

# Le cancer bronchique du non-fumeur : caractéristiques radio-cliniques

ELCWP

19<sup>ème</sup> journée annuelle d'oncologie thoracique

Institut Jules Bordet, Bruxelles

Docteur Christelle Clément-Duchêne

17 mars 2018



- 
- Aucun conflit d'intérêt

# Plan

---

- Introduction
- Incidence
- Mortalité
- Différence raciale
- Aspects cliniques
- Histologie
- Aspects radiologiques
- Facteurs de risque
- Biologie moléculaire
- Survie
- Conclusions

# Introduction

- Non-fumeur = personne qui a fumé moins de 100 cigarettes au long de sa vie
- Aux Etats-Unis :
  - ▣ Nombre annuel de décès par cancer du poumon chez les non-fumeurs estimé à 17 000–26 000
  - ▣ 7<sup>ème</sup> cause de mortalité par cancer
- Entité différente du cancer bronchique du fumeur

# Incidence (1)

- 15 % des cancers bronchiques chez les hommes et 43 % chez les femmes ne sont pas attribuables au tabac soit 25 % des cancers bronchiques
- Femmes :
  - ▣ 30 % dans les pays occidentaux
  - ▣ 80 % dans les pays asiatiques ont un cancer bronchique sans tabagisme
- Augmentation de l'incidence chez les non-fumeurs controversée

# Incidence (2)

- Etude de Waklee et *al.* (JCO 2007) :
  - ▣ 6 cohortes (US et Suède)
  - ▣ 1971-2002
  - ▣ Analyse des taux d'incidence ajustés sur l'âge (40–79 ans)
  - ▣ Hommes = 4,8 cas et femmes = 20,8 cas pour 100 000 personnes-années

# Incidence (3)

- Etude de Thun et *al.* (JNCI 2006) :
  - ▣ 13 cohortes et 22 registres de cancers
  - ▣ Augmentation de l'incidence dans la cohorte
  - ▣ Pas d'augmentation d'incidence chez les femmes
  
- Etude de Yano et *al.* (Cancer 2008) :
  - ▣ Asie
  - ▣ 1970-2000
  - ▣ Augmentation de l'incidence de 15,9 % à 32,8 %

# Incidence (4)

- Etudes négatives :
  - 2 études de cohorte de l'American Cancer Society et du Cancer Prevention Study :
    - Mesure des taux spécifiques de décès par cancer bronchique par âge, sexe et race (pour 100 000 personnes-années) chez plus de 940 000 non-fumeurs entre 1959 et 1979 et entre 1982 et 2000
    - Aucune augmentation significative de l'incidence du cancer bronchique chez les non-fumeurs
  - Etude anglaise : Peto et *al.* (BMJ 2000)
    - Comparaison de 2 études cas-témoins entre 1950 et 1990
    - Aucune augmentation de l'incidence du cancer bronchique chez les non-fumeurs



# Incidence (5)

Etudes sur l'incidence du cancer bronchique chez les non-fumeurs

<b>Etudes</b>	<b>Type</b>	<b>Résultats</b>
<b>Simonato et al. (Europe)</b>	10 études cas-témoins	Hommes : OR=7,5 [6,2-9,1] Femmes : OR=2 [1,6-2,4]
<b>Wakelee et al. (US)</b>	6 cohortes	Incidence de 14,4 à 20,8 pour 100 000 personnes-années
<b>Boffetta et al. (Europe)</b>	Cohorte de 143 998 hommes non-fumeurs	1976-1980 : 1,5 pour 100 000 1991-1995 : 5,4 pour 100 000
<b>Yano et al. (Japon)</b>	1 405 patients opérés	Taux de non-fumeurs 1970 : 15,9 % 2000 : 32,8 %
<b>Thun et al. (US)</b>	940 000 patients	Taux de mortalité standardisés sur l'âge : 17,1 pour les hommes et 14,7 pour 100 000 personnes-années pour les femmes

# Mortalité

- 2 études : American Cancer Society (ACS) et Cancer Prevention Study (CPS) I (1959–1972) et II (1982– 2000)
- 460 000 non-fumeurs, âgés de 35–84 ans
- Taux de mortalité augmentés chez les hommes et les femmes

# Comparaison ethnique (1)

- Peu d'études
- Cohorte ACS :
  - ▣ Incidence augmentée chez les femmes Afro-américaines de 40–69 ans
  - ▣ Incidence augmentée chez les femmes de descendance européenne

# Comparaison ethnique (2)

- Gomez et *al.* (Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2011) :
  - ▣ Californie du Nord, femmes non-fumeuses
  - ▣ Taux de mortalité plus élevé pour les femmes d'origine hispanique ou API
  
- Liu et *al.* (BMJ 1998) :
  - ▣ Variation d'incidence selon les régions de Chine
  - ▣ Mortalité :
    - 0,5 pour 100 000 non-fumeurs
    - 1,5 pour 100 000 pour les fumeurs

# Aspects cliniques (1)

- Wakelee et *al.* (JCO 2007) :
  - ▣ Patients plus jeunes
  
- Muscat et Wynder (Cancer Letter 1995) :
  - ▣ 3 756 hommes (1 461 fumeurs et 113 non-fumeurs) et 2 098 femmes (1 207 fumeuses et 182 non-fumeuses)
  - ▣ Femmes : plus âgées (62,2 ans vs 57,6 ans)
  
- Etude de Dibble et *al.* (JCO 2005) :
  - ▣ 132 non-fumeurs et 522 fumeurs
  - ▣ Non-fumeurs :
    - Plus âgés (63,5 ans vs 59,5 ans)
    - Plus de femmes (78 % vs 54 %)

# Aspects cliniques (2)

- Étude de Cerfolio et *al.* (Chest 2006) :
  - ▣ 730 patients dont 562 fumeurs et 168 non-fumeurs
  - ▣ Non-fumeurs : plus jeunes ( $p=0,04$ ), des femmes ( $p=0,01$ ), symptomatiques ( $p<0,001$ ), des histologies peu différenciées ( $p=0,04$ )
  
- Controverse sur le TNM :
  - ▣ Fergusson et *al.* (Ann Thorac Surg 2000) : stade I
  - ▣ De Perrot et *al.* (J Thorac Cardiovasc Surg 2000) : stade IIIA
  - ▣ Lam et *al.* (Postgrad Med J 2001) : stade IIIB et IV
  - ▣ Radzikowska et *al.* (Ann Oncol 2002) : stade IV

# Histologie (1)

- Adénocarcinome = 60 % selon les études
- Subramanian et *al.* (JCO 2007) : 254 non-fumeurs, 60,8 % d'adénocarcinomes
- Toh et *al.* (JCO 2006) : 975 CBNPC, adénocarcinome = 74,5 % chez les non-fumeurs
- Barbone et *al.* (Chest 1997) : OR adénocarcinome fumeur vs non-fumeur = 7,9

# Histologie (2)

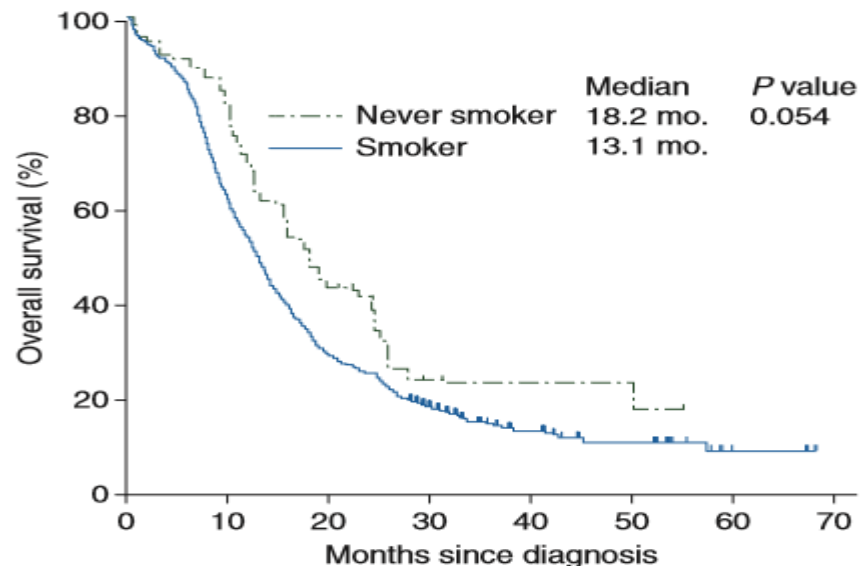
Répartition histologique en fonction du sexe

Etudes	Type	Adénocarcinome	Non-fumeurs
<b>Foeglé et <i>al.</i> (France)</b>	Cohorte de 1 738 patients	Femmes : 54,4 % Hommes : 24,3 %	Femmes : 28,9 % Hommes : 1,4 %
<b>Fergusson et <i>al.</i> (US)</b>	Cohorte de 772 patients	Femmes : 45 % Hommes : 35 %	Femmes : 16 % Hommes : 6 %
<b>De Perrot et <i>al.</i> (France)</b>	Cohorte de 1 037 patients	Femmes : 54 % Hommes : 26 %	Femmes : 27 % Hommes : 2 %
<b>Minami et <i>al.</i> (Japon)</b>	Cohorte de 1 242 patients	Femmes : 86 % Hommes : 48 %	Femmes : 87 % Hommes : 8,6 %
<b>Radzikowska et <i>al.</i> (Pologne)</b>	Cohorte de 20 561 patients	Femmes : 21,6 % Hommes : 9,6 %	Femmes : 18,8 % Hommes : 2,4 %
<b>Visbal et <i>al.</i> (US)</b>	Cohorte de 4 618 patients	Femmes : 59,5 % Hommes : 48 %	Femmes : 19,6 % Hommes : 7,6 %



# Histologie (3)

- Sun et *al.* (Annals of Oncology 2014) :
  - 391 CBPC traités sur 5 ans
  - 13 % de non-fumeurs
  - OS = 18,2 mois pour les non-fumeurs vs 13,1 mois pour les fumeurs ( $p=0,054$ )



# Histologie (4)

- Explications possibles :
  - ▣ Plus d'adénocarcinomes :
    - Volume inhalé différent
    - Augmentation des taux de nitrates
  
  - ▣ Plus de femmes :
    - Tabagisme passif
    - Susceptibilité différente entre sexe

## Characteristics of never smoker lung cancer including environmental and occupational risk factors (Clément-Duchêne et al., Lung Cancer 2010)

- 1 493 patients entre 1997 et 2006
- 67 non-fumeurs
- Adénocarcinome : OR=2,5 ;  $p < 0,0001$
- Stade I : OR=2,4 ;  $p < 0,0001$
- Aspects cliniques identiques entre les 2 sexes
- ETS : 78,6 % femmes vs 21,4 % hommes
- Expositions professionnelles : 9,4 % femmes vs 48,6 % hommes,  $p < 0,0005$
- 40 % hommes et 31,2 % femmes sans exposition

**Table 1**

Main characteristics across smoking status of the 1493 patients.

	Nonsmokers ( <i>n</i> = 67)	Ex-smokers ( <i>n</i> = 635)	Current smokers ( <i>n</i> = 791)	<i>p</i>
Age (mean in years)	64.7	66.3	58.5	<0.0001 <sup>a</sup>
Range	(33.0–84.0)	(39.0–91.0)	(34.0–89.0)	
Sex <i>n</i> (%)				
Men	35 (52.2)	585 (92.1)	683 (86.4)	<i>p</i> < 0.0001 <sup>b</sup>
Women	32 (47.7)	50 (7.9)	108 (13.6)	
Histological typing <i>n</i> (%)				
Adenocarcinoma	36 (53.7)	205 (32.3)	248 (31.4)	<i>p</i> < 0.0001 <sup>b</sup>
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)	<i>p</i> < 0.0001 <sup>b</sup>
OR nonsmokers/ex-smokers and current smokers <sup>c</sup>	2.5 (1.5–4.3)			<i>p</i> < 0.0001 <sup>b</sup>
TNM staging <i>n</i> (%)				
I	20 (29.8)	97 (15.3)	82 (10.4)	<i>p</i> < 0.0001 <sup>b</sup>
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) <sup>d</sup>	2.4 (1.3–4.3)			<i>p</i> = 0.0037 <sup>b</sup>
Diagnosis <i>n</i> (%)				
Bronchial biopsy	28 (41.8)	364 (57.3)	460 (58.1)	<i>p</i> = 0.0169 <sup>b</sup>
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.

<sup>a</sup> Fisher's exact test.<sup>b</sup>  $\chi^2$ .<sup>c</sup> Adjustment for age and sex.<sup>d</sup> Adjustment for histological types, age, and sex.

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 <sup>a</sup>
Histological typing			
Adenocarcinoma	16(45.7)	20(62.5)	0.5215 <sup>b</sup>
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 <sup>b</sup>
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 <sup>b</sup>
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)

<sup>a</sup>  $\chi^2$ .

<sup>b</sup> Fisher's exact test.

Pas de difference entre sexes

## BioCAST/IFCT-1002: epidemiological and molecular features of lung cancer in never-smokers (Couraud et *al.*, ERJ 2015)

- Non-fumeurs, 75 centres
- Questionnaire sur les facteurs de risque, biomarqueurs, analyses histologiques
- 384 patients : 65 hommes et 319 femmes
- Adénocarcinomes (85 %)
- 73 % stades IV
- 66 % tabagisme passif
- Expositions professionnelles : 35 % hommes et 8 % femmes
- 73 % d'altérations moléculaires

TABLE 1 Main characteristics of the BioCAST population

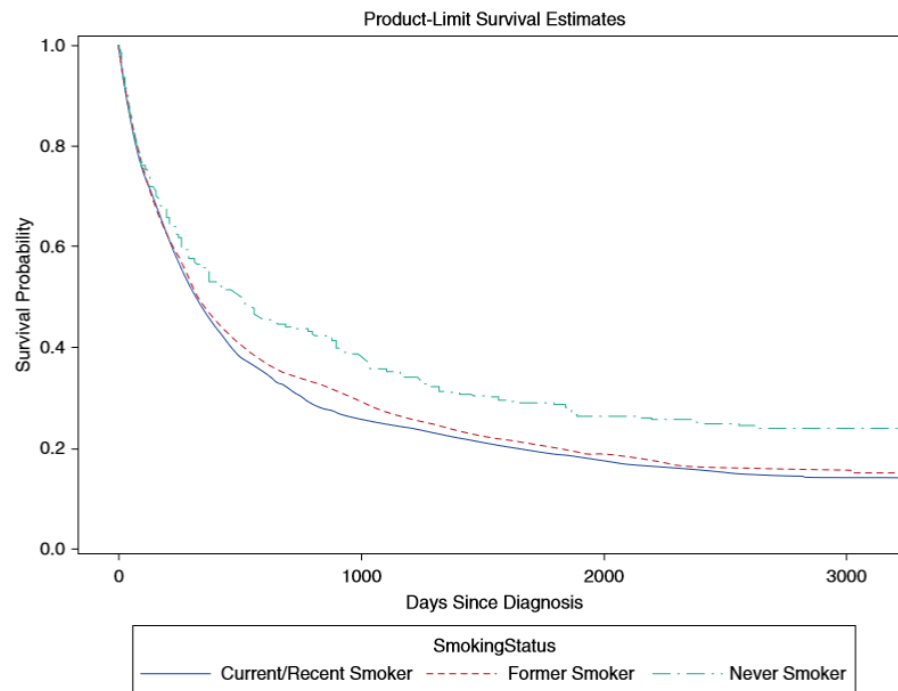
	Lung cancer in never smokers (BioCAST)			Lung cancer in ever smokers <sup>#</sup>	
	Men	Women	p-value	All	
<b>Total patients n</b>				384	624
<b>Sex %</b>					
Women		319 [83]			19
Men	65 [17]				81
<b>Age</b>	66.6±13.0	70.5±11.7	0.016 <sup>¶</sup>	69.8±12.0	65.5±11.3*
<55 years	12 [19]	30 [9]	0.033	42 [11]	
<b>World region origin</b>					
Missing data n	7	41		48	
Europe	51/58 [88]	253/278 [91]	0.468 <sup>§</sup>	304/336 [91]	
Africa	4/58 [7]	12/278 [4]		16/336 [5]	
Asia	1/58 [2]	9/278 [3]		10/336 [3]	
Caribbean	2/58 [3]	4/278 [1]		6/336 [2]	
<b>Education level</b>					
Missing data n	7	44		51	
High school and more	34/58 [59]	115/275 [42]	0.037	149/333 [45]	
Secondary school	13/58 [22]	66/275 [24]		79/333 [24]	
Never schooled/primary school	11/58 [19]	94/275 [34]		105/333 [32]	
<b>Body mass index kg·m<sup>-2</sup></b>	25.4±4.8	23.7±5.4	0.015 <sup>f</sup>	24.2±5.5	
Missing data n	7	46		53	
Underweight/normal	27/58 [47]	165/273 [60]	0.087	192/331 [58]	
Pre-obese	24/58 [41]	74/273 [27]		98/331 [30]	
Obese	7/58 [12]	34/273 [13]		41/331 [12]	
<b>Alcohol intake (in standard glass per day)</b>					
Missing data n	7	43		50	
0-1	49/58 [85]	265/276 [96]	0.003 <sup>###</sup>	314/334 [94]	
≥2	9/58 [16]	11/276 [4]		20/334 [6]	

