CANCER PULMONAIRE NON À PETITES CELLULES CHEZ LES PATIENTS NON FUMEURS AU CHU DE LIÈGE :

ÉTUDE RÉTROSPECTIVE ENTRE DÉBUT 2017 ET FIN 2018

DEBRUCHE M (1), METTLEN C (2), PAULUS A (2), VAILLANT F (2), SIBILLE A (2), FRÈRES P (3), DUYSINX B (2), LOUIS R (2)

RÉSUMÉ : Le cancer pulmonaire est le troisième cancer le plus fréquent en Belgique en 2017 et reste la première cause de décès par cancer dans le monde. Il ne fait plus aucun doute que la cause principale de cancer du poumon est le tabagisme. Il est toutefois apparu, ces dernières décennies, que le pourcentage de patients non fumeurs augmente parmi les patients présentant un cancer du poumon. Par ailleurs, il est dorénavant reconnu que le cancer pulmonaire du patient non fumeur présente des caractéristiques bien distinctes. Dans ce contexte, nous présentons une étude rétrospective reprenant les caractéristiques cliniques et néoplasiques de l'ensemble des patients ayant présenté un carcinome pulmonaire non à petites cellules dans notre institution sur une période de 2 ans (N = 520). Les cancers non à petites cellules observés chez les non-fumeurs sont plus fréquents chez les sujets jeunes ou très âgés, plus fréquents dans le sexe féminin, en très grande majorité des adénocarcinomes, et souvent associés à des mutations. Nous confirmons ainsi qu'il s'agit d'un cancer aux caractéristiques différentes des cancers pulmonaires des patients fumeurs.

MOTS-CLÉS : *Cancer pulmonaire - Non-fumeur - Mutation*

NON SMALL CELL LUNG CARCINOMA IN NEVER-SMOKERS AT THE LIEGE UNIVERSITY HOSPITAL : A RETROSPECTIVE COHORT STUDY, 2017-2018

SUMMARY : Lung cancer is the third most common cancer in Belgium in 2017 and remains the leading cause of cancer death worldwide. There is no longer any doubt that the main cause of lung cancer is smoking. However, the prevalence of lung cancer in never-smokers has been increasing over-time. Moreover, it is now recognized that the lung cancer of non-smoker patients has very distinct characteristics. In this retrospective cohort study (N = 520), we describe the characteristics of non-smoker patients and their non-small cell lung carcinoma and compare them to those of smokers. The patients included in this study were those with a new diagnostic of lung cancer made at the Liège University Hospital of Liège over 2 years round. Non small cell lung cancer occurring in never-smokers patients is more often seen in young and very old patients, more frequent in female, essentially adenocarcinoma and often associated with mutations. This work confirms that lung cancer in never-smokers shows different features than lung cancer seen in patients with a smoking history.

KEYWORDS : *Non-small cell lung cancer - Never-smoker - Mutation*

INTRODUCTION

Le cancer pulmonaire est le troisième cancer le plus fréquent en Belgique en 2017 et le deuxième par sexe après le cancer du sein et de la prostate (1). Bien que la mortalité par cancer pulmonaire ait diminué ces dernières années, il reste la première cause de décès par cancer dans le monde (2) et est responsable de la mort de 388.000 personnes en Europe chaque année (3). Il ne fait plus aucun doute que la cause principale de cancer du poumon est le tabagisme (4) avec un odds ratio (OR) entre les fumeurs et les non-fumeurs estimé à 23,9 (intervalle de confiance à 95 % ou IC 95 % 19,7-29) pour les hommes et 8,7 (7,4-10,3) pour les femmes (5, 6).

Il apparaît toutefois, ces dernières décennies, que le pourcentage de patients non fumeurs augmente parmi les patients présentant un cancer du poumon (7, 8) et oscille actuellement

entre 5 et 30 %, variant significativement d'une population à l'autre (9, 10). Par ailleurs, il est dorénavant reconnu que le cancer pulmonaire du patient non fumeur présente des caractéristiques bien distinctes (11-14). Plusieurs facteurs de risque indépendants du tabagisme actif ou passif, comme l'exposition au radon ou à différents toxiques professionnels ou domestiques, certaines infections ou maladies dysimmunitaires ainsi que des prédispositions génétiques, ont été rapportés (15).

Dans ce contexte, il apparaissait intéressant d'évaluer le pourcentage de patients non fumeurs atteints d'un cancer pulmonaire et d'essayer de mettre en évidence des caractéristiques qui leur sont communes parmi la patientèle du CHU de Liège.

MÉTHODOLOGIE

À partir d'un registre reprenant l'ensemble des patients dont le cas a été discuté en concertation multidisciplinaire d'oncologie thoracique pour un nouveau diagnostic de néoplasie thoracique entre le 1er janvier 2017 et le 31

(1) Service de Pneumologie, CHR Citadelle, Liège, Belgique.

(2) Service de Pneumologie, CHU Liège, Belgique.

(3) Service d'Oncologie médicale, CHU Liège, Belgique.

décembre 2018, seuls les patients présentant un carcinome pulmonaire non à petites cellules (NSCLC) ont été retenus. Nous avons alors réalisé une étude rétrospective en récoltant les données reprises dans le **Tableau I**.

Les valeurs ont été exprimées en nombre absolu, en moyenne ou en pourcentage de la population analysée. La signification statistique a été déterminée en utilisant un test de Chi-carré (χ^2) pour les variables qualitatives ou un test t de Student pour les variables continues. Une valeur de P inférieure à 0,05 a été considérée comme significative. L'ensemble des tests statistiques a été réalisé à l'aide du programme MedCalc, version 19.4.1.

Concernant le statut génétique, les réarrangements de ALK et ROS ont été recherchés par examen immuno-histochimique sur coupes de matériel fixé et enrobé en paraffine à l'aide des automates Benchmark Ultra (Roche) et des anticorps anti-ALK (clone D5F3) et de ROS-1 (clone D4-D6 cells signaling). La fusion était confirmée par technique d'hybridation *in situ* fluorescente à l'aide de sonde double couleur de séparation spécifique du gène (sonde break apart). Les autres mutations génétiques ont été recherchées par deux méthodes différentes en fonction de la date du diagnostic. La première

méthode, consistant en une amplification en chaîne d'ADN par polymérase (PCR) en temps réel à l'aide du kit «PNAClamp EGFR Mutation Detection Kit (Ver.2)» de Panagene, a été utilisée de janvier 2017 à juillet 2018. La seconde méthode, utilisée de mai 2018 à décembre 2018, repose sur un séquençage massif parallèle sur Illumina MiSeq à l'aide du kit «Tumor Hotspot MASTR plus» de Multiplicom avec analyse à l'aide du logiciel MASTR Reporter 1.1.0. Comme la première méthode permettait de rechercher uniquement des mutations de l'EGFR dans les exons 18, 19, 20 et 21, seules les mutations de l'EGFR, ALK ou ROS ont été répertoriées.

RÉSULTATS

Au total, 526 cas de NSCLC ont été diagnostiqués et discutés en concertation oncologique multidisciplinaire au CHU de Liège entre le 1^{er} janvier 2017 et le 31 décembre 2018 (**Tableau II**). Parmi ceux-ci, le statut tabagique est inconnu pour un patient tandis que 5 patients présentent une consommation de drogue en sus du tabac. Ainsi, 520 patients sont inclus dans l'étude dont 39 non-fumeurs et 481 fumeurs (**Tableau III**). On note une prédominance masculine, pour une moyenne d'âge de 67,1 ans ($\pm$ 8,6 ans).

Tableau I. Données récoltées et subdivisions en fonction de celles-ci.

Diagnostic histologique selon la classification de l'OMS 2015				
Adénocarcinome		Carcinome épidermoïde		Autres NSCLC*
Statut tabagique **				
Non-fumeur ***			Fumeur	
Sexe				
Masculin			Féminin	
Âge au diagnostic				
Moins de 45 ans		Entre 45 et 70 ans		Plus de 70 ans
Fonction respiratoire au diagnostic ****				
Obstructive	Restrictive	Mixte	Normale	Inconnue
Stade au diagnostic selon 8 ^{ème} édition du TNM (2017)				
Localisé (stades 1A à 2B)		Locorégional (stades 3A-C)		Métastatique (stades 4A-C)
Statut génétique*****				
Muté		Non muté		Non connu
Traitement de première ligne				
Local	Radio-chimiothérapie	Systémique	Inhibiteur de tyrosine kinase	Soins palliatifs
				Décès avant traitement

* NSCL sans différenciation morphologique ou avec cellules fusiformes ou géantes.

** Les patients qui présentaient une consommation inhalée de drogue ou dont le statut tabagique n'était pas connu ont été exclus de l'étude.

*** Consommation de moins de 100 cigarettes au cours de sa vie.

**** Selon les critères de l'European Respiratory Society (ERS) / American Thoracic Society (ATS), le syndrome obstructif étant défini par un rapport de Tiffeneau inférieur à 70 % et le syndrome restrictif par une capacité pulmonaire totale inférieure à 80 % des valeurs prédites.

***** Selon les recommandations de l'European Society for Medical Oncology (ESMO), le statut mutationnel était recherché quel que soit le diagnostic histologique chez l'ensemble des non-fumeurs tandis qu'il n'était recherché que pour les carcinomes non épidermoïdes chez les fumeurs.

Tableau II. Types de néoplasies thoraciques.

Types de néoplasies thoraciques	Nombre	%
CARCINOME NON À PETITES CELLULES (NSCLC)	526	80,5
Adénocarcinome	330	50,5
Carcinome épidermoïde	164	25,1
Not Otherwise Specified (NOS)	26	4,00
Carcinome à grandes cellules	4	6
Carcinome sarcomatoïde pléiomorphe	2	0,3
CARCINOME À PETITES CELLULES (SCLC)	84	12,9
TUMEUR CARCINOÏDE	8	1,2
MÉSOTHÉLIOME	19	2,9
TUMEUR THYMIQUE	2	0,3
INCONNU	14	2,1
Total général	653	100

Tableau III. Statut tabagique et type histologique de cancer pulmonaire.

Diagnostic histologique	Non-fumeurs	Fumeurs	Fumeurs + drogues	Inconnu
NSCLC (N = 526)	39	481	5	1
Adénocarcinome	34	291	5	0
Carcinome épidermoïde	3	161	0	0
Autres	2	29	0	1
SCLC (N = 84)	1	83	0	0
Total général	40	564	5	1

Tableau IV. Caractéristiques des patients avec NSCLC selon leur statut tabagique.

	Non-fumeurs N = 39	Fumeurs N = 481	P value
SEXE			= 0,0265
F	21 (54 %)	173 (36 %)	
M	18 (46 %)	308 (64 %)	
ÂGE			< 0,01
Moyenne (min-max)	65,62 (29-88)	67,27 (38-89)	= 0,2988
Moins de 45 ans	4 (10 %)	2 (< 1 %)	
45-70 ans	17 (44 %)	308 (64 %)	
Plus de 70 ans	18 (46 %)	171 (36 %)	
FONCTION RESPIRATOIRE (POURCENTAGE DONNÉ PAR RAPPORT À LA POPULATION DE FONCTION CONNUE)			< 0,01
Normale	28 (82 %)	114 (26 %)	
Obstructive	4 (12 %)	285 (64 %)	
Restrictive	2 (6 %)	27 (6 %)	
Mixte	0	16 (4 %)	
Inconnue	5	39	

La comparaison entre les patients fumeurs et non fumeurs présentant un NSCLC est présentée dans les **Tableaux IV** et **V**.

SEXE ET ÂGE

Les patients non fumeurs sont davantage des femmes (OR : 2,07; IC 95 % de 1,07 à 4 avec P = 0,0291), contrairement aux fumeurs. La moyenne d'âge des patients fumeurs et non fumeurs est relativement comparable. Cependant, le pourcentage de patients non fumeurs

Tableau V. Caractéristiques des NSCLC selon le statut tabagique.

	Non-fumeurs N = 39	Fumeurs N = 481	P value
HISTOLOGIE			< 0,01
Adénocarcinome	34 (87 %)	291 (60 %)	
Carcinome épidermoïde	3 (8 %)	161 (33 %)	
Autres NSCLC	2 (5 %)	29 (6 %)	
STADE			> 0,05
<i>In situ</i>	0	1	
Localisé	14 (36 %)	166 (35 %)	
Locorégional	6 (15 %)	109 (23 %)	
Métastatique	19 (49 %)	205 (43 %)	
MUTATION			< 0,01
Muté	15 (38 %)	8 (2 %)	
Non muté	21 (54 %)	267 (56 %)	
Inconnu	3 (8 %)	40 (8 %)	
Non relevant	0	166 (35 %)	
TRAITEMENT DE PREMIÈRE LIGNE			< 0,01
Traitement local	14 (36 %)	176 (37 %)	
Radio-chimiothérapie	5 (13 %)	75 (16 %)	
Systémique	10 (26 %)	167 (35 %)	
Inhibiteur de tyrosine kinase	8 (21 %)	2 (< 1 %)	
Soins palliatifs	2 (5 %)	45 (9 %)	
Décès	0	16 (3 %)	

avec cancer pulmonaire est plus élevé chez les patients de moins de 45 ans ou de plus de 70 ans.

FONCTION RESPIRATOIRE

La grande majorité des patients non fumeurs présentent une fonction respiratoire normale tandis que 68 % (64 % obstructif et 4 % mixte) des fumeurs présentent une composante obs-

tructive (OR :17,23, IC 95 % de 5,95-49,9 avec $P < 0,01$).

STADE NÉOPLASIQUE AU DIAGNOSTIC

Le pourcentage de patients non fumeurs présentant un stade néoplasique localisé est similaire à celui des fumeurs. Bien que ces résultats ne soient pas statistiquement significatifs, on note une petite différence entre les stades locorégionaux et les stades métastatiques. On retrouve en effet moins de patients non fumeurs à un stade locorégional (15 % *versus* 23 %), mais davantage à un stade métastatique (49 % *versus* 43 %).

STATUT GÉNÉTIQUE

On note que 8,3 % de l'ensemble de la population étudiée présente un statut mutationnel inconnu alors que le statut mutationnel n'a pas été recherché au vu du statut tabagique ou histologique chez 32 % des patients.

On note une prévalence nettement plus importante d'anomalies moléculaires pour les patients non fumeurs (OR 23,84 avec IC 95 % entre 9,07 et 62,65, avec un $P < 0,01$), principalement pour les mutations de l'exon 19 du gène codant pour le récepteur à l'EGFR. Ces mutations sont de loin les plus fréquentes chez les non-fumeurs (67 %) tandis que le taux de mutations de l'exon 21 de ce même gène est similaire à celui des mutations de l'exon 19 chez les fumeurs.

TRAITEMENT DE PREMIÈRE LIGNE

Le pourcentage de patients bénéficiant d'un traitement local ou locorégional est similaire pour les patients fumeurs et non fumeurs.

On note que le pourcentage de patients bénéficiant d'un traitement par inhibiteur de tyrosine kinase (ITK) est nettement plus élevé chez les patients non fumeurs (OR 61,81 avec IC 95 % entre 12,58 et 303,66 avec $P < 0,01$). Bien que ce ne soit pas statistiquement significatif, on note que davantage de patients non fumeurs bénéficient d'un traitement systémique ou par ITK (47 % *versus* 36 %; OR 1,58 avec IC 95 % entre 0,82 et 3,05 avec $P = 0,228$), qu'ils doivent moins souvent bénéficier d'une prise en charge palliative et présentent moins souvent un décès prématuré (OR 2,62 avec IC 95 % entre 0,63 et 11,43 avec $P = 0,18$).

DISCUSSION

Les patients non fumeurs avec un cancer bronchopulmonaire restent une sous-classe de patients encore peu étudiée, mais dont le nombre semble augmenter ces dernières années (7, 8, 11, 12, 14). Nous avons trouvé une prévalence de 6,6 % de non-fumeurs parmi l'ensemble des patients présentant un cancer bronchopulmonaire et 7,4 % parmi les NSCLC. Ce chiffre semble faible en regard des dernières études européennes et américaines qui retrouvent des valeurs entre 10 et 30 % (7, 12-14). Plusieurs raisons peuvent être avancées. Une de celles-ci pourrait être le taux de tabagisme dans notre région. Une étude réalisée en 2018 l'estime à 22 % pour la Belgique, mais 26 % pour la Wallonie (16), ce qui est nettement plus haut qu'aux États-Unis, au Portugal ou en Suède (estimés respectivement à 17,2 %, 19,2 % et 20,6 %). L'origine ethnique de la population joue également un rôle significatif (9, 10, 13, 17). Bien que notre étude rétrospective n'ait pas permis de déterminer l'ethnie des patients, le CHU de Liège n'accueille que très peu de patients asiatiques et peu de patients hispaniques, ces populations ayant des taux plus élevés de cancer pulmonaire chez les patients non fumeurs.

L'adénocarcinome est, de loin, le cancer le plus fréquent chez les patients non fumeurs présentant un NSCLC et ces patients sont principalement des femmes. Les causes exactes de la prédominance du sexe féminin ne sont pas connues, le pourcentage de tabagisme respectif dans les deux sexes ne justifiant pas une telle différence. Plusieurs facteurs tels que le climat hormonal ou génétique ont été avancés, mais nécessitent des études supplémentaires pour l'affirmer (11, 12).

La différence d'âge entre les patients fumeurs et non fumeurs reste un sujet controversé dans les études précédentes (7, 12-14, 17, 18). La moyenne d'âge est légèrement plus basse chez les patients non fumeurs dans notre étude mais la différence reste faible (1,65 ans) et n'est pas statistiquement significative. Cependant, comme mentionné dans une des rares études sur le sujet comprenant un grand nombre de patients (14), une fois les patients classés par tranches d'âge, on retrouve des résultats qu'il serait intéressant d'approfondir et d'affiner. En effet, si l'on note que davantage de patients jeunes sont des patients non fumeurs, la proportion de patients âgés et non fumeurs est également plus importante, justifiant probablement

Tableau VI. Type de mutation rencontrée en fonction du statut tabagique.

Mutation	Non-fumeurs	Fumeurs
Mutation au niveau de l'exon 19 du gène codant pour l'EGFR	10	4
Mutation au niveau de l'exon 21 du gène codant pour l'EGFR (L858R)	2	3
Translocation du gène ALK	2	1
Mutation du gène ROS1	1	0

de rechercher davantage de mutations dans ces populations. Ceci peut, en partie, s'expliquer par une espérance de vie plus importante pour les patients non fumeurs.

En ce qui concerne la fonction respiratoire, on note que le pourcentage de patients fumeurs présentant un syndrome obstructif est de 68 % contre 12 % pour les patients non fumeurs, ce qui, dans les deux cas, semble être un pourcentage supérieur à ce que l'on retrouve habituellement dans une population de fumeurs et de non-fumeurs (19, 20). Bien que nous n'ayons pas de comparaison avec une population de patients ne présentant pas de cancer pulmonaire dans notre institution, ceci semble corrélé aux études précédentes, suspectant un lien entre la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) et la survenue d'un cancer pulmonaire (21, 22) probablement lié à l'environnement inflammatoire chronique associé à la BPCO.

L'existence d'une différence de stade au diagnostic entre les patients fumeurs et non fumeurs reste incertaine, les études précédentes étant partagées (11-14, 18). Bien que ce ne soit pas statistiquement significatif, notre étude semble mettre en évidence un comportement différent des cancers chez les patients non fumeurs. Il semble, en effet, y avoir plus de patients métastatiques, mais moins d'extensions locorégionales, alors que le pourcentage de patients présentant un stade local est similaire. Plusieurs autres critères doivent probablement être pris en compte et n'ont pu être analysés dans cette étude. Les études asiatiques plaident pour un taux plus élevé de patients métastatiques chez les non-fumeurs, laissant suspecter une cause génétique possiblement associée à l'ethnie. D'autres études mettent en avant le délai entre les premiers symptômes et le diagnostic qui serait plus important chez les patients non fumeurs (12). Cela n'expliquerait cependant pas le taux de stade localisé qui est équivalent dans les deux groupes, ni le fait que le stade

Tableau VII. Stade néoplasique en fonction du statut génétique.

Stade	Mutés		Non mutés	
	NON-FUMEURS (N = 15)	FUMEURS ET NON-FUMEURS (N = 23)	NON-FUMEURS (N = 21)	FUMEURS ET NON-FUMEURS (N = 288)
<i>In situ</i>	0	0	0	1
Local	7 (47 %)	12 (52 %)	7 (33 %)	101 (35 %)
Locorégional	2 (13 %)	3 (13 %)	3 (14 %)	47 (16 %)
Métastatique	6 (40 %)	8 (40 %)	11 (52 %)	139 (48 %)

au diagnostic est, par contre, moins élevé chez les patients mutés, qu'ils soient fumeurs ou non (Tableaux VI et VII).

Un autre élément à prendre en compte, et qui peut éventuellement justifier une différence par rapport aux études précédentes, est le fait que les patients non fumeurs semblent présenter un taux plus important d'atteinte pleurale (12, 14). Or, l'atteinte pleurale est considérée comme métastatique (M1a) dans la classification TNM depuis 2010.

Bien que de nouvelles techniques permettent actuellement de rechercher davantage de mutations et de cibles thérapeutiques, l'analyse du statut génétique représente un point fort de notre étude au vu du pourcentage conséquent des patients (92 % des non-fumeurs toutes histologies confondues et 89 % des patients fumeurs avec adénocarcinome) pour lesquels celui-ci est connu. Nous obtenons un taux de patients avec une mutation de 38 %. Cette valeur rentre dans l'intervalle des valeurs habituellement citées, bien que celles-ci varient significativement en fonction de la population étudiée et des techniques de détection utilisées (12, 14, 23). En lien avec le taux de mutation plus important, on note évidemment davantage de patients bénéficiant d'un traitement de type inhibiteur de tyrosine kinase parmi les patients non fumeurs.

L'autre différence concernant le traitement de première ligne est le pourcentage de patients ne bénéficiant pas d'un traitement anti-cancéreux, qui est nettement plus élevé chez les patients fumeurs. Cela est probablement lié aux comorbidités plus nombreuses des patients tabagiques et au fait que les traitements ciblés, présentant moins d'effets secondaires graves, sont administrés à des patients en moins bon état général. Ces deux éléments n'ont pas été analysés dans notre étude.

CONCLUSION

Le cancer pulmonaire des patients non fumeurs représente 7 % de l'ensemble des cancers pulmonaires rencontrés dans notre institution. Par ailleurs, notre travail confirme, pour notre région, les caractéristiques des cancers pulmonaires de patients non fumeurs décrites dans la littérature scientifique, à savoir qu'il s'agit bien d'un cancer avec un taux de mutation plus élevé et une survenue accrue dans les tranches d'âge les plus jeunes et les plus âgées.

BIBLIOGRAPHIE

1. Cancer Fact Sheets. Registre du Cancer, année d'incidence 2017. Bruxelles;2019.
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin* 2016;**66**:7-30.
3. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe : estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018. *Eur J Cancer* 2018;**103**:356-87.
4. Khuder SA. Effect of cigarette smoking on major histological types of lung cancer : a meta-analysis. *Lung Cancer* 2001;**31**:139-48.
5. Simonato L, Agudo A, Ahrens W, et al. Lung cancer and cigarette smoking in Europe : an update of risk estimates and an assessment of inter-country heterogeneity. *Int J Cancer* 2001;**91**:876-87.
6. Agudo A, Arhens W, Benhamou E, et al. Lung cancer and cigarette smoking in woman : a multicenter case-control study in Europe. *Int J Cancer* 2000;**88**:820-7.
7. Pelosof L, Ahn C, Gao A, et al. Proportion of never-smoker non-small cell lung cancer patients at three diverse institutions. *J Natl Cancer Inst* 2017;**109**:djw295.
8. Ferlay J, Shin HR, Bray F, et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008 : GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010;**127**:2893-917.
9. Thun MJ, Hannan LM, Adams-Campbell LL, et al. Lung cancer occurrence in never-smokers : an analysis of 13 cohorts and 22 cancer registry studies. *PLoS Med* 2008;**5**:e185.
10. Raez LE, Cardona AF, Santos ES, et al. The burden of lung cancer in Latin-America and challenges in the access to genomic profiling, immunotherapy and targeted treatments. *Lung Cancer* 2018;**119**:7-13.
11. Subramanian J, Govindan R. Lung cancer in 'never-smokers': a unique entity. *Oncology (Williston Park)* 2010;**24**:29-35.
12. Dias M, Linhas R, Campinha S, et al. Lung cancer in never-smokers-what are the differences ? *Acta Oncol* 2017;**56**:931-5.
13. Smolle E, Pichler M. Non-smoking-associated lung cancer : a distinct entity in terms of tumor biology, patient characteristics and impact of hereditary cancer predisposition. *Cancers (Basel)* 2019;**11**:204.
14. Löffling L, Karimi A, Sandin F, et al. Clinical characteristics and survival in non-small cell lung cancer patients by smoking history: a population-based cohort study. *Acta Oncol* 2019;**58**:1618-27.
15. Corrales L, Rossel R, Andrés F, et al. Lung cancer in never smokers : the role of different risk factors other than tobacco smoking. *Crit Rev Oncol Hematol* 2020;**148**:102895.
16. Enquête tabac 2018. GFK. Fondation contre le Cancer. 2019. En ligne : https://www.cancer.be/sites/default/files/rapport_3_enquete_tabac_-_def_0.pdf, dernière consultation le 22/03/2021.
17. Bryant A, Cerfolio RJ. Differences in epidemiology, histology, and survival between cigarette smokers and never-smokers who develop non-small cell lung cancer. *Chest* 2007;**132**:185-92.
18. Wakelee HA, Chang ET, Gomez SL, et al. Lung cancer incidence in never smokers. *J Clin Oncol* 2007;**25**:472-8.
19. Halbert RJ, Natoli JL, Gano A, et al. Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2006;**28**:523-32.
20. Buist AS, McBurnie MA, Vollmer WM, et al. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study) : A population-based prevalence study. *Lancet* 2007;**370**:741-50.
21. Young RP, Hopkins RJ, Christmas T, et al. COPD prevalence is increased in lung cancer, independent of age, sex and smoking history. *Eur Respir J* 2009;**34**:380-6.
22. Husebø GR, Nielsen R, Hardie J, et al. Risk factors for lung cancer in COPD - results from the Bergen COPD cohort study. *Respir Med* 2019;**152**:81-8.
23. Couraud S, Souquet PJ, Paris C, et al. BioCAST/IFCT-1002 : epidemiological and molecular features of lung cancer in never-smokers. *Eur Respir J* 2015;**45**:1403-14.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr M. Debruche, Service de Pneumologie, CHR Citadelle, Liège, Belgique.
Email : mdebruche@chrliege.be