



Article Original

Profil Épidémiologique et Histologique des Cancers Bronchopulmonaires Primitifs au Sénégal

Epidemiology and histological features of primary bronchopulmonary cancers in Senegal

Fabrice Senghor^{1,5}, Ibou Thiam^{1,6}, Khady Thiam^{2,6}, Assane Ndiaye^{3,5}, Chérif Mohamed Moustapha Dial^{4,6}

RÉSUMÉ

Introduction. Le cancer broncho-pulmonaire primitif est un problème de santé publique peu étudié au plan anatomopathologique au Sénégal. Le but de notre travail était de décrire le profil épidémiologique et histologique de ce cancer dans ce contexte. **Méthodologie.** Il s'agit d'une étude rétrospective incluant tous les cas de cancer broncho-pulmonaire primitif, diagnostiqués dans les laboratoires d'anatomie et de cytologie pathologique de Dakar, sur une période de 5 ans. **Résultats.** Nous avons recensé 161 patients dont 86,2 % d'hommes. Les sujets âgés de 60 ans et plus (50%) et ceux provenant de la population active (44,1%) étaient les plus touchés. Les fumeurs actifs représentés 87,5% des cas renseignés, dont un nombre moyen de paquets-année chiffré à 42,9. Les biopsies constituaient l'essentiel des prélèvements (96,3%). Le type histologique prédominant était l'adénocarcinome (45,3%). Il touchait davantage les femmes (64,3%), essentiellement âgées. **Conclusion.** Le cancer broncho-pulmonaire primitif au Sénégal touche autant les sujets âgés que la population active, surtout tabagique et se caractérise par une prédominance des adénocarcinomes affectant plus les femmes âgées. Il est souvent diagnostiqué à un stade inopérable. La prévention primaire, le diagnostic précoce et l'étude des facteurs de risque et altérations moléculaires sont de mise.

ABSTRACT

Introduction. Primary bronchopulmonary cancer is a public health problem, and its histological features are largely unknown in Senegal. The aim of our study was to describe the epidemiology and the histological aspects of this cancer in our country. **Methods.** This was a cross sectional retrospective study carried out between January 2013 and December 2017, including all cases of primary bronchopulmonary cancer, diagnosed in the anatomy and pathological cytology laboratories in Dakar. **Results:** We recruited 161 patients, 86.2% of whom were men. Those aged 60 and over (50%) and those from the active population (44.1%) were the most affected. Active smokers represented 87.5% of the reported cases, with an average number of pack-years of 42.9. Biopsies made up the bulk of the samples (96.3%). The most common histological type was adenocarcinoma (45.3%), which most affected women (64.3%) who were usually elderly. **Conclusion:** Primary bronchopulmonary cancer in Senegal affects both the elderly and the active population, especially tobacco users. Adenocarcinoma is the most common histology and it affects more commonly older women. It is often diagnosed at an inoperable stage. Primary prevention, early diagnosis and study of risk factors and molecular alterations are essential.

¹Service d'anatomie pathologique de l'hôpital Aristide Le Dantec

²Service de pneumologie de l'hôpital Fann

³Service de chirurgie cardio-thoracique de l'hôpital Fann

⁴Service d'anatomie pathologique de l'hôpital Général Idrissa Pouye

⁵UFR des Sciences de la Santé. Université Assane Seck . Ziguinchor/ Sénégal

⁶Faculté de médecine, de pharmacie et d'odontologie. Université Cheikh Anta Diop. Dakar-Sénégal.

Auteur correspondant

Fabrice Senghor

Email : senghorf@yahoo.fr

Tel : 00 221 77 248 71 48

Mots clés : cancers bronchopulmonaires primitifs, Sénégal, épidémiologie, histologie

Keywords: primary bronchopulmonary cancer; epidemiology, histology, Senegal.