Data are presented as n [%], median±interquartile range or n/N available [%], unless otherwise stated. <sup>#</sup>: data from the KBP-CPHG study [14]; <sup>¶</sup>: t-test; \*; both smokers and never smokers (n=7051); not available for smokers only; <sup>§</sup>: computed between "European" and "non-European" categories; <sup>f</sup>: Mann-Whitney U test; <sup>###</sup>: Fisher's exact test; all others are Chi-squared tests [for categorical variables].

## Survival among Never-Smokers with Lung Cancer in the Cancer Care Outcomes Research and Surveillance Study (Clément-Duchêne et al. , ATS 2016)

- 3 410 patients entre 2003 et 2005, US
- 274 non-fumeurs (8 %), 1 612 ex-fumeurs (47 %) et 1 496 fumeurs actifs (44 %)
- Non-fumeurs :
  - Femmes, asiatiques ou hispaniques
  - Adénocarcinomes
  - Moins de co-morbidités
  - Meilleur niveau socio-professionnel
  - HR décès=1,29 pour les ex-fumeurs et HR=1,39 pour les fumeurs actifs
  - Hispaniques ont un moins bon pronostic





**Figure 2.** Kaplan-Meier survival curves for never-smokers (*dashed green line*), former smokers (*dashed red line*), and current/recent smokers (*solid blue line*). Tic marks indicate censored observations. The x axis represents time in days from date of diagnosis to date of most recent vital status assessment.

# Aspects radiologiques

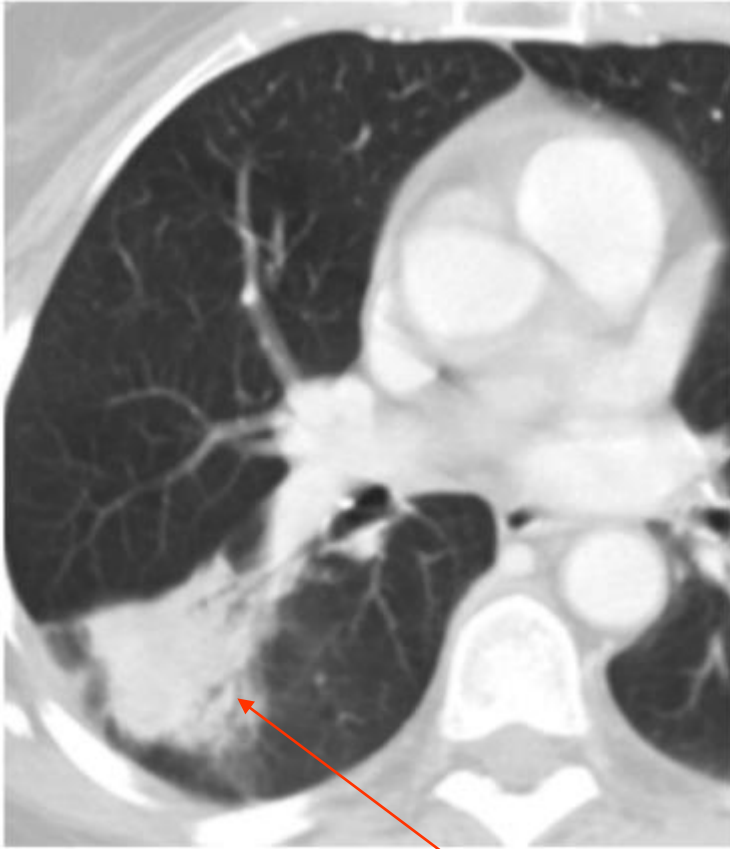
- Pas d'aspect différent du cancer bronchique du fumeur
- Aspect de nodule solide
- Aspect avec bronchogramme aérique
- Aspect en verre dépoli
- Aspect mixte solide et verre dépoli



Nodule solide



Aspect verre dépoli



Aspect avec bronchogramme



Aspect mixte

# Facteurs de risque

- Tabagisme passif
- Expositions professionnelles
- Expositions environnementales
- Facteurs alimentaires
- Activité physique
- Pathologies respiratoires associées
- Antécédents familiaux de cancer bronchique
- Virus
- Hormones

# Biologie moléculaire (1)

---

- Mutations EGFR
- Translocation ALK
- ROS1
- Her2
- RET

# Biologie moléculaire (2)

Mutations	Résultats	Références
<b>EGFR</b>	Non-fumeurs Adénocarcinomes Femmes Population de l'Asie de l'Est	Pao et <i>al.</i> , 2004 Pham et <i>al.</i> , 2006 Toyooka et <i>al.</i> , 2007
<b>EML4-ALK</b>	Non-fumeurs Patients jeunes Hommes	Soda et <i>al.</i> , 2007 Shaw et <i>al.</i> , 2009
<b>K-ras</b>	Fumeurs Adénocarcinomes Histologies peu différenciées Hommes	Shigematsu et <i>al.</i> , 2005 Tam et <i>al.</i> , 2006 Riely et <i>al.</i> , 2008
<b>MET</b>	Fumeurs Carcinomes épidermoïdes Hommes Population de l'Asie de l'Est	Engelman et <i>al.</i> , 2008 Krishnaswamy et <i>al.</i> , 2009
<b>p53</b>	Fumeurs	Gealy et <i>al.</i> , 1999 Toyooka et <i>al.</i> , 2003 Le Calvez et <i>al.</i> , 2005

# Survie (1)

- Etude de Nordquist et *al.* (Chest 2004) :
  - ▣ 132 non-fumeurs et 522 fumeurs actifs
  - ▣ CBNPC
  - ▣ Survie à 5 ans moins bonne chez les fumeurs (HR=1,3 ; p=0,02)
  
- Etude de Cerfolio et Bryant (Chest 2007) :
  - ▣ HR=1,21 ; p= 0,07
  - ▣ Surtout pour les stades I
  - ▣ Survie à 5 ans : 75 % vs 62 % ; p=0,02



# Survie (2)

- Etude de Itaya et *al.* (Cancer Science 2007) :
  - ▣ 98 patients : 68 fumeurs et 30 non-fumeurs
  - ▣ ORR à 2 ans : meilleurs pour les non-fumeurs (52 % vs 17 % ;  $p=0,002$ )
  
- Etude de Toh et *al.* (JCO 2006) :
  - ▣ 883 CBNPC avec 286 non-fumeurs (32 %)
  - ▣ Survie diminuée chez les fumeurs (HR=1,30)

# Survie (3)


- Etude de Tsao et *al.* ( Cancer 2006) :
  - ▣ 1 370 CBNPC de stades III et IV
  - ▣ Moins bonne survie chez les fumeurs ( $p=0,0001$ )
  
- Etude de Yoshino et *al.* (ATS 2006) :
  - ▣ 999 CBNPC de stade I
  - ▣ Non-fumeurs avec adénocarcinome de stade I :  
HR=51,8 pour les non-fumeurs et 2,3 pour les fumeurs

# Survie (4)

- Etude négative : Subramanian et *al.* (JTO 2007)
  - ▣ 254 non-fumeurs et 2 762 fumeurs, CBNPC
  - ▣ Non-fumeurs : survie à 5 ans de 27,2 %
  - ▣ Fumeurs : survie à 5 ans de 31,3 % ( $p=0,73$ )
  
- Etude de Toh et *al.* (Chest 2004) :
  - ▣ 317 CBNPC (117 non-fumeurs)
  - ▣ HR=0,98 ;  $p=0,92$

# Survie (5)

## Etudes positives sur l'association tabagisme et survie



Etudes	Types	Résultats
<b>Nordquist et al. (US)</b>	522 fumeurs et 123 non-fumeurs (CNPC)	NF : survie à 5 ans de 23 % F : survie à 5 ans de 16 % (p=0,004)
<b>Bryant et al. (US)</b>	730 CNPC	NF : survie à 5 ans de 61 % F : survie à 5 ans de 56 % (p=0,031)
<b>Toh et al. (Singapore)</b>	975 CNPC	NF : survie à 5 ans de 10,8 % F : survie à 5 ans de 7,7 % P=0,0003
<b>Sardari et al. (Belgique)</b>	321 CNPC I à IIIB	NF : survie à 5 ans de 67 % F : survie à 5 ans de 42 % (p=0,001)
<b>Dibble et al. (US)</b>	1 796 patients CNPC	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 %
<b>Tsao et al. (US)</b>	1 370 CNPC	HR=1.47 pour les ex-F (p=0,003) et HR=1,55 pour les F (p=0,0004)
<b>Fujiwasa et al. (Japon)</b>	369 CNPC de stade I	F<30PA : survie à 5 ans de 86,6 % F>30 PA : survie à 5 ans de 58,4 %
<b>Tammemagi et al. (US)</b>	1 155 CNPC	HR mortalité pour les F=1,38 [1,18-1,60] (p < 0,001)

# Survie (6)

- Meilleure survie chez les non-fumeurs par rapport aux fumeurs
- Indépendamment du stade, des traitements, des co-morbidités et autres facteurs pronostiques
- Implications des thérapies ciblées en raison des addictions oncogéniques plus fréquentes

# Conclusions (1)

- Incidence du cancer bronchique chez les non-fumeurs en augmentation
- Femmes
- Adénocarcinome
- Altérations moléculaires avec implications thérapeutiques (EGFR, ALK)
- Meilleure survie

# Conclusions (2)

- Pas de signe clinique spécifique
- Pas de présentation radiologique spécifique
- Ces différences entre cancer bronchique des fumeurs et des non-fumeurs s'expliquent par :
  - ▣ Un profil moléculaire et biologique différent
  - ▣ Une meilleure réponse aux thérapies ciblées chez les non-fumeurs

# Références (1)

- Couraud S, Souquet PJ, Paris C, Dô P, Doubre H, Pichon E, Dixmier A, Monnet I, Etienne-Mastroianni B, Vincent M, Trédaniel J, Perrichon M, Foucher P, Coudert B, Moro-Sibilot D, Dansin E, Labonne S, Missy P, Morin F, Blanché H, Zalcman G; French Cooperative Intergroup IFCT. BioCAST/IFCT-1002: epidemiological and molecular features of lung cancer in never-smokers. *Eur Respir J*. 2015 May;45(5):1403-14.
- Gomez SL, Chang ET, Shema SJ, Fish K, Sison JD, Reynolds P, Clément-Duchêne C, Wrensch MR, Wiencke JL, Wakelee HA. Survival following non-small cell lung cancer among Asian/Pacific Islander, Latina, and Non-Hispanic white women who have never smoked. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2011 Mar;20(3):545-54.
- 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*. 2010 May;68(2):146-53.



# Références (2)

- Clément-Duchêne C, Stock S, Xu X, Chang ET, Gomez SL, West DW, Wakelee HA, Gould MK. Smoking status and survival among lung cancer patients in the Cancer Care Outcomes Research and Surveillance (CanCORS) study. *Annals of ATS* 2015
- Clément-Duchêne C, Waklee H. Lung cancer incidence in never smokers. *EJCMO* 2010;2
- Ahmad A, Gadgeel S. Lung Cancer and Personalized Medicine. Current Knowledge and Therapies. Springer 2016