

# Le cancer bronchique primitif : expérience du service hospitalier universitaire de pneumologie de l'Hôpital Moulay Youssef de Rabat

Mohammed Aharmim<sup>1</sup> ; Karima Marc ; Mouna Soualhi ; Rachida Zahraoui ; Jouda Benamor ; Jamal Eddine Bourkadi

<sup>1</sup>Service de pneumo-physiologie, hôpital Moulay Youssef, faculté de médecine et de pharmacie, université Med V Souissi, Rabat, Maroc

## Résumé

**Introduction :** Dans le monde, le cancer bronchique primitif (CBP) est le cancer le plus fréquent, tant en termes d'incidence que de mortalité (2,21 millions de nouveaux cas par an et 1,80 millions de décès), avec les taux les plus élevés en Europe et en Amérique du Nord [1].

Environ 90% des cas de cancer du poumon sont causés par le tabagisme et l'utilisation de produits du tabac.

Evoqué devant des signes respiratoires peu spécifiques ou découvert fortuitement sur une imagerie, le cancer bronchique primitif est souvent diagnostiqué à un stade tardif.

Le diagnostic de certitude repose sur les résultats de l'examen anatomopathologique. La classification doit être complétée par l'évaluation du stade d'extension de la maladie qui est l'élément déterminant dans le traitement et le pronostic.

**Matériel et méthodes :** Notre étude est une étude rétrospective à visée descriptive.

Notre travail à travers une série de 234 cas de patients diagnostiqués de cancer bronchique primitif colligés au service de pneumologie de l'Hôpital

Moulay Youssef de Rabat durant une période de 4 ans a pour but, d'identifier le profil épidémiologique, la présentation radioclinique et les moyens diagnostiques histologiques du CBP.

## Résultats :

Notre étude porte sur 234 patients colligés au service de pneumologie à l'hôpital Moulay Youssef de Rabat sur une période de 04 ans.

Dans notre série, on note une prédominance bien marquée du sexe masculin estimée à 86,8% contre 13,2% de sexe féminin, et par conséquent un sex ratio de 6,6. L'âge moyen de survenue d'un cancer bronchique est de 59,3 ans avec des extrêmes allant de 34 ans à 87 ans. 64,4% des patients sont âgés entre 51 et 70 ans au moment du diagnostic.

Dans notre série, le tabagisme est retrouvé chez 212 patients, soit 90,6% des cas.

Une symptomatologie respiratoire a motivé la consultation chez 95% des patients de notre série.

Le délai diagnostique (entre la première consultation et la confirmation histologique du diagnostic) est en moyenne 29,4 jours, avec au moins 30% des diagnostics de certitude obtenus dans un délai de 20,2 jours.

222 de nos patients ont présenté des signes respiratoires au moment du diagnostic.

La radiographie thoracique de face est réalisée systématiquement chez tous nos patients, et elle a mis en évidence différentes anomalies chez 100% de nos patients.

La fibroscopie bronchique a été réalisée chez 216 patients soit 92,5% ; 18 n'ont pas pu en bénéficier soit devant une non-coopération du patient ou un état général altéré.

La fibroscopie bronchique a permis par le biais de la biopsie bronchique de confirmer le diagnostic chez 110 patients soit 47% de notre série.

La ponction biopsie transpariétale à l'aiguille a confirmé le diagnostic de cancer bronchique chez 65 patients (28%).

Dans notre étude, il a été constaté que le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) est le type histologique le plus fréquent représentant 83% avec une prédominance de l'adénocarcinome.

Les cancers bronchiques à petites cellules (CBPC) ont été notés chez 39 patients soit 17%.

**Conclusion :** Le cancer bronchique primitif est un fléau mondial ; il constitue la première cause de mortalité par cancer au monde, prédomine chez l'homme adulte fumeur, son incidence ne cessera point d'augmenter.

En se basant sur les résultats de notre étude, et des résultats fournis par la littérature, il serait utile de renforcer la politique de lutte contre le tabac en mettant en place des cellules de sensibilisation et d'aide au sevrage.

**Key Word :** Cancer bronchique, tabagisme, adénocarcinome

## I. Introduction

Dans le monde, le cancer bronchique primitif (CBP) est le cancer le plus fréquent, tant en termes d'incidence que de mortalité (2,21 millions de nouveaux cas par an et 1,80 millions de décès), avec les taux les plus élevés en Europe et en Amérique du Nord [1].

Les grandes tendances épidémiologiques démontrent une augmentation de la proportion de femmes, de sujets jeunes d'adénocarcinomes et de non-fumeurs [2,3].

Environ 90% des cas de cancer du poumon sont causés par le tabagisme et l'utilisation de produits du tabac. Cependant, d'autres facteurs environnementaux peuvent contribuer à la cancérogenèse agissant souvent comme facteurs synergiques avec le tabac.

Evoqué devant des signes respiratoires peu spécifiques ou découvert fortuitement sur une imagerie, le cancer bronchique primitif est souvent diagnostiqué à un stade tardif.

Le diagnostic de certitude repose sur les résultats de l'examen anatomopathologique.

C'est au prix d'une détection précoce et d'une classification précise que l'on peut proposer aux patients un traitement sélectif optimal leur garantissant la meilleure chance de survie. La classification doit être complétée par l'évaluation du stade d'extension de la maladie qui est l'élément déterminant dans le traitement et le pronostic.

## II. Matériel Et Méthodes

Notre étude est une étude rétrospective à visée descriptive.

Notre travail à travers une série de 234 cas de patients diagnostiqués de cancer bronchique primitif colligés au service de pneumologie de l'Hôpital

Moulay Youssef de Rabat durant une période de 4 ans a pour but, d'identifier le profil épidémiologique, la présentation radioclinique et les moyens diagnostiques histologiques du CBP.

**Critères d'inclusion :** Cancer bronchique primitif confirmé histologiquement au service de pneumologie de l'hôpital Moulay Youssef de rabat.

**Critères d'exclusion :** Les cas de CBP métastatiques ainsi que ceux de CBP suspectés mais non confirmés histologiquement.

## III. Résultats

Notre étude porte sur 234 patients colligés au service de pneumologie à l'hôpital Moulay Youssef de Rabat sur une période de 04 ans.

Dans notre série, on note une prédominance bien marquée du sexe masculin estimée à 86,8% contre 13,2% de sexe féminin, et par conséquent un sex ratio de 6,6.

L'âge moyen de survenue d'un cancer bronchique est de 59,3 ans avec des extrêmes allant de 34 ans à 87 ans. 64,4% des patients sont âgés entre 51 et 70 ans au moment du diagnostic.

Dans notre série, le tabagisme est retrouvé chez 212 patients, soit 90,6% des cas dont :180 cas de tabagismes actifs, tous de sexe masculin, avec une consommation tabagique moyenne de 24 paquet-année, 5 cas de tabagisme sevré depuis 39 mois en moyenne et 27 cas de tabagisme passif, dont 2 hommes et 25 femmes.

Outre le tabagisme, on note une consommation du cannabis chez 42 patients (18%).

En dehors des habitudes toxiques, on rapporte dans les antécédents une tuberculose pulmonaire traitée chez 42 patients (18%), une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) diagnostiquée et suivie chez 17 patients (7,5%), une fibrose pulmonaire chez 09 patients (4 %).

On retrouve également des antécédents personnels d'un autre cancer chez 9 patients (4%) : Cancer du larynx chez un patient, cancer de la vessie chez un patient, un astrocytome chez un patient, un cancer du sein chez 2 patientes, un cancer du col chez 2 patientes et un cancer de l'estomac chez 2 patients.

Cependant aucun antécédent familial de CBP n'est retrouvé.

Une symptomatologie respiratoire a motivé la consultation chez 95% des patients de notre série.

Le délai diagnostique (entre la première consultation et la confirmation histologique du diagnostic) est en moyenne 29,4 jours, avec au moins 30% des diagnostics de certitude obtenus dans un délai de 20,2 jours.

222 de nos patients ont présenté des signes respiratoires au moment du diagnostic ; Il s'agit principalement d'une toux (79%), d'une dyspnée (73,5%), de douleurs thoraciques (71,5%) et d'hémoptysie (38 %).

37,5% des patients ont présenté des signes en rapport avec une extension locorégionale dont le plus fréquent est la dysphonie (9,5%), suivie du hoquet (9%), de dysphagie (8%), du syndrome de Pancoast Tobias (6%) et Syndrome cave supérieur (5%).

Des signes à type de douleurs abdominales, des hémorragies digestives et une hépatomégalie sont retrouvés chez 9 patients.

Des signes neurologiques notamment céphalées, crises convulsives, déficit moteur, troubles sphinctériens et de la mémoire, sont notés chez 37 patients.

Un amaigrissement est rapporté par 201 patients soit 86% avec une perte moyenne de poids de 4,35kg/mois. Une asthénie est rapportée par 95 patients (36%) associée à une anorexie chez 85 patients. Une fièvre est retrouvée chez 73 patients (31%).

Dans notre série, 39 syndromes paranéoplasiques ont été identifiés dont 28 syndromes rhumatologiques (12%) (21 cas d'hippocratisme digital manifeste soit 9%, 5 cas de polyarthrites diffuses soit 2,2% et 2 cas d'ostéopathie hypertrophiante pneumique de Pierre-Marie et Foix soit 0,8%), 9 syndromes hématologiques (3,8%) (8 cas d'hyperleucocytose et 1 cas de thrombocytose) et 2 syndromes endocriniens (0,8%) (2 cas de gynécomastie avec galactorrhée).

L'examen pleuropulmonaire était normal chez 72 patients (31%). Il a cependant objectivé un syndrome de condensation chez 98 patients (42%), un syndrome d'épanchement liquidien chez 64 patients (27,5%) et une circulation thoracique veineuse collatérale chez 12 patients (5%).

Des adénopathies sus-claviculaires, jugulo-carotidiennes et axillaires ont été retrouvées chez respectivement 18 patients (8%), 11 patients (5%) et un seul patient.

L'examen neurologique a retrouvé une hémiparésie chez 6 patients et une paralysie faciale chez 2 patientes.

La radiographie thoracique de face est réalisée systématiquement chez tous nos patients, et elle a mis en évidence différentes anomalies chez 100% de nos patients. Il a été constaté que 54,5% des cas ont présenté une opacité pulmonaire périphérique, 34% une opacité centrale et 11,5% des cas une atélectasie.

D'autres aspects radiologiques y étaient associés notamment une pleurésie dans 27,5% des cas, une attraction de la trachée dans 5% des cas et une lyse costale dans 2% des cas.

La fibroscopie bronchique a été réalisée chez 216 patients soit 92,5% ; 18 n'ont pas pu en bénéficier soit devant une non-coopération du patient ou un état général altéré.

Macroscopiquement, la fibroscopie a permis d'identifier différents aspects notamment un bourgeon tumoral endobronchique, un épaississement d'éperons, une sténose infiltrative et un aspect de compression extrinsèque chez respectivement 33%, 29,5%, 21,5% et 5%.

La fibroscopie bronchique a permis par le biais de la biopsie bronchique de confirmer le diagnostic chez 110 patients soit 47% de notre série.

La ponction biopsie transpariétale à l'aiguille a confirmé le diagnostic de cancer bronchique chez 65 patients (28%) dont 60 par le scanner et 5 ont été guidées par l'échographie.

La biopsie pleurale a permis de confirmer le diagnostic chez 40 patients soit 17% de notre série

La biopsie des sites métastatiques a permis d'établir le diagnostic chez 17 patients soit 7,2% dont 8 biopsies ganglionnaires, 7 cutanées et 2 hépatiques.

La chirurgie exploratrice a confirmé le diagnostic chez un patient ainsi qu'une métastasectomie cérébrale.

Dans notre étude, il a été constaté que le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) est le type histologique le plus fréquent représentant 83% avec une prédominance de l'adénocarcinome (108 patients soit 46%), suivi par le carcinome épidermoïde rencontré chez 61 patients (26%) et 19 carcinomes indifférenciés à grandes cellules (8%) et 7 carcinoïdes atypiques (3%).

Les cancers bronchiques à petites cellules (CBPC) ont été notés chez 39 patients soit 17%.

#### **IV. Discussion**

Le cancer bronchique primitif représente un véritable problème de santé publique à travers le monde et depuis bien des années, les chercheurs peinent à enrayer sa progression en développant des moyens de diagnostics afin d'améliorer son pronostic et optimiser la prise en charge.

Dans le monde, le cancer bronchique primitif (CBP) est le cancer le plus fréquent, tant en termes d'incidence que de mortalité (2,21 millions de nouveaux cas par an et 1,80 millions de décès), avec les taux les plus élevés en Europe et en Amérique du Nord [1]. Les grandes tendances épidémiologiques démontrent une augmentation de la proportion de femmes, de sujets jeunes d'adénocarcinomes et de non-fumeurs [2,3], mais la prédominance masculine reste classiquement notée ; Cette prédominance peut être attribuée aux habitudes toxiques plus fréquentes chez le sexe masculin : l'âge précoce de début du tabagisme, la consommation excessive et les professions à risque qui restent l'apanage des hommes. Dans notre série, 86,8% ont été du sexe masculin contre 13,2% de sexe féminin, et par conséquent un sexe ratio de 6,6, confirmant ainsi la prédominance masculine notée dans presque toutes les séries.

L'âge médian de diagnostic du CBP varie selon les pays, le niveau des soins et les habitudes tabagiques des populations et l'efficacité des mesures prises pour la lutte contre la consommation tabagique.

Aux États-Unis, l'âge médian est situé autour de 70 ans [4].

En France, l'incidence par âge montre qu'en 2012 le pic d'incidence était atteint chez les hommes de la classe d'âge 70-74 ans. Chez la femme, il existe un plateau de 50 à 80 ans sans véritable pic d'incidence [5].

L'âge moyen de survenue d'un cancer bronchique est de 59,3 ans.

La relation causale entre le cancer du poumon et le tabagisme fut avancée pour la 1ère fois en 1898 et ensuite clairement établis depuis les travaux de Doll et Peto [6].

Le cancer du poumon représente la fraction attribuable à la consommation de tabac la plus élevée ; environ 89 % des décès par cancer du poumon chez l'homme seraient attribuables à la consommation de tabac, ce pourcentage atteignant 65 % pour les femmes [7].

Au moment du diagnostic, 49 % des patients sont fumeurs actifs [8] ; pendant le traitement, 8 % à 20 % des patients fumeurs continuent de fumer [9].

L'exposition au tabac passif augmente de 25 % les risques de cardiopathie ischémique et de cancer du poumon [10].

Dans notre série, la notion du tabagisme a été retrouvée chez 90,6% des cas : 79% des fumeurs actifs tous de sexe masculin. Quant au tabagisme passif ; il a été noté chez 25 femmes et 2 hommes soit 13% des cas de tabagisme ce qui met en face l'hypothèse de la susceptibilité génétique des femmes au tabac.

Le rôle propre du cannabis est difficile à distinguer de celui du tabac et à évaluer avec précision vu que le cannabis est souvent fumé mélangé au tabac.

De ce fait, les études menées en Nouvelle-Zélande [11] sont intéressantes car, dans ce pays, le cannabis est le plus souvent fumé seul, permettant ainsi de mieux distinguer les risques propres du tabac de ceux du cannabis.

Les résultats des études épidémiologiques sont discordants mais plusieurs auteurs [12, 13, 14] mettent en évidence une relation positive entre consommation actuelle ou ancienne de cannabis et cancer bronchique. En effet, l'exposition de la muqueuse bronchique à la fumée de cannabis la formation de lésions histologiques identiques à celles provoquées par la fumée de tabac [15]. Dans notre série, la notion du cannabisme a été rapportée par 42 patients

(18%). Ce taux élevé notée par rapport à la série de Sasco et al (12,7%) peut être expliquée par une banalisation ou un manque de connaissance du lien entre le cannabis et le cancer bronchique primitif [16].

Plusieurs affections respiratoires ont été associées à un excès de risque de CBP.

L'incidence du CBP parmi les sujets atteints d'une fibrose interstitielle diffuse est multipliée par 8,25[17], plus spécifiquement la fibrose asbestosique.

L'existence d'une bronchite chronique obstructive est un facteur de risque du CBP. Le risque relatif, varie de 2,5 à près de 5, dépendant du degré d'obstruction bronchique [18]. Enfin, un antécédent de tuberculose est associé au cancer bronchique avec un odds ratio de 1,5 [19].

Dans notre série, une tuberculose pulmonaire traitée a été retrouvée chez 42 patients (18%), une BPCO chez 17 patients (7,5%) et une fibrose pulmonaire chez 09 patients.

Certaines études ont permis de montrer une association significative entre le risque de cancer pulmonaire et l'exposition au radon avec une relation dose effet. Le risque de CBP lié à l'irradiation d'un cancer du sein est clairement démontré à partir de très grandes séries ; ces cancers bronchiques radio-induits surviennent plus de 10 ans après l'irradiation [20].

Dans notre série, 3 patients ont subi une radiothérapie dont 2 pour un cancer du sein et un pour un cancer du larynx.

Plusieurs études mettent en exergue le rôle des hormones dans la genèse du cancer bronchique notamment une ménopause précoce, moins de 3 grossesses, des cycles menstruels courts, la prise de substituts oestrogéniques et des antécédents familiaux de cancers hormonaux dépendants. De plus il pourrait y avoir une potentialisation des effets du tabac par les œstrogènes [21,22, 23].

Dans notre série, un antécédent personnel de cancer du col a été retrouvé chez 2 patientes.

Par conséquent, bien que les progrès récents en oncologie puissent annoncer des avancées en matière de traitement efficace, la réalisation d'un diagnostic précoce restera essentielle pour obtenir des résultats optimaux. Ceci est difficile, car la plupart des symptômes du cancer du poumon sont non spécifiques ou sont des symptômes respiratoires courants qui représentent généralement une maladie bénigne, d'où la nécessité d'identifier les patients à risque [24].

De ce fait, toute hémoptysie ou autre symptomatologie thoracique persistante ou résistante au traitement, en particulier chez un patient fumeur ou ancien fumeur, doit faire rechercher un cancer broncho-pulmonaire.

Les signes respiratoires sont classiquement aspécifiques mais constituent souvent le motif de consultation initiale. Dans notre série, la toux (79%) suivie par la dyspnée (73,5%), les douleurs thoraciques (71,5%), et les hémoptysies (38%) sont les symptômes les plus fréquemment rapportés.

Les signes locorégionaux à type de syndrome cave supérieur, d'atteinte nerveuse, d'atteinte pleurale et péricardique ont été notés chez 42,5% des patients de notre série, ce qui confirme qu'au moment de la première consultation, la maladie est déjà localement avancée chez la plupart des patients.

Les métastases sont retrouvées d'emblée dans 45% à 50% des CBNPC et dans plus de 70% des CBPC. Les localisations les plus fréquentes sont : les surrenales, l'os, le système nerveux central et le foie [25].

L'incidence des métastases osseuses est variable (30-65 %) d'une série à l'autre. En revanche, tous les auteurs s'accordent sur la localisation préférentielle au rachis, avant le bassin et les côtes, et une grande proportion de localisations secondaires seraient d'emblée multiples [26].

Le cancer du poumon est la première cause de compression médullaire, de fracture pathologique et d'hypercalcémie [26].

Dans notre série : Le bilan d'extension avait objectivé des métastases osseuses chez 43 patients (18,5%).

Les métastases surrenaliennes sont fréquentes mais le plus souvent asymptomatiques.

Dans notre série les métastases surrenaliennes ont été objectivées chez 14,1 % des cas.

Le cancer bronchopulmonaire est la première cause de métastases cérébrales (à l'origine de 40-50 % de toutes les métastases cérébrales) [27].

Il y a dans 10 à 15 % des cas de carcinome bronchique à petites cellules des métastases cérébrales au moment du diagnostic. Par ailleurs, 50 % des patients qui ne reçoivent pas d'irradiation prophylactique cérébrale verront se développer des métastases cérébrales, généralement dans les 2 ans, alors que celles-ci ne seront mises en évidence que dans 33,3 % des cas après cette irradiation [28,29].

Il y a dans 10 à 18 % des cas de carcinome bronchique non à petites cellules des métastases cérébrales au moment du diagnostic. La prévalence varie de 13 % à 30 % au cours de l'évolution de la maladie suivant les études [30].

Les métastases cérébrales ont été notées chez 27 de nos patients (11,6%).

Les syndromes paranéoplasiques sont soit liés à des substances sécrétées par les cellules cancéreuses soit liés à la réaction immunologique de l'organisme face à la cellule cancéreuse. Ils sont le plus souvent associés au cancer du poumon, rapportés dans environ 10% des cas [31].

Dans notre série, la fréquence des syndromes paranéoplasiques était de 16% ce qui correspond approximativement à celle décrite dans la littérature.

De très nombreuses études ont rapporté la sensibilité et la spécificité de la fibroscopie bronchique dans le diagnostic des tumeurs pulmonaires. Les auteurs des récentes recommandations de l'American College of ChestPhysicians (ACCP) en citent 35 (soit un total de plus de 4500 patients) pour les tumeurs dites proximales, et 34 études (5742 patients) pour les tumeurs « périphériques

». La sensibilité globale est de 88 % pour les tumeurs proximales, 78 % pour les tumeurs périphériques [32].

Dans notre série, La fibroscopie bronchique a été réalisée chez 216 patients soit 92,5% ; Elle a permis par le biais de la biopsie bronchique de confirmer le diagnostic chez 47% de notre série.

En cas de lésion périphérique, la ponction-biopsie transpariétale guidée par scanner peut être réalisée d'emblée. Cet examen présente une sensibilité de 90

% et une spécificité de 97 % [33]. Dans notre série la biopsie transpariétale a permis de confirmer le diagnostic dans 28% des.

Les carcinomes du poumon sont divisés en 2 grandes entités anatomo-cliniques : le carcinome bronchique à petites cellules (CBPC), environ 17 %, en diminution constante et le carcinome bronchique non à petites cellules (CBNPC), 83 %, avec 2 types histologiques principaux : le carcinome épidermoïde, 30 %, en diminution, et l'adénocarcinome, 50 % des cancers, en augmentation constante.

Longtemps la distinction entre carcinome à petites cellules et les deux types histologiques majeurs de cancer du poumon, adénocarcinome et carcinome épidermoïde, a été suffisante pour la prise en charge des patients. Les avancées majeures portant sur l'oncogénèse des cancers du poumon [34] ont permis l'émergence de nouvelles thérapeutiques dont les prescriptions sont étroitement liées au type histologique.

Les mutations activatrices dans le domaine tyrosine kinase de l'EGFR prédisent la sensibilité aux inhibiteurs de tyrosine kinase tels que l'erlotinib et le gefitinib chez les patients porteurs d'un adénocarcinome ; le pemetrexed, un inhibiteur de la thymidylate synthétase a une meilleure efficacité chez les patients atteints d'adénocarcinome ; le bévacizumab, un anticorps monoclonal anti-VEGF est contre-indiqué pour cause de risque hémorragique pulmonaire mortel chez les patients porteurs d'un carcinome épidermoïde (CE) et seuls les patients dont la tumeur, un adénocarcinome, montre un réarrangement Alk répondent au crizotinib. Enfin, un pourcentage significatif de patients atteints de CE semble répondre favorablement à l'immunothérapie avec les anticorps PDL1/PD1[35].

Dans notre série, la répartition histologique est comparable aux données de la littérature avec 83% des CBNPC et 17% des CBPC.

Au sein des CBNPC, l'adénocarcinome était le type histologique le plus fréquent et représentait 46% des cas, suivi par le carcinome épidermoïde dans 26% des cas.

## V. Conclusion

Le cancer bronchique primitif est un fléau mondial, constitue la première cause de mortalité par cancer au monde, prédomine chez l'homme adulte fumeur, son incidence ne cessera point d'augmenter vu les habitudes tabagiques actuelles chez des sujets de plus en plus jeunes.

En se basant sur les résultats de notre étude, et des résultats fournis par la littérature, il serait utile de renforcer la politique de lutte contre le tabac en mettant en place des cellules de sensibilisation et d'aide au sevrage avec un personnel qualifié dans chaque établissement de santé, pénaliser le tabagisme passif qui devient de plus en plus incriminé dans l'augmentation de l'incidence du CBP, mettre en place une base de données permettant de suivre de façon exhaustive les variations du profil épidémiologique des cancers en général et le CBP en particulier au Maroc et cibler les actions de la politique de lutte contre les cancers et enfin diminuer les prix des soins pour y faciliter l'accès.

## Références

- [1]. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, et al. Observatoire mondial du cancer : « Cancer Today ». Lyon : Centre international de recherche sur le cancer, 2020 (<https://gco.iarc.fr/today>, consulté en février 2021).
- [2]. Rouquette I, Lauwers-Cances V, Allera C, Brouchet L, Milia J, Nicaise Y, Laurent J, Delisle MB, Favre G, Didier A, Mazières J. Characteristics of lung cancer in women: importance of hormonal and growth factors. *Lung Cancer*. 2012 Jun;76(3):280-5. doi: 10.1016/j.lungcan.2011.11.023. Epub 2011 Dec 22. PMID: 22197614.
- [3]. Couraud S, Zalcman G, Milleron B, Morin F, Souquet PJ. Lung cancer in never smokers--a review. *Eur J Cancer*. 2012 Jun;48(9):1299-311. doi: 10.1016/j.ejca.2012.03.007. Epub 2012 Mar 28. PMID: 22464348.
- [4]. M. Locatelli-Sanchez, S. Couraud, P.-J. Souquet. Épidémiologie du cancer bronchique : données actuelles. *Revue des Maladies Respiratoires Actualités* (2015) 7, 285-289. Doi : 10.1016/S1877-1203(16)30009-X
- [5]. Mazières, J. (2014). Épidémiologie du cancer bronchique : des considérations générales à l'aspect moléculaire. *Revue des Maladies Respiratoires Actualités*. Doi:10.1016/S1877-1203(14)70583-X.
- [6]. Doll R, Peto R. Mortality in relation to smoking: 20 years' observations on male British doctors. *Br Med J*. 1976;2(6051):1525-1536. doi:10.1136/bmj.2.6051.1525
- [7]. Sakhri L, Bertocchi M. Cancer bronchique et tabac : mise à jour [Bronchial carcinoma and tobacco: An update]. *Rev Mal Respir*. 2019 Dec;36(10):1129-1138. French. doi: 10.1016/j.rmr.2018.06.013. Epub 2019 Nov 22. PMID: 31767264.
- [8]. Chouaid C, Le Caer H, Corre R, Crequit J, Locher C, Falchero L, Dujon C, Berard H, Monnet I, Vergnenegre A. Cost analysis of erlotinib versus chemotherapy for first-line treatment of non-small-cell lung cancer in frail elderly patients participating in a prospective phase 2 study (GFPC 0505). *Clin Lung Cancer*. 2013 Mar;14(2):103-7. doi: 10.1016/j.clcc.2012.04.006. Epub 2012 Jun 7. PMID: 22682669.
- [9]. Tsao AS, Liu D, Lee JJ, Spitz M, Hong WK. Smoking affects treatment outcome in patients with advanced nonsmall cell lung cancer. *Cancer*. 2006 Jun 1;106(11):2428-36. doi: 10.1002/cncr.21884. PMID: 16634096.
- [10]. Stayner L, Bena J, Sasco AJ, et al. Lung cancer risk and workplace exposure to environmental tobacco smoke. *Am J Public Health*. 2007;97(3):545-551. doi:10.2105/AJPH.2004.061275
- [11]. Aldington S, Harwood M, Cox B, Weatherall M, Beckert L, Hansell A, Pritchard A, Robinson G, Beasley R; Cannabis and Respiratory Disease Research Group. Cannabis use and risk of lung cancer: a case-control study. *Eur Respir J*. 2008 Feb;31(2):280-6. doi: 10.1183/09031936.00065707. PMID: 18238947; PMCID: PMC2516340.
- [12]. Berthiller J, Straif K, Boniol M, Voirin N, Benhaïm-Luzon V, Ayoub WB, Dari I, Laouamri S, Hamdi-Cherif M, Barta M, Ayed FB, Sasco AJ. Cannabis smoking and risk of lung cancer in men: a pooled analysis of three studies in Maghreb. *J Thorac Oncol*. 2008 Dec;3(12):1398-403. doi: 10.1097/JTO.0b013e31818ddcde. PMID: 19057263.
- [13]. Aldington S, Harwood M, Cox B, Weatherall M, Beckert L, Hansell A, Robinson G, Beasley R; Cannabis and Respiratory Disease Research Group. Cannabis use and risk of lung cancer: a case-control study. *Eur Respir J*. 2008 Feb;31(2):280-6. doi: 10.1183/09031936.00065707. PMID: 18238947; PMCID: PMC2516340.
- [14]. Han B, Gfroerer JC, Colliver JD. Associations between duration of illicit drug use and health conditions: results from the 2005-2007 national surveys on drug use and health. *Ann Epidemiol*. 2010 Apr;20(4):289-97. doi:10.1016/j.annepidem.2010.01.003. Epub 2010 Feb 19. PMID: 20171900.
- [15]. Roth MD, Arora A, Barsky SH, Kleerup EC, Simmons M, Tashkin DP. Airway inflammation in young marijuana and tobacco smokers. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998 Mar;157(3 Pt 1):928-37. doi: 10.1164/ajrccm.157.3.9701026. PMID: 9517614.
- [16]. Sasco AJ, Merrill RM, Dari I, Benhaïm-Luzon V, Carriot F, Cann CI, Barta M. A case-control study of lung cancer in Casablanca, Morocco. *Cancer Causes Control*. 2002 Sep;13(7):609-16. doi: 10.1023/a:1019504210176. PMID: 12296508.
- [17]. Hubbard R, Venn A, Lewis S, Britton J. Lung cancer and cryptogenic fibrosing alveolitis. A population-based cohort study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000 Jan;161(1):5-8. doi: 10.1164/ajrccm.161.1.9906062. PMID: 10619790.
- [18]. Tockman MS, Anthonisen NR, Wright EC, Donithan MG. Airways obstruction and the risk for lung cancer. *Ann Intern Med*. 1987 Apr;106(4):512-8. doi: 10.7326/0003-4819-106-4-512. PMID: 3826952.
- [19]. Zheng W, Blot WJ, Liao ML, Wang ZX, Levin LI, Zhao JJ, Fraumeni JF Jr, Gao YT. Lung cancer and prior tuberculosis infection in Shanghai. *Br J Cancer*. 1987 Oct;56(4):501-4. doi: 10.1038/bjc.1987.233. PMID: 2825752; PMCID: PMC2001820.
- [20]. Zablotska LB, Neugut AI. Lung carcinoma after radiation therapy in women treated with lumpectomy or mastectomy for primary breast carcinoma. *Cancer*. 2003 Mar 15;97(6):1404-11. doi: 10.1002/cncr.11214. PMID: 12627503.
- [21]. Rouquette I, Lauwers-Cances V, Allera C, Brouchet L, Milia J, Nicaise Y, Laurent J, Delisle MB, Favre G, Didier A, Mazières J. Characteristics of lung cancer in women: importance of hormonal and growth factors. *Lung Cancer*. 2012 Jun;76(3):280-5. doi: 10.1016/j.lungcan.2011.11.023. Epub 2011 Dec 22. PMID: 22197614.
- [22]. Chlebowski RT, Schwartz AG, Wakelee H, Anderson GL, Stefanick ML, Manson JE, Rodabough RJ, Chien JW, Wactawski-Wende J, Gass M, Kotchen JM, Johnson KC, O'Sullivan MJ, Ockene JK, Chen C, Hubbell FA; Women's Health Initiative Investigators. Oestrogen plus progestin and lung cancer in postmenopausal women (Women's Health Initiative trial): a post-hoc analysis of a randomised controlled trial. *Lancet*. 2009 Oct 10;374(9697):1243-51. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61526-9. Epub 2009 Sep 18. PMID: 19767090; PMCID: PMC2995490.
- [23]. Zatloukal P, Kubík A, Pauk N, Tomásek L, Petruzelka L. Adenocarcinoma of the lung among women: risk associated with smoking, prior lung disease, diet and menstrual and pregnancy history. *Lung Cancer*. 2003 Sep;41(3):283-93. doi: 10.1016/s0169-5002(03)00234-4. PMID: 12928119.

- [24]. Bradley SH, Kennedy MPT, Neal RD. Recognising Lung Cancer in Primary Care. *Adv Ther.* 2019 Jan;36(1):19-30. doi: 10.1007/s12325-018-0843-5. Epub 2018 Nov 29. Erratum in: *Adv Ther.* 2020 Apr;37(4):1701. PMID: 30499068; PMCID: PMC6318240.
- [25]. F. Goldwasser. Les métastases osseuses au cours des cancers bronchopulmonaires. *Revue des Maladies Respiratoires Actualités* (2013) 5, 538-546. Doi : 10.1016/S1877-1203(13)70451-8
- [26]. C. Decroisette, M. Abelleira, V. Bocquillon, C.B. Confavreux. Les métastases osseuses des cancers broncho-pulmonaires. *Revue des Maladies Respiratoires Actualités - Vol. 9 - N° 2 - p. 259-270.* Doi : 10.1016/S1877-1203(17)30058-7
- [27]. Nussbaum ES, Djalilian HR, Cho KH, Hall WA. Brain metastases. Histology, multiplicity, surgery, and survival. *Cancer.* 1996 Oct 15;78(8):1781-8. PMID: 8859192.
- [28]. Aupérin A, Arriagada R, Pignon JP, Le Péchoux C, Gregor A, Stephens RJ, Kristjansen PE, Johnson BE, Ueoka H, Wagner H, Aisner J. Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. Prophylactic Cranial Irradiation Overview Collaborative Group. *N Engl J Med.* 1999 Aug 12;341(7):476-84. doi: 10.1056/NEJM199908123410703. PMID: 10441603.
- [29]. 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 Feb 1;87(3):183-90. doi: 10.1093/jnci/87.3.183. PMID: 7707405.
- [30]. Schouten LJ, Rutten J, Huvencers HA, Twijnstra A. Incidence of brain metastases in a cohort of patients with carcinoma of the breast, colon, kidney, and lung and melanoma. *Cancer* 2002 ;94 :2698–705.
- [31]. Anwar A, Jafri F, Ashraf S, Jafri MAS, Fanucchi M. Paraneoplastic syndromes in lung cancer and their management. *Ann Transl Med.* 2019;7(15):359. doi:10.21037/atm.2019.04.86
- [32]. Rivera MP, Mehta AC, Wahidi MM. Establishing the diagnosis of lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2013 May;143(5 Suppl):e142S-e165S. doi: 10.1378/chest.12-2353. PMID: 23649436.
- [33]. V. Gounant, J. Pluvy, A. Cazes, S. Brosseau, M. Nguenang, E. Mahdjoub, M.-P. Debray, G. Zalzman, A. Khalil, Comment optimiser le diagnostic histopathologique du cancer du poumon ? *Revue des Maladies Respiratoires, Actualités* (2018), 10, 228-235. Doi : 10.1016/S1877-1203(18)30015-6
- [34]. Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive genomic characterization of squamous cell lung cancers. *Nature.* 2012 Sep 27;489(7417):519-25. doi: 10.1038/nature11404. Epub 2012 Sep 9. Erratum in: *Nature.* 2012 Nov 8;491(7423):288. Rogers, Kristen [corrected to Rodgers, Kristen]. PMID: 22960745; PMCID: PMC3466113.
- [35]. Cohen MH, Gootenberg J, Keegan P, Pazdur R. FDA drug approval summary: bevacizumab (Avastin) plus Carboplatin and Paclitaxel as first-line treatment of advanced/metastatic recurrent nonsquamous non-small cell lung cancer. *Oncologist.* 2007 Jun;12(6):713-8. doi: 10.1634/theoncologist.12-6-713. PMID: 17602060.

Mohammed Aharmim, et. al. "Le cancer bronchique primitif : expérience du service hospitalier universitaire de pneumologie de l'Hôpital Moulay Youssef de Rabat." *IOSR Journal of Dental and Medical Sciences (IOSR-JDMS)*, 21(09), 2022, pp. 33-39.