



## ORIGINAL ARTICLE

# Lung Cancer in Non-Smokers. Prospective descriptive study of a cohort of 68 patients.

Zaim YOUNSI, Aziz BERKANE, Youcef BOUCHEHAM, Salim AZEGAGH, Mohamed SADOUKI

## ABSTRACT

**Introduction:** Lung cancer in never smokers (LCINS) is considered as a separate entity given its epidemiological specificities. **Materials and methods:** This is a prospective multi-centric epidemiological study of 68 patients treated and followed for LCINS (less than 100 cigarettes during all lifetime). Its main objective was to describe clinical features, molecular somatic profile, the risk-factors exposure, and survey in never smokers. **Results:** Between juin2017 and february2019 a cohort of 60 (88%) women and 08 (12%) men was collected, with a median age of 59 years. Two-third were exposed to passive smoking (mainly women and in domestic setting). Domestic use of biofuels is present in 43% of cases and the exposure to cooking oil is almost present in women, with median duration of 10 years. The frequent common symptom is cough in 43% of cases. Thoracic CT found opacity in 94% cases; peripheral topography is present in 63% of cases. Adenocarcinoma is found in 75% of cases, and the EGFR mutation is present in 34% of cases. The majority of patients are classified as stage IV (74%), systemic treatment is used in 98% of cases. After follow-up time of 10 months, the therapeutic results are marked by objective response in 44% of cases; radiological stability is maintained in 41% of cases. Overall survival is 15,4 months with extremes of 03 and 24 months. **Conclusion:** LCINS is an interesting entity for the study of non-tobacco-related cancer risk factors.

**Keywords:** Lung cancer, never-smoker, women, associated factors.

Hôpital Militaire Régional Universitaire de Blida,  
Algérie**Received:** 03 May 2025**Accepted:** 08 Jun 2025**Correspondance to:** Zaim YOUNSI

E-mail : zaimyounsi@yahoo.fr

## 1. INTRODUCTION

Au cours du siècle dernier, le cancer du poumon a progressé d'une maladie rare et obscure au cancer le plus fréquent dans le monde et le plus meurtrier. Le tabagisme actif est la principale étiologie, avec une évolution du cancer bronchique parallèle aux ventes de tabac; il s'agit donc d'un cancer évitable. Cependant, dans la littérature, le cancer bronchique du non-fumeur (CBNF) c'est-à-dire des individus ayant consommé moins de 100 cigarettes au cours de leur existence est évalué à 10 % à 25 % des cancers bronchiques (1) et est aujourd'hui considéré comme une entité en soi distinguée par sa prédominance féminine, ces caractéristiques histopathologiques et génomiques tel que la mutation EGFR; ces facteurs de risque qui ne sont pas complètement élucidés. Près de 30% des cas semblent liés à une exposition au tabagisme passif, et près de 25% des cas à une exposition domestique au radon. On estime que 4 % des cas sont associés à des expositions professionnelles, et 2 % des cas à des polluants atmosphériques. Au total, près de 40% des CBNF restent « inexpliqués ».

L'objectif de ce travail est de confirmer des données bien connues : la prédominance féminine, le type histologique, de même que le rôle de certains facteurs de risque tels que l'exposition au tabagisme passif. Sur le plan moléculaire, cette étude devrait permettre de mieux redéfinir les facteurs cliniques pathologiques et épidémiologiques associés à la présence de certaines mutations somatiques, permettant ainsi de mieux les détecter.

## 2. MÉTHODES

### Considérations éthiques :

Lors des différentes étapes de réalisation de notre étude, nous avons respecté l'anonymat et la confidentialité des données concernant nos patients, avec un consentement éclairé des participants.

### Population et méthode

Cette étude descriptive prospective multicentrique d'une cohorte de 68 malades suivis pendant deux ans (depuis le 1<sup>er</sup> juin 2017 jusqu'au trente-et-un mai 2019). Le recrutement a inclus des patients âgés de 18 ans ou plus se déclarant comme non-fumeurs (moins de 100 cigarettes fumées dans la vie), nouvellement diagnostiqués pour un cancer bronchique confirmé par l'étude histologique.