INTRODUCTION

Le cancer broncho-pulmonaire primitif (CBPP) est l'une des premières causes de mortalité par cancer dans le monde avec trois décès par minute [1]. La mortalité suit l'incidence, qui est plus élevée dans les pays en voie de développement. Ce cancer reste le plus fréquent chez l'homme (1,2 millions de cas, soit 16,7 % du total des cancers) avec un taux standardisé le plus élevé en Europe centrale, Europe de l'est et Asie centrale (50,4 cas). Depuis une vingtaine d'années, on note une augmentation des proportions de femmes atteintes et concernant les types histologiques une plus grande fréquence des adénocarcinomes [1]. Le tabagisme est l'un des principaux facteurs de risque du CBPP. Au Sénégal on note une forte tendance à la hausse, avec 6% (0,5 million) de la population consommant du tabac [2]. De plus il est

relativement difficile d'évaluer l'impact de ce cancer dans notre contexte, par manque de donnée à l'échelle nationale.

L'étude anatomo-pathologique occupe une place prépondérante, incontournable dans le diagnostic des CBPP. Cependant au Sénégal, au plan anatomopathologique, ces tumeurs n'ont quasiment pas été étudiées.

Dans le but d'établir les profils épidémiologique et anatomopathologique, nous avons mené une étude des cas de cancers broncho-pulmonaires primitifs diagnostiqués dans les Laboratoires d'Anatomie et Cytologie Pathologiques (LACP) à Dakar, qui polarisent la quasi-totalité des prélèvements histologiques bronchopulmonaires.

MATÉRIELS ET MÉTHODES

Notre étude a été menée dans les LACP des Centres Hospitaliers Universitaires (Aristide Le Dantec, l'Hôpital Général Idrissa Pouye de Grand Yoff, l'hôpital de Fann), l'hôpital Principal d'instruction des armées de Dakar (HPD) ; et un laboratoire privé (Sunulabo).

Il s'agissait d'une étude rétrospective multicentrique descriptive et analytique sur une période de 5 ans allant du 1er janvier 2013 au 31 décembre 2017, portant sur les archives des comptes-rendus anatomopathologiques, des blocs et des lames de 155 biopsies et 7 pièces opératoires de cas de CBPP, issus des différents LACP. Ces derniers ont été relus et reclassés aux besoins selon les dernières recommandation OMS 2015.

Le recueil et l'analyse des données se sont faits de façon identique chez tous les patients. Les paramètres étudiés étaient ; les données socio-épidémiologiques, les antécédents, le statut tabagique, la nature du prélèvement, la topographie de la tumeur, les caractéristiques microscopiques de la tumeur, l'immunohistochimie, les renseignements cliniques et paracliniques. Lors de notre dépouillement nous avons inclus tous les résultats d'examen anatomopathologiques avec une conclusion formelle de cancer broncho-pulmonaire. Pour ceux dont l'origine primitive ou secondaire n'était ni précisée, ni documentée et ceux dont l'origine secondaire était suspectée ou confirmée, nous avons procédé à une étude immunohistochimique des échantillons correspondants et lorsqu'ils n'étaient pas en faveur d'une tumeur primitive, nous les avons exclus.

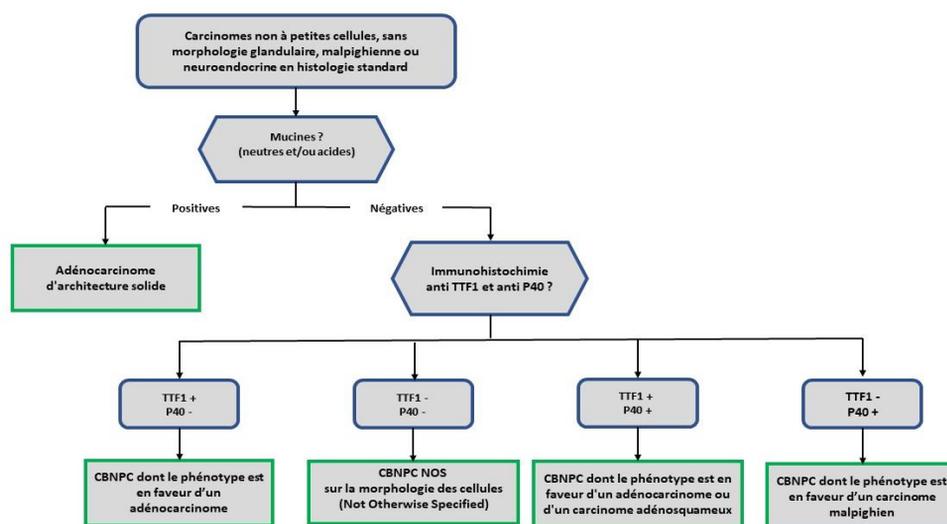
Procédure

Dans un premier temps, les blocs de tous les protocoles sélectionnés étaient dés inclus par la fonte de la paraffine ancienne, dans un moule. Ces prélèvements étaient ensuite récupérés puis réinclus dans une paraffine neuve. Ils étaient ensuite refroidis sur plaque réfrigérante, et ainsi de nouveaux blocs de paraffine étaient obtenus. Ces nouveaux blocs de paraffine étaient dégrossis, puis coupés

au microtome en rubans de 3 micromètres d'épaisseur. Ces derniers étaient par la suite étalés, colorés à l'hématoxyline éosine (HE), montés entre lame et lamelle puis relus au microscope optique. Dans un deuxième temps nous avons procédé à la relecture des lames techniques et archivées. La démarche diagnostique adoptée a suivi les nouvelles recommandations de la classification histologique OMS 2015 des cancers broncho-pulmonaires [3]. On a eu recours à la coloration Périodic Acid Schiff (PAS) et à l'immunohistochimie pour tous les cas où la morphologie ne permettait une conclusion formelle de carcinome épidermoïde ou d'adénocarcinome. L'analyse morphologique passait par la détermination de l'architecture générale de la prolifération (et des différents motifs) ;

- Une architecture glandulaire (papilles, pseudo-papilles, cribriformes, glandes tubulaires, prolifération lipidique) et/ou la mise en évidence d'une mucosécrétion permet de poser le diagnostic d'adénocarcinome.
- La présence de pont d'union et/ou de kératinisation permet de faire le diagnostic de carcinome épidermoïde.
- Lorsque la morphologie était non contributive, lorsqu'il y avait un doute sur l'origine primitive ou secondaire ou lorsque la morphologie faisait suspecter une tumeur neuroendocrine, nous avons eu recours à l'immunohistochimie (TTF1 ; P40 ; chromogranine ; synaptophysine).
- Pour certains cas de CBPP (carcinome non à petites cellules) l'architecture ne permettait pas d'observer de différenciation morphologique, nous avons donc procédé à la démarche diagnostique illustré à la Figure 1.

La saisie et l'analyse des données étaient faites à l'aide des logiciels EPI-INFO version 3.5.4 et Microsoft Excel 2010. Les moyennes et les pourcentages ont été comparés à l'aide du test du Chi² et du test de Fisher suivants leurs conditions d'applicabilité. Toute différence inférieure à 0,05 a été considérée comme statistiquement significative.



CBNPC : cancers bronchiques non à petites cellules

Figure 1 : Démarche diagnostique anatomo-pathologique devant un CBNPC sans signes morphologiques de différenciation (3)

RESULTATS

Étude descriptive

Durant la période d'étude nous avons recensés 166 cas de cancers broncho-pulmonaires diagnostiqués. Parmi eux 161 cas (soit 97 %) étaient d'origine primitive et ont été inclus dans notre étude. Le nombre de cas moyen par an était de 32 avec une tendance à la hausse par an tel que le montre la figure 2.

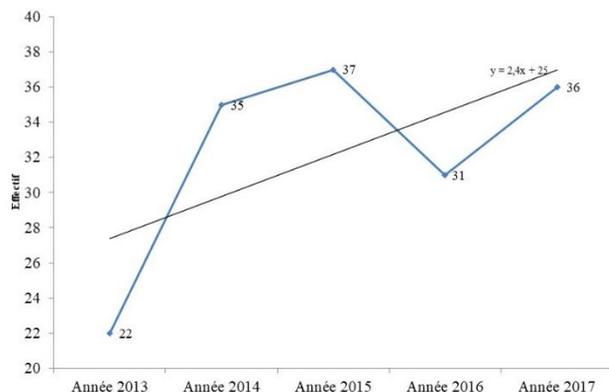


Figure 2 : Répartition des cas de cancer broncho-pulmonaires primitifs selon les années (N=161)

Le sex ratio était de 4,7. L'âge était renseigné chez 152 patients. L'âge moyen était de 59,3 ans avec un écart type de 11,3 une médiane de 60 ans et des extrêmes de 18 à 84 ans. Le mode était de 62 ans. Les patients âgés de 60 ans et plus étaient les plus représentés soit 50 %. Cependant 44,1 % des patients avaient un âge compris entre 41 et 60 ans. Le statut tabagique était renseigné chez 1/3 des patients dont (35/40) 87,5% étaient des fumeurs actifs, (4/40)

10 % étaient sevrés et (1/40) 2,5% non-fumeur. Le nombre PA moyen était chiffré à 42,9.

La biopsie était le principal type de prélèvement retrouvé (155/161 cas soit 96,3%). L'origine pulmonaire primitive a été retenue par une étude immuno-histochimique compatible pratiquée chez 40 patients (25%) ou par la négativité du bilan de recherche d'un autre cancer primitif avec une présentation clinique, radiologique et endoscopique compatible avec un cancer primitif pulmonaire chez les autres patients. Sept entités histologiques étaient individualisées ; les adénocarcinomes (73 cas soit 45,3%), les cancers bronchiques non à petites cellules sans autre indication (CBNPC NOS) soit 54 cas représentant 33,6 %, les carcinomes épidermoïdes soit 19 cas représentant 11,8 %, les tumeurs neuroendocrines (12 cas soit 7,5 %), un lymphome T sans autre indication (SAI), un sarcome de haut grade sans autre indication et enfin une tumeur de la lignée de PNET/sarcome d'EWING.

Étude analytique

La répartition de l'âge variait suivant le type histologique de la tumeur. Les patients qui présentaient des tumeurs de la lignée de PNET/ sarcome d'EWING et sarcome de haut grade étaient souvent plus jeunes que les autres. La différence était statistiquement significative $p < 0,001$ (Tableau 1). La répartition du sexe variait suivant le type histologique. Le pourcentage de femme présentant un ADK était de 64,3% vs 41,4% ; pour les autres types de

tumeur, le sexe masculin prédominait. Cependant la différence n'était pas statistiquement significative (figure 3).

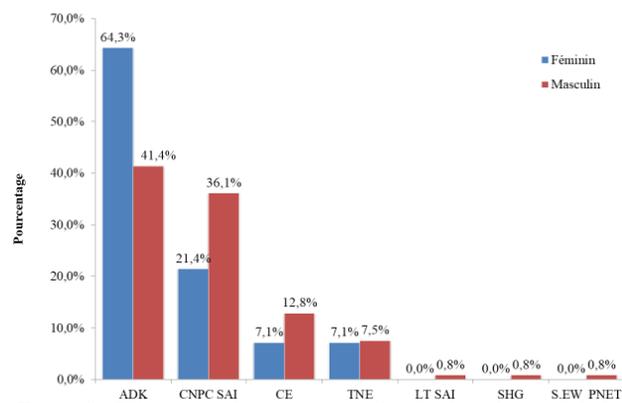


Figure 3 : Répartition du sexe suivant le type histologique de la tumeur (N=161)

DISCUSSION

Les données épidémiologiques

On constate une progression des cas en fonction des années due à l'émergence de nouveau LACP, de service de pneumologie. Notre effectif dépasse celui de la plupart des autres études disponibles en Afrique car il s'agissait d'une étude multicentrique. Au Sénégal la série de Kharbouch F. [4] colligeait 37 CBPP sur 3 ans, celle de Niang A. et al. [5] comptait 77 CBPP en 8 ans et à Madagascar, Ramahandrisoa AVN. et al [6] ont collecté 101 cas en 6 ans.

Par contre la série égyptienne de Omar A. et al [7] regroupait 255 CBPP sur 4 ans et une grande série de Coëtmeura D. et al [8] en France répertoriait 7051 cas sur 1 an seulement. Malgré l'insuffisance du plateau technique, les taux diagnostiqués restent élevés, et ont une tendance à la hausse ce qui confirme la réalité du cancer broncho-pulmonaire au Sénégal. L'âge moyen des sujets est de 59,3 ans avec un écart type de 11,3 et des extrêmes de 18 à 84 ans. Il rejoindrait approximativement celui de plusieurs autres séries, comme le montre le Tableau 2. Les patients âgés de 60 ans et plus représentait la moitié des cas. Ces données confirment le fait que le cancer broncho-pulmonaire primitif touche plus les personnes âgées [9]. Cependant dans notre série, il est noté qu'une bonne partie des cas proviennent de la population active (44,1%). Une prédominance masculine était notée avec un sex-ratio de 4,7. Ces chiffres se rapprochent de ceux de la littérature [10] et de plusieurs séries notamment à Madagascar Ramahandrisoa AVN. [6] retrouve un sex-ratio de 3,81, en France Coëtmeura D. [8] retrouve un sex-ratio de 3,11 et en Égypte Omar A. [7] retrouve 2,49. Dans notre étude, 87,5% des patients dont le statut tabagique était renseigné, étaient des fumeurs actifs essentiellement de sexe masculin, ce qui expliquerait cette prédominance. Le nombre PA moyen était chiffré à 42,9. Ces résultats concordaient avec ceux Coëtmeura D. et al en France [8] qui retrouvés 89,1% de fumeurs actifs avec un de PA moyen de 43. Le tabagisme reste l'un des principaux facteurs de risque du cancer broncho-pulmonaire primitif, plus le nombre de PA est important, et la durée de

consommation est allongée, plus le risque est augmenté. Les fumeurs ont un risque de développer un cancer du poumon 20 fois plus élevé que les non-fumeurs. Le tabac

est ainsi responsable de près de 90 % des cancers du poumon [8,9,11,12].

Tableau 1 : Répartition de l'âge en fonction du type histologique de la tumeur

T Type histologique	Age en années						
	Effectif	Minimum	Moyenne	Ecart type	Mode	Médiane	Maximum
A ADK	70	30	61,9	11,4	52	63	84
C C. épidermoïde	18	48	59,7	6,8	67	62	68
C CBNPC NOS	49	24	57,7	10,3	62	59	75
L Lymphome T SAI	1	60	60	-	60	60	60
S Sarcome ht grade	1	35	35	-	35	35	35
P PNET/EWING	1	18	18	-	18	18	18
T T.neuroendocrine	12	26	54,2	10,8	58	56,5	66

p value<0,001. ADK : adénocarcinome CE : carcinome épidermoïde CNPC NOS : cancers bronchiques non à petites cellules sans autre indication
TNE : tumeur neuroendocrine

Tableau 2 : Comparaison du nombre de cas de CBPP de diverses séries en fonction de l'âge

Auteurs	Pays	Période de l'étude	Nombre de cas	Age moyen	Extrêmes (ans)
Kharbouch F. [4]	Sénégal	2010-2013	37	54,6	36-59
Ramahandrisoa AVN. et al [6]	Madagascar	2008-2013	101	56,18	-
Oukabli M. et al [18]	Maroc	1994-2003	163	53	-
Niang A. et al [5]	Sénégal	2011-2018	77	64,2	30-90
Siham AABA. [22]	Maroc	2004-2015	228	57,6	32-89
Kaptue YE. [23]	Mali	1999-2003	36	54,6	16-80
Notre série	Sénégal	2013-2017	152	59,3	18-84

Tableau 3 : Comparaison des types histologiques de CBPP de notre série avec ceux d'autres cohortes

Auteurs	Période de l'étude	Nb cas	ADK (%)	CE (%)	CBNPC NOS + autre (%)	TNE (%)
Notre série	2013-2017	161	45,3	11,8	35,4	7,5
Niang A. et al [5] (Sénégal)	2011-2018	77	44,1	27,3	16,9	11,7
Siham AABA [22] (Maroc)	2004-2015	228	46,5	32,5	6,1	14,9
Omar A. et al [7] (Egypte)	2011-2014	255	51,8	22,7	7,1	18,4
Oukabli M. et al [18] (Maroc)	1994-2003	163	21,4	46	12,4	20,2
Kaptue YE. [23] (Mali)	1999-2003	36	14,3	42,8	28,6	14,3

Aspects anatomo-pathologiques

L'essentiel des matériels examinés était des biopsies (soit 96,3% des prélèvements). La rareté des pièces opératoires pourrait être expliquée par le fait que dans nos régions, les patients présentant un CBPP sont souvent diagnostiqués tardivement à un stade inopérable. En effet au Sénégal, Ndiaye [13] et Niang [5], rapporte des taux respectifs de diagnostic de 94,59 % et 59,74 % au stade IV de la classification TNM.

Dans notre série le type histologique de CBPP le plus représenté était l'adénocarcinome soit 45,3%, suivi du CBNPC NOS (33,5%) et du carcinome épidermoïde (11,8%). Ces résultats concordent avec les données de la littérature, qui confirment la prédominance des adénocarcinomes, contrairement aux anciennes études qui montraient une prédominance des carcinomes épidermoïdes (Tableau 3). La répartition par types histologiques a considérablement changé durant ces dernières décennies. Avant, le carcinome épidermoïde était plus fréquent chez les fumeurs, suivi du cancer

bronchique à petites cellules [14]. De façon progressive, l'adénocarcinome a supplanté le carcinome épidermoïde. Plusieurs facteurs en sont la cause :

- les changements dans les classifications anatomopathologiques faisant intégrer comme des adénocarcinomes les cancers préalablement rangés dans les indifférenciés à grandes cellules comme le carcinome solide avec production de mucine [15,16],
- le développement des prélèvements périphériques avec la bronchoscopie souple et sous scanner qui ont peut-être aussi contribué à l'augmentation du nombre de diagnostic d'adénocarcinomes.
- surtout les modifications des habitudes tabagiques, avec la consommation des cigarettes avec filtre, au contenu en goudrons diminué. La conséquence en est une inhalation beaucoup plus profonde, amenant les carcinogènes de la fumée de tabac très en périphérie, lieu de développement des adénocarcinomes au lieu qu'elle ne soit confinée aux grosses bronches (comme avec le tabac brun), lieu de développement des carcinomes épidermoïdes [17].

Relativement à l'âge des patients, les cas de carcinome épidermoïde et de tumeur neuroendocrine, respectivement avec des moyennes d'âges de 59,7 ans et 54,2 ans, se retrouvaient dans des tranches d'âges voisines de la série marocaine de Ouakabli [18], respectivement 54ans et 58ans. Par contre dans cette même étude, on remarquait que l'adénocarcinome survenait à un âge beaucoup plus jeune de 48 ans comparé au notre de 61ans. Pour le sexe de nos patients, lorsqu'ils développaient des adénocarcinomes, le pourcentage de femme était supérieur à celui des hommes (64,3% versus 41,4%). Ces résultats concordaient avec l'étude de S. Joobeur et al en Tunisie [19]. Pour les autres types de tumeur, le sexe masculin prédominait. La prédominance du sexe féminin lors des ADK s'expliquerait, outre le tabagisme et une susceptibilité plus importante aux carcinogènes du tabac, par la fréquence plus importante de la mutation de l'EGFR (epidermal growth factor) chez les femmes et par l'importance de l'impact des facteurs hormonaux (estrogènes, progestérone) dans la stimulation de la carcinogénèse [20,21].

Les limites de l'étude

Ce travail pourrait présenter des limites que nous avons pu dégager ainsi qu'il suit.

- Il s'agissait d'une étude rétrospective.
- Le recueil des données n'a pas été exhaustif du fait des informations manquantes notamment sur les antécédents, le statut tabagique et les autres facteurs de risque et associés
- Notre étude s'est limitée à déterminer le profil épidémiologique et histologique des CBPP au Sénégal.
- Nous n'avons pas pu procéder aux techniques de biologie moléculaire sur les échantillons tissulaires afin de dresser le profil des anomalies génétiques de ces tumeurs. Néanmoins notre étude présente des points positifs.
- Cette étude multicentrique sur les CBPP est la première s'intéressant aux aspects anapath au Sénégal, d'où son originalité.
- Elle a été réalisée dans la ville de Dakar cosmopolite où l'on retrouve les populations de toutes les origines, avec la contribution des laboratoires d'Anatomie et Cytologie Pathologiques des CHU, de l'hôpital Principale et d'un privé, le tout polarisant la quasi-totalité des prélèvements broncho-pulmonaires au Sénégal.

CONCLUSION

Le CBPP est un problème de santé publique au Sénégal. Il touche essentiellement le sexe masculin sexagénaire, gros fumeur, de même une bonne partie de la population active. Les patients sont souvent dépistés à un stade avancé, tardif inopérable. L'adénocarcinome est le type histologique le plus fréquent, affectant plus les femmes âgées. L'augmentation du tabagisme est un point très préoccupant, avec une incidence du CBPP qui augmente alors que l'accès aux soins et aux possibilités thérapeutiques tardent à suivre. Il est nécessaire de renforcer la prévention primaire basée sur la lutte anti-tabac, sensibilisation et d'étudier les facteurs de risques et les altérations moléculaires de ce type de cancer, pour une meilleure prise en charge.

CONFLITS D'INTERETS

Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt.

RÉFÉRENCES

1. Locatelli-Sanchez M, Couraud S, Souquet P-J. Épidémiologie du cancer bronchique: données actuelles. *Rev Mal Respir Actual* 2015 ; 7(4):285–89.
2. Ba O, Dieme JL, Boye A, Fall T, Dia D, Diouf G, et al. Enquête nationale sur le tabagisme des adultes au Sénégal : GATS Sénégal (Global Adults Tobacco Survey). *Rev Mal Respir* 2017 ; 34:A178.
3. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, Yatabe Y, Austin JH, Beasley MB, et al. The 2015 World Health Organization classification of lung tumors: impact of genetic, clinical and radiologic advances since the 2004 classification. *J Thorac Oncol*. 2015;10(9):1243–60.
4. Kharbouch F. Cancers broncho-pulmonaires primitifs : difficultés diagnostiques et de prise en charge. Etude rétrospective à propos de 37 cas [Thèse de doctorat en médecine]. DAKAR : Université Cheikh Anta Diop; 2014 n°154.
5. Niang A, Sagna MM, Diatta MBN, Mbengue A, Diallo M, Diop Y, et al. Profils épidémiologiques, clinique, paraclinique et évolutif des cancers bronchiques primitifs au Sénégal. *Rev Mal Respir* 2018 ; 35:A215–A16.
6. Ramahandrisoa AVN, Hasiniatsy NRE, Rafaramino F. Quelles explorations paracliniques du thorax pour les cancers bronchopulmonaires primitifs dans un service d'oncologie malgache ? *Rev Malgache Cancérologie* 2016 ; 1(1):9–11.
7. Omar A, Abo Elfadl A-E, Ahmed Y, Hamed R, Zaky AH. Primary lung cancer in Assiut University Hospitals: Pattern of presentation within four years (January 2011: December 2014). *Egypt J Chest Dis Tuberc* 2017 ; 66(4):675–80.
8. Coëtmeur D, Leveiller G, Frappat V, Martin M, Peureux M, Dehette S, et al. Relation entre cancer bronchique primitif et consommation tabagique. Résultats de l'étude KBP-2010-CPHG du Collège des pneumologues des hôpitaux généraux. *Revue des Maladies Respiratoires* 2016 ; 33(7):583-93.
9. Thiberville L, Paris C. Épidémiologie et facteurs de risque des cancers bronchiques primitifs. *EMC-Pneumol* 2004 ; 1(1):7–18.
10. Mazières J. Épidémiologie du cancer bronchique : des considérations générales à l'aspect moléculaire. *Rev Mal Respir Actual* 2014 ; 6(4):305–10.
11. Ridge CA, McErlean AM, Ginsberg MS. Epidemiology of Lung Cancer. *Semin Interv Radiol* 2013 ; 30(2):93–98.
12. Le Faou A-L, Scemama O. Épidémiologie du tabagisme. *Rev Mal Respir* 2005 ; 22(6):27–32.
13. Ndiaye EM, Touré NO, Thiam K, Cissé MF, Diatta A. Difficultés diagnostiques et de prise en charge des cancers bronchopulmonaires primitifs (CBPP) dans le service de pneumologie du CHNU de Fann. *Rev Mal Respir* 2015 ; 32:A92.
14. Alberg AJ, Brock MV, Samet JM. Epidemiology of Lung Cancer: Looking to the Future. *J Clin Oncol* 2005 ; 23(14):3175–85.
15. Rouquette-Lassale I. Classification histo-moléculaire des adénocarcinomes pulmonaires. *Bull Div Fr AIP* 2015 ; (61):15–21.
16. Lantuéjoul S, Salameire D, Brambilla E. Évolution de la classification histologique des cancers broncho-pulmonaires non à petites cellules. *Lett Cancérologie* 2011 ; 20(6):376–9.
17. Quoix E, Lemarié E. Épidémiologie du cancer bronchique primitif : aspects classiques et nouveautés. *Rev Mal Respir* 2011 ; 28(8):1048–58.

18. Oukabli M, Rharrassi I, Damiri A, Qamouss O, Chahdi H, Zoubir Y, et al. Cancers bronchopulmonaires: étude clinique et anatomopathologique. À propos de 163 cas. *Afr J Cancer* 2011 ; 3(1):29–35.
19. Joobeur S, Mribah H, Saad AB, Mhamed SC, Mahou H, Rouatbi N, et al. Adénocarcinome pulmonaire primitif: expérience d'un centre hospitalier tunisien. *Pan Afr Med J* [Internet]. 24 juill 2015, consulté le 5 mars 2018. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4587083/>
20. Siegfried JM, Hershberger PA, Stabile LP. Estrogen receptor signaling in lung cancer. *Semin Oncol* 2009 ;36(6):524–531.
21. Barrera-Rodriguez R, Morales-Fuentes J. Lung cancer in women. *Lung Cancer Targets Ther* 2012 ; 3:79–89.
22. Siham A ali ben alla. Le cancer bronchique primitif: à propos de 228 cas [Thèse de doctorat en médecine]. [Maroc]: Sidi Moham Ben Abdellah; 2016 n°135.
23. Eolyn KY. Problématique du cancer broncho-pulmonaire primitif dans le service de pneumologie de l'hôpital du point G [Thèse de doctorat en médecine]. université de Bamako; 2005