérapie par Cisplatine-Pemetrexed est associée à une meilleure survie pour les adénocarcinomes et les carcinomes à grandes cellules. La chimiothérapie par Cisplatine-Gemcitabine n'améliore pas la survie des carcinomes épidermoïdes [393].

L'utilisation du Cisplatine est associée à une meilleure survie et la dose de radiothérapie est importante pour les stades III [394].

L'étude de Hensing concerne les facteurs associés à une seconde ligne de chimiothérapie pour les carcinomes non à petites cellules de stade avancé [395]. Deux cent trente patients ont été traités en première ligne par une chimiothérapie par Carboplatine et Paclitaxel. Seuls 50 % ont bénéficié d'une seconde ligne. L'accès à une 2^{ème} ligne dépend du sexe ($p=0.0003$), du performance status OMS ($p=0.002$), de l'histologie non épidermoïde ($p=0.027$), des traitements avec plus de 2 ou 4 cycles en première ligne ($p=0.0004$) et de l'âge jeune ($p=0.015$). Le sexe féminin a un impact positif et l'âge supérieur à 70 ans est de mauvais pronostic.

D'autres études retrouvent les mêmes résultats [396, 397].

Dans le carcinome bronchique à petites cellules, l'effet sur la survie a aussi été analysé. Singh, dans son étude incluant 1 006 patients (648 hommes et 358 femmes) a montré que le sexe était un facteur pronostique indépendant de la survie pour tous les types histologiques et que les femmes avaient une meilleure survie ($p < 0.0001$) [192]. En effet, il existe des spécificités de cinétiques et de toxicités des drogues selon le sexe. Les femmes ont plus de toxicité comme la pancytopenie et les troubles digestifs. Ainsi, les femmes ont plus de délai entre les cycles en raison de la toxicité mais un même nombre de cures que les hommes. Le mécanisme de cette toxicité accrue n'est pas connu (biologique, pharmacologique, génétique ?).

4.4.7 Place de la génétique dans la survie

Dans notre étude, nous n'avons pas abordé le sujet de la recherche de mutations génétiques, mais il est important de faire le point sur les différentes découvertes et leur impact sur la survie.

Certaines mutations et certains gènes jouent un rôle dans le pronostic du cancer bronchique. Actuellement, beaucoup d'études s'intéressent à l'expression de TTF-1, p53, K-ras ou aux mutations de l'EGFR.

Des auteurs ont tenté d'identifier des profils d'expression génétique différents dans les tumeurs agressives et les tumeurs moins agressives, en particulier dans les carcinomes épidermoïdes [398].

Certaines études ont analysé l'expression d'EGFR, TTF-1, ERCC1 et RRM1.

Les études de Berghmans sur l'expression d'EGFR, TTF-1 et Mdm2 dans les carcinomes non à petites cellules de stade III, montrent que les facteurs pronostiques habituels sont : l'âge ($p=0.17$), le performance status OMS ($p=0.03$), le sexe ($p=0.14$), la perte de poids ($p=0.26$), les taux de LDH ($p=0.29$), de globules blancs ($p=0.53$) et de polynucléaires neutrophiles ($p=0.17$) en analyse univariée. Les adénocarcinomes de stade III TTF-1 positif ont une meilleure survie ($p=0.04$) [399, 400].

Ainsi, TTF-1 est plus exprimé dans les adénocarcinomes. Il y a une association entre EGFR et TTF-1 ($p=0.01$) et entre TTF-1 et Mdm2 ($p=0.04$). Le groupe des carcinomes épidermoïdes EGFR positif/TTF-1 négatif est associé avec une meilleure survie ($p=0.004$).

Les facteurs pronostiques de survie globale sont uniquement, le traitement curatif qui est associé avec une meilleure survie ($p=0.0004$ en multivarié). Les facteurs pronostiques de survie spécifique du cancer sont l'âge et le traitement curatif qui sont associés avec une meilleure survie mais EGFR/TTF-1 sont à limite de la significativité [399].

Ceppi a étudié les expressions des gènes ERCC1 et RRM1 et l'expression d'EGFR dans une étude de 70 patients. Les niveaux d'expression des gènes ERCC1 et RRM1 sont prédictifs d'une survie plus courte dans les carcinomes non à petites cellules de stade avancé et traités par Cisplatine et Gemcitabine. Les résultats montrent qu'une faible expression d'ERCC1 et de RRM1 est prédictive d'une meilleure survie ($p=0.0345$). Chez les patients sous Cisplatine, des niveaux faibles d'expression d'ERCC1 sont prédictifs d'une survie plus longue ($p=0.0001$) [401].

Lord a inclus 56 patients atteints d'un carcinome non à petites cellules de stade avancé et traités par Cisplatine et Gemcitabine. Dans cette étude, l'expression d'ERCC1 est un facteur pronostique significatif. Une expression basse d'ERCC1 est associée à une survie de 61.6 semaines alors qu'une expression élevée est associée avec une survie de 20.4 semaines ($p=0.046$) [402].

Un autre essai a analysé l'impact de l'expression d'ERCC1 chez des patients atteints d'un carcinome non à petites cellules opéré. Des niveaux élevés d'expression d'ERCC1 sont associés avec une survie plus longue (94.6 mois *versus* 35.5 mois pour les expressions basses, $p=0.01$) [403].

De même, Fujii a analysé l'expression d'ERCC1 vis-à-vis de la réponse à une chimiothérapie néo-adjuvante à base de Cisplatine dans le carcinome non à petites cellules [404]. Cette étude ne retrouve aucune association significative entre le statut ERCC1, BRCA1 et l'âge, le sexe, le tabac ou le stade TNM. L'expression de BRCA1 est plus élevée dans l'adénocarcinome. Les statuts ERCC1 et BRCA1 ne sont pas associés à une survie globale meilleure et une survie sans progression de manière significative mais les patients ERCC1 négatifs semblent avoir une survie supérieure ($p=0.52$).

Dans une autre étude sur l'expression de RRM1, les niveaux élevés d'expression de RRM1 sont associés avec une chimiorésistance à la Gemcitabine [405].

Une explication possible à tous ces résultats est le fait qu'ERCC1 joue un rôle crucial dans la réparation des lésions de l'ADN secondaires au Cisplatine. ERCC1 pourrait être un indicateur biologique utile de réponse à un traitement néo-adjuvant [Metzger, Zheng].

Si l'on s'intéresse aux mutations de l'EGFR, celles-ci sont associées avec une bonne activité des EGFR tyrosine kinases [408]. La fréquence des mutations est de 26 à 40 % chez les asiatiques, de 2 à 12 % chez les autres populations. En effet, l'EGFR est hautement exprimé dans beaucoup de cancers dont le cancer bronchique. Il entraîne une prolifération cellulaire, une différenciation, une migration, une mobilité, une adhésion, une protection contre l'apoptose, une survie cellulaire

augmentée et une transcription génétique. Les études montrent que les femmes avec un adénocarcinome ont plus de chance de répondre aux inhibiteurs de l'EGFR.

Dans l'étude de Tomizawa sur 140 patients, les mutations EGFR sont plus fréquentes chez les femmes ($p<0.0001$), les jeunes ($p<0.0005$), les non-fumeurs ($p<0.0001$), les tumeurs de stade avancé ($p=0.0014$), les adénocarcinomes ($p<0.0001$) et les histologies différenciées ($p<0.0001$) [409].

Tokumo a réalisé une étude sur 120 patients et analysé les mutations de l'EGFR sur les exons 18 à 21. Les mutations sont plus fréquentes chez les femmes ($p=0.0001$), les adénocarcinomes ($p<0.0001$) et les non-fumeurs ($p<0.0001$) [410].

L'étude de Clark sur 731 patients atteints d'un carcinome non à petites cellules de stade avancé montre qu'il existe une association entre le fait d'être non-fumeur et d'avoir des mutations de l'EGFR ($p=0.054$) [411].

Une autre étude comportant 82 patients atteints de carcinome non à petites cellules, montre que le nombre de copies du gène de l'EGFR n'est ni associé à la réponse aux traitements ($p=0.39$), ni à la survie ($p=1.00$) [412].

D'autres études ont analysé l'impact des expressions de p53 et K-ras sur la survie. En effet, ces 2 molécules sont des éléments clés de la carcinogénèse.

Certains auteurs ont essayé de construire des classifications moléculaires pour identifier un meilleur pronostic des adénocarcinomes [413]. Dans cette étude, certains marqueurs génétiques sont associés avec la survie, la détermination du stade TNM, la différenciation tumorale, avec de nombreux types de néoplasies. On pourrait donc prédire l'évolution des adénocarcinomes chez des patients à haut risque.

Une étude a inclus 69 patients ayant bénéficié d'une résection complète pour un adénocarcinome. Dans cette étude, les adénocarcinomes réséqués et exprimant K-ras ont une survie courte ($p=0.002$) et plus petite survie sans progression ($p=0.038$) [414].

Huber, dans une revue de la littérature, montre que p53 est associée avec l'apoptose et avec un mauvais pronostic si son statut est anormal [415, 416].

Graziano ne montre aucune valeur prédictive de réponse à la chimiothérapie pour les expressions de p53 et de marqueurs neuro-endocrines ($p=0.54$) [417].

L'étude de Kim sur les changements moléculaires de l'EGFR et K-ras et leur impact sur l'évolution chez les patients traités par chirurgie d'un adénocarcinome a inclus 71 patients. Plusieurs résultats ont été mis en évidence. Les mutations K-ras sont de mauvais pronostic alors

que les mutations de l'EGFR n'affectent pas l'évolution de ces patients opérés ($p=0.00000$ et 0.184 respectivement). Les mutations de l'EGFR sont plus fréquentes chez les non-fumeurs ($p=0.047$) et pour les carcinomes bronchiolo-alvéolaires ($p=0.008$) et ne sont pas associées avec l'âge ($p=0.623$), le sexe ($p=0.070$) et le stade TNM ($p=0.756$). Dans cette étude, les facteurs de mauvais pronostic pour la survie sont le sexe masculin ($p=0.001$), le tabagisme ($p=0.030$), l'histologie non bronchiolo-alvéolaire ($p=0.003$), le stade avancé ($p=0.039$) et les mutations K-ras ($p=0.000$). Les facteurs de rechutes sont le sexe masculin ($p=0.035$), l'histologie non bronchiolo-alvéolaire ($p=0.020$), le stade avancé ($p=0.002$) et les mutations K-ras ($p=0.006$) [418].

Les explications possibles reposent sur des différences moléculaires surtout pour ERCC1 [419]. En effet, les femmes ont une capacité diminuée de réparation de l'ADN et donc une susceptibilité augmentée aux effets et à la toxicité des chimiothérapies [293, 420].

Pour les mutations de l'EGFR et de K-ras, le tabac peut jouer un rôle. Les mutations de l'EGFR sont plus fréquentes chez les non-fumeurs et celles de K-ras sont plus fréquentes chez les fumeurs [421].

4.4.8 Conclusions

Notre étude confirme que le performance status OMS, le stade TNM, l'âge sont des facteurs pronostiques. Le sexe féminin est un facteur de bon pronostic. Le statut tabagique et l'histologie ne sont pas des facteurs pronostiques. Ces constatations et la revue de la littérature peuvent laisser penser que les mécanismes de carcinogénèse et la réponse aux traitements sont différents selon le sexe et le statut tabagique.

4.5 Association entre localisation tumorale et facteurs de risque

Peu d'études existent dans la littérature sur les facteurs pouvant influencer la localisation des cancers bronchiques.

Certains auteurs ont étudié les relations entre le tabagisme, l'exposition à l'amiante et la localisation au niveau pulmonaire et le type histologique. Ainsi, les lésions associées au tabac sont présentes au niveau des lobes supérieurs du fait de la pénétration de la fumée du tabac dans l'arbre respiratoire. Celles dues à l'asbestose sont au niveau des lobes inférieurs car les fibres asbestosiques sont très petites. Mais ceci reste très controversé.

Une étude américaine sur 456 cancers bronchiques de stades I et II a mis en évidence que les adénocarcinomes apparaissent plus souvent chez des patients plus jeunes, des femmes, les races non blanches, les niveaux socio-économiques élevés. Le tabac est fortement associé aux lobes supérieurs ($p=0.07$). L'amiante est liée dans cette série aux lobes supérieurs ($p<0.01$) mais n'influence pas les types histologiques ($p=0.09$). Les explications possibles sont que les cancérigènes restent au niveau supérieur car il y a une moins bonne ventilation et une action moins efficace des lymphatiques. Les concentrations en amiante sont plus hautes au niveau supérieur qu'inférieur [85].

Dans une autre étude finlandaise, menée par Karjalainen sur 108 patients atteints de cancers bronchiques, une association entre exposition à l'amiante et localisation aux lobes inférieurs est également retrouvée. De même, il n'y a pas de différences dans la répartition des types histologiques en fonction de l'exposition, mais les patients porteurs d'une asbestose ont plus d'adénocarcinomes que les patients non-exposés [87]. En fait les adénocarcinomes sont plus souvent périphériques et même si une exposition professionnelle existe, ces tumeurs seront plus souvent périphériques du fait du type histologique.

Une étude française a inclus 241 patients atteints de lésions dysplasiques au niveau bronchique. Cette étude montre qu'il existe une association entre le tabac ($p=0.002$), la présence d'un cancer bronchique ($p=0.001$), la durée de l'exposition à l'amiante ($p=0.037$) et l'existence de lésions dysplasiques [88].

Une autre étude du même auteur a inclus 217 patients. Cette étude montre que le type histologique est associé avec la localisation tumorale. En effet les carcinomes à petites cellules et les carcinomes épidermoïdes sont plus souvent de localisation centrale (92 % et 82 % respectivement) que les adénocarcinomes (48 %), $p<0.0001$. De même, le tabagisme est associé à des localisations centrales dans 74 à 80 % des cas ($p=0.047$). L'exposition à l'amiante est moins souvent associée à des localisations centrales avec 41% chez les ex-fumeurs de plus de 10 ans, 67% chez les ex-fumeurs de moins de 10 ans et 75% chez les fumeurs actifs ($p=0.062$) [422].

Une étude américaine a inclus 330 fumeurs atteints d'un cancer bronchique afin de comparer le type de localisation centrale ou périphérique et l'influence du tabac. La localisation tumorale n'est pas influencée par l'usage des cigarettes à filtre (OR=1.16 [IC : 0.52-2.63]). Les fumeurs de

cigarettes contenant des taux faibles de goudrons ont tendance à présenter des tumeurs périphériques (OR=1.76 [IC : 0.89-3.47]) [423].

Une autre étude cas-témoins incluant des patients exposés à l'amiante retrouvait l'apparition de plus d'adénocarcinomes chez les patients avec les plus forts niveaux d'exposition ($p=0.03$). De même, les localisations périphériques étaient plus présentes chez les patients exposés ($p=0.012$). La localisation par lobe était identique entre exposés et non-exposés ($p=0.12$) [328].

Il est certain que ces résultats pourraient impliquer des attitudes différentes dans le dépistage selon la localisation tumorale.

Enfin, une étude s'est intéressée à l'association entre l'alimentation et la localisation du cancer bronchique. Dans cette étude américaine, 328 carcinomes non à petites cellules opérables (I-IIIa) ont été inclus, avec 235 localisations aux lobes supérieurs et 93 localisations aux lobes inférieurs. Les patients avec une localisation supérieure avaient plus souvent une histoire familiale de cancer bronchique (24.8 % *versus* 12.5 %, $p=0.02$), avaient plus d'exposition au tabac (58.6 paquets-années *versus* 49.9 paquets-années, $p<0.03$) et moins de temps de sevrage (8.5 ans *versus* 10.4 ans, $p=0.10$) et plus d'exposition à l'amiante (14.5 % *versus* 4.4 %, $p=0.01$) par rapport aux localisations aux lobes inférieurs. En analyse multivariée, l'exposition à l'amiante ($p=0.02$), une histoire familiale de cancer bronchique ($p=0.03$), la prise de certains légumes ($p<0.04$) et la prise de vitamine E ($p=0.05$) étaient des facteurs prédictifs de la localisation tumorale. Il y avait une association inverse entre une localisation supérieure et la prise de légumes et de vitamine E [424].

Dans notre étude, le tabagisme est associé à des localisations centrales et également des localisations aux lobes supérieurs. L'exposition à l'amiante n'est associée avec aucune localisation tumorale préférentielle.

Les adénocarcinomes sont plus souvent périphériques, mais aucune association avec l'amiante n'est retrouvée.

Les facteurs de risque comme le tabac et l'exposition à l'amiante ont probablement des mécanismes de carcinogénèse différents.

5 Limites de l'étude

Notre étude comprend certaines limites.

Dans notre série de patients, le nombre de non-fumeurs est peu important (67 patients) par rapport aux études de la littérature.

De plus, le nombre de femmes n'est que de 190 alors que la population masculine est beaucoup plus représentée. Cela pourrait induire un biais de sélection et ainsi un biais dans la classification des expositions au tabagisme passif et aux différents cancérigènes professionnels. En effet, les données professionnelles sont recueillies par l'intermédiaire d'un questionnaire. Ceci tend à sélectionner les patients ayant des expositions professionnelles et donc à sélectionner un plus grand nombre d'hommes. Le nombre peu élevé de femmes ne nous permet pas de porter de conclusions quant aux expositions professionnelles dans cette population.

Ensuite, nous n'avons pas analysé l'impact des facteurs alimentaires, des antécédents respiratoires et familiaux de cancer bronchique, de la pollution atmosphérique et du radon. Tous ces facteurs font l'objet d'études sur leur possible lien avec le cancer bronchique chez les non-fumeurs.

Sur le plan clinique, nous n'avons pas étudié l'association possible des différents signes cliniques, des différentes thérapeutiques et des co-morbidités avec la survie.

Un autre point important est l'analyse des caractéristiques du tabagisme en fonction du type de cigarettes consommées (consommation de cigarettes avec ou sans filtres, taux de nicotine contenus dans les cigarettes consommées).

Enfin, notre étude comprend un certain nombre de perdus de vue qui peut générer un biais dans l'analyse de la survie.

Cependant, notre étude a un point fort qu'il faut souligner dans l'expertise des données d'exposition professionnelles sur 1 493 patients.

CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES

Notre étude confirme certaines spécificités du cancer bronchique chez les non-fumeurs, comme la surreprésentation des femmes dans cette population et la présentation histologique sous la forme d'un adénocarcinome. De plus, dans cette population particulière des non-fumeurs, notre étude montre que les expositions au tabagisme passif et aux cancérigènes d'origine professionnelle n'expliquent pas tous les cas de cancer. Les cancers bronchiques du fumeur et du non-fumeur sont donc 2 entités différentes avec des mécanismes de carcinogénèse différents et des particularités biologiques.

Sur le plan histologique, notre étude montre que le type histologique adénocarcinome est lié à certains facteurs comme la durée du sevrage tabagique ou certaines expositions professionnelles. Les différents types histologiques de cancer bronchique sont donc associés spécifiquement avec certains facteurs. Il existe donc comme chez les non-fumeurs et fumeurs, des mécanismes de carcinogénèse et des particularités biologiques propres à chaque type d'exposition.

Notre analyse de la survie confirme les facteurs pronostiques connus comme l'âge, le stade TNM, le performance status OMS comme des facteurs influençant la survie. De plus, le sexe féminin, dans cette étude, est un facteur de bon pronostic quelque soit le type histologique, le stade TNM et le statut tabagique. Le statut tabagique n'est pas un facteur pronostique, même si les non-fumeurs ont une meilleure survie par le modèle de Kaplan-Meier. Toutes ces conclusions sont à prendre en compte sur le plan thérapeutique. En effet, il faudrait peut-être stratifier les essais cliniques selon le sexe ou le statut tabagique afin de pouvoir identifier les meilleures molécules en fonction de la population traitée.

Enfin, notre analyse des facteurs pouvant influencer la localisation tumorale confirme l'effet du tabac sur les tumeurs de localisation centrale. Les expositions professionnelles comme l'exposition à l'amiante n'influencent pas la localisation tumorale dans notre étude. Ceci peut avoir en enjeu au niveau du dépistage du cancer bronchique et surtout dans la manière dont est fait ce dépistage (impact du scanner thoracique sur les lésions périphériques et impact de la fibroscopie en auto-fluorescence pour les localisations centrales).

Plusieurs perspectives sont à entrevoir.

Une analyse épidémiologique plus poussée pourrait être menée sur différents axes.

Grâce à notre questionnaire, nous pourrions analyser l'impact de certains facteurs de risque comme l'alimentation, la pollution atmosphérique et les antécédents respiratoires et familiaux de cancer bronchique.

Un autre axe pourrait être l'étude de l'impact de certains facteurs de risque professionnels sur la survie, en particulier le rôle de l'amiante.

Une analyse au niveau moléculaire est également à envisager afin d'identifier les mécanismes de carcinogénèse et les particularités biologiques, moléculaires et génétiques du cancer du poumon selon le tabagisme et le sexe. Le PNES poumon mène des recherches dans ce domaine.

BIBLIOGRAPHIE

1. American Cancer Society. Cancer facts and figures 2005. Atlanta (GA): American Cancer Society; 2005.
2. American Cancer Society. Statistics for 2006: Cancer Facts & Figures 2006. http://www.cancer.org/docroot/STT/stt_0.asp. Accessibility verified June 13, 2006.
3. Alberg AJ, Ford JG, Samet JM; American College of Chest Physicians. Epidemiology of lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2007;132:29S-55S.
4. Novello S, Vavalà T. Lung cancer and women. Future Oncol 2008;4:705-716.
5. Lung Cancer Therapy Annual 5. Edited by Heine H Hansen. Edition Informa healthcare 2007, 224 pages.
6. Johnson D, Shepherd F, Bost G (eds). Lung cancer . Reviews. J Clin Oncol 2005;23:3173-3193.
7. Alberts WM. American College of Chest Physicians. Introduction: Diagnosis and management of lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd Edition). Chest 2007;132:20S-22S.
8. Mackay J, Jemal A, Lee NC, Parkin DM. L'Atlas du cancer. Edition American Cancer Society 2006, 128 pages.
9. Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Smigal C, Thun MJ. Cancer statistics, 2006. CA Cancer J Clin 2006;56:106-130.
10. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray T, Thun MJ. Cancer statistics, 2008. CA Cancer J Clin 2008;58:71-96.
11. Youlden DR, Cramb SM, Baade PD. The international epidemiology of lung cancer geographical distribution and secular trends. J Thorac Oncol 2008;8:819-831.

12. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J Clin* 2009;59:225-249.
13. Tyczynski JE, Bray F, Parkin DM. Lung cancer in Europe in 2000: epidemiology, prevention, and early detection. *Lancet Oncol* 2003;4:45-55.
14. *Survie des patients atteints de cancer en France. Etudes des registres du réseau FRANCIM.* Edition Springer 2007, 406 pages.
15. *Cancer et Environnement 2008.* Available at www.inserm.fr. Last update on 10/02/2008.
16. Ries L, Eisner M, Kosary C. *Cancer statistics review, 1975–2002.* Bethesda, MD: National Cancer Institute, 2005.
17. World Health Organization. *Global burden of disease 2002 estimates (revised).* Available at: <http://www.who.int/healthinfo/bodestimates/en/index.html>. Accessed January 23, 2008.
18. *World cancer report.* Lyon, France: IARC Press, World Health Organization, International Agency for Research on Cancer, 2003.
19. *International Agency for Research on Cancer: GLOBOCAN 2002.* Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2002.
20. Parkin DM. International variation. *Oncogene* 2004;23:6329-6340.
21. Jemal A, Travis WD, Tarone RE, Travis L, Devesa SS. Lung cancer rates convergence in young men and women in the United States: analysis by birth cohort and histologic type. *Int J Cancer* 2003;105:101-107.
22. Pinsky PF. Racial and ethnic differences in lung cancer incidence: how much is explained by differences in smoking patterns? (United States). *Cancer Causes Control* 2006;17:1017-1024.

23. Haiman CA, Stram DO, Wilkens LR, Pike MC, Kolonel LN, Henderson BE, Le Marchand L. Ethnic and racial differences in the smoking-related risk of lung cancer. *N Engl J Med* 2006;354:333-342.
24. Bryant AS, Cerfolio RJ. Differences in outcomes between younger and older patients with non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2008;85:1735-1739.
25. Capewell S, Wathen CG, Sankaran R, Sudlow MF. Lung cancer in young patients. *Respir Med* 1992;86:499-502.
26. Herbert SH, Curran WJ Jr, Rosenthal SA, Stafford PM, McKenna WG, Hughes EN, Sandler HM. Adverse influence of younger age on outcome in patients with non-small cell lung carcinoma (NSCLC) treated with radiation therapy (RT) alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;24:37-42.
27. Ramalingam S, Pawlish K, Gadgeel S, Demers R, Kalemkerian GP. Lung cancer in young patients: analysis of a Surveillance, Epidemiology, and End Results database. *J Clin Oncol* 1998;16:651-657.
28. Veness MJ, Delaney G, Berry M. Lung cancer in patients aged 50 years and younger: clinical characteristics, treatment details and outcome. *Australas Radiol* 1999;43:328-333.
29. Feliu J, González Barón M, Berrocal A, Barón Saura JM, Artal A, Garrido P, Ordóñez A, Jalón JJ. Lung cancer in patients under 40 years of age: a different problem? *Med Clin* 1991;97:373-376.
30. Owonikoko TK, Ragin CC, Belani CP, Oton AB, Gooding WE, Taioli E, Ramalingam SS. Lung cancer in elderly patients: an analysis of the surveillance, epidemiology, and end results database. *J Clin Oncol* 2007;25:5570-5577.
31. Levi F, La Vecchia C, Lucchini F, Negri E. Worldwide trends in cancer mortality in the elderly, 1955-1992. *Eur J Cancer* 1996;32A:652-672.

32. Earle CC, Tsai JS, Gelber RD, Weinstein MC, Neumann PJ, Weeks JC. Effectiveness of chemotherapy for advanced lung cancer in the elderly: instrumental variable and propensity analysis. *J Clin Oncol* 2001;19:1064-1070.
33. Blanco M, García-Fontán E, Rivo JE, Repáaz JR, Obeso GA, Cañizares MA. Bronchogenic carcinoma in patients under 50 years old. *Clin Transl Oncol* 2009;11:322-325.
34. Schwartz KL, Crossley-May H, Vigneau FD, Brown K, Banerjee M. Race, socioeconomic status and stage at diagnosis for five common malignancies. *Cancer Causes Control* 2003; 14:761-766.
35. Ou SH, Zell JA, Ziogas A, Anton-Culver H. Low socioeconomic status is a poor prognostic factor for survival in stage I nonsmall cell lung cancer and is independent of surgical treatment, race, and marital status. *Cancer* 2008;112:2011-2020.
36. Mao Y, Hu J, Ugnat AM, Semenciw R, Fincham S; Canadian Cancer Registries Epidemiology Research Group. Socioeconomic status and lung cancer risk in Canada. *Int J Epidemiol* 2001;30:809-817.
37. van Loon AJ, Goldbohm RA, Kant IJ, Swaen GM, Kremer AM, van den Brandt PA. Socioeconomic status and lung cancer incidence in men in the Netherlands: is there a role for occupational exposure? *J Epidemiol Community Health* 1997;51:24-29.
38. Li K, Yu S. Economic status, smoking, occupational exposure to rubber, and lung cancer: a case-cohort study. *J Environ Sci Health C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev* 2002;20:21-28.
39. Whitrow MJ, Smith BJ, Pilotto LS, Pisaniello D, Nitschke M. Environmental exposure to carcinogens causing lung cancer: epidemiological evidence from the medical literature. *Respirology* 2003;8:513-521.
40. Doll R, Hill AB. The mortality of doctors in relation to their smoking habits; a preliminary report. *Br Med J* 1954;1:1451-1455.

41. Yoshino I, Maehara Y. Impact of smoking status on the biological behavior of lung cancer. *Surg Today* 2007;37:725-734.
42. Thun MJ, Henley SJ, Calle EE. Tobacco use and cancer: an epidemiologic perspective for geneticists. *Oncogene* 2002;21:7307-7325.
43. Peto R, Lopez AD, Boreham J, Thun M, Heath C Jr, Doll R. Mortality from smoking worldwide. *Br Med Bull* 1996;52:12-21.
44. Guo NL, Tosun K, Horn K. Impact and interactions between smoking and traditional prognostic factors in lung cancer progression. *Lung Cancer* 2009;66:386-392.
45. Wakai K, Inoue M, Mizoue T, Tanaka K, Tsuji I, Nagata C, Tsugane S; Research Group for the Development and Evaluation of Cancer Prevention Strategies in Japan. Tobacco smoking and lung cancer risk: an evaluation based on a systematic review of epidemiological evidence among the Japanese population. *Jpn J Clin Oncol* 2006;36:309-324.
46. Mucha L, Stephenson J, Morandi N, Dirani R. Meta-analysis of disease risk associated with smoking, by gender and intensity of smoking. *Gend Med* 2006;3:279-291.
47. Simonato L, Agudo A, Ahrens W, Benhamou E, Benhamou S, Boffetta P, Brennan P, Darby SC, Forastiere F, Fortes C, Gaborieau V, Gerken M, Gonzales CA, Jöckel KH, Kreuzer M, Merletti F, Nyberg F, Pershagen G, Pohlabein H, Rösch F, Whitley E, Wichmann HE, Zambon P. Lung cancer and cigarette smoking in Europe: an update of risk estimates and an assessment of inter-country heterogeneity. *Int J Cancer* 2001;91:876-887.
48. Vineis P, Perera F. DNA adducts as markers of exposure to carcinogens and risk of cancer. *Int J Cancer* 2000;88:325-328.
49. Vineis P, Caporaso N. Tobacco and cancer: epidemiology and the laboratory. *Environ Health Perspect* 1995;103:156.

50. Wynder EL, Kabat GC. The effect of low-yield cigarette smoking on lung cancer risk. *Cancer* 1988;62:1223-1230.
51. The health benefits of smoking cessation: a report of the Surgeon General. Washington, DC: US Government Printing Office, US Department of Health and Human Services, 1990; publication 90-8416.
52. Peto R, Darby S, Deo H, Silcocks P, Whitley E, Doll R. Smoking, smoking cessation, and lung cancer in the UK since 1950: combination of national statistics with two case-control studies. *BMJ* 2000;321:323-329.
53. Hirayama T. Non-smoking wives of heavy smokers have a higher risk of lung cancer: a study from Japan. *BMJ (Clin Res Ed)* 1981;282:183-185.
54. Trichopoulos D, Kalandidi A, Sparros L, MacMahon B. Lung cancer and passive smoking. *Int J Cancer* 1981;27:1-4.
55. Environmental tobacco smoke: measuring exposures and assessing health effects. Washington, DC: National Academy Press, National Research Council, Committee on Passive Smoking, 1986.
56. Boffetta P. Involuntary smoking and lung cancer. *Scand J Work Environ Health* 2002;28:30-40.
57. Hackshaw AK, Law MR, Wald NJ. The accumulated evidence on lung cancer and environmental tobacco smoke. *BMJ* 1997;315:980-988.
58. Takagi H, Sekino S, Kato T, Matsuno Y, Umemoto T. Revisiting evidence on lung cancer and passive smoking: adjustment for publication bias by means of "trim and fill" algorithm. *Lung Cancer* 2006;51:245-246.

59. Toh CK, Wong EH, Lim WT, Leong SS, Fong KW, Wee J, Tan EH. The impact of smoking status on the behavior and survival outcome of patients with advanced non-small cell lung cancer: a retrospective analysis. *Chest* 2004;126:1750-1756.
60. Johnson KC, Hu J, Mao Y; Canadian Cancer Registries Epidemiology Research Group. Lifetime residential and workplace exposure to environmental tobacco smoke and lung cancer in never-smoking women, Canada 1994-97. Surveillance and Risk Assessment Division, Centre Int J Cancer 2001;93:902-906.
61. Taylor R, Cumming R, Woodward A, Black M. Passive smoking and lung cancer: a cumulative meta-analysis. *Aust NZ J Public Health* 2001;25:203-211.
62. Kreuzer M, Krauss M, Kreienbrock L, Jöckel KH, Wichmann HE. Environmental tobacco smoke and lung cancer: a case-control study in Germany. *Am J Epidemiol* 2000;151:241-250.
63. Vineis P, Airoidi L, Veglia P, Olgiati L, Pastorelli R, Autrup H, Dunning A, Garte S, Gormally E, Hainaut P, Malaveille C, Matullo G, Peluso M, Overvad K, Tjønneland A, Clavel-Chapelon F, Boeing H, Krogh V, Palli D, Panico S, Tumino R, Bueno-De-Mesquita B, Peeters P, Berglund G, Hallmans G, Saracci R, Riboli E. Environmental tobacco smoke and risk of respiratory cancer and chronic obstructive pulmonary disease in former smokers and never smokers in the EPIC prospective study. *BMJ* 2005;330:277.
64. Fontham ET, Correa P, Reynolds P, Wu-Williams A, Buffler PA, Greenberg RS, Chen VW, Alterman T, Boyd P, Austin DF. Environmental tobacco smoke and lung cancer in nonsmoking women. A multicenter study. *JAMA* 1994;271:1752-1759.
65. Lee CH, Ko YC, Goggins W, Huang JJ, Huang MS, Kao EL, Wang HZ. Lifetime environmental exposure to tobacco smoke and primary lung cancer of non-smoking Taiwanese women. *Int J Epidemiol* 2000;29:224-231.
66. Hill SE, Blakely T, Kawachi I, Woodward A. Mortality among lifelong nonsmokers exposed to secondhand smoke at home: cohort data and sensitivity analyses. *Am J Epidemiol* 2007;165:530-540.

67. Lodovici M, Bigagli E. Biomarkers of induced active and passive smoking damage. *Int J Environ Res Public Health* 2009;6:874-888.
68. Phillips DH. Smoking-related DNA and protein adducts in human tissues. *Carcinogenesis* 2002;23:1979-2004.
69. Zhou W, Heist RS, Liu G, Asomaning K, Miller DP, Neuberg DS, Wain JC, Lynch TJ, Christiani DC. Second Hand Smoke Exposure and Survival in Early-Stage Non Small-Cell Lung Cancer Patients. *Clin Cancer Res* 2006;7187-7193.
70. Wu AH. Exposure misclassification bias in studies of environmental tobacco smoke and lung cancer. *Environ Health Perspect* 1999;107:873-877.
71. Wells AJ, English PB, Posner SF, Wagenknecht LE, Perez-Stable EJ. Misclassification rates for current smokers misclassified as nonsmokers. *Am J Public Health* 1998;88:1503-1509.
72. Doll R, Peto R. The causes of cancer: quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States today. *J Natl Cancer Inst* 1981;66:1191-1308.
73. De Matteis S, Consonni D, Bertazzi PA. Exposure to occupational carcinogens and lung cancer risk. Evolution of epidemiological estimates of attributable fraction. *Acta Biomed* 2008;79:34-42.
74. CIRC, Académie Nationale de Médecine, Académie Nationale des Sciences, FNCLCC, 2007. www.iarc.fr. Last update 08/12/2009.
75. Asbestos in public and commercial buildings: a literature review and a synthesis of current knowledge. Cambridge MA: Health Effects Institute, Asbestos Research Committee, Literature Review Panel, 1991.
76. Doll R. Mortality from lung cancer in asbestos workers. *Br J Ind Med* 1955;12:81-86.

77. Berry G, Gibbs GW. An overview of the risk of lung cancer in relation to exposure to asbestos and of taconite miners. *Regul Toxicol Pharmacol* 2007.
78. Selikoff IJ, Hammond EC, Churg J. Asbestos exposure, smoking and neoplasia. *Journal of the American Medical Association* 1968;204:104-110.
79. Boffetta P. Epidemiology of environmental and occupational cancer. *Oncogene* 2004;23:6392-6403.
80. Liddell FD. The interaction of asbestos and smoking in lung cancer. *Ann Occup Hyg* 2001;45:341-356.
81. Hammond EC, Selikoff IJ, Seidman H. Asbestos exposure, cigarette smoking and death rates. *Ann NY Acad Sci* 1979;330:473-490.
82. Becklake MR, Bagatin E, Neder JA. Asbestos-related diseases of the lungs and pleura: uses, trends and management over the last century. *Int J Tuberc Lung Dis* 2007;11:356-369.
83. Saracci R. The interactions of tobacco smoking and other agents in cancer etiology. *Epidemiologic Reviews* 1987;9:175-193.
84. Churg A, Stevens B. Enhanced retention of asbestos fibers in the airways of human smokers. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:1409-1413.
85. Lee BW, Wain JC, Kelsey KT, Wiencke JK, Christiani DC. Association of cigarette smoking and asbestos exposure with location and histology of lung cancer. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:748-755.
86. Mollo F, Pira E, Piolatto G, Bellis D, Burlo P, Andreozzi A, Bontempi S, Negri E. Lung adenocarcinoma and indicators of asbestos exposure. *Int J Cancer* 1995;60:289-293.
87. Karjalainen A, Anttila S, Vanhala E, Vainio H. Asbestos exposure and the risk of lung cancer in a general urban population. *Scand J Work Environ Health* 1994;20:243-250.

88. Paris C, Benichou J, Bota S, Sagnier S, Metayer J, Eloy S, Auliac JB, Nouvet G, Thiberville L. Occupational and nonoccupational factors associated with high grade bronchial pre-invasive lesions. *Eur Respir J* 2003;21:332-341.
89. Lash TL, Crouch EAC, Green LC. A meta-analysis of the relation between cumulative exposure to asbestos and relative risk of lung cancer. *Occup Environ Med* 1997;54:254-263.
90. Hodgson JT, Darnton A. The quantitative risks of mesothelioma and lung cancer in relation to asbestos exposure. *Ann Occup Hyg* 2000;44:565-601.
91. Cugell D W, Kamp D W. Asbestos and the pleura: a review. *Chest* 2004;125:1103-1117.
92. Beigelman-Aubry C, Ferretti G, Mompoin D, Ameille J, Letourneux M, Laurent F. Computed tomographic atlas of benign asbestos related pathology. *Rev Mal Respir* 2007;24759-781.
93. Neuberger M, Kundi M. Individual asbestos exposure, smoking and mortality. *Br J Ind Med* 1990;47:615-620.
94. Straif K, Benbrahim-Tallaa L, Baan R, Grosse Y, Secretan B, El Ghissassi F, Bouvard V, Guha N, Freeman C, Galichet L, Coglianò V; WHO International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group. A review of human carcinogens--part C: metals, arsenic, dusts, and fibres. *Lancet Oncol* 2009;10:453-454.
95. Lubin JH, Boice JD Jr, Edling C, Hornung RW, Howe GR, Kunz E, Kusiak RA, Morrison HI, Radford EP, Samet JM, Tirmarche M, Woodward A, Yao SX, Pierce DA. Lung cancer in radon-exposed miners and estimation of risk from indoor exposure. *J Natl Cancer Inst* 1995;87:817-827.
96. Health effects of exposure to radon (BEIR VI). Washington, DC: National Academy Press, National Research Council, Committee on Health Risks of Exposure to Radon, Board on Radiation Effects Research, Commission on Life Sciences, 1999.

97. Bourdes V, Boffetta P, Pisani P. Environmental exposure to asbestos and risk of pleural mesothelioma: review and metaanalysis. *Eur J Epidemiol* 2000;16:411-417.
98. Darby S, Hill D, Auvinen A, Barros-Dios JM, Baysson H, Bochicchio F, Deo H, Falk R, Forastiere F, Hakama M, Heid I, Kreienbrock L, Kreuzer M, Lagarde F, Mäkeläinen I, Muirhead C, Oberaigner W, Pershagen G, Ruano-Ravina A, Ruosteenoja E, Rosario AS, Tirmarche M, Tomásek L, Whitley E, Wichmann HE, Doll R. Radon in homes and risk of lung cancer: collaborative analysis of individual data from 13 European case-control studies. *BMJ* 2005;330:223.
99. Catelinois O, Rogel A, Laurier D, Billon S, Hemon D, Verger P, Tirmarche M. Lung cancer attributable to indoor radon exposure in france: impact of the risk models and uncertainty analysis. *Environ Health Perspect* 2006;114:1361-1366.
100. Boffetta P. Human cancer from environmental pollutants: the epidemiological evidence. *Mutat Res* 2006;608:157-162.
101. Delgado J, Martinez LM, Sánchez TT, Ramirez A, Iturria C, González-Avila G. Lung cancer pathogenesis associated with wood smoke exposure. *Chest* 2005;128:124-131.
102. Peto R, Doll R, Buckley JD, Sporn MB. Can dietary beta-carotene materially reduce human cancer rates? *Nature* 1981;290:201-208.
103. Galeone C, Negri E, Pelucchi C, La Vecchia C, Bosetti C, Hu J. Dietary intake of fruit and vegetable and lung cancer risk: a case-control study in Harbin, northeast China. *Ann Oncol* 2007;18:388-392.
104. Arts IC. A review of the epidemiological evidence on tea, flavonoids, and lung cancer. *J Nutr* 2008;138:1561S-1566S.
105. Comstock GW, Alberg AJ, Huang HY, Wu K, Burke AE, Hoffman SC, Norkus EP, Gross M, Cutler RG, Morris JS, Spate VL, Helzlsouer KJ. The risk of developing lung cancer

associated with antioxidants in the blood: ascorbic acid, carotenoids, alpha-tocopherol, selenium, and total peroxy radical absorbing capacity. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1997;6:907-916.

106. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. Food, Nutrition, Physical activity, and Prevention of Cancer: a Global Perspective. Washington DC:AICR,2007. Last update on 08/19/2009.

107. Mao Y, Pan S, Wen SW, Johnson KC; Canadian Cancer Registries Epidemiology Research Group. Physical activity and the risk of lung cancer in Canada. *Am J Epidemiol* 2003;158:564-575.

108. Leitzmann MF, Koebnick C, Abnet CC, Freedman ND, Park Y, Hollenbeck A, Ballard-Barbash R, Schatzkin A. Prospective study of physical activity and lung cancer by histologic type in current, former, and never smokers. *Am J Epidemiol* 2009;169:542-553.

109. Sinner P, Folsom AR, Harnack L, Eberly LE, Schmitz KH. The association of physical activity with lung cancer incidence in a cohort of older women: the Iowa Women's Health Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15:2359-2363.

110. Tockman MS. Other host factors and lung cancer susceptibility. In: Samet JM, ed. *Epidemiology of lung cancer*. New York, NY: Marcel Dekker, 1994:397-412.

111. Schwartz AG, Cote ML, Wenzlaff AS, Van Dyke A, Chen W, Ruckdeschel JC, Gadgeel S, Soubani AO. Chronic obstructive lung diseases and risk of non-small cell lung cancer in women. *J Thorac Oncol* 2009; 4:291-299.

112. Daniels CE, Jett JR. Does interstitial lung disease predispose to lung cancer? *Curr Opin Pulm Med* 2005;11:431-437.

113. Alavanja MC, Brownson RC, Boice JD Jr, Hock E. Preexisting lung disease and lung cancer among nonsmoking women. *Am J Epidemiol* 1992;136:623-632.

114. Park SK, Cho LY, Yang JJ, Park B, Chang SH, Lee KS, Kim H, Yoo KY, Lee CT; The Scientific Committee, Korean Academy of Tuberculosis and Respiratory Diseases. Lung cancer risk and cigarette smoking, lung tuberculosis according to histologic type and gender in a population based case-control study. *Lung Cancer* 2009. In press.
115. Fong KM, Sekido Y, Gazdar AF, Minna JD. Lung cancer. 9: Molecular biology of lung cancer: clinical implications. *Thorax* 2003;58:892-900.
116. Bailey-Wilson JE, Amos CI, Pinney SM, Petersen GM, de Andrade M, Wiest JS, Fain P, Schwartz AG, You M, Franklin W, Klein C, Gazdar A, Rothschild H, Mandal D, Coons T, Slusser J, Lee J, Gaba C, Kupert E, Perez A, Zhou X, Zeng D, Liu Q, Zhang Q, Seminara D, Minna J, Anderson MW. A major lung cancer susceptibility locus maps to chromosome 6q23–25. *Am J Hum Genet* 2004;75:460-474.
117. Gorlova OY, Weng SF, Zhang Y, Amos CI, Spitz MR. Aggregation of cancer among relatives of never-smoking lung cancer patients. *Int J Cancer* 2007;121:111-118.
118. Nitadori J, Inoue M, Iwasaki M, Otani T, Sasazuki S, Nagai K, Tsugane S. Association between lung cancer incidence and family history of lung cancer: data from a large-scale population-based cohort study, the JPHC study. *Chest* 2006;130:968-975.
119. Wu PF, Lee CH, Wang MJ, Goggins WB, Chiang TA, Huang MS, Ko YC. Cancer aggregation and complex segregation analysis of families with female non-smoking lung cancer probands in Taiwan. *Eur J Cancer* 2004;40:260-266.
120. Rachtan J, Sokołowski A, Niepsuj S, Zemła B, Zwierko M. Familial lung cancer risk among women in Poland. *Lung Cancer* 2008;65:138-143.
121. Gao Y, Goldstein AM, Consonni D, Pesatori AC, Wacholder S, Tucker MA, Caporaso NE, Goldin L, Landi MT. Family history of cancer and nonmalignant lung diseases as risk factors for lung cancer. *Int J Cancer* 2009;125:146-152.

122. Chari R, Lonergan KM, Ng RT, MacAulay C, Lam WL, Lam S. Effect of active smoking on the human bronchial epithelium transcriptome. *BMC Genomics* 2007;8:297.
123. Brambilla E, Gazdar A. Pathogenesis of lung cancer signalling pathways: roadmap for therapies. *Eur Respir J* 2009;33:1485-1497.
124. Hecht SS. Tobacco smoke carcinogens and lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:1194-1210.
125. Donington JS, Le QT, Wakelee HA. Lung cancer in women: exploring sex differences in susceptibility, biology, and therapeutic response. *Clin Lung Cancer* 2006;8:22-29.
126. Zalcman G, Richard N, Madelaine J, Bergot E. The place of targeted therapies in the management of non-small cell bronchial carcinoma. Biological mechanisms of bronchial carcinogenesis: towards a better understanding and the development of new therapies. *Rev Mal Respir* 2006;23:16S123-16S130.
127. Bergot E, Levallet G, Zalcman G. Stage IV NSCLC. Biological treatments of lung cancer in 2008... and in the near future. *Rev Mal Respir* 2008;25:3S119-126.
128. Pham D, Kris MG, Riely GJ, Sarkaria IS, McDonough T, Chuai S, Venkatraman ES, Miller VA, Ladanyi M, Pao W, Wilson RK, Singh B, Rusch VW. Use of cigarette-smoking history to estimate the likelihood of mutations in epidermal growth factor receptor gene exons 19 and 21 in lung adenocarcinomas. *J Clin Oncol* 2006;24:1700-1704.
129. Mitsudomi T, Kosaka T, Endoh H, Horio Y, Hida T, Mori S, Hataoka S, Shinoda M, Takahashi T, Yatabe Y. Mutations of the epidermal growth factor receptor gene predict prolonged survival after gefitinib treatment in patients with non-small-cell lung cancer with postoperative recurrence. *J Clin Oncol* 2005;23:2513-2520.
130. Gealy R, Zhang L, Siegfried JM, Luketich JD, Keohavong P. Comparison of mutations in the p53 and K-ras genes in lung carcinomas from smoking and nonsmoking women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999;8:297-302.

131. Husgafvel-Pursiainen K, Hackman P, Ridanpää M, Anttila S, Karjalainen A, Partanen T, Taikina-Aho O, Heikkilä L, Vainio H. K-ras mutations in human adenocarcinoma of the lung: association with smoking and occupational exposure to asbestos. *Int J Cancer* 1993;53:250-256.
132. Solomon B, Pearson RB. Class IA phosphatidylinositol 3-kinase signaling in non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2009;4:787-791.
133. Kure EH, Ryberg D, Hewer A, Phillips DH, Skaug V, Baera R, Haugen A. p53 mutations in lung tumours: relationship to gender and lung DNA adduct levels. *Carcinogenesis* 1996;17:2201-2205.
134. Andujar P, Wang J, Descatha A, Galateau-Sallé F, Abd-Alsamad I, Billon-Galland MA, Blons H, Clin B, Danel C, Housset B, Laurent-Puig P, Le Pimpec-Barthes F, Letourneux M, Monnet I, Régnard JF, Renier A, Zucman-Rossi J, Paireon JC, Jaurand MC. p16(INK4A) inactivation mechanisms in non-small-cell lung cancer patients occupationally exposed to asbestos. *Lung Cancer* 2009. In press.
135. Schwartz AG, Prysak GM, Bock CH, Cote ML. The molecular epidemiology of lung cancer. *Carcinogenesis* 2007;28:507-518.
136. Mascaux C. Etiology, epidemiology, biology. Lung carcinogenesis. *Rev Mal Respir* 2008;25:3S32-39.
137. Custodio AB, González-Larriba JL, Bobokova J, Calles A, Alvarez R, Cuadrado E, Manzano A, Díaz-Rubio E. Prognostic and predictive markers of benefit from adjuvant chemotherapy in early-stage non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2009;4:891-910.
138. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell* 2000;100:57-70.
139. Merrick D, Winterhalder R, Kittelson J, Franklin W, Kotantoulas G, Ingeberg S, Miller Y, Hirsch F. PD-057 Increased expression of C-erb-B1 (EGF-R) but not C-erb-B2 (HER2) is associated with dysplastic change in bronchial airways: Correlation with increased 1,067, MCM2 and P53 expression. *Lung Cancer* 2005;49:S83.

140. Sun S, Schiller JH, Gazdar AF. Lung cancer in never smokers: a different disease. *Nat Rev Cancer* 2007;7:778-790.
141. Pathologie cervico-thoracique. Le fascicule extrait du Mémento de Pathologie. Collection dirigée par Adem C et Petit T. Edition Vernazobres-Greco, 2006, 109 pages.
142. Brambilla E, Travis WD, Colby TV, Corrin B, Shimosato Y. The new World Health Organization classification of lung tumours. *Eur Respir J* 2001;18:1059-1068.
143. Wingo PA, Ries LA, Giovino GA, Miller DS, Rosenberg HM, Shopland DR, Thun MJ, Edwards BK. Annual report to the nation on the status of cancer, 1973–1996, with a special section on lung cancer and tobacco smoking. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91:675-690.
144. Travis WD, Travis LB, Devesa SS. Lung cancer. *Cancer* 1995;75:191-202.
145. Wynder EL, Muscat JE. The changing epidemiology of smoking and lung cancer histology. *Environ Health Perspect* 1995;103:143-148.
146. Govindan R, Page N, Morgensztern D, Read W, Tierney R, Vlahiotis A, Spitznagel EL, Piccirillo J. Changing epidemiology of small-cell lung cancer in the United States over the last 30 years: analysis of the surveillance, epidemiologic, and end results database. *J Clin Oncol* 2006;24:4539-4544.
147. Thun MJ, Lally CA, Flannery JT, Calle EE, Flanders WD, Heath CW Jr. Cigarette smoking and changes in the histopathology of lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:1580-1586.
148. Spiro SG, Gould MK, Colice GL; American College of Chest Physicians. Initial evaluation of the patient with lung cancer: symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007;132:149S-160S.
149. Scagliotti G. Symptoms, signs and staging of lung cancer. *Eur Respir Mon* 2001;17:86-119.

150. Buccheri G, Ferrigno D. Lung cancer: clinical presentation and specialist referral time. *Eur Respir J* 2004;24:898-904.
151. Hamilton W, Peters TJ, Round A, Sharp D. What are the clinical features of lung cancer before the diagnosis is made? A population based case-control study. *Thorax* 2005;60:1059-1065.
152. Patel AM, Peters SG. Clinical manifestations of lung cancer. *Mayo Clin Proc* 1993;68:273-277.
153. Okkes IM, Oskam SK, Lamberts H. The probability of specific diagnoses for patients presenting with common symptoms to Dutch Family physicians. *J Fam Pract* 2002;51:31-36.
154. Carbone PP, Frost JK, Feinstein AR. Lung cancer: perspectives and prospects. *Ann Intern Med* 1970;73:1003-1024.
155. Spiro SG. Bronchial tumours. In: Brewis RAL, Corrin B, Geddes DM, eds. *Respiratory medicine*. London, UK: WB Saunders, 1995.
156. Patel AM, Davila DG, Peters SG. Paraneoplastic syndromes associated with lung cancer. *Mayo Clin Proc* 1993;68:278-287.
157. Koyi H, Hillerdal G, Branden E. Patient's and doctors' delays in the diagnosis of chest tumors. *Lung Cancer* 2002;35:53-57.
158. Quinn D, Gianlupi A, Broste S. The changing radiographic presentation of bronchogenic carcinoma with reference to cell types. *Chest* 1996;110:1474.
159. Rivera MP, Mehta AC; American College of Chest Physicians. Initial diagnosis of lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007;132:131S-148S.

160. Buccheri G, Barberis P, Delfino MS. Diagnostic, morphologic, and histopathologic correlates in bronchogenic carcinoma: a review of 1045 bronchoscopic examinations. *Chest* 1991;99:809-814.
161. Dasgupta A, Jain P, Minai OA, Sandur S, Meli Y, Arroliga AC, Mehta AC. Utility of transbronchial needle aspiration in the diagnosis of endobronchial lesions. *Chest* 1999;115:1237-1241.
162. Schreiber G, McCrory D. Performance characteristics of different modalities for diagnosis of suspected lung cancer. *Chest* 2003;123:115S-128S.
163. Gould MK, Maclean CC, Kuschner WG, Rydzak CE, Owens DK. Accuracy of positron emission tomography for diagnosis of pulmonary nodules and mass lesions: a meta-analysis. *JAMA* 2001;285:914-924.
164. Vilman P, Krasnik M, Larsen SS, Jacobsen GK, Clementsen P. Transesophageal endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration (EUS-FNA) and endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration (EBUS-TBNA) biopsy: a combined approach in the evaluation of mediastinal lesions. *Endoscopy* 2005;37:833-839.
165. Goldstraw P. Mediastinal exploration by mediastinoscopy and mediastinotomy. *Br J Dis Chest* 1988;82:111-120.
166. Mountain CF. Revisions in the international system for staging lung cancer. *Chest* 1997;111:1710-1717.
167. Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, Giroux DJ, Groome PA, Rami-Porta R, Postmus PE, Rusch V, Sobin L; International Association for the Study of Lung Cancer International Staging Committee; Participating Institutions. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification of malignant tumours. *J Thorac Oncol* 2007;2:706-714.

168. Watine J, Rouzaud P, Charet JC. Bibliographic analysis of the use of laboratory blood parameters for the prognosis of primary lung cancer. *Ann Biol Clin (Paris)* 1999;57:57-68.
169. Paesmans M, Sculier JP, Libert P, Bureau G, Dabouis G, Thiriaux J, Michel J, Van Cutsem O, Sergysels R, Mommen P, Klastersky J. Prognostic factors for survival in advanced non-small-cell lung cancer: univariate and multivariate analyses including recursive partitioning and amalgamation algorithms in 1,052 patients. The European Lung Cancer Working Party. *J Clin Oncol* 1995;13:1221-1230.
170. Albain KS, Crowley JJ, LeBlanc M, Livingston RB. Survival determinants in extensive-stage non-small-cell lung cancer: the Southwest Oncology Group experience. *J Clin Oncol* 1991;9:1618-1626.
171. Vokes EE, Herndon JE 2nd, Kelley MJ, Cicchetti MG, Ramnath N, Neill H, Atkins JN, Watson DM, Akerley W, Green MR; Cancer and Leukemia Group B. Induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy compared with chemoradiotherapy alone for regionally advanced unresectable stage III Non-small-cell lung cancer: Cancer and Leukemia Group B. *J Clin Oncol* 2007;25:1698-1704.
172. Textbook of lung Cancer, Second Edition, by H. Heine. Eds Informa, 2008, 480 pages.
173. Depierre A, Lagrange JL, Theobald S, Astoul P, Baldeyrou P, Bardet E, Bazelly B, Bréchet JM, Breton JL, Douillard JY, Grivaux M, Jacoulet P, Khalil A, Lemarié E, Martinet Y, Massard G, Milleron B, Molina T, Moro-Sibilot D, Paesmans M, Pujol JL, Quoix E, Ranfaing E, Rivière A, Sancho-Garnier H, Souquet JP, Spaeth D, Stoeber-Delbarre A, Thiberville L, Touboul E, Vaylet F, Vergnon JM, Westeel V. [Standards, Options and Recommendations for the management of non-small cell lung carcinoma patients] *Bull Cancer* 2003;90:151-166.
174. French National Federation of Cancer Centers (FNCLCC). [Standards, Options and Recommendations (SOR) for the perioperative treatment of patients with resectable non-small cell lung cancer.] *Rev Mal Respir* 2007;24:1049-1064.

175. Albain KS, Crowley JJ, Turrisi AT 3rd, Gandara DR, Farrar WB, Clark JI, Beasley KR, Livingston RB. Concurrent cisplatin, etoposide, and chest radiotherapy in pathologic stage IIIB non-small-cell lung cancer: a Southwest Oncology Group phase II study, SWOG 9019. *J Clin Oncol* 2002;20:3454-3460.

176. Govindan R, Bogart J, Vokes EE. Locally advanced non-small cell lung cancer: the past, present, and future. *J Thorac Oncol* 2008;3:917-928.

177. Ramalingam S, Belani C. Systemic chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer: recent advances and future directions. *Oncologist*. 2008;13:5-13.

178. Wakelee H, Belani CP. Optimizing first-line treatment options for patients with advanced NSCLC. *Oncologist* 2005;10:1-10.

179. Stinchcombe TE, Socinski MA. Considerations for second-line therapy of non-small cell lung cancer. *Oncologist* 2008;13:28-36.

180. Cabebe E, Wakelee H. Role of anti-angiogenesis agents in treating NSCLC: focus on bevacizumab and VEGFR tyrosine kinase inhibitors. *Curr Treat Options Oncol* 2007;8:15-27.

181. Gridelli C, Aapro M, Ardizzoni A, Balducci L, De Marinis F, Kelly K, Le Chevalier T, Manegold C, Perrone F, Rosell R, Shepherd F, De Petris L, Di Maio M, Langer C. Treatment of advanced non-small-cell lung cancer in the elderly: results of an international expert panel. *J Clin Oncol* 2005;23:3125-3137.

182. Arriagada R, Bergman B, Dunant A, Le Chevalier T, Pignon JP, Vansteenkiste J, International Adjuvant Lung Cancer Trial Collaborative Group. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2004;350:351-360.

183. Winton T, Livingston R, Johnson D, Rigas J, Johnston M, Butts C, Cormier Y, Goss G, Inculet R, Vallieres E, Fry W, Bethune D, Ayoub J, Ding K, Seymour L, Graham B, Tsao MS,

Gandara D, Kesler K, Demmy T, Shepherd F; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group ; National Cancer Institute of the United States Intergroup JBR.10 Trial Investigators. Vinorelbine plus cisplatin vs. observation in resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005;352:2589-2597.

184. Douillard JY, Rosell R, De Lena M, Carpagnano F, Ramlau R, González-Larriba JL, Grodzki T, Pereira JR, Le Groumellec A, Lorusso V, Clary C, Torres AJ, Dahabreh J, Souquet PJ, Astudillo J, Fournel P, Artal-Cortes A, Jassem J, Koubkova L, His P, Riggi M, Hurteloup P. Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (Adjuvant Vinorelbine International Trialist Association [ANITA]): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2006;7:719-797.

185. Besse B, Le Chevalier T. Adjuvant chemotherapy for non-small-cell lung cancer: a fading effect? *J Clin Oncol* 2008;26:5014-5017.

186. Wakelee HA, Schiller JH, Gandara DR. Current status of adjuvant chemotherapy for stage IB non-small-cell lung cancer: implications for the New Intergroup Trial. *Clin Lung Cancer* 2006;8:18-21.

187. Strauss GM, Herndon JE 2nd, Maddaus MA, Johnstone DW, Johnson EA, Harpole DH, Gillenwater HH, Watson DM, Sugarbaker DJ, Schilsky RL, Vokes EE, Green MR. Adjuvant paclitaxel plus carboplatin compared with observation in stage IB non-small-cell lung cancer: CALGB 9633 with the Cancer and Leukemia Group B, Radiation Therapy Oncology Group, and North Central Cancer Treatment Group Study Groups. *J Clin Oncol* 2008;26:5043-5051.

188. Depierre A, Milleron B, Moro-Sibilot D, Chevret S, Quoix E, Lebeau B, Braun D, Breton JL, Lemarié E, Gouva S, Paillot N, Bréchet JM, Janicot H, Lebas FX, Terrioux P, Clavier J, Foucher P, Monchâtre M, Coëtmeur D, Level MC, Leclerc P, Blanchon F, Rodier JM, Thiberville L, Villeneuve A, Westeel V, Chastang C; French Thoracic Cooperative Group. Preoperative chemotherapy followed by surgery compared with primary surgery in resectable stage I (except T1N0), II, and IIIa non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:247-253.

189. Arriagada R, Le Chevalier T, Borie F, Rivière A, Chomy P, Monnet I, Tardivon A, Viader F, Tarayre M, Benhamou S. Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. *J Natl Cancer Inst* 1995;87:183-190.
190. Buter J, Giaccone G. Medical treatment of non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2005;16:ii229-232.
191. Wakelee HA, Wang W, Schiller JH, Langer CJ, Sandler AB, Belani CP, Johnson DH; for the Eastern Cooperative Oncology Group. Survival differences by sex for patients with advanced non-small cell lung cancer on Eastern Cooperative Oncology Group trial 1594. *J Thorac Oncol* 2006;1:441-446.
192. Singh S, Parulekar W, Murray N, Feld R, Evans WK, Tu D, Shepherd FA. Influence of sex on toxicity and treatment outcome in small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:6439-6440.
193. Liaw CC, Wang CH, Chang HK, Liao CT, Yeh KY, Huang JS, Lin YC. Gender discrepancy observed between chemotherapy-induced emesis and hiccups. *Support Care Cancer* 2001;9:435-441.
194. Devesa SS, Bray F, Vizcaino AP, Parkin DM. International lung cancer trends by histologic type: male:female differences diminishing and adenocarcinoma rates rising. *Int J Cancer* 2005;117:294-299.
195. Travis WD, Brambilla E, Muller-Hermelink HK, Harris CC. World Health Organization classification of tumours, pathology and genetics: tumours of the lung, pleura, thymus and heart. Lyon: IARC, 2004.
196. Agudo A, Ahrens W, Benhamou E, Benhamou S, Boffetta P, Darby SC, Forastiere F, Fortes C, Gaborieau V, González CA, Jöckel KH, Kreuzer M, Merletti F, Pohlmann H, Richiardi L, Whitley E, Wichmann HE, Zambon P, Simonato L. Lung cancer and cigarette smoking in women: a multicenter case-control study in Europe. *Int J Cancer* 2000;88:820-827.

197. Taeger D, Fritsch A, Wiethage T, Johnen G, Eisenmenger A, Wesch H, Ko Y, Stier S, Michael Muller K, Bruning T, Pesch B. Role of exposure to radon and silicosis on the cell type of lung carcinoma in German uranium miners. *Cancer* 2006;106:881-889.
198. Clément-Duchêne C, Vignaud JM, Stoufflet A, Bertrand O, Gislard A, Thiberville L, Grosdidier G, Martinet Y, Benichou J, Hainaut P, Paris C. Characteristics of never smoker lung cancer including environmental and occupational risk factors. *Lung Cancer* 2009. In press.
199. Paris C, Clement-Duchene C, Vignaud JM, Gislard A, Stoufflet A, Bertrand O, Thiberville L, Grosdidier G, Martinet Y, Benichou J, Hainaut P. Relationships between lung adenocarcinoma and gender, age, smoking and occupational risk factors : A case-case study. *Lung Cancer* 2009. In press.
200. Huber RM. Is lung cancer in never-smokers a different disease?--Back to the figures. *J Thorac Oncol* 2007;2:787-788.
201. Bryant A, Cerfolio RJ. Differences in epidemiology, histology, and survival between cigarette smokers and never-smokers who develop non-small cell lung cancer. *Chest* 2007;132:185-192.
202. Toh CK. The changing epidemiology of lung cancer. *Methods Mol Biol* 2009;472:397-411.
203. Toh CK, Lim WT. Lung cancer in never-smokers. *J Clin Pathol* 2007;60:337-340.
204. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005;55:74-108.
205. Scagliotti GV, Longo M, Novello S. Nonsmall cell lung cancer in never smokers. *Curr Opin Oncol* 2009;21:99-104.
206. Mazieres J, Rouquette I, Brouchet L. Cancer bronchique de la femme. *Rev Mal Respir* 2007;24:983-990.

207. Wakelee HA, Chang ET, Gomez SL, Keegan TH, Feskanich D, Clarke CA, Holmberg L, Yong LC, Kolonel LN, Gould MK, West DW. Lung cancer incidence in never smokers. *J Clin Oncol* 2007;25:472-478.
208. Boffetta P, Jarvholm B, Brennan P, Nyren O. Incidence of lung cancer in a large cohort of non-smoking men from Sweden. *Int J Cancer* 2001;94:591-593.
209. Yano T, Miura N, Takenaka T, Haro A, Okazaki H, Ohba T, Kouso H, Kometani T, Shoji F, Maehara Y. Never-smoking nonsmall cell lung cancer as a separate entity: clinicopathologic features and survival. *Cancer* 2008;113:1012-1018.
210. Thun MJ, Hannan LM, Adams-Campbell LL, Boffetta P, Buring JE, Feskanich D, Flanders WD, Jee SH, Katanoda K, Kolonel LN, Lee IM, Marugame T, Palmer JR, Riboli E, Sobue T, Avila-Tang E, Wilkens LR, Samet JM. Lung Cancer Occurrence in Never-Smokers: An Analysis of 13 Cohorts and 22 Cancer Registry Studies. *PLoS Med* 2008;5:1357-1371.
211. Thun MJ, Henley SJ, Burns D, Jemal A, Shanks TG, Calle EE. Lung cancer death rates in lifelong nonsmokers. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:691-699.
212. Zell JA, Ou SH, Ziogas A, Anton-Culver H. Epidemiology of bronchioloalveolar carcinoma: improvement in survival after release of the 1999 WHO classification of lung tumors. *J Clin Oncol* 2005;23:8396-8405.
213. Subramanian J, Govindan R. Lung cancer in never smokers: a review. *J Clin Oncol* 2007;25:469-471.
214. Blot W, McLaughlin JK. Are women more susceptible to lung cancer? *J Natl Cancer Inst* 2004;96:812-813.
215. Bain C, Feskanich D, Speizer FE, Thun M, Hertzmark E, Rosner BA, Colditz GA. Lung cancer rates in men and women with comparable histories of smoking. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:826-834.

216. Cerfolio RJ, Bryant AS, Scott E, Sharma M, Robert F, Spencer SA, Garver RI. Women with pathologic stage I, II, and III non-small cell lung cancer have better survival than men. *Chest* 2006;130:1796-1802.
217. Quoix E. Les nouveautés épidémiologiques du cancer bronchique : les non-fumeurs, les femmes, les fumeurs de cannabis. *Rev Mal Respir* 2007;24:6S10-6S15.
218. Badar F, Meerza F, Khokhar RA, Ali FA, Irfan N, Kamran S, Shahid N, Mahmood S. Characteristics of lung cancer patients--the Shaukat Khanum Memorial experience. *Asian Pac J Cancer Prev* 2006;7:245-248.
219. Ferguson MK, Wang J, Hoffman PC, Haraf DJ, Olak J, Masters GA, Vokes EE. Sex-associated differences in survival of patients undergoing resection for lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2000;69:245-249.
220. de Perrot M, Licker M, Bouchardy C, Usel M, Robert J, Spiliopoulos A. Sex differences in presentation, management, and prognosis of patients with non-small cell lung carcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000;119:21-26.
221. Lam B, Lam WK, Lam CL, Ooi GC, Ho JC, Wong MP, Tsang KW. Adenocarcinoma of the lung in Chinese patients: a revisit and some perspectives from the literature. *Postgrad Med J* 2001;77:708-712.
222. Radzikowska E, Glaz P, Roszkowski K. Lung cancer in women: age, smoking, histology, performance status, stage initial treatment and survival: population based study of 20,561 cases. *Ann Oncol* 2002;13:1087-1093.
223. Visbal AL, Williams BA, Nichols FC 3rd, Marks RS, Jett JR, Aubry MC, Edell ES, Wampfler JA, Molina JR, Yang P. Gender differences in non-small-cell lung cancer survival: an analysis of 4,618 patients diagnosed between 1997 and 2002. *Ann Thorac Surg* 2004;78:209-215.
224. Caldarella A, Crocetti E, Comin CE, Janni A, Pegna AL, Paci E. Gender differences in non-small cell lung cancer: a population-based study. *Eur J Surg Oncol* 2007;33:763-768.

225. Charloux A, Quoix E, Wolkove N, Small D, Pauli G, Kreisman H. The increasing incidence of lung adenocarcinoma: Reality or artefact? A review of the epidemiology of lung adenocarcinoma. *Int J Epidemiol* 1997;26:14-23.
226. Travis WD, Lubin J, Ries L, Devesa S. United States lung carcinoma incidence trends: declining for most histologic types among males, increasing among females. *Cancer* 1996;77:2464-2470.
227. Brownson RC, Loy TS, Ingram E, Myers JL, Alavanja MC, Sharp DJ, Chang JC. Lung cancer in nonsmoking women. Histology and survival patterns. *Cancer* 1995;75:29-33.
228. Khuder SA, Mutgi AB. Effect of smoking cessation on major histologic types of lung cancer. *Chest* 2001;120:1577-1583.
229. Toh CK, Gao F, Lim WT, Leong SS, Fong KW, Yap SP, Hsu AA, Eng P, Koong HN, Thirugnanam A, Tan EH. Never-smokers with lung cancer: epidemiologic evidence of a distinct disease entity. *J Clin Oncol* 2006;24:2245-2251.
230. Barbone F, Bovenzi M, Cavallieri F, Stanta G. Cigarette smoking and histologic type of lung cancer in men. *Chest* 1997;112:1474-1479.
231. Foeglé J, Hedelin G, Lebitasy MP, Purohit A, Velten M, Quoix E. Specific features of non-small cell lung cancer in women: a retrospective study of 1738 cases diagnosed in Bas-Rhin between 1982 and 1997. *J Thorac Oncol* 2007;2:466-474.
232. Hsu LH, Chu NM, Liu CC, Tsai SY, You DL, Ko JS, Lu MC, Feng AC. Sex-associated differences in non-small cell lung cancer in the new era: Is gender an independent prognostic factor? *Lung Cancer* 2009;66:262-267.
233. Novello S, Baldini E. Women and lung cancer. *Ann Oncol* 2006;17:1179-1182.

234. Prescott E, Bjerg AM, Andersen PK, Lange P, Vestbo J. Gender difference in smoking effects on lung function and risk of hospitalization for COPD: results from a Danish longitudinal population study. *Eur respir J* 1998;11:792-793.
235. Thomas L, Doyle A, Edelman MJ. Lung cancer in women. Emerging differences in epidemiology, biology, and therapy. *Chest* 2005;128:370-381.
236. International Early Lung Cancer Action Program Investigators, Henschke CI, Yip R, Miettinen OS. Women's susceptibility to tobacco carcinogens and survival after diagnosis of lung cancer. *JAMA* 2006;296:180-184.
237. Ebbert JO, Willimas BA, Sun Z, Aubry MC, Wampfler JA, Garces YI, Meyer RL, Yang P. Duration of smoking abstinence as a predictor for non-small-cell lung cancer survival in women. *Lung Cancer* 2005;47:165-172.
238. Zang EA, Wynder EL. Differences in lung cancer risk between men and women: examination of the evidence. *J Nat Cancer Inst* 1996;88:183-192.
239. Risch HA, Howe GR, Jain M, Burch DJ, Holowaty EJ, Miller AB. Are female smokers at higher risk for lung cancer than male smokers? A casecontrol analysis by histologic type. *Am J Epidemiol* 1993;138:281-293.
240. Osann KE, Anton-Culver H, Kurosaki T, Taylor T. Sex differences in lung-cancer risk associated with cigarette smoking. *Int J Cancer* 1993;54:44-48.
241. Ebbert JO, Yang P, Vachon CM, Vierkant RA, Cerhan JR, Folsom AR, Sellers TA. Lung cancer risk reduction after smoking cessation: observations from a prospective cohort of women. *J Clin Oncol* 2003;21:921-926.
242. Muscat JE, Wynder EL. Lung cancer pathology in smokers, ex-smokers and never smokers. *Cancer Lett* 1995;88:1-5.

243. Kreuzer M, Boffetta P, Whitley E, Ahrens W, Gaborieau V, Heinrich J, Jockel KH, Kreienbrock L, Mallone S, Merletti F, Roesch F, Zambon P, Simonato L. Gender differences in lung cancer risk by smoking: a multicentre case-control study in Germany and Italy. *Br J Cancer* 2000;82:227-233.
244. Henschke CI, Miettinen O. Women's susceptibility to tobacco carcinogens. *Lung Cancer* 2004;43:1-5.
245. Ryberg D, Hewer A, Phillips DH, Haugen A. Different susceptibility to smoking-induced DNA damage among male and female lung cancer patients. *Cancer Res* 1994;54:5801-5803.
246. Pauk N, Kubik A, Zatloukal P, Krepela E. Lung cancer in women. *Lung Cancer* 2005;48:1-9.
247. Vineis P, Hoek G, Krzyzanowski M, Vigna-Taglianti F, Veglia F, Airoidi L, Overvad K, Raaschou-Nielsen O, Clavel-Chapelon F, Linseisen J, Boeing H, Trichopoulou A, Palli D, Krogh V, Tumino R, Panico S, Bueno-De-Mesquita HB, Peeters PH, Lund E E, Agudo A, Martinez C, Dorronsoro M, Barricarte A, Cirera L, Quiros JR, Berglund G, Manjer J, Forsberg B, Day NE, Key TJ, Kaaks R, Saracci R, Riboli E. Lung cancers attributable to environmental tobacco smoke and air pollution in non-smokers in different European countries: a prospective study. *Environ Health* 2007;6:1-7.
248. Jockel KH, Pohlabein H, Ahrens W, Krauss M. Environmental tobacco smoke and lung cancer. *Epidemiology* 1998;9:672-675.
249. Nyberg F, Agrenius V, Svartengren K, Svensson C, Pershagen G. Environmental tobacco smoke and lung cancer in nonsmokers: does time since exposure play a role? *Epidemiology* 1998;9:301-308.
250. LeVois ME, Layard MW. "Inconsistency between workplace and spousal studies of environmental tobacco smoke and lung cancer". *Regul Toxicol Pharmacol* 1997;25:194-195.

251. Zhong L, Goldberg MS, Gao YT, Jin F. A case-control study of lung cancer and environmental tobacco smoke among nonsmoking women living in Shanghai, China. *Cancer Causes Control* 1999;10:607-616.
252. Kubik AK, Zatloukal P, Tomasek L, Pauk N, Petruzelka L. Lung cancer risk among Czech women: a case-control study. *Prev Med* 2002;34:436-444.
253. de Andrade M, Ebbert JO, Wampfler JA, Miller DL, Marks RS, Croghan GA, Jatoi A, Finke EE, Sellers TA, Yang P. Environmental tobacco smoke exposure in women with lung cancer. *Lung Cancer* 2004;43:127-134.
254. Stockwell HG, Goldman AL, Lyman GH, Noss CI, Armstrong AW, Pinkham PA, Candelora EC, Brusa MR. Environmental tobacco smoke and lung cancer risk in non-smoking women. *J Natl Cancer Inst* 1992;84:1417-1422.
255. Hu J, Mao Y, Dryer D, White K; Canadian Cancer Registries Epidemiology Research Group. Risk factors for lung cancer among Canadian women who have never smoked. *Cancer Detect Prev* 2002;26:129-138.
256. Yang P, Cerhan JR, Vierkant RA, Olson JE, Vachon CM, Limburg PJ, Parker AS, Anderson KE, Sellers TA. Adenocarcinoma of the lung is strongly associated with cigarette smoking: further evidence from a prospective study of women. *Am J Epidemiol* 2002;156:1114-1122.
257. Lee CH, Ko YC, Cheng SH, Lin YC, Lin HJ, Huang MS, Huang JJ, Kao EL, Wang HZ. The heterogeneity in risk factors of lung cancer and the difference of histologic distribution between genders in Taiwan. *Cancer Causes and Control* 2001;12:289-300.
258. Neuberger JS, Field RW. Occupation and lung cancer in nonsmokers. *Rev Environ Health* 2003;18:251-267.
259. Pohlabein H, Boffetta P, Ahrens W, Merletti F, Agudo A, Benhamou E, Benhamou S, Brüske-Hohlfeld I, Ferro G, Fortes C, Kreuzer M, Mendes A, Nyberg F, Pershagen G, Saracci R,

- Schmid G, Siemiatycki J, Simonato L, Whitley E, Wichmann HE, Winck C, Zambon P, Jöckel KH. Occupational risks for lung cancer among nonsmokers. *Epidemiology* 2000;11:532-538.
260. Zeka A, Mannetje A, Zaridze D, Szeszenia DN, Rudnai P, Lissowska J, Fabianova E, Mates D, Bencko V, Navratilova M, Cassidy A, Janout V, Travier N, Fevotte J, Fletcher T, Brennam P, Boffetta P. Lung cancer and occupation in nonsmokers: a multicenter case-control study in Europe. *Epidemiology* 2006;17:601-603.
261. Cohen AJ, Ross Anderson H, Ostro B, Pandey KD, Krzyzanowski M, Kunzli N, Gutschmidt K, Pope A, Romieu I, Samet JM, Smith K. The global burden of disease due to outdoor air pollution. *J Toxicol Environ Health A* 2005;68:1301-1307.
262. Thompson RE, Nelson DF, Popkin JH, Popkin Z. Case-control study of lung cancer risk from residential radon exposure in Worcester county, Massachusetts. *Health Phys* 2008;94:228-241.
263. Gao YT, Blot WJ, Zheng W, Ershow AG, Hsu CW, Levin LI, Zhang R, Fraumeni JF Jr. Lung cancer among Chinese women. *Int J Cancer* 1987;40:604-609.
264. Liu Q, Sasco AJ, Riboli E, Hu MX. Indoor air pollution and lung cancer in Guangzhou, People's Republic of China. *Am J Epidemiol* 1993;137:145-154.
265. Ernster VL. Female lung cancer. *Annu Rev Public Health* 1996;17:97-114.
266. Teixeira E, Conde S, Alves P, Ferreira L, Figueiredo A, Parente B. lung cancer and women. *Rev Port pneumol* 2003;9:225-247.
267. Lubin JH, Boice Jr JD. Lung cancer risk from residential radon: meta-analysis of eight epidemiologic studies. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:49-57.
268. Cardenas VM, Thun MJ, Austin H, Lally CA, Clark WS, Greenberg RS, Heath CW Jr. Environmental tobacco smoke and lung cancer mortality in the American Cancer Society's Cancer Prevention Study II. *Cancer Causes Control* 1997;8:57-64.

269. Ziegler RG, Mayne ST, Swanson CA. Nutrition and lung cancer. *Cancer Causes Control* 1996;7:157-177.
270. Lam TK, Cross AJ, Consonni D, Randi G, Bagnardi V, Bertazzi PA, Caporaso NE, Sinha R, Subar AF, Landi MT. Intakes of red meat, processed meat, and meat mutagens increase lung cancer risk. *Cancer Res* 2009;69:932-939.
271. Hinds MW, Cohen HI, Kolonel LN. Tuberculosis and lung cancer risk in nonsmoking women. *Am Rev Respir Dis* 1982;125:776-778.
272. Schwartz AG, Yang P, Swanson GM. Familial risk of lung cancer among nonsmokers and their relatives. *Am J Epidemiol* 1996;144:554-562.
273. Etzel CJ, Amos CI, Spitz MR. Risk for smoking related cancer among relatives of lung cancer patients. *Cancer Res* 2003;63:8531-8535.
274. zur Hausen H. Papillomaviruses in human cancers. *Proc Assoc Am Physicians* 1999;111:581-587.
275. Cheng YW, Chiou HL, Sheu GT, Hsieh LL, Chen JT, Chen CY, Su JM, Lee H. The association of human papillomavirus 16/18 infection with lung cancer among nonsmoking Taiwanese women. *Cancer Res* 2001;61:2799-2803.
276. Lim WT, Chuah KL, Leong SS, Tan EH, Toh CK. Assessment of human papillomavirus and Epstein-Barr virus in lung adenocarcinoma. *Oncol Rep* 2009;21:971-975.
277. Tolbert D, Lu X, Yin C, Tantama M, Van Dyke T. p19(ARF) is dispensable for oncogenic stress-induced p53-mediated apoptosis and tumor suppression in vivo. *Mol Cell Biol* 2002;22:370-377.
278. Gazdar AF, Thun MJ. Lung cancer, smoke exposure, and sex. *J Clin Oncol* 2007;25:469-471.

279. Janne PA, Engelman JA, Johnson BE. Epidermal growth factor receptor mutations in NSCLC: implications for treatment and tumor biology. *J Clin Oncol* 2005;23:3227-3234.
280. Toyooka S, Tokumo M, Shigematsu H, Matsuo K, Asano H, Tomii K, Ichihara S, Suzuki M, Aoe M, Date H, Gazdar AF, Shimizu N. Mutational and epigenetic evidence for independent pathways for lung adenocarcinomas arising in smokers and never smokers. *Cancer Res* 2006;66:1371-1375.
281. Toyooka S, Date H, Uchida A, Kiura K, Takata M. The epidermal growth factor receptor D761Y mutation and effect of tyrosine kinase inhibitor. *Clin Cancer Res* 2007;13:3431.
282. Toyooka S, Takano T, Kosaka T, Hotta K, Matsuo K, Ichihara S, Fujiwara Y, Soh J, Otani H, Kiura K, Aoe K, Yatabe Y, Ohe Y, Mitsudomi T, Date H. Epidermal growth factor receptor mutation, but not sex and smoking, is independently associated with favorable prognosis of gefitinib-treated patients with lung adenocarcinoma. *Cancer Sci* 2008 ;99:303-308.
283. Toyooka S, Matsuo K, Shigematsu H, Kosaka T, Tokumo M, Yatabe Y, Ichihara S, Inukai M, Suehisa H, Soh J, Kiura K, Fong KM, Lee H, Wistuba II, Gazdar AF, Mitsudomi T, Date H. The impact of sex and smoking status on the mutational spectrum of epidermal growth factor receptor gene in non small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2007;13:5763-5768.
284. Wu YL, Zhong WZ, Li LY, Zhang XT, Zhang L, Zhou CC, Liu W, Jiang B, Mu XL, Lin JY, Zhou Q, Xu CR, Wang Z, Zhang GC, Mok T. Epidermal growth factor receptor mutations and their correlation with gefitinib therapy in patients with non-small cell lung cancer: a meta-analysis based on updated individual patient data from six medical centers in mainland China. *J Thorac Oncol* 2007;2:430-439.
285. Cappuzzo F, Ligorio C, Jänne PA, Toschi L, Rossi E, Trisolini R, Paioli D, Holmes AJ, Magrini E, Finocchiaro G, Bartolini S, Cancellieri A, Ciardiello F, Patelli M, Crino L, Varella-Garcia M. Prospective study of gefitinib in epidermal growth factor receptor fluorescence in situ hybridization-positive/phospho-Akt-positive or never smoker patients with advanced non-small-cell lung cancer: the ONCOBELL trial. *J Clin Oncol* 2007;25:2248-2255.

286. Riely GJ, Pao W, Pham D, Li AR, Rizvi N, Venkatraman ES, Zakowski MF, Kris MG, Ladanyi M, Miller VA. Clinical course of patients with non-small cell lung cancer and epidermal growth factor receptor exon 19 and exon 21 mutations treated with gefitinib or erlotinib. *Clin Cancer Res* 2006;12:839-844.
287. Rudin CM, Avila-Tang E, Harris CC, Herman JG, Hirsch FR, Pao W, Schwartz AG, Vahakangas KH, Samet JM. Lung cancer in never smokers: molecular profiles and therapeutic implications. *Clin Cancer Res*. 2009 Sep 15;15(18):5646-61.
288. Riely GJ, Kris MG, Rosenbaum D, Marks J, Li A, Chitale DA, Nafa K, Riedel ER, Hsu M, Pao W, Miller VA, Ladanyi M. Frequency and distinctive spectrum of KRAS mutations in never smokers with lung adenocarcinoma. *Clin Cancer Res* 2008;14:5731-5734.
289. Le Calvez F, Mukeria A, Hunt JD, Kelm O, Hung RJ, Tanière P, Brennan P, Boffetta P, Zaridze DG, Hainaut P. TP53 and KRAS mutation load and types in lung cancers in relation to tobacco smoke: distinct patterns in never, former, and current smokers. *Cancer Res* 2005;65:5076-5083.
290. Ahrendt SA, Decker PA, Alawi EA, Zhu Yr YR, Sanchez-Cespedes M, Yang SC, Haasler GB, Kajdacsy-Balla A, Demeure MJ, Sidransky D. Cigarette smoking is strongly associated with mutation of the Kras gene in patients with primary adenocarcinoma of the lung. *Cancer* 2001;92:1525-1530.
291. Mascaux C, Iannino N, Martin B, Paesmans M, Berghmans T, Dusart M, Haller A, Lothaire P, Meert AP, Noel S, Lafitte JJ, Sculier JP. The role of RAS oncogene in survival of patients with lung cancer: a systematic review of the literature with meta-analysis. *Br J Cancer* 2005;92:131-139.
292. Mitsudomi T, Tateishi M, Oka T, Yano T, Ishida T, Sugimachi K. Longer survival after resection of non-small cell lung cancer in Japanese women. *Ann Thorac Surg* 1989; 48:639-642.
293. Mollerup S, Ryberg D, Hewer A, Phillips DH, Haugen A. Sex differences in lung CYP1A1 expression and DNA adduct levels among lung cancer patients. *Cancer Res* 1999;59:3317-3320.

294. Cheng YW, Hsieh LL, Lin PP, Chen CP, Chen CY, Lin TS, Su JM, Lee H. Gender difference in DNA adduct levels among nonsmoking lung cancer patients. *Environ Mol Mutagen* 2001;37:304-310.
295. Harms C, Salama SA, Sierra-Torres CH, Cajas-Salazar N, Au WW. Polymorphisms in DNA repair genes, chromosome aberrations, and lung cancer. *Environ Mol Mutagen* 2004;44:74-82.
296. Dresler CM, Fratelli C, Babb J, Everley L, Evans AA, Clapper ML. Gender differences in genetic susceptibility for lung cancer. *Lung Cancer* 2000;30:153-160.
297. Smith GB, Harper PA, Wong JM, Lam MS, Reid KR, Petsikas D, Massey TE. Human lung microsomal cytochrome P4501A1 (CYP1A1) activities: impact of smoking status and CYP1A1, aryl hydrocarbon receptor, and glutathione S-transferase M1 genetic polymorphisms. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001;10:839-853.
298. US Department of Health and Human Services. Reducing the health consequences of smoking: 25 years of progress. A report of the Surgeon General. Rockville, MD: US Department of Health and Human Services, 1989.
299. Le Marchand L, Sivaraman L, Pierce L, Seifried A, Lum A, Wilkens LR, Lau AF. Associations of CYP1A1, GSTM1, and CYP2E1 polymorphisms with lung cancer suggest cell type specificities to tobacco carcinogens. *Cancer Res* 1998;58:4858-4863.
300. Raimondi S, Boffetta P, Anttila S, Bröckmoller J, Butkiewicz D, Cascorbi I, Clapper ML, Dragani TA, Garte S, Gsur A, Haidinger G, Hirvonen A, Ingelman-Sundberg M, Kalina I, Lan Q, Leoni VP, Le Marchand L, London SJ, Neri M, Povey AC, Rannug A, Reszka E, Ryberg D, Risch A, Romkes M, Ruano-Ravina A, Schoket B, Spinola M, Sugimura H, Wu X, Taioli E. Metabolic gene polymorphisms and lung cancer risk in non-smokers. An update of the GSEC study. *Fondazione Policlinico IRCCS, Molecular Mutat Res* 2005;592:45-57.
301. Bennett WP, Alavanja MC, Blomeke B, Vähäkangas KH, Castrén K, Welsh JA, Bowman ED, Khan MA, Flieder DB, Harris CC. Environmental tobacco smoke, genetic susceptibility, and risk of lung cancer in never-smoking women. *J Natl Cancer Ins.* 1999;91:2009-2014.

302. Hung RJ, Boffetta P, Brockmoller J, Butkiewicz D, Cascorbi I, Clapper ML, Garte S, Haugen A, Hirvonen A, Anttila S, Kalina I, Le Marchand L, London SJ, Rannug A, Romkes M, Salagovic J, Schoket B, Gaspari L, Taioli E. CYP1A1 and GSTM1 genetic polymorphisms and lung cancer risk in Caucasian non-smokers: A pooled analysis. *Carcinogenesis* 2003;24:875-882.
303. Shriver SP, Bourdeau HA, Gubish CT, Tirpak DL, Davis AL, Luketich JD, Siegfried JM. Sex-specific expression of gastrin-releasing peptide receptor: relationship to smoking history and risk of lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:24-33.
304. Patel JD. Lung cancer in women. *J Clin Oncol* 2005;23:3212-3218.
305. Schwartz AG. Genetic predisposition to lung cancer. *Chest* 2004;125:86S-89S.
306. Wei Q, Cheng L, Amos CI, Wang LE, Guo Z, Hong WK, Spitz MR. Repair of tobacco carcinogen-induced DNA adducts and lung cancer risk: a molecular epidemiologic study. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:1764-1772.
307. Gorlova OY, Weng SF, Zhang Y, Amos CI, Spitz MR, Wei Q. DNA repair capacity and lung cancer risk in never smokers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008;17:1322-1328.
308. Veglia F, Loft S, Matullo G, Peluso M, Munnia A, Perera F, Phillips DH, Tang D, Autrup H, Raaschou-Nielsen O, Tjønneland A, Vineis P; Genair-EPIC Investigators. DNA adducts and cancer risk in prospective studies: a pooled analysis and a meta-analysis. *Carcinogenesis* 2008;29:932-936.
309. Siegfried JM. Women and lung cancer: Does oestrogen play a role? *Lancet Oncol* 2001;2:506-513.
310. Wu CT, Chang YL, Shih JY, Lee YC. The significance of estrogen receptor beta in 301 surgically treated non-small cell lung cancers. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;130:979-986.

311. Zatloukal P, Kubik A, Pauk N, Tomásek L, Petruzelka L. Adenocarcinoma of the lung among women: risk associated with smoking, prior lung disease, diet and menstrual and pregnancy history. *Lung Cancer* 2003;41:283-293.
312. Weiss JM, Lacey JV Jr, Shu XO, Ji BT, Hou L, Yang G, Li H, Rothman N, Blair A, Gao YT, Chow WH, Zheng W. Menstrual and reproductive factors in association with lung cancer in female lifetime nonsmokers. *Am J Epidemiol* 2008;168:1319-1325.
313. Taioli E, Wynder EL. Re: Endocrine factors and adenocarcinoma of the lung in women. *J Natl Cancer Inst* 1994;86:869-870.
314. Kabat GC, Miller AB, Rohan TE. Reproductive and hormonal factors and risk of lung cancer in women: a prospective cohort study. *Int J Cancer* 2007;120:2214-2220.
315. Chlebowski RT, Schwartz AG, Wakelee H, Anderson GL, Stefanick ML, Manson JE, Rodabough RJ, Chien JW, Wactawski-Wende J, Gass M, Kotchen JM, Johnson KC, O'Sullivan MJ, Ockene JK, Chen C, Hubbell FA; Women's Health Initiative Investigators. Oestrogen plus progestin and lung cancer in postmenopausal women (Women's Health Initiative trial): a post-hoc analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2009;374:1243-1251.
316. Samet JM, Avila-Tang E, Boffetta P, Hannan LM, Olivo-Marston S, Thun MJ, Rudin CM. Lung cancer in never smokers: clinical epidemiology and environmental risk factors. *Clin Cancer Res* 2009;15:5626-5645.
317. Rudin CM, Avila-Tang E, Samet JM. Lung cancer in never smokers: a call to action. *Clin Cancer Res*. 2009 Sep 15;15(18):5622-5.
318. Janssen-Heijnen ML, Coebergh JW. The changing epidemiology of lung cancer in Europe. *Lung Cancer* 2003;41:245-258.
319. Morabia A, Wynder EL. Cigarette smoking and lung cancer cell types. *Cancer* 1991;68:2074-2078.

320. Hoffmann D, Brunnemann KD, Prokopczyk B, Djordjevic MV. Tobaccospecific N-nitrosamines and Areca-derived N-nitrosamines: chemistry, biochemistry, carcinogenicity, and relevance to humans. *J Toxicol Environ Health* 1994;41:1-52.
321. Noue E. The natural five-year course in bronchial carcinoma. *Cancer* 1984;53:2211-2216.
322. Koyi H, Hillerdal G, Branden E. A prospective study of a total material of lung cancer from a county in Sweden 1997-1999: gender, symptoms, type, stage, and smoking habits. *Lung Cancer* 2002;36:9-14.
323. Skarin AT, Herbst RS, Leong TL, Bailey A, Sugarbaker D. Lung cancer in patients under age 40. *Lung Cancer* 2001;32:255-264.
324. Gadgeel SM, Ramalingam S, Cummings G, Kraut MJ, Wozniak AJ, Gaspar LE, Kalemkerian GP. Lung cancer in patients under 50 years of age. *Chest* 1999;115:1232-1236.
325. Lubin JH, Blot WJ. Assessment of lung cancer risk factors by histologic category. *J Natl Cancer Inst* 1984;73:383-389.
326. Osann KE, Lowery JT, Schell MJ. Small cell lung cancer in women: risk associated with smoking, prior respiratory disease, and occupation. *Lung Cancer* 2000;28:1-10.
327. De Stefani E, Boffetta P, Ronco AL, Brennan P, Correa P, Deneo-Pellegrini H, Gutiérrez LP, Mendilaharsu M. Squamous and small cell carcinomas of the lung: similarities and differences concerning the role of tobacco smoking. *Lung Cancer* 2005;47:1-8.
328. Johansson L, Albin M, Jakobsson K, Mikoczy Z. Histologic type of lung carcinoma in asbestos cement workers and matched controls. *Br J Ind Med* 1992;49:626-630.
329. Kreuzer M, Müller K, Brachner A, Gerken M, Grosche B, Wiethage T, Wichmann HE. Histopathologic findings of lung carcinoma in German uranium miners. *Cancer* 2000;89:2613-2621.

330. Saccomanno G, Auerbach O, Kuschner M, Harley NH, Michels RY, Anderson MW, Bechtel JJ. Comparison between the localization of lung tumors in uranium miners and in nonminers from 1947 to 1991. *Cancer* 1996;77:1278-1283.
331. Waxweiler RJ, Smith AH, Falk H, Tyroler HA. Excess lung cancer risk in a synthetic chemicals plant. *Environ Health Perspect* 1981;41:159-165.
332. Paesmans M. Stage IV NSCLC. Prognostic factors. *Rev Mal Respir* 2008;25:S99-S106.
333. Maeda T, Ueoka H, Tabata M, Kiura K, Shibayama T, Gemba K, Takigawa N, Hiraki A, Katayama H, Harada M. Prognostic factors in advanced non-small cell lung cancer: elevated serum levels of neuron specific enolase indicate poor prognosis. *Jpn J Clin Oncol* 2000;30:534-541.
334. Bradley JD, Ieumwananonthachai N, Purdy JA, Wasserman TH, Lockett MA, Graham MV, Perez CA. Gross tumor volume, critical prognostic factor in patients treated with three-dimensional conformal radiation therapy for non-small-cell lung carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52:49-57.
335. Martín F, Santolaria F, Batista N, Milena A, González-Reimers E, Brito MJ, Oramas J. Cytokine levels (IL-6 and IFN-gamma), acute phase response and nutritional status as prognostic factors in lung cancer. *Cytokine* 1999;11:80-86.
336. Albain KS, Rusch VW, Crowley JJ. Concurrent cisplatin/etoposide plus chest radiotherapy followed by surgery for stages IIIA (N2) and IIIB non-small cell lung cancer: mature results of Southwest Oncology Group phase II study 8805. *J Clin Oncol* 1995; 13:1880-1992.
337. Koch A, Fohlin H, Sörenson S. Prognostic significance of C-reactive protein and smoking in patients with advanced non-small cell lung cancer treated with first-line palliative chemotherapy. *J Thorac Oncol* 2009;4:326-332.
338. Li J, Dai CH, Chen P, Wu JN, Bao QL, Qiu H, Li XQ. Survival and prognostic factors in small cell lung cancer. *Med Oncol* 2009. In press.

339. Arinc S, Gonlugur U, Devran O, Erdal N, Ece F, Ertugrul M, Derince D, Oruc O, Hazar A. Prognostic factors in patients with small cell lung carcinoma. *Med Oncol* 2009. In press.
340. Asmis TR, Ding K, Seymour L, Shepherd FA, Leighl NB, Winton TL, Whitehead M, Spaans JN, Graham BC, Goss GD; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Age and comorbidity as independent prognostic factors in the treatment of non small-cell lung cancer: a review of National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group trials. *J Clin Oncol* 2008;26:54-59.
341. Tammemagi CM, Neslund-Dudas C, Simoff M, Kvale P. Smoking and lung cancer survival: the role of comorbidity and treatment. *Chest* 2004;125:27-37.
342. Balducci L. Geriatric oncology. *Crit Rev Oncol Hematol* 2003;46:211-220.
343. Langer CJ, Vangel M, Schiller J. Age-specific subanalysis of ECOG 1594: fit elderly patients (70-80 YRS) with NSCLC do as well as younger pts (<70) (Abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003;22:639.
344. Ederer F, Mersheimer WL. Sex differences in the survival of lung cancer patients. *Cancer* 1962;15:425-432.
345. O'Connell JP, Kris MG, Gralla RJ, Groshen S, Trust A, Fiore JJ, Kelsen DP, Heelan RT, Golbey RB. Frequency and prognostic importance of pretreatment clinical characteristics in patients with advanced non-small-cell lung cancer treated with combination chemotherapy. *J Clin Oncol* 1986;4:1604-1614.
346. Fu JB, Kau TY, Severson RK, Kalemkerian GP. Lung cancer in women: analysis of the national Surveillance, Epidemiology, and End Results database. *Chest* 2005;127:768-777.
347. Micheli A, Ciampichini R, Oberaigner W, Ciccolallo L, Vries ED, Izarzugaza I, Zambon P, Gatta G, Angelis RD; the EURO CARE-4 Working Group. The advantage of women in cancer survival: An analysis of EURO CARE-4 data. *Eur J Cancer* 2008;45:931-991.

348. Chang JW, Asamura H, Kawachi R, Watanabe S. Gender difference in survival of resected non-small cell lung cancer: histology-related phenomenon? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009;137:807-812.
349. Båtevik R, Grong K, Segadal L, Stangeland L. The female gender has a positive effect on survival independent of background life expectancy following surgical resection of primary non-small cell lung cancer: a study of absolute and relative survival over 15 years. *Lung Cancer* 2005;47:173-181.
350. Chatkin JM, Abreu CM, Fritscher CC, Wagner MB, Pinto JA. Is there a gender difference in non-small cell lung cancer survival? *Gend Med* 2004;1:41-47.
351. Alexiou C, Onyeaka CV, Beggs D, Akar R, Beggs L, Salama FD, Duffy JP, Morgan WE. Do women live longer following lung resection for carcinoma? *Eur J Cardiothorac Surg* 2002;21:319-325.
352. Hanagiri T, Sugio K, Uramoto H, So T, Ichiki Y, Sugaya M, Ono K, Yasuda M, Nozoe T, Yasumoto K. Gender difference as a prognostic factor in patients undergoing resection of non-small cell lung cancer. *Surg Today* 2007;37:546-551.
353. Radzikowska E, Roszkowski K, Glaz P. Lung cancer in patients under 50 years old. *Lung Cancer* 2001;7:203-211.
354. McGovern SL, Liao Z, Bucci MK, McAleer MF, Jeter MD, Chang JY, O'Reilly MS, Cox JD, Allen PK, Komaki R. Is sex associated with the outcome of patients treated with radiation for nonsmall cell lung cancer? *Cancer* 2009;115:3233-3242.
355. Wolf M, Holle R, Hans K, Drings P, Havemann K. Analysis of prognostic factors in 766 patients with small cell lung cancer (SCLC): the role of sex as a predictor for survival. *Br J Cancer* 1991;63:986-992.
356. Johnson BE, Steinberg SM, Phelps R, Edison M, Veach SR, Ihde DC. Female patients with small cell lung cancer live longer than male patients. *Am J Med* 1988;85:194-196.

357. Minami H, Yoshimura M, Miyamoto Y, Matsuoka H, Tsubota N. Lung cancer in women: sex-associated differences in survival of patients undergoing resection for lung cancer. *Chest* 2000;118:1603-1609.
358. Werner-Wasik M, Scott C, Cox JD, Sause WT, Byhardt RW, Asbell S, Russell A, Komaki R, Lee JS. Recursive partitioning analysis of 1999 Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) patients with locally-advanced non-small-cell lung cancer (LA-NSCLC): identification of five groups with different survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48:1475-1482.
359. Paesmans M, Sculier JP, Lecomte J, Thiriaux J, Libert P, Sergysels R, Bureau G, Dabouis G, Van Cutsem O, Mommen P, Ninane V, Klastersky J. Prognostic factors for patients with small cell lung carcinoma: analysis of a series of 763 patients included in 4 consecutive prospective trials with a minimum follow-up of 5 years. *Cancer* 2000;89:523-533.
360. Ferguson MK, Skosey C, Hoffman PC, Golomb HM. Sex-associated differences in presentation and survival in patients with lung cancer. *J Clin Oncol* 1990;8:1402-1407.
361. Ouellette D, Desbiens G, Emond C, Beauchamp G. Lung cancer in women compared with men: Stage, treatment and survival. *Ann Thorac Surg* 1998;66:1140-1144.
362. Ambrogi V, Pompeo E, Elia S, Pistolese GR, Mineo TC. The impact of cardiovascular comorbidity on the outcome of surgery stage I and II non-small-cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2003;23:811-817.
363. Nordquist LT, Simon GR, Cantor A, Alberts WM, Bepler G. Improved survival in never smokers vs current smokers with primary adenocarcinoma of the lung. *Chest* 2004;126:347-351.
364. Sardari Nia P, Weyler J, Colpaert C, Vermeulen P, Van Marck E, Van Schil P. Prognostic value of smoking status in operated non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2005;47:351-359.
365. Dibble R, Langeburg W, Bair S, Ward J, Akerley W. Natural history of non-small cell lung cancer in nonsmokers. *J Clin Oncol* 2005;23:abstract 7252.

366. Tsao AS, Liu D, Lee JJ, Spitz M, Hong WK. Smoking affects treatment outcome in patients with advanced nonsmall cell lung cancer. *Cancer* 2006;106:2428-2436.
367. Fujisawa T, Iizasa T, Saitoh Y, Sekine Y, Motohashi S, Yasukawa T, Shibuya K, Hiroshima K, Ohwada H. Smoking before surgery predicts poor long-term survival in patients with stage I non-small-cell lung carcinomas. *J Clin Oncol* 1999;17:2086-2091.
368. Subramanian J, Velcheti V, Gao F, Govindan R. Presentation and stage-specific outcomes of lifelong never-smokers with non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Thorac Oncol* 2007;2:827-830.
369. Chen J, Jiang R, Garces YI, Jatoi A, Stoddard SM, Sun Z, Marks RS, Liu Y, Yang P. Prognostic factors for limited-stage small cell lung cancer: A study of 284 patients. *Lung Cancer* 2009. In press.
370. Ou SH, Ziogas A, Zell JA. Prognostic factors for survival in extensive stage small cell lung cancer (ED-SCLC): the importance of smoking history, socioeconomic and marital statuses, and ethnicity. *J Thorac Oncol* 2009;4:37-43.
371. Itaya T, Yamaoto N, Ando M, Ebisawa M, Nakamura Y, Murakami H, Asai G, Endo M, Takahashi T. Influence of histological type, smoking history and chemotherapy on survival after first-line therapy in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Cancer Sci* 2007;98:226-230.
372. Paez JG, Jänne PA, Lee JC Tracy S, Greulich H, Gabriel S, Herman P, Kaye FJ, Lindeman N, Boggon TJ, Naoki K, Sasaki H, Fujii Y, Eck MJ, Sellers WR, Johnson BE, Meyerson M. EGFR Mutations in Lung Cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Sci* 2004;304:1497-1500.
373. Sun Z, Aubry M-C, Deschamps C, Marks RS, Okuno SH, Williams BA, Sugimura H, Pankratz VS, Yang P. Histologic grade is an independent prognostic factor for survival in non-small cell lung cancer: an analysis of 5018 hospital- and 712 population-based cases. *J Thorac Cardiovascular Surg* 2006;131:1014-1020.

374. Ost D, Goldberg J, Rolnitzky L, Rom WN. Survival after surgery in stage IA and IB non-small cell lung cancer. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:516-523.
375. Ignatius Ou SH, Zell JA, Ziogas A, Anton-Culver H. Prognostic factors for survival of stage I nonsmall cell lung cancer patients : a population-based analysis of 19,702 stage I patients in the California Cancer Registry from 1989 to 2003. *Cancer* 2007;110:1532-1541.
376. Ginsberg RJ, Rubinstein LV. Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1N0 non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1995;60:615-623.
377. Kobayashi N, Toyooka S, Soh J, Ichimura K, Yanai H, Suehisa H, Ichihara S, Yamane M, Aoe M, Sano Y, Date H. Risk factors for recurrence and unfavorable prognosis in patients with stage I non-small cell lung cancer and a tumor diameter of 20 mm or less. *J Thorac Oncol* 2007;2:808-812.
378. Matsuoka K, Sumitomo S, Misaki N. Prognostic factors in patients with pathologic T1-2N1M0 disease in non-small cell carcinoma of the lung. *J Thorac Oncol* 2007;2:1098-1102.
379. Okada M, Sakamoto T, Nishio W, Uchino K, Tsubota N. Characteristics and prognosis of patients after resection of nonsmall cell lung carcinoma measuring 2 cm or less in greatest dimension. *Cancer* 2003;98:535-541.
380. Okada M, Yoshikawa K, Hatta T, Tsubota N. Is segmentectomy with lymph node assessment an alternative to lobectomy for non-small cell lung cancer of 2 cm or smaller? *Ann Thorac Surg* 2002;71:956-960.
381. Macchiarini P, Fontanini G, Hardin MJ, Chuanchieh H, Bigini D, Vignati S, Pingitore R, Angeletti CA. Blood vessel invasion by tumor cells predicts recurrence in completely resected T1 N0 M0 non-small-cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993;106:80-89.
382. Myrdal G, Lambe M, Gustafsson G, Nilsson K, Stahle E. Survival in primary lung cancer potentially cured by operation: influence of tumor stage and clinical characteristics. *Ann Thorac Surg* 2003;75:356-363.

383. Port JL, Kent MS, Korst RJ, Libby D, Pasmantier M, Altorki NK. Tumor size predicts survival within stage IA non-small cell lung cancer. *Chest* 2003;124:1828-1833.
384. Iwasaki A, Shirakusa T, Enatsu S, Maekawa S, Yoshinaga Y, Yoneda S, Hoshino S. Is T2 non-small cell lung cancer located in left lower lobe appropriate to upstage? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2005;4:126-129.
385. Chansky K, Sculier JP, Crowley JJ, Giroux D, Van Meerbeeck J, Goldstraw P; on behalf of the International Staging Committee and Participating Institutions. The International Association for the Study of Lung Cancer Lung Cancer Staging Project: Prognostic Factors and Pathologic TNM Stage in Surgically Managed Non-small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2009;4:792-801.
386. Ademuyiwa FO, Johnson CS, White AS, Breen TE, Harvey J, Neubauer M, Hanna NH. Prognostic factors in stage III non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer* 2007;8:478-482.
387. Belani CP, Choy H, Bonomi P, Scott C, Travis P, Haluschak J, Curran WJ Jr. Combined chemoradiotherapy regimens of paclitaxel and carboplatin for locally advanced non-small-cell lung cancer: a randomized phase II locally advanced multi-modality protocol. *J Clin Oncol* 2005;23:5883-5891.
388. Sekine I, Sumi M, Ito Y, Tanai C, Nokihara H, Yamamoto N, Kunitoh H, Ohe Y, Tamura T. Gender difference in treatment outcomes in patients with stage III non-small cell lung cancer receiving concurrent chemoradiotherapy. *Jpn J Clin Oncol* 2009;39:707-712.
389. Win T, Sharples L, Groves AM, Ritchie AJ, Wells FC, Laroche CM. Predicting survival in potentially curable lung cancer patients. *Lung* 2008;186:97-102.
390. Garrido P, González-Larriba JL, Insa A, Provencio M, Torres A, Isla D, Sanchez JM, Cardenal F, Domine M, Barcelo JR, Tarrazona V, Varela A, Aguilo R, Astudillo J, Muguruza I, Artal A, Hernando-Trancho F, Massuti B, Sanchez-Ronco M, Rosell R. Long-term survival associated with complete resection after induction chemotherapy in stage IIIA (N2) and IIIB

(T4N0-1) non small-cell lung cancer patients: the Spanish Lung Cancer Group Trial 9901. *J Clin Oncol* 2007;25:4736-4742.

391. Martin J, Ginsberg RJ, Venkatraman ES, Bains MS, Downey RJ, Korst RJ, Kris MG, Rusch VW. Long-term results of combined-modality therapy in resectable non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:1989-1995.

392. Ichinose Y, Kato H, Koike T, Tsuchiya R, Fujisawa T, Shimizu N, Watanabe Y, Mitsudomi T, Yoshimura M, Tsuboi M; Japanese Clinical Oncology Group. Completely resected stage IIIA non-small cell lung cancer: the significance of primary tumor location and N2 station. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001;122:803-808.

393. Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, Biesma B, Vansteenkiste J, Manegold C, Serwatowski P, Gatzemeier U, Digumarti R, Zukin M, Lee JS, Mellempgaard A, Park K, Patil S, Rolski J, Goksel T, de Marinis F, Simms L, Sugarman KP, Gandara D. Phase III Study Comparing Cisplatin Plus Gemcitabine With Cisplatin Plus Pemetrexed in Chemotherapy-Naive Patients With Advanced-Stage Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2008;26: 3543-3551.

394. Quoix E. Prognostic factors in unresectable non-small cell lung cancer, in: Lung tumors; fundamental biology and clinical management. C. Brambilla and E. Brambilla, Eds., Marcel Dekker, New York;1999:583-593.

395. Hensing TA, Schell MJ, Lee JH, Socinski MA. Factors associated with the likelihood of receiving second line therapy for advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2005;47:253-259.

396. Massarelli E, Andre F, Liu D, Lee JJ, Wolf M, Fandi A, Ochs J, Le Chevalier T, Fossella F, Herbst RS. A retrospective analysis of the outcome of patients who have received two prior chemotherapy regimens including platinum and docetaxel for recurrent non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer* 2003;39:55-61.

397. Rivera M, Detterbeck F, Loomis D. Epidemiology and classification of lung cancer. In: Detterbeck F, editor. *Diagnosis and treatment of lung cancer: an evidence-based guide for the practicing clinician*. Philadelphia: Saunders; 2001:25-44.
398. Sun Z, Yang P, Aubry MC, Kosari F, Endo C, Molina J, Vasmataz G. Can gene expression profiling predict survival for patients with squamous cell carcinoma of the lung? *Mol Cancer* 2004;3:35.
399. Berghmans T, Mascaux C, Haller A, Meert AP, Van Houtte P, Sculier JP. EGFR, TTF-1 and Mdm2 expression in stage III non-small cell lung cancer: A positive association. *Lung Cancer* 2008;62:35-44.
400. Berghmans T, Meert AP, Martin B, Ninane V, Sculier JP. Prognostic role of EGF-Receptor in stage III non-small cell lung cancer. *Eur Respir* 2005;25:329-335.
401. Ceppi P, Volante M, Novello S, Rapa I, Danenberg KD, Danenberg PV, Cambieri A, Selvaggi G, Saviozzi S, Calogero R, Papotti M, Scagliotti GV. ERCC1 and RRM1 gene expressions but not EGFR are predictive of shorter survival in advanced non-small-cell lung cancer treated with cisplatin and gemcitabine. *Ann Oncol* 2006;17:1818-1825.
402. Lord RV, Brabender J, Gandara D, Alberola V, Camps C, Domine M, Cardenal F, Sánchez JM, Gumerlock PH, Tarón M, Sánchez JJ, Danenberg KD, Danenberg PV, Rosell R. Low ERCC1 expression correlates with prolonged survival after cisplatin plus gemcitabine chemotherapy in non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2002;8:2286-2291.
403. Simon GR, Sharma S, Cantor A, Smith P, Bepler G. ERCC1 expression is a predictor of survival in resected patients with non-small cell lung cancer. *Chest* 2005;127:978-983.
404. Fujii T, Toyooka S, Ichimura K, Fujiwara Y, Hotta K, Soh J, Suehisa H, Kobayashi N, Aoe M, Yoshino T, Kiura K, Date H. ERCC1 protein expression predicts the response of cisplatin-based neoadjuvant chemotherapy in non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer* 2008;59:377-384.

405. Davidson JD, Ma L, Flagella M, Geeganange S, Gelbert LM, Slapak CA. An increase in the expression of ribonucleotide reductase large subunit 1 is associated with gemcitabine resistance in non-small cell lung cancer cell lines. *Cancer Res* 2004;64:3761-3766.
406. Metzger R, Leichman CG, Danenberg KD, Danenberg PV, Lenz HJ, Hayashi K, Groshen S, Salonga D, Cohen H, Laine L, Crookes P, Silberman H, Baranda J, Konda B, Leichman L. ERCC1 mRNA levels complement thymidylate synthase mRNA levels in predicting response and survival for gastric cancer patients receiving combination cisplatin and fluorouracil chemotherapy. *J Clin Oncol* 1998;16:309-316.
407. Zheng Z, Chen T, Li X, Haura E, Sharma A, Bepler G. DNA synthesis and repair genes RRM1 and ERCC1 in lung cancer. *N Engl J Med* 2007;356:800-808.
408. Hirsch FR, Varella-Garcia M, McCoy J, West H, Xavier AC, Gumerlock P, Bunn PA Jr, Franklin WA, Crowley J, Gandara DR; Southwest Oncology Group. Increased epidermal growth factor receptor gene copy number detected by fluorescence in situ hybridization associates with increased sensitivity to gefitinib in patients with bronchioloalveolar carcinoma subtypes: a Southwest Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2005;23:6838-6845.
409. Tomizawa Y, Iijima H, Sunaga N, Sato K, Takise A, Otani Y, Tanaka S, Suga T, Saito R, Ishizuka T, Dobashi K, Minna JD, Nakajima T, Mori M. Clinicopathologic significance of the mutations of the epidermal growth factor receptor gene in patients with non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2005;11:6816-6822.
410. Tokumo M, Toyooka S, Kiura K, Shigematsu H, Tomii K, Aoe M, Ichimura K, Tsuda T, Yano M, Tsukuda K, Tabata M, Ueoka H, Tanimoto M, Date H, Gazdar AF, Shimizu N. The relationship between epidermal growth factor receptor mutations and clinicopathological features in non-small cell lung cancers. *Clin Cancer Res* 2005;11:1167-1173.
411. Clark GM, Zborowski DM, Santabarbara P, Ding K, Whitehead M, Seymour L, Shepherd FA; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Smoking history and epidermal growth factor receptor expression as predictors of survival benefit from erlotinib for patients with

non-small-cell lung cancer in the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group study BR.21. *Clin Lung Cancer* 2006;7:389-394.

412. Dziadziuszko R, Holm B, Skov BG, Osterlind K, Sellers MV, Franklin WA, Bunn PA Jr, Varella-Garcia M, Hirsch FR. Epidermal growth factor receptor gene copy number and protein level are not associated with outcome of non-small-cell lung cancer patients treated with chemotherapy. *Ann Oncol* 2007;18:447-452.

413. Guo L, Ma Y, Ward R, Castranova V, Shi X, Qian Y. Constructing molecular classifiers for the accurate prognosis of lung adenocarcinoma. *Clin Cancer Res* 2006;12:3344-3354.

414. Slebos RJ, Kibbelaar RE, Dalesio O, Kooistra A, Stam J, Meijer CJ, Wagenaar SS, Vanderschueren RG, van Zandwijk N, Mooi WJ, et al. K-ras oncogene activation as a prognostic marker in adenocarcinoma of the lung. *N Engl J Med* 1990;323:561-565.

415. Huber RM, Stratakis DF. Molecular oncology--perspectives in lung cancer. *Lung cancer* 2004;45:209-213.

416. Brambilla C, Spiro S. Highlights in lung cancer. *Eur Respir J* 2001;18:617-618.

417. Graziano SL, Tatum A, Herndon JE 2nd, Box J, Memoli V, Green MR, Kern JA. Use of neuroendocrine markers, p53, and HER2 to predict response to chemotherapy in patients with stage III non-small cell lung cancer: a Cancer and Leukemia Group B study. *Lung Cancer* 2001;33:115-123.

418. Kim YT, Kim TY, Lee DS, Park SJ, Park JY, Seo SJ, Choi HS, Kang HJ, Hahn S, Kang CH, Sung SW, Kim JH. Molecular changes of epidermal growth factor receptor (EGFR) and KRAS and their impact on the clinical outcomes in surgically resected adenocarcinoma of the lung. *Lung Cancer* 2008;59:111-118.

419. Danenberg K, Brabender J, Schneider S. Gender differences in the predictive power of prognostic factors in NSCLC (Abstract). *J Clin Oncol* 2004;22:619.

420. Mandrekar S, Schild SE, Hillman SL, Allen KL, Marks RS, Mailliard JA, Krook JE, Maksymiuk AW, Chansky K, Kelly K, Adjei AA, Jett JR. A pooled analysis of 11 NCCTG advanced stage non-small cell lung cancer (NSCLC) trials reveal the importance of baseline blood counts on clinical outcomes. *J Clin Oncol* 2006;23:Abstract 7193.

421. Tam IY, Chung LP, Suen WS, Wang E, Wong MC, Ho KK, Lam WK, Chiu SW, Girard L, Minna JD, Gazdar AF, Wong MP. Distinct epidermal growth factor receptor and KRAS mutation patterns in non-small cell lung cancer patients with different tobacco exposure and clinicopathologic features. *Clin Cancer Res* 2006;12:1647-1653.

422. Paris C, Benichou J, Saunier F, Metayer J, Brochard P, Thiberville L, Nouvet G. Smoking status, occupational asbestos exposure and bronchial location of lung cancer. *Lung Cancer* 2003;40:17-24.

423. Brooks DR, Austin JH, Heelan RT, Ginsberg MS, Shin V, Olson SH, Muscat JE, Stellman SD. Influence of type of cigarette on peripheral versus central lung cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14:576-581.

424. Lee BW, Wain JC, Kelsey KT, Wiencke JK, Christiani DC. Association between diet and lung cancer location. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:1197-1203.

ANNEXES

Classification histologique des carcinomes pulmonaires 1999 WHO/IASLC

Tumeurs épithéliales

1.1. Bénignes

1.1.1. Papillomes

- 1.1.1.1. Papillome épidermoïde exophytique inversé
- 1.1.1.2. Papillome glandulaire
- 1.1.1.3. Papillome mixte épidermoïde et glandulaire

1.1.2. Adénomes

- 1.1.2.1. Adénome alvéolaire
- 1.1.2.2. Adénome papillaire
- 1.1.2.3. Adénome des glandes salivaires
- Adénome des glandes muqueuses
- Adénome pléomorphe
- Autre
- 1.1.2.4. Cystadénome mucineux
- 1.1.2.5. Autre

1.2. Lésions préinvasives

- 1.2.1. Dysplasie/Carcinome in situ
- 1.2.2. Hyperplasie atypique adénomateuse
- 1.2.3. Hyperplasie neuroendocrine diffuse idiopathique

1.3. Tumeurs malignes

1.3.1. Carcinome épidermoïde

- Variantes
- 1.3.1.1. Papillaire
- 1.3.1.2. A cellules claires
- 1.3.1.3. A petites cellules
- 1.3.1.4. Basaloïde

1.3.2. Carcinome à petites cellules

- Variante
- 1.3.2.1. Carcinome à petites cellules composite

1.3.3. Adénocarcinome

- 1.3.3.1. Acineux
- 1.3.3.2. Papillaire
- 1.3.3.3. Bronchioloalvéolaire
 - 1.3.3.3.1. Non mucineux (Clara/pneumocyte type II)
 - 1.3.3.3.2. Mucineux
 - 1.3.3.3.3. Mixte mucineux/non mucineux ou intermédiaire
- 1.3.3.4. Adénocarcinome solide à sécrétion mucineuse
- 1.3.3.5. Mixtes
- 1.3.3.6. Variantes
 - 1.3.3.6.1. Adénocarcinome bien différencié de type foetal
 - 1.3.3.6.2. Mucineux colloïde
 - 1.3.3.6.3. Cystadénocarcinome mucineux
 - 1.3.3.6.4. A cellules en bague à chaton
 - 1.3.3.6.5. A cellules claires

- 1.3.4. Carcinome à grandes cellules
 - Variantes
 - 1.3.4.1. Carcinome neuroendocrine à grandes cellules
 - 1.3.4.1.1. Carcinome neuroendocrine à grandes cellules composite
 - 1.3.4.2. Carcinome basaloïde
 - 1.3.4.3. Carcinome de type lympho-épithélial
 - 1.3.4.4. Carcinome à cellules claires
 - 1.3.4.5. Carcinome à grandes cellules de phénotype rhabdoïde
- 1.3.5. Carcinome adénosquameux
- 1.3.6. Carcinomes pléomorphes, sarcomatoïdes ou avec éléments sarcomateux
 - 1.3.6.1. Carcinome à cellules fusiformes et/ou géantes
 - 1.3.6.1.1. Carcinome pléomorphe
 - 1.3.6.1.2. Carcinome à cellules fusiformes
 - 1.3.6.1.3. Carcinome à cellules géantes
 - 1.3.6.2. Carcinosarcome
 - 1.3.6.3. Blastome (blastome pulmonaire)
 - 1.3.6.4. Autre
- 1.3.7. Tumeur carcinoïde
 - 1.3.7.1. Carcinoïde typique
 - 1.3.7.2. Carcinoïde atypique
- 1.3.8. Carcinome de type glandes salivaires
 - 1.3.8.1. Carcinome muco-épidermoïde
 - 1.3.8.2. Carcinome adénoïde kystique
 - 1.3.8.3. Autre
- 1.3.9. Carcinomes inclassables

Classification TNM de Mountain de 1997

T = Tumeur primitive :

Tx = Tumeur prouvée par la présence de cellules malignes dans l'expectoration ou les sécrétions broncho-pulmonaires sans que la lésion soit elle-même visible par imagerie ou bronchoscopie ou tumeur qui ne peut être évaluée.

TIS = Carcinome in situ.

T0 = Pas de signe de tumeur primitive.

T1 = Tumeur < 3 cm dans sa plus grande dimension, entourée par le poumon ou la plèvre viscérale et sans signe endoscopique d'envahissement au-delà de la bronche lobaire.

T2 = Tumeur avec l'un des caractères de taille ou d'extension suivants : > 3 cm dans sa plus grande dimension, envahissement de la bronche principale à 2 cm ou plus de la carène, envahissement de la plèvre viscérale, association d'un trouble ventilatoire qui s'étend à la région hilare sans intéresser le poumon entier.

T3 = Tumeur de toute taille avec extension directe aux structures adjacentes telles que la paroi thoracique, le diaphragme, le péricarde, la plèvre médiastinale, ou tumeur à moins de 2 cm de la carène en bronchoscopie mais sans envahissement de la carène, ou association à un trouble de ventilation du poumon entier. La paralysie diaphragmatique est un T3.

T4 = Tumeur quelle que soit sa taille, qui envahit l'une des structures suivantes : médiastin, coeur, gros vaisseaux, trachée, oesophage, corps vertébral, carène, tumeur avec pleurésie ou péricardite maligne, ou nodule tumoral dans le même lobe.

Le nodule dans un lobe différent est un équivalent de métastase.

La paralysie récurrentielle gauche est un T4.

N = Adénopathies régionales :

NX = Absence des conditions minimales requises pour classer les ganglions lymphatiques régionaux.

N0 = Pas de signe d'envahissement des ganglions régionaux.

N1 = Signes d'envahissement des ganglions péribronchiques et/ou hilaires homolatéraux y compris par une extension directe de la tumeur primitive.

N2 = Signes d'envahissement des ganglions lymphatiques médiastinaux homolatéraux ou sous-carénaux.

N3 = Signes d'envahissement des ganglions lymphatiques médiastinaux hilaires controlatéraux et/ou des ganglions scaléniques ou sus-claviculaires.

M = Métastases à distance :

MX = Renseignements insuffisants pour classer les métastases à distance.

M0 = Pas de métastase.

M1 = Présence de métastases.

Classification en stades :

Stade 0 = **Carcinome in situ**

Stade IA = **T1N0M0**

Stade IB = **T2N0M0**

Stade IIA = **T1N1M0**

Stade IIB = **T2N1M0 et T3N0M0**

Stade IIIA = **T3N1M0 et T1-3N2M0**

Stade IIIB = **T1-4N3M0 et T4N0-3M0**

Stade IV = **T1-4N0-3M1**

Classification TNM en cours de révision de l'IASCLC

T = Tumeur primitive :

T_x = Tumeur prouvée par la présence de cellules malignes dans l'expectoration ou les sécrétions broncho-pulmonaires sans que la lésion soit elle-même visible par imagerie ou bronchoscopie ou tumeur qui ne peut être évaluée.

TIS = Carcinome in situ.

T₀ = Pas de signe de tumeur primitive.

T₁ = Tumeur < 3 cm dans sa plus grande dimension, entourée par le poumon ou la plèvre viscérale et sans signe endoscopique d'envahissement au-delà de la bronche lobaire.

T_{1a} = Tumeur ≤ 2 cm.

T_{1b} = Tumeur > 2 cm et ≤ 3 cm.

T₂ = Tumeur avec l'un des caractères de taille ou d'extension suivants : > 3 cm dans sa plus grande dimension, envahissement de la bronche principale à 2 cm ou plus de la carène, envahissement de la plèvre viscérale, association d'un trouble ventilatoire qui s'étend à la région hilare sans intéresser le poumon entier.

T_{2a} = Tumeur > 3 cm et ≤ 5 cm.

T_{2b} = Tumeur > 5 cm et ≤ 7 cm.

T₃ = Tumeur > 7 cm, avec extension directe aux structures adjacentes telles que la paroi thoracique, le diaphragme, le péricarde, la plèvre médiastinale, ou tumeur à moins de 2 cm de la carène en bronchoscopie mais sans envahissement de la carène, ou association à un trouble de ventilation du poumon entier. La paralysie diaphragmatique est un T₃.

T₄ = Tumeur quelle que soit sa taille, qui envahit l'une des structures suivantes : médiastin, coeur, gros vaisseaux, trachée, oesophage, corps vertébral, carène, tumeur avec pleurésie ou péricardite maligne, ou nodule tumoral dans un autre lobe mais homolatéral à la tumeur.

La paralysie récurrentielle gauche est un T₄.

N = Adénopathies régionales :

N_X = Absence des conditions minimales requises pour classer les ganglions lymphatiques régionaux.

N₀ = Pas de signe d'envahissement des ganglions régionaux.

N1 = Signes d'envahissement des ganglions péribronchiques et/ou hilaires homolatéraux y compris par une extension directe de la tumeur primitive.

N2 = Signes d'envahissement des ganglions lymphatiques médiastinaux homolatéraux ou sous-carénaux.

N3 = Signes d'envahissement des ganglions lymphatiques médiastinaux hilaires controlatéraux et/ou des ganglions scaléniques ou sus-claviculaires.

M = Métastases à distance :

MX = Renseignements insuffisants pour classer les métastases à distance.

M0 = Pas de métastase.

M1 = Présence de métastases.

M1a = Nodules dans un lobe controlatéral à la tumeur primitive, nodule et épanchement pleuraux, épanchement péricardique.

M1b = Autres sites métastatiques (cerveau, peau, foie, os, ...)

Classification en stades :

Stade 0 = **Carcinome in situ**

Stade IA = **T1a,bN0M0**

Stade IB = **T2aN0M0**

Stade IIA = **T1a,bN1M0, T2aN0M0 et T2bN1M0**

Stade IIB = **T2bN1M0 et T3N0M0**

Stade IIIA = **T3N1M0, T1-3N2M0 et T4N0-1M0**

Stade IIIB = **T1-4N3M0 et T4N2M0**

Stade IV = **T1-4N0-3M1a, b**

Indice de performance OMS

INDICE	SIGNIFICATION
0	Capable d'une activité identique à celle précédant la maladie, sans aucune restriction.
1	Activité physique diminuée mais ambulatoire et capable de mener un travail.
2	Ambulatoire et capable de prendre soin de soi, incapable de travailler. Alité moins de 50 % de son temps.
3	Capable de seulement quelques soins personnels. Alité ou en chaise plus de 50 % du temps.
4	Incapable de prendre soin de lui-même, alité ou en chaise en permanence.

Indice de performance de Karnofsky

INDICE	SIGNIFICATION
100 %	Activité normale, sans difficulté ni plainte.
90 %	Activité normale, minimes symptômes de la maladie.
80 %	Activité normale, mais avec effort. Quelques symptômes de la maladie.
70 %	Capable de vivre seul. Incapable d'avoir une activité normale ou de faire un travail actif.
60 %	Capable de vivre seul, mais nécessite de temps en temps une aide.
50 %	Nécessite une aide importante et des soins médicaux fréquents.
40 %	Handicapé. Nécessite des soins spéciaux et une assistance.
30 %	Grabataire. Hospitalisation indiquée mais mort non imminente.
20 %	Très malade. Hospitalisation indispensable pour nursing.
10 %	Moribond.

Questionnaire professionnel CBP - RNVPP

Numéro du patient :

Nom : -----

Prénom : -----

Sexe (entourer) : **M** **F**

Date de naissance : __/__/__

Lieu de naissance (pays, département) : -----

N° sécurité sociale : -----

Hôpital: -----

Service : -----

N° Dossier : -----

ENTRETIEN

Date : -----

Nom et adresse du médecin traitant : -----

Coopération du patient :

- bonne
- moyenne
- médiocre

RENSEIGNEMENTS MEDICAUX

Diagnostic :

- Localisation:-----
- Date : -----
- Anatomopathologie :
 - Epidermoïde (1) Petites cell. (2) Adénocarcin. (3)
 - Grandes cell. (4) Adénosquameux (5)
 - Autres (6). Précisez : -----
- Classification T --- N --- M ---

Présence de :

- Asbestose sur histologie Oui Non Nsp
- Fibrose pleurale sur histologie
ou sur CRO Oui Non Nsp
- Fibrose pleurale sur TDM Oui Non Nsp
(en dehors de l'épaississement en regard de la tumeur)
- Silicose radiologique (TDM) Oui Non Nsp
- Silicose sur histologie Oui Non Nsp

Résultat d'analyses minéralogiques :

- LBA Non fait < 1CA/ml
- Entre 1 et 5 CA/ml > 5 CA/ml
- Poumon Non fait < 1000 CA/g
- Entre 1000 et 5000 CA/g >5000 CA/g

T N M

Ne pas remplir cette colonne

TABAC

• **Classe tabac : Etes-vous :**

- Non fumeur**
- Fumeur**
- Ex-fumeur (arrêt depuis plus d'un an)**

• **Durée (le cas échéant)**

Année de début : _ _ _ _

Année d'arrêt : _ _ _ _

Cigarettes (nombre par jour) :

- de 19---à 19---: -----/jour
- de 19---à 19---: -----/jour
- de 19---à 19---: -----/jour
- de 19---à 19---: -----/jour

Cigares (nombre par jour) :

- de 19---à 19---: -----/jour
- de 19---à 19---: -----/jour
- de 19---à 19---: -----/jour
- de 19---à 19---: -----/jour

Pipe (poids du paquet en gramme et nombre de paquets par mois) :-----g

- de 19---à 19--- : -----p /mois
- de 19---à 19--- : ----- p/mois
- de 19---à 19--- : -----p /mois
- de 19---à 19--- : ----- p/mois

Durée totale du tabagisme (en années)

Tabagisme cumulé (paquets-années) :.....

Ne pas remplir cette colonne

**SCOLARISATION ET FORMATION
PROFESSIONNELLE**

- A quel âge avez-vous quitté l'enseignement général? -----

Quel niveau d'étude aviez-vous ?-----

- Avez-vous effectué une ou plusieurs périodes de formation professionnelle ?

Oui Non

Si oui, préciser:

Période de formation : Niveau obtenu :

De ----- à ----- Niveau : -----

De ----- à ----- Niveau : -----

De ----- à ----- Niveau : -----

De ----- à ----- Niveau : -----

(Remplir une page d'activité professionnelle pour chaque période)

- Avez-vous effectué une période d'activité militaire ?

Oui Non

Précisez la période : de ----- à -----

(Ne pas oublier de remplir une page d'activité professionnelle pour le service militaire).

ACTIVITE PROFESSIONNELLE

Année de début : ____ **Année de fin :** ____

/

Nom et adresse de l'entreprise : -----

Activité principale de l'entreprise : -----

(code NAF 93)

Activités annexes de l'entreprise : -----

Nombre d'employés approximatif :
 10 - 49 50 - 199 > 200

Quelle était votre fonction : -----

(Code BIT 88)

Temps de travail (entourer) :

- **partiel :** ----- (heures/ semaine)
- **plein temps**

Description du poste de travail (locaux, tâches spécifiques et temps consacré à cette tâche, machines, procédés et produits ou matériaux utilisés, moyens de protection) :

Ne pas remplir cette colonne

Noms des produits utilisés (marques) :-----

Existait-il au poste de travail (si oui entourer et lesquels) ?

- poussières : -----
- fumées : -----
- odeurs : -----
- vapeurs : -----

Protection individuelle et collective (si oui entourer) :

- cabine, capotage, ventilation, aspiration
- lunettes
- gants
- masques
- vêtements
- autres (lesquels):-----

Quels travaux effectuaient les collègues autour de votre poste de travail :

Avez-vous déjà remplacé un collègue, si oui pour quelle tâche et pendant combien de temps : -----

Régime de protection sociale au cours de cet emploi : -----

- | | |
|---|--|
| <input type="checkbox"/> Régime général | <input type="checkbox"/> Fonction publique hospitalière |
| <input type="checkbox"/> Régime agricole | <input type="checkbox"/> Régimes spéciaux (SNCF, RATP, EDF, etc...) |
| <input type="checkbox"/> Fonction publique, état | <input type="checkbox"/> Artisans et professions libérales |
| <input type="checkbox"/> Fonction publique territoriale | <input type="checkbox"/> Autres. Précisez : _____ |

Expertise :

	Prob	Freq	Int
Amiante	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Silice	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
HAP	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Diesel	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Be	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Cr	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ni	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
CoW	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Cd	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
BCME	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
As	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Gaz/ poussières

radioact.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
mines fer	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Peinture	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Probabilité :

- 0 non exposé
- 1 expo. passive
- 2 expo.directe possible
- 3 expo. très prob /cert

Fréquence:

- 1 < 1 fois/mois
- 2 entre 1 fois/m et 50%
- 3 > 50 % temps travail

Intensité (amiante)

- 1 < 0,1 CA/ml
- 2 entre 0,1 et 1 CA/ml
- 3 > 1 CA/ml

Intensité (autres subst.)

- 1 < 10% VME
- 2 10 % à 100% VME
- 3 >VME

QUESTIONNAIRE PROFESSIONNEL COMPLEMENTAIRE

- Avez-vous utilisé des moyens de protection contre la chaleur en amiante (gants, vêtements, plaques, coussins...) ?

Oui Non Nsp

Si oui, Lesquels : -----
De ____ à ____
Fréquence : -----

- Avez-vous effectué des travaux de soudure ?

Oui Non Nsp

Si oui, Type de soudure : -----
De ____ à ____
Fréquence : -----

- Avez-vous manipulé des joints en amiante ou tout autre matériau contenant de l'amiante ?

Oui Non Nsp

Si oui, Quel matériau : -----
De ____ à ____
Fréquence : -----

- Avez-vous effectué du calorifugeage ou de l'entretien de chaudière ?

Oui Non Nsp

Si oui, Quel travail : -----
De ____ à ____
Fréquence : -----

- Avez-vous effectué l'entretien ou le changement de freins ou d'embrayages de véhicules ?

Oui Non Nsp

Si oui, Quel travail : -----
De ____ à ____
Fréquence : -----

- Avez-vous effectué des travaux de peinture, pose d'enduits ou d'apprêts ?

Oui Non Nsp

Si oui, Quel travail : -----
De ____ à ____
Fréquence : -----

- Avez-vous effectué des travaux de démolition ?
 - Oui Non Nsp
 - Si oui, De quel type : -----
 - De _____ à _____
 - Fréquence : -----

- Avez-vous été en contact avec des fibres minérales artificielles (laine de verre, de roche, laitier, fibres céramiques) ?
 - Oui Non Nsp
 - Si oui, Type de fibre : -----
 - De _____ à _____
 - Fréquence : -----

- Avez-vous été en contact avec d'autres fibres ?
 - Oui Non Nsp
 - Si oui, Type de fibre : -----
 - De _____ à _____
 - Fréquence : -----

- Avez-vous été en contact avec de la silice cristalline (industrie du verre, utilisation du sable et du quartz, industrie de la céramique, travaux de terrassement...) ?
 - Oui Non Nsp
 - Si oui, Circonstances : -----
 - De _____ à _____
 - Fréquence : -----

- Avez-vous manipulé du goudron, bitume, charbon et dérivés ?
 - Oui Non Nsp
 - Si oui, Type de travail : -----
 - De _____ à _____
 - Fréquence : -----

- Avez-vous manipulé des huiles minérales usagées ou recyclées?
 - Oui Non Nsp
 - Si oui, Circonstances : -----
 - De _____ à _____
 - Fréquence : -----

- Avez-vous manipulé du béryllium (alliage, bijoux)?

Oui Non Nsp

Si oui, Circonstances : -----
De _____ à _____
Fréquence : -----
- Avez-vous travaillé dans l'industrie du fer ou de l'aluminium ?

Oui Non Nsp

Si oui, Poste : -----
De _____ à _____
Fréquence : -----
- Avez-vous été en contact avec le chrome (chromage, peinture, colorants, alliage) ?

Oui Non Nsp

Si oui, Type de travail : -----
De _____ à _____
Fréquence : -----
- Avez-vous effectué du nickelage, travaillé à l'extraction ou à la transformation du nickel ?

Oui Non Nsp

Si oui, Type de travail : -----
De _____ à _____
Fréquence : -----
- Avez-vous travaillé à la fabrication ou à la transformation du polychlorure de vinyle ?

Oui Non Nsp

Si oui, Type de travail : -----
De _____ à _____
Fréquence : -----
- Avez-vous traité des cultures à l'aide de pesticides contenant de l'arsenic ?

Oui Non Nsp

Si oui, Circonstances : -----
De _____ à _____
Fréquence : -----

- Avez-vous été en contact avec des produits radioactifs ou des rayonnements ionisants ?

Oui Non Nsp

Si oui, Circonstances : -----
De ____ à ____
Fréquence : -----

- Avez-vous utilisé des acides forts pour décaper les surfaces ?

Oui Non Nsp

Si oui, Circonstances : -----
De ____ à ____
Fréquence : -----

- Avez-vous effectué une ou plusieurs des activités précédemment mentionnées en dehors de vos activités professionnelles ?

Oui Non Nsp

Si oui, lesquelles, en quelles années et à quelle fréquence :

CONCLUSION

- Inclusion dans l'étude CBP – RNVPP ?

Oui Non Nsp

Si non, pourquoi ? -----

- Nuisances retenues dans l'esprit du Régime Général de la Sécurité Sociale :

- Ray. Ionisants (6) Chromates (10ter) HAP (16bis)
- Arsenic (20bis) Arsenic aurifère (20ter) Silice (25 A)
- Amiante (30 C) Amiante (30bis) Nickel (37ter)
- Oxyde de fer (44bis) CoW (70ter) BCME (81)

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

- Hors tableau. Précisez l'agent:-----

- Modalité :

- Alinéa 2
- Alinéa 3
- Alinéa 4

- Déclaration en maladie professionnelle proposée ?

Oui Non Nsp

- Si non, motif du refus :

- Refus du patient ou des ayants droit
- Altération de l'état général ou décès
- Exposition dans un emploi ne permettant pas la reconnaissance en maladie professionnelle.
- Autre : _____

- Si oui, date du certificat médical : __ / __ / __ Non connue

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------

- Demande au FIVA effectuée :

Oui Non Nsp

Poster pour le 10ème congrès annuel de la Société de Pneumologie de Langue Française, Nice 2006

Corrélations entre exposition à l'amiante et caractéristiques cliniques de 575 cancers du poumon : étude rétrospective

C. Clément-Duchêne^[1], O. Bertrand^[2], N. Martinet^[3], J.-M. Vignaud^[4], Y. Martinet^[1], C. Paris^[2 et 5]

^[1] Pneumologie, CHU Nancy

^[2] Pathologie Professionnelle, France.

^[3] Centre de Ressources Biologiques, France.

^[4] Anatomie Pathologique, France.

^[5] Inserm ERI 11, France.

Objectif : L'efficacité et les indications des techniques de dépistage du cancer bronchique dépendent de ses caractéristiques cliniques et histologiques. Le but de ce travail est de décrire un profil clinique particulier chez des patients ayant une exposition professionnelle.

Matériel et méthodes : Les caractéristiques cliniques et histologiques ont été corrélées avec l'exposition à l'amiante évaluée grâce à un questionnaire standardisé.

Statistiques : Test du X^2 et régression logistique pour les analyses par catégories, test de Kaplan-Meier et modèle de Cox pour la survie.

Résultats : Population 462 H/113 F, 171 épidermoïdes/181 adénok/130 pt cellules, stades 169 IIIB/355 IV, 20 non-fumeurs (F)/303 F/245 ex-F. Exposition professionnelle à l'amiante 181 H/5 F. Aucune corrélation n'est trouvée entre statut histologique, localisation anatomique et exposition à l'amiante. Une relation proche de la signification ($p = 0,07$) est observée entre localisation tumorale périphérique et exposition à l'amiante chez les sujets ex-F > 10 ans. Les sujets exposés ont une survie moins bonne ($p = 0,03$) que les non-exposés, après prise en compte du sexe, du stade TNM et du statut tabagique.

Conclusions : Les caractéristiques cliniques et pronostiques des cancers du poumon associés à l'exposition professionnelle à l'amiante semblent différer, et devraient être prises en compte dans le dépistage et la prise en charge de ces cancers.

Poster pour le 18ème congrès annuel de l'European Respiratory Society, Berlin 2008

Lung cancer in non-smokers: retrospective study of 67 cases

Christelle Clement-Duchene, Christophe Paris, Audrey Stoufflet, Yves Martinet
Chest, CHU de Brabois, Nancy, Vandoeuvre-Lès-Nancy, France
INSERM, Faculté de médecine, France Vandoeuvre-Lès-Nancy, France
Maladies Professionnelles, CHU de Nancy, Vandoeuvre-Lès-Nancy, France

Introduction: Distribution of clinical features and risk factors in non-smokers patients presented with lung cancer remains partially unknown.

Aim and methods: The aim of our study was to describe general characteristics of non-smokers relative to ever-smokers patients with lung cancer, and to compare differences between sexes in this particular population. Medical data were collected like age, gender, histological types, TNM staging, smoking and occupational data. The statistical analysis included descriptive analyses, Pearson chi square or non parametric tests and multiple logistic regressions.

Results: Between 1st January 1997 and 31st December 2006, 1493 lung cancer cases were included, with a men/women ratio of 6.85 (1303/190). Lung adenocarcinoma (AC) was more frequent in non-smokers of both sex, especially in women [OR non-smokers/ever-smokers=2.54 (1.51-4.27), $p<0.0001$]. For TNM staging, there was a tendency of more stage I in non-smokers. Comparison of clinical features among male and females non-smokers patients did not shown significant differences. Strong differences appeared when comparing exposure to ETS in non-smokers women (78.6% vs 21.4%, $p<0.0001$) or occupational exposures (48.6% vs 9.4%, $p<0.0005$) relative to men. No known exposures to main lung carcinogens were found in a sizeable size of both males (40.0%) and female (31.2%) non-smokers patients.

Conclusions: ETS, and occupational exposure are the main risk factors of lung cancer in non-smokers but do not explain all the cases. More studies are necessary in order to describe these factors including also male non-smokers.

Résumé

Le cancer bronchique est la première cause de mortalité par cancer dans le monde, en raison d'un diagnostic à un stade avancé (IIIB et IV) et d'un pronostic sombre. Si les principaux facteurs de risques sont connus depuis de nombreuses décennies comme le tabagisme actif et les expositions professionnelles (amiante), 10 à 20 % de patients sont des non-fumeurs. Dans cette population, les étiologies restent plus controversées. Au niveau histologique, l'adénocarcinome est devenu le type histologique le plus fréquent et son association avec les facteurs de risque (tabagisme, exposition à l'amiante) fait débat. De même, la localisation tumorale est différente selon l'exposition aux différents facteurs de risque. Enfin, la survie du cancer bronchique semble être différente selon le sexe ou le statut tabagique. Suivant les expositions et les populations, les mécanismes de carcinogénèse diffèrent. C'est dans ce contexte, que notre étude a été menée sur une cohorte de 1493 patients atteints de cancer bronchique afin d'identifier des populations à risque et de mieux comprendre les voies de la carcinogénèse bronchique.

Mots clés : cancer bronchique, non-fumeurs, adénocarcinome, survie, marqueurs phénotypiques.

Abstract

Lung cancer and risk factors: how to identify phenotypic markers?

Lung cancer is the leading cause of death in the world. Most lung cancer are diagnosed at an advanced stage (IIIB and IV), with a poor prognosis. The main risk factors are well known like active smoking, and occupational exposure (asbestos), but 10 à 20% occur in never smokers. In this population, various studies have been conducted in order to identify possible risk factors, and although many have been identified, none seem to explain more than a small percentage of the cases. According to the histological types, adenocarcinoma is now the more frequent type, and its association with the main risk factors (tobacco exposure, asbestos exposure) is still studied. The tumoral location is associated with the exposure to the risk factors. Finally, the survival seems to be different between gender, and between smokers, and never smokers. All these characteristics are perhaps associated with different pathways of carcinogenesis. In this context, we have analyzed a cohort of 1493 patients with lung cancer in order to identify phenotypic markers, and to understand the mechanisms of the lung carcinogenesis.

Key words: lung cancer, never smokers, adenocarcinoma, survival, phenotypic markers.