Les données sont recueillies à l'aide d'un questionnaire conçu pour chaque patient, comportent : Données démographiques, l'état clinique, l'exposition aux différents facteurs de risque profil histo moléculaire, le staging, traitement mis en œuvre et les données de survie. L'exploitation des données et l'analyse statistique ont été réalisées par les logiciels informatiques : Epi-Info 7, Microsoft Excel 2010. Les résultats sont représentés sous forme de tableaux et de graphes. Les tests statistiques appliqués sont : calcul des fréquences, la moyenne (m), l'écart type ( $\delta$ ), l'analyse de survie par la méthode du Kaplan Meyer.

## 3. RÉSULTATS

### Caractéristiques des patients (Tableau 1)

De juin 2017 jusqu'au trente-et-un mai 2019 nous avons suivi 68 malades, dont la majorité est de sexe féminin (88%), avec une sex-ratio de 0,13, et un âge moyen au diagnostic de 59 ans (26-88), plus de la moitié des cas, 56% ont plus de 60 ans, et 62 % des malades vivaient en milieu urbain, avec une notion d'exposition au tabagisme passif domestique présente chez 77 % de la population de la cohorte. Cette exposition est nettement plus fréquente chez les femmes avec une différence très significative  $P < 0,01$  et une durée moyenne d'exposition assez longue (20 ans).

Autre facteur associé dans notre série est l'exposition aux fumées de combustibles solides tels que le bois utilisé pour le chauffage ou la cuisine. Elle est présente dans 43 % des cas pour le chauffage et 36 % des cas pour la cuisine et a une durée moyenne d'exposition de 15 ans. Dans notre série, on note un taux de 25 % des antécédents de cancer bronchique chez un parent de premier degré ; et 10% des patients ont un antécédent de tuberculose pulmonaire.

Dans notre série, les symptômes révélateurs les plus fréquemment cités sont : la toux retrouvées chez 43% de nos patients, la douleur thoracique et la dyspnée chez 25 % et l'hémorragie chez 12 % des cas, dans 10 % des cas la découverte a été faite au cours d'un examen de contrôle ou révélé par une localisation secondaire symptomatique. Parmi les 68 cas de notre série, l'adénocarcinome était le type histologique le plus fréquemment diagnostiqué chez 51 patients, soit 75 % des cas, suivi du carcinome épidermoïde chez 8 patients soit 12 % des cas, puis du carcinome à petites cellules dans 7 % des cas.

Selon la classification TNM, le stade le plus fréquent était le stade IV chez 74 % des cas, puis le stade III chez 21 % des cas et les stades I et II chez 4 % des cas. La localisation secondaire la plus fréquente est l'atteinte osseuse dans 40% des cas suivie par la plèvre dans 31%. Une grande majorité des patients présente un état général conservé au moment du diagnostic. En effet, 87 % des patients sont évalués avec un score de 0 ou 1 selon l'échelle OMS.

### Statut Mutationnel (Figure 1)

Dans notre série, la recherche de la mutation EGFR est faite chez 57 patients dont 16 cas (24 %) ont une mutation du gène de l'EGFR, Type de mutations du gène de l'EGFR : a) Exon 18 : Il a été détecté 02 mutations G719X. b) Exon 19 : Il a été détecté 08 mutations type délétion. c) Exon 20 : Il n'a pas été détecté de mutations d) Exon 21 : Il a été détecté 06 mutations L858R. Autres marqueurs : Dans notre étude, le réarrangement d'ALK est recherché dans 03 cas et revenu négatif (absence de translocation). Le PDL1 est recherché chez deux patients est revenu négatif.

**Tableau 1.** Tableau récapitulatif des principales caractéristiques de la population d'étude.

		Effectif n	%	
Sexe	homme	08	12	
	femme	60	88	
Age	moyenne	59,8±13,5	-	
Stade	I	03	4	
	II	01	1	
	III	14	21	
	IV	50	74	
Type histologique	ADK	51	75	
	épidermoïde	8	12	
	CPC	5	7	
	carcinome adeno squameux	2	3	
	tumeur carcinoïde	2	3	
Indice de masse corporelle IMC	<18	8	12	
	<25	42	62	
	<34	15	22	
	>34	03	4	
Statut de performance PS	0	19	28	
	1	40	59	
	2	09	13	
Moyen diagnostic	fibroscopie bronchique	22	32	
	trans pariétal	34	50	
	autres	12	18	
Topographie	supérieure	43	63	
	inférieure	25	37	
Antécédents de cancer	Tabagisme passif	31	46	
	huile de cuisson	56	82	
	chauffage cuisson	58	85	
Biocombustible	chauffage cuisson	29	43	
		25	37	
Facteurs productif féminin	âