



REVUE GENERALE

Cancer bronchique

Lung cancer

C. Clément-Duchêne

Service de Pneumologie - Hôpital Brabois. CHU Nancy
Rue du Morvan - 54511 Vandoeuvre-lès-Nancy. France

SUMMARY

Lung cancer results from the malignant transformation of the epithelium lining the intra-thoracic airways. It is a severe cancer and its high prevalence is related in large number of tobacco and certain occupational exposures and atmospheric or domestic pollution.

This is a serious public health problem because its current epidemic is expected to worsen in developed countries over the next decades. The incidence of this disease is also increasing in developing countries.

However, the prognosis of lung cancer is poor with a 5-year survival of 15%. The prognosis is sombre because, on the one hand, lack of early detection and effective chemo-preventive and, on the other hand, quick metastatic evolution of this cancer.

Indeed, surgery is the only treatment that could make a formal hope of recovery, but it is only seen in about 20 % of patients. Most lung cancers are diagnosed at an advanced stage and in patients with cardiovascular and respiratory (COPD) co-morbidities allowing only palliative treatment. In recent decades, many therapeutic advances have been made with the introduction of cyber-knife radiotherapy in these fragile patients and with the development of targeted therapies.

KEYWORDS: Lung cancer, tobacco consumption, chemotherapy, radiotherapy, COPD

RESUME

Le cancer pulmonaire (cancer bronchique) résulte de la transformation maligne de l'épithélium qui tapisse les voies aériennes intra-thoraciques. C'est un cancer grave dont la prévalence élevée est liée en grand part à la consommation de tabac ainsi qu'à certaines expositions professionnelles et pollutions atmosphériques et domestiques.

Il s'agit d'un problème de santé publique sérieux car l'épidémie actuelle devrait s'aggraver dans les pays développés au cours des prochaines décennies. L'incidence de cette maladie augmente aussi dans les pays en voie de développement.

Cependant, le pronostic du cancer bronchique est médiocre avec une survie à 5 ans de 15%. Ce pronostic reste sombre du fait, d'une part, de l'absence de dépistage précoce et de chimio-prévention efficaces et, d'autre part, de l'évolution rapidement métastatique de ce cancer.

En effet, la chirurgie est le seul traitement qui puisse apporter un espoir formel de guérison ; mais celui-ci ne s'adresse qu'à environ 20 % des patients. La plupart des cancers bronchiques sont diagnostiqués à un stade avancé et chez patients présentant des co-morbidités cardiaques et respiratoires (BPCO) ne permettant qu'un traitement palliatif. Depuis quelques décennies, de nombreux progrès thérapeutiques ont été réalisés, avec l'introduction de la radiothérapie par cyber-knife chez ces patients fragiles et avec le développement des thérapeutiques ciblées.

MOTS CLES: Cancer pulmonaire, consommation de tabac, chimiothérapie, radiothérapie, BPCO

Auteur correspondant: Dr. Christelle CLEMENT-DUCHÊNE. Service de Pneumologie. Hôpital Brabois - Nancy. France
E-mail: christelle.clementduchene@gmail.com

INTRODUCTION

Le cancer du poumon (ou cancer bronchique) résulte de la transformation maligne de l'épithélium qui tapisse les voies aériennes intra-thoraciques (trachée et bronches), c'est un cancer grave dont la fréquence élevée est liée en grand part à la consommation de tabac ainsi qu'à certaines expositions professionnelles et pollutions atmosphériques et domestiques.

Il s'agit d'un problème de santé publique sérieux car « l'épidémie » actuelle devrait s'aggraver dans les pays développés au cours des prochaines décennies (compte tenu d'une stabilisation de l'incidence chez l'homme et d'une augmentation chez la femme). Enfin, l'incidence de cette maladie augmente rapidement dans les pays en voie de développement.

Le pronostic du cancer bronchique est médiocre avec une survie à 5 ans de 15 %. Ce pronostic reste sombre du fait, d'une part, de l'absence de dépistage précoce et de chimio-prévention efficaces et, d'autre part, de l'évolution rapidement métastatique de ce cancer (éliminant dans ce cas toute solution chirurgicale). En effet, la chirurgie est le seul traitement qui puisse apporter un espoir formel de guérison ; mais celui-ci ne s'adresse qu'à environ 20 % des patients.

EPIDEMIOLOGIE

Incidence

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. Chez les hommes, les taux standardisés sur l'âge sont les plus élevés en Amérique du Nord, en Europe et en Russie. Chez les femmes, les taux standardisés sur l'âge sont plus élevés en Amérique du Nord, en Europe, en Asie et en Australie [1]. En 2008, 1,44 millions de nouveaux cas de cancer bronchique ont été diagnostiqués dans le monde [1].

En France, en 2000, l'incidence du cancer bronchique était de 27 743 nouveaux cas dont 83% d'hommes. Les taux standardisés sur l'âge étaient de 52,2 chez les hommes et 8,6 chez les femmes [2]. 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 [3].

Survie

Le cancer bronchique est la principale cause de mortalité par cancer dans le monde. La survie du cancer bronchique 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 [4]. 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 % [4]. Le cancer bronchique est donc responsable de 1,6 % de la mortalité prématurée chez les hommes et 0,7 % pour les femmes [5].

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 [6]. Les taux les plus importants de cancer bronchique 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).

De même, il existe des différences géographiques en terme de survie. L'étude de Youlden a collecté les taux de survie à 5 ans pour différents pays [7]. Les taux de survie sont les plus élevés en Asie (Japon) et les 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.

Répartition par sexe

Depuis 1950, le cancer bronchique est la première cause de mortalité 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 [8]. 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).

Répartition par race

Plusieurs études ont été réalisées afin d'identifier une éventuelle différence entre races et ethnies. Les plus grandes études sont des études américaines [9]. Ainsi, aux Etats-Unis, chez les femmes, le taux d'incidence est identique chez les Africains-Américains et chez les femmes blanches. Chez les hommes, le taux d'incidence est 45 % plus haut chez les Africains-Américains que chez les hommes blancs [4]. Une explication possible serait une susceptibilité différente aux carcinogènes du tabac entre races [4].

De même, ces études ont analysé les différences de pronostic entre races. Le pronostic est plus péjoratif chez les noirs américains. Entre 1995 et 2001, une

étude américaine a inclus 1 979 patients et a observé que les noirs américains avaient une survie inférieure de 13% par rapport aux autres ethnies [10].

Répartition par âge

Le cancer bronchique a une répartition 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 [7]. 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 [11-13].

La survie reste l'objet d'une controverse. Pour certains, la survie est identique entre patients jeunes et âgés [14, 15]. La survie serait meilleure pour les patients jeunes dans l'étude de Ramalingam et moins bonne dans celle de Bryant [11, 13].

De plus, la proportion de patients âgés est en augmentation depuis plusieurs décennies. Celle-ci a augmenté de 12% entre 1988 et 1997 puis de 16 % entre 1988 et 2003 [16]. Ceci implique des enjeux thérapeutiques différents du fait des co-morbidités associées (cardiaque, respiratoire, rénale et hépatique) [17], même si la chimiothérapie chez les sujets âgés a la même efficacité que chez les patients plus jeunes [18].

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 pour des stades plus avancés au moment du diagnostic [19, 20]. Le niveau socio-économique est alors associé au pronostic. Plus le statut socio-économique est bas, plus le risque de cancer bronchique est augmenté, avec un diagnostic à un stade avancé [19].

FACTEURS DE RISQUE

La plupart des causes du cancer bronchique sont environnementales, mais il existe des facteurs de susceptibilité et de variations individuelles aux carcinogènes pulmonaires. Le risque de cancer bronchique dépend de l'exposition à un carcinogène (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 [21]. 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.

Tabagisme actif

Le tabac est responsable de 90 % des cancers bronchiques dans des régions du monde comme l'Amérique du Nord et l'Europe [22]. Tous les types histologiques de cancer bronchique sont alors associés au tabac [23]. L'évolution du cancer bronchique est parallèle à l'évolution du tabac [24]. Les fumeurs ont 22 fois plus de risque d'avoir un cancer bronchique dans leur vie que les non-fumeurs [25]. Ce risque augmente avec le nombre de cigarettes fumées par jour et la durée du tabagisme [24]. 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 (*Tableau 1*) [26].

Le tabac renferme 60 à 70 carcinogènes (HAP, nitrosamines, nitrates), qui induisent des adduits à l'ADN et des mutations de p53 et donc un risque de cancer bronchique [27, 28]. De plus, il existe une relation entre nitrosamines et adénocarcinomes [29]. Certains ont montré qu'il existait des modifications génétiques liées au tabac et que celles-ci peuvent être réversibles ou non à l'arrêt du tabac [30].

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 [31, 32]. 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 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, 4,57 si leur mari fumait plus de 20 cigarettes par jour) [31]. 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 était inférieur à un paquet par jour et de 3,4 si le tabagisme était supérieur à 1 paquet par jour [32].

TABLEAU 1 Répartition histologique en fonction du sexe et du tabagisme

Etudes	Type	Adénocarcinome	Non-fumeurs
Foeglé et al., 2007 [118]	Cohorte de 1 738 patients	Femmes : 54,4% Hommes : 24,3%	Femmes : 28,9% Hommes : 1,4%
Fergusson et al., 2000 [119]	Cohorte de 772 patients	Femmes : 45% Hommes : 35%	Femmes : 16% Hommes : 6%
De Perrot et al., 2000 [120]	Cohorte de 1 037 patients	Femmes : 54% Hommes : 26%	Femmes : 27% Hommes : 2%
Minami et al., 2000 [121]	Cohorte de 1 242 patients	Femmes : 86% Hommes : 48%	Femmes : 87% Hommes : 8,6%
Radzikowska et al., 2002 [122]	Cohorte de 20 561 patients	Femmes : 21,6% Hommes : 9,6%	Femmes : 18,8% Hommes : 2,4%
Visbal et al., 2004 [123]	Cohorte de 4 618 patients	Femmes : 59,5% Hommes : 48%	Femmes : 19,6% Hommes : 7,6%

Depuis, de nombreuses études ont permis de mettre en évidence un lien entre cancer bronchique et tabagisme passif. Boffetta a retrouvé, dans une méta-analyse, qu'il existait un risque augmenté de cancer bronchique de 25% chez les non-fumeurs vivants avec un fumeur, et que le tabagisme passif sur le lieu professionnel était responsable d'un risque augmenté de 17 % [33]. 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 % ($p < 0,001$) [34]. 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 ($p = 0,0004$) [35]. Dans une étude cas-témoins ayant inclus 71 femmes non-fumeuses atteintes d'un cancer bronchique et 761 femmes témoins non-fumeuses, le risque lié au tabagisme passif domestique, dans l'enfance et professionnel, chez des femmes non-fumeuses était respectivement de 1,21 [IC: 0,5 - 2,8], 1,63 [IC: 0,8 - 3,5] et 1,27 [IC: 0,4 - 4,0] [36]. D'autres études retrouvent un risque de 29% à 37,2% pour une exposition au tabagisme passif domestique [37-41].

Expositions professionnelles

Un autre facteur de risque du cancer bronchique est l'exposition à des carcinogènes d'origine professionnelle. Parmi les cancers associés aux expositions professionnelles à certains carcinogènes, le cancer bronchique est le plus fréquent [42]. Les causes professionnelles représentent alors 9 à 15% des cas de cancer bronchique. Les principales expositions professionnelles regroupent les expositions à l'amiante, le radon, l'arsenic, le chrome, le nickel, le diesel et la silice.

Expositions environnementales

Le risque lié à l'amiante n'est pas uniquement professionnel. Il existe également un risque de mésothéliome avec des expositions environnementales à l'amiante. Dans l'étude de Bourdes, ce risque relatif est estimé à 8,1 [IC: 5,3-12,0] [43].

Le radon est un carcinogène 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 au radon « domestique », à partir d'une cohorte de 13 études européennes [44].

Pollution atmosphérique

Elle peut être aussi responsable d'une petite proportion des cancers bronchiques (1 à 2 %), en particulier par la combustion des HAP [42].

De même, les huiles de cuisine sont des facteurs de risque de cancer pulmonaire, selon certaines études chinoises [45]. La cuisson de ces huiles de cuisine émet des HAP et donc il y a induction de lésions 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 carcinogène 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 [46].

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 [47-50]. 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 [48].

Activité physique

Une activité physique régulière peut diminuer le risque de cancer bronchique [51]. 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 [52].

Facteurs hormonaux

Les facteurs hormonaux peuvent influencer les causes de cancer bronchique chez les femmes non-fumeuses. Certains auteurs ont montré qu'une ménopause précoce était associée avec un risque diminué de cancer bronchique [53]. Le risque du traitement hormonal substitutif reste non clarifié avec certaines études rapportant un risque augmenté de cancer bronchique chez les femmes utilisant cette thérapeutique, d'autres études rapportant un risque de cancer bronchique diminué et d'autres études ne retrouvant aucun impact du traitement hormonal substitutif sur le risque de cancer bronchique [54-57].

Rôle des virus

Le rôle du Human papillomavirus (HPV) dans le cancer bronchique a été exploré dans de nombreuses études [58]. Dans une étude à Taiwan, HPV était plus fréquemment identifié chez les patients avec un cancer bronchique par rapport à des contrôles (55% vs 27%), en particulier chez les femmes âgées sans histoire de tabagisme [59]. Cependant, une autre étude n'a pas montré cette association. Lim et al. ont inclus 110 carcinomes bronchiques non à petites cellules et ont essayé d'identifier HPV ou le virus Epstein Barr (EBV) mais sans succès [60]. Un autre virus, le virus Jaasiekte sheep retrovirus (JSRV) provoque une maladie ressemblant à un carcinome bronchioalvéolaire chez les chèvres. La recherche de ce virus et la relation de celui-ci avec le cancer bronchique chez les humains est en cours d'étude [61].

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 [62]. Les femmes atteintes de BPCO ont un risque augmenté de cancer bronchique (Odds Ratio de 1,85 [IC: 1,21 - 2,81]) [63]. La fibrose pulmonaire est aussi un facteur de risque mais qui reste très controversé [64]. D'autres auteurs comme Alavanja ont trouvé un risque 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) [65].

50-70 % des cancers bronchiques ont une BPCO et la BPCO est un facteur de risque indépendant de cancer bronchique. La relation entre cancer bronchique et BPCO date des années 1930. Le risque de cancer bronchique augmente avec le degré de la BPCO. Les mécanismes sont mal connus mais il existe probablement un rôle des cytochromes, de l'inflammation, de la progression de la dysplasie vers le carcinome épidermoïde par p53, un rôle du stress oxydatif, une association locus 6q23-25 et cancer bronchique/BPCO, un rôle des mécanismes de réparation de l'ADN, ainsi que de la méthylation de p16 dans les expectorations et de la méthylation de l'ADN dans le cancer bronchique [66, 67]. L'étude de Brenner a montré dans une analyse de 16 études que le risque relatif de cancer bronchique chez les patients atteints de BPCO était de 2,2 (CI = 1,66 - 2,97) [68].

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 avec 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 [69].

Antécédents familiaux de cancer bronchique

Il existe un risque augmenté de cancer bronchique chez les individus ayant des antécédents de cancer bronchique familiaux. Ainsi, un locus de susceptibilité a été mis en évidence au niveau 6q23-25 [70]. L'étude de Schwartz a mis en évidence un risque relatif de 1,4 pour les parents de premier degré [71]. 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 [72]. 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]) [73]. 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, $p = 0,014$) [74].

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 [75, 76].

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.

Le carcinome épidermoïde représente 20 à 30% des cancers bronchiques en France, tout sexe confondu. 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.

L'adénocarcinome 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.

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

Le carcinome à grandes cellules 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.

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. Le cancer à petites cellules a diminué de 17,6% à 12,95% entre 1986 et 2002. Il est en augmentation chez les femmes (28% en 1973 et 50% en 2002) [77]. Il est lié au tabagisme.

Autres tumeurs

Les tumeurs carcinoïdes représentent 1 à 2% des tumeurs bronchiques. Il s'agit d'une prolifération de cellules groupées en cordon. Il y a des formes typique et atypique. Les lésions pré-invasives regroupent les lésions de bas grade (métaplasies, dysplasies légères) et de haut grade (dysplasies modérée, sévère et carcinomes in situ). L'hyperplasie atypique alvéolaire est le précurseur des adénocarcinomes et des carcinomes bronchiolo-alvéolaires. L'hyperplasie neuroendocrine diffuse idiopathique est la lésion pré-invasive des carcinoïdes typique et atypique [76].

DIAGNOSTIC

Le diagnostic de cancer bronchique permet d'avoir un type histologique et un 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 ont un diagnostic à un stade avancé et donc de nombreux symptômes peuvent être en relation avec le cancer au moment du diagnostic [78, 79].

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. 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 [80]. 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 [80]. Les hémoptysies représentent 19 à 29% des cas [80]. Les douleurs thoraciques apparaissent dans 25 à 50% des cas, par atteinte pariétale ou pleurale [80].

Les signes généraux comme l'anorexie, la perte de poids et la fatigue sont aussi très fréquents [81]. Parfois les patients sont asymptomatiques. Ainsi, dans 2 études, l'une suédoise et l'autre italienne, 7 % à 13 % des patients étaient asymptomatiques [82, 83]. 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 [80].

D'autres signes peuvent révéler un cancer bronchique comme les syndromes paranéoplasiques, présents dans environ 10 % des cas [84, 85].

Ces syndromes paranéoplasiques regroupent l'hyponatémie, l'hypercalcémie, les douleurs articulaires avec périostite, les atteintes neurologiques (polynévrite...), les atteintes cutanées et la maladie thrombo-embolique.

Les signes radiologiques

Ils sont variables. Les localisations au poumon droit et au niveau des lobes supérieurs sont plus fréquentes [78]. 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 [86].

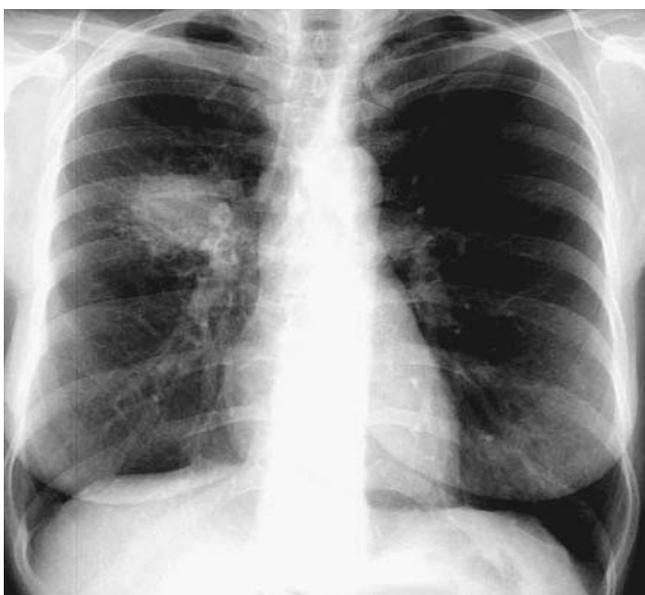


FIGURE 1. Radiographie thoracique mettant en évidence une opacité pulmonaire suspecte.



FIGURE 3. Coupe de PET avec mise en évidence d'une lésion hypermétabolique suspecte du lobe supérieur gauche.



FIGURE 2. Coupe de TDM, en fenêtre médiastinale, avec mise en évidence d'une lésion suspecte avec envahissement pariétal.

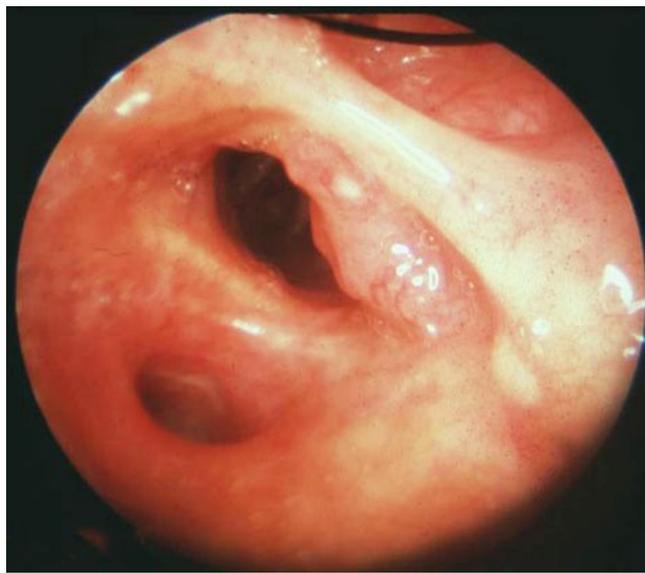


FIGURE 4. Vision endoscopique d'un cancer bronchique.

Le bilan d'extension comporte une radiographie thoracique, un scanner thoraco-abdomino-pelvien et un scanner ou une IRM cérébrale. Le PET est indiqué surtout dans les stades opérables (*Figure 1, 2 et 3*).

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 [87]. 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 endobronchique (*Figure 4*) [88].

Les biopsies trans-thoraciques pour les lésions périphériques ont une sensibilité de 90% et augmente le taux de diagnostic [89, 90].

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 [91].

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 (*Figure 5*) [92].



FIGURE 5. Vision échographique d'une adénopathie au cours d'une écho-endoscopie.

La médiastinoscopie et la thoracoscopie sont aussi des techniques de diagnostic [93].

CLASSIFICATION 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 repose sur le travail de l'International Association for the Study of Lung Cancer (IASLSC) [94]. Cette nouvelle classification a changé la vision thérapeutique des cancers bronchiques.

Classification TNM

T: TUMEUR PRIMITIVE

Tx: Tumeur prouvée par la présence de cellules malignes dans l'expectoration ou les sécrétions bronchopulmonaires 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.

T1a = Tumeur ≤ 2 cm.

T1b = 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.

T2a = Tumeur > 3 cm et ≤ 5 cm.

T2b = 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. Plusieurs nodules dans le même lobe 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. Plusieurs nodules dans des lobes différents mais homolatéraux est un T4.

N: ADENOPATHIES REGIONALES

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: METASTASES A 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: T1-4N0-3M0 et T4N2M0.

Stade IV: T1-4N0-3M1a,b.

PRONOSTIC

Les facteurs de mauvais pronostic sont le stade TNM avancé (IV) (Figure 6), le statut OMS ou indice de Karnofsky ≥ 2 , la perte de poids $\geq 10\%$ et certains facteurs biologiques. Un taux bas d'hémoglobine, d'albumine, de protéines et taux élevé de plaquettes, de LDH et de calcium sont de mauvais pronostic [95, 96].

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 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 OMS ($p = 0,03$) et les histologies autres que l'adénocarcinome ($p = 0,001$).

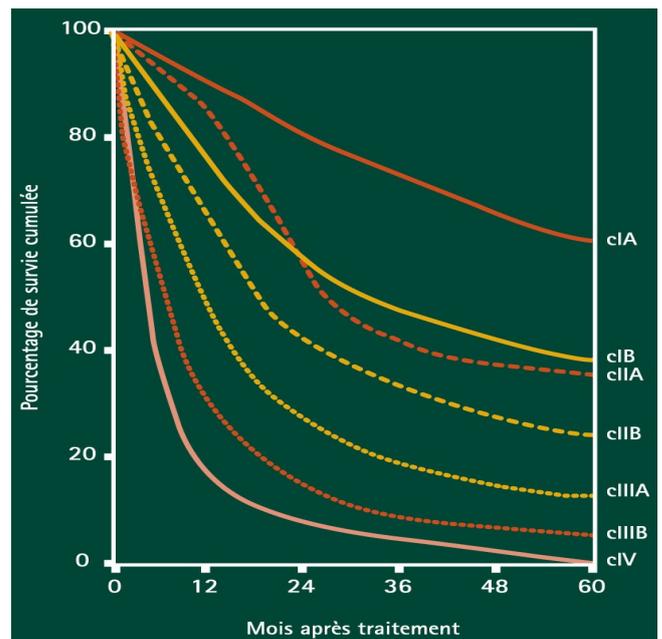


FIGURE 6. Survie du cancer bronchique en fonction du stade TNM.

Les patients âgés ont plus de toxicités de grade 3 (digestives, intestinales, neurologiques) [97]. 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 [98]. 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 et de moins hautes doses de chimiothérapie [99].

Les observations d'une meilleure survie chez la femme datent de plusieurs décennies [100].

Le tabac en tant que facteur pronostique a été étudié dans la littérature depuis une dizaine d'année (Tableau 2). 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.

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 [101]. 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) [102].

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 ($p = 0,073$) [103].

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%) ($p = 0,001$) [104]. 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 localisés est de 40,5 % pour les non-fumeurs et de 69,8 % pour les fumeurs et ex-fumeurs. Pour les stades avancés, elle est de 34,2 % pour les non-fumeurs et 22,6 % pour les fumeurs et ex-fumeurs. De plus, chez les non-fumeurs, la survie à 1, 2 et 3 ans est respectivement de 23,4 %, 11,9 % et 9,3 % et chez les fumeurs et ex-fumeurs de 18,6 %, 6,6 % et 3,2 % [105].

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) [106].

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.

TABLEAU 2

Études sur la survie du cancer bronchique chez les non-fumeurs

Études	Types	Résultats
Nordquist et al., 2004 [81]	522 fumeurs et 123 non-fumeurs (CBNPC)	NF : survie à 5 ans de 23% F : survie à 5 ans de 16% ($p = 0,004$)
Bryant et al., 2007 [79]	730 CBNPC	NF : survie à 5 ans de 61% F : survie à 5 ans de 56% ($p = 0,031$)
Toh et al., 2007 [6]	975 CBNPC	NF : survie à 5 ans de 10,8% F : survie à 5 ans de 7,7% ($p = 0,0003$)
Sadari et al., 2005 [124]	321 CBNPC de stades I à IIIB	NF : survie à 5 ans de 67% F : survie à 5 ans de 42% ($p = 0,001$)
Dibble et al., 2005 [73]	1 796 patients CBNPC	Survie à 1, 2 et 3 ans NF : 23,4 %, 11,9 % et 9,3 % F et ex-F : 18,6 %, 6,6 % et 3,2 %
Tsao et al., 2006 [83]	1 370 CBNPC	$HR = 1,47$ pour les ex-F ($p = 0,003$) et $HR = 1,55$ pour les F ($p = 0,0004$)
Fujiwasa et al., 1999 [125]	369 CBNPC de stade I	F < 30 PA : survie à 5 ans de 86,6% F > 30 PA : survie à 5 ans de 58,4%
Tammemagi et al., 2004 [126]	1 155 CBNPC	HR mortalité pour les F = 1,38 [1,18-1,60] ($p < 0,001$)

CBNPC=Carcinome bronchique non à petites cellules; NF: non fumeur; F: fumeur

La survie à 5 et 10 ans est de 58,4 % et 36,7 % pour un tabagisme supérieur à 30 paquets-années ($p < 0,0001$) [107].

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, $p = 0,73$) [108].

TRAITEMENT

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

Carcinomes bronchique non à petites cellules

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 [109].

Le bilan pré-opératoire doit comprendre un bilan fonctionnel respiratoire (exploration fonctionnelle respiratoire et scintigraphie de ventilation/perfusion) et un bilan cardiologique (au minimum échographie cardiaque). Pour être opérable, une tumeur doit être résécable tant sur le plan carcinologique que fonctionnel.

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 [110].

Les stades IIIB sont traités par radiothérapie thoracique et chimiothérapie concomitante [109, 111].

Les stades IV sont traités par chimiothérapie et radiothérapie sur certains sites métastatiques [109, 110, 112-115]. Les stades IV et les atteintes pleurales bénéficient de chimiothérapie à base de sels de platine associés aux taxane, gemcitabine, vinorelbine, pemetrexed. De nouvelles thérapeutiques ciblées comme les inhibiteurs de l'EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) ou les anticorps anti-VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) ont fait la preuve de leur efficacité [116, 117].

Les patients âgés peuvent bénéficier d'une association de carboplatine et paclitaxel ou de vinorelbine, de gemcitabine ou des thérapeutiques ciblées [118, 119].

La chimiothérapie adjuvante est recommandée pour les stades IB de plus de 4 centimètres, les stades II et les stades IIIA [109, 116, 120-125]. Il existe un effet néfaste de la chimiothérapie pour les stades IA.

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 [124]. La méta-analyse LACE a inclus des essais de chimiothérapie adjuvante à base de cisplatine et a retrouvé un bénéfice de survie à 5 ans de 5,4 % ($p = 0,005$) [126].

La chimiothérapie néo-adjuvante peut être utilisée afin de diminuer la taille tumorale et rendre une tumeur opérable [109].

Carcinome bronchique à petites cellules

Les stades localisés 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 [127].

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 [127].

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 [128].

DEPISTAGE ET PREVENTION

Compte tenu de l'incidence élevée du cancer bronchique et des possibilités thérapeutiques actuellement restreintes, le problème du dépistage du cancer bronchique se pose de façon préoccupante en particulier dans les populations fumeuses avec risque professionnel ajouté. Les multiples études effectuées à ce jour ont échoué. Toutes reposaient sur le principe d'un cliché systématique ou de scanner

thoracique chez des populations à risque avec ou sans dépistage cytologique sur expectoration. Actuellement, un tel dépistage n'est pas justifié [129].

CANCER BRONCHIQUE CHEZ LES BPCO

La prévention du cancer bronchique repose essentiellement sur la prévention du tabagisme actif et passif et des risques professionnels spécifiques. De plus, une meilleure connaissance de la pollution atmosphérique est indispensable. Dans certaines entreprises où le risque ne peut être totalement contrôlé, une détection des sujets à risque (phénotypes à risque des cytochromes P450 par exemple) pourrait être envisagée. Enfin, la possibilité de prévention de la cancérogenèse bronchique par l'utilisation, par exemple, de dérivés de la vitamine A a été évoquée chez des patients à risque. Il n'existe aucune preuve d'efficacité à ce jour [129].

La BPCO est une pathologie liée à la consommation tabagique et reste une pathologie que l'on peut prévenir. Dans la BPCO, il existe une diminution des débits respiratoires associée à une réponse inflammatoire anormale. La prévalence, la mortalité et la morbidité sont liées à la consommation tabagique. Dans la BPCO, le risque de cancer bronchique est augmenté de 4,5 fois chez les fumeurs actifs par rapport aux non-fumeurs.

Chez 50-90 % des patients présentant un cancer bronchique, il existe une BPCO.

Le carcinome épidermoïde est le type histologique le plus souvent associé à la BPCO chez les hommes européens. L'inflammation chronique joue un rôle important dans l'apparition du cancer bronchique. Il existe un lien direct entre cancer bronchique et diminution de la fonction respiratoire et de l'existence d'une BPCO.

Il existe un mécanisme multi-étape entre les cellules épithéliales bronchiques normales puis l'hyperplasie et la dysplasie jusqu'à l'apparition d'un carcinome épidermoïde. Des mutations de la protéine p53 ont été identifiées, ainsi que des phénomènes inflammatoires.

Il existe une augmentation d'expression de certains gènes associée à la consommation de tabac comme les cytochromes P450. Ces modifications au niveau des gènes entraînent des changements d'expression au niveau protéique. Ceci peut expliquer que le risque de cancer bronchique perdure même après arrêt du tabagisme.

On note également un stress oxydatif et des réactions inflammatoires.

On retrouve des altérations de l'ADN et des hyperméthylations entraînant une activation d'oncogènes et l'inactivation des gènes suppresseurs de tumeurs.

TABLEAU 3 Différences moléculaires entre cancer bronchique du non-fumeur et du fumeur

Mutations	Résultats	Références
EGFR	Non-fumeurs Adénocarcinomes Femmes Population de l'Asie de l'Est	Pao et al., 2004 [92] Pham et al., 2006 [93] Toyooka et al., 2007 [95]
EML4-ALK	Non-fumeurs Patients jeunes Hommes	Soda et al., 2007 [98] Shaw et al., 2009 [110]
K-ras	Fumeurs Adénocarcinomes Histologies peu différenciées Hommes	Shigematsu et al., 2005 [102] Tam et al., 2006 [100] Riely et al., 2008 [103]
MET	Fumeurs Carcinomes épidermoïdes Hommes Population de l'Asie de l'Est	Engelman et al., 2008 [105] Krishnaswamy et al., 2009 [104]
p53	Fumeurs	Gealy et al., 1999 [107] Toyooka et al., 2003 [108] Le Calvez et al., 2005 [106]

CANCER BRONCHIQUE DU NON-FUMEUR

Le cancer bronchique du non-fumeur est un problème important de santé publique. Les principales causes de cancer bronchique chez les non-fumeurs sont encore inconnues, mais le tabagisme passif, l'exposition au radon, les expositions professionnelles et environnementales et certains virus peuvent être impliqués. Le cancer bronchique du non-fumeur a des spécificités épidémiologiques et cliniques, avec plus de femmes, plus d'adénocarcinome et plus d'Asiatiques.

Le cancer bronchique du non-fumeur a aussi des caractéristiques moléculaires comme les mutations EGFR, EML4-ALK, K-ras et p53 (Tableau 3).

Enfin, les non-fumeurs atteints de cancer bronchique ont une meilleure réponse aux traitements et une meilleure survie que les fumeurs. Toutes ces différences épidémiologiques, cliniques et moléculaires suggèrent que le cancer bronchique des non-fumeurs et des fumeurs sont des pathologies distinctes.

CONFLIT D'INTERÊTS

Aucun.

REFERENCES

- 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.
- Survie des patients atteints de cancer en France. Etudes des registres du réseau FRANCIM. Edition Springer 2007, 406 pages.
- Cancer et Environnement 2008. Available at www.inserm.fr. Last update on 10/02/2008.
- Ries L, Eisner M, Kosary C. Cancer statistics review, 1975-2002. Bethesda, MD: National Cancer Institute, 2005.
- 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.
- Parkin DM. International variation. *Oncogene* 2004;23:6329-6340.
- Youlden DR, Cramb SM, Baade PD. The international epidemiology of lung cancer geographical distribution and secular trends. *J Thorac Oncol* 2008;8:819-831.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Capewell S, Wathen CG, Sankaran R, Sudlow MF. Lung cancer in young patients. *Respir Med* 1992;86:499-502.
- 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.
- 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.
- Feliu J, González Barón M, Berrocal A, Barón Saura JM, Artal A, Garrido P, Ordóñez A, Jalón JI. Lung cancer in patients under 40 years of age: a different problem? *Med Clin* 1991;97:373-376.
- 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.

Nous devons mieux comprendre la biologie du cancer bronchique chez les non-fumeurs afin de développer des moyens thérapeutiques plus spécifiques et ainsi obtenir une meilleure évolution pour tous les patients atteints de cancer bronchique [130, 131].

CONCLUSIONS

Le cancer bronchique est un problème de santé publique car son incidence ne cesse de croître surtout chez les femmes et son pronostic est très péjoratif. Seule la chirurgie permet un traitement potentiellement curatif, mais la plupart des cancers bronchiques sont diagnostiqués à un stade avancé (IIIB et IV) et chez patients présentant des co-morbidités cardiaques et respiratoires (BPCO) ne permettant qu'un traitement palliatif. Depuis quelques décennies, de nombreux progrès thérapeutiques ont été réalisés, avec l'introduction de la radiothérapie par Cyberknife chez ces patients fragiles et avec le développement des thérapeutiques ciblées.

17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. Peto R, Lopez AD, Boreham J, Thun M, Heath C Jr, Doll R. Mortality from smoking worldwide. *Br Med Bull* 1996;52:12-21.
23. Thun MJ, Henley SJ, Calle EE. Tobacco use and cancer: an epidemiologic perspective for geneticists. *Oncogene* 2002;21:7307-7325.
24. 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.
25. Tyczynski JE, Bray F, Parkin DM. Lung cancer in Europe in 2000: epidemiology, prevention, and early detection. *Lancet Oncol* 2003;4:45-55.
26. 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.
27. Vineis P, Perera F. DNA adducts as markers of exposure to carcinogens and risk of cancer. *Int J Cancer* 2000;88:325-328.
28. Vineis P, Caporaso N. Tobacco and cancer: epidemiology and the laboratory. *Environ Health Perspect* 1995;103:156.
29. 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.
30. 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.
31. 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.
32. Trichopoulos D, Kalandidi A, Sparros L, MacMahon B. Lung cancer and passive smoking. *Int J Cancer* 1981;27:1-4.
33. Boffetta P. Involuntary smoking and lung cancer. *Scand J Work Environ Health* 2002;28:30-40.
34. Hackshaw AK, Law MR, Wald NJ. The accumulated evidence on lung cancer and environmental tobacco smoke. *BMJ* 1997;315:980-988.
35. 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.
36. 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.
37. 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.
38. 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.
39. Vineis P, Airolidi 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, Tjonneland 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.
40. 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.
41. 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.
42. 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.
43. 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.
44. 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.
45. Boffetta P. Human cancer from environmental pollutants: the epidemiological evidence. *Mutat Res* 2006;608:157-162.

46. 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.
47. Peto R, Doll R, Buckley JD, Sporn MB. Can dietary beta-carotene materially reduce human cancer rates? *Nature* 1981;290:201-208.
48. 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.
49. Arts IC. A review of the epidemiological evidence on tea, flavonoids, and lung cancer. *J Nutr* 2008;138:1561S-1566S.
50. 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 peroxyl radical absorbing capacity. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1997;6:907-916.
51. 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.
52. 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.
53. Taioli E, Wynder EL. Re: Endocrine factors and adenocarcinoma of the lung in women. *J Natl Cancer Inst* 1994;86:869-870.
54. 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.
55. Kreuzer M, Gerken M, Heinrich J, et al. Hormonal factors and risk of lung cancer among women? *Int J Epidemiol* 2003;32:263-271.
56. Schwartz AG, Wenzlaff AS, Prysak GM, et al. Reproductive factors, hormone use, estrogen receptor expression and risk of non small-cell lung cancer in women. *J Clin Oncol* 2007;25:5785-5792.
57. Wu AH, Yu MC, Thomas DC, et al. Personal and family history of lung disease as risk factors for adenocarcinoma of the lung. *Cancer Res* 1988;48:7279-7284.
58. Chen YC, Chen JH, Richard K, et al. Lung adenocarcinoma and human papillomavirus infection. *Cancer* 2004;101:1428-1436.
59. Cheng YW, Chiou HL, Sheu GT, et al. The association of human papillomavirus 16/18 infection with lung cancer among nonsmoking Taiwanese women. *Cancer Res* 2001;61:2799-2803.
60. Lim WT, Chuah KL, Leong SS, et al. Assessment of human papillomavirus and Epstein-Barr virus in lung adenocarcinoma. *Oncol Rep* 2009;21:971-975.
61. Leroux C, Girard N, Cottin V, et al. Jaagsiekte Sheep Retrovirus (JSRV): from virus to lung cancer in sheep. *Vet Res* 2007;38:211-228.
62. 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.
63. 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.
64. Daniels CE, Jett JR. Does interstitial lung disease predispose to lung cancer? *Curr Opin Pulm Med* 2005;11:431-437.
65. Alavanja MC, Brownson RC, Boice JD Jr, Hock E. Pre-existing lung disease and lung cancer among nonsmoking women. *Am J Epidemiol* 1992;136:623-632.
66. Rooney C, Sethi T. The epithelial cell and lung cancer: the link between chronic obstructive pulmonary disease and lung cancer. *Respiration* 2011;81:89-104.
67. Adcock IM, Caramori G, Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease and lung cancer: new molecular insights. *Respiration* 2011;81:265-84.
68. Brenner DR, McLaughlin JR, Hung RJ. Previous lung diseases and lung cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2011;6:e17479.
69. 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* 2010;68:20-26.
70. 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.
71. Schwartz AG, Yang P, Swanson GM. Familial risk of lung cancer among nonsmokers and their relatives. *Am J Epidemiol* 1996;144:554-562.
72. 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.
73. 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.
74. 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.
75. Pathologie cervico-thoracique. Le fascicule extrait du Mémento de Pathologie. Collection dirigée par Adem C et Petit T. Edition Vernazobres-Greco, 2006, 109 pages.

76. 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.
77. 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.
78. 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.
79. Scagliotti G. Symptoms, signs and staging of lung cancer. *Eur Respir Mon* 2001;17:86-119.
80. Patel AM, Peters SG. Clinical manifestations of lung cancer. *Mayo Clin Proc* 1993;68:273-277.
81. 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.
82. Buccheri G, Ferrigno D. Lung cancer: clinical presentation and specialist referral time. *Eur Respir J* 2004;24:898-904.
83. Carbone PP, Frost JK, Feinstein AR. Lung cancer: perspectives and prospects. *Ann Intern Med* 1970;73:1003-1024.
84. Spiro SG. Bronchial tumours. In: Brewis RAL, Corrin B, Geddes DM, eds. *Respiratory medicine*. London, UK: WB Saunders, 1995.
85. Patel AM, Davila DG, Peters SG. Paraneoplastic syndromes associated with lung cancer. *Mayo Clin Proc* 1993;68:278-287.
86. Quinn D, Gianlupi A, Broste S. The changing radiographic presentation of bronchogenic carcinoma with reference to cell types. *Chest* 1996;110:1474.
87. 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.
88. 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.
89. 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.
90. Schreiber G, McCrory D. Performance characteristics of different modalities for diagnosis of suspected lung cancer. *Chest* 2003;123:115S-128S.
91. 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.
92. Vilmann 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.
93. Goldstraw P. Mediastinal exploration by mediastinoscopy and mediastinotomy. *Br J Dis Chest* 1988;82:111-120.
94. 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.
95. 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.
96. Paesmans M, Sculier JP, Libert P, Bureau G, Dabouis G, Thiriaux J, Michel J, Van Cutsem O, Sergysels R, Mommens 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.
97. Asmis TR, Ding K, Seymour L, Shepherd FA, Leigh 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.
98. 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.
99. Balducci L. Geriatric oncology. *Crit Rev Oncol Hematol* 2003;46:211-220.
100. 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;78:209-15.
101. Nordquist LT, Simon GR, Cantor A, Alberts WM, Bepko G. Improved survival in never smokers vs current smokers with primary adenocarcinoma of the lung. *Chest* 2004;126:347-351.
102. 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.
103. 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.

104. 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.
105. Dibble R, Langeburg W, Bair S, Ward J, Akerley W. Natural history of non-small cell lung cancer in non-smokers. *J Clin Oncol* 2005;23:abstract 7252.
106. 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.
107. 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.
108. 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.
109. 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, Ranaifang E, Rivière A, Sancho-Garnier H, Souquet JP, Spaeth D, Stoebner-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.
110. 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.
111. Albain KS, Crowley JJ, Turrisi AT 3rd, Gandara DR, Farrar WB, Clark JL, 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.
112. 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.
113. Ramalingam S, Belani C. Systemic chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer: recent advances and future directions. *Oncologist* 2008;13:5-13.
114. Wakelee H, Belani CP. Optimizing first-line treatment options for patients with advanced NSCLC. *Oncologist* 2005;10:1-10.
115. Stinchcombe TE, Socinski MA. Considerations for second-line therapy of non-small cell lung cancer. *Oncologist* 2008;13:28-36.
116. 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.
117. 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.
118. Gridelli C, Aapro M, Ardizzoni A, Balducci L, De Marinis F, Kelly K, Le Chevalier T, Manegold C, Perone 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.
119. Quoix E, Zalcman G, Oster JP, Westeel V, Pichon E, Lavolé A, Dauba J, Debieuvre D, Souquet PJ, Bigay-Game L, Dansin E, Poudenx M, Molinier O, Vaylet F, Moro-Sibilot D, Herman D, Bennouna J, Tredaniel J, Ducoloné A, Lebitasy MP, Baudrin L, Laporte S, Milleron B; on behalf of Intergroupe Francophone de Cancérologie Thoracique. Carboplatin and weekly paclitaxel doublet chemotherapy compared with monotherapy in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: IFCT-0501 randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2011;378:1079-1088.
120. 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.
121. 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.
122. 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 Navelbine International Trialist Association [ANITA]): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2006;7:719-797.
123. Besse B, Le Chevalier T. Adjuvant chemotherapy for non-small-cell lung cancer: a fading effect? *J Clin Oncol* 2008;26:5014-5017.
124. 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.
125. 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.

126. Douillard JY, Tribodet H, Aubert D, Shepherd FA, Rosell R, Ding K, Veillard AS, Seymour L, Le Chevalier T, Spiro S, Stephens R, Pignon JP; LACE Collaborative Group. Adjuvant cisplatin and vinorelbine for completely resected non-small cell lung cancer: subgroup analysis of the Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation. *J Thorac Oncol* 2010;5:220-8.
127. 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.
128. Buter J, Giaccone G. Medical treatment of non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2005;16:ii229-232.
129. Clément-Duchêne C, Guillemain F, Paris C, Régent D, Martinet Y. Protocols for lung cancer screening: Limitations, and consequences. *Rev Mal Respir* 2010;27:314-328.
130. Sun S, Schiller JH, Gazdar AF. Lung cancer in never smokers--a different disease. *Nat Rev Cancer* 2007;7:778-790.
131. 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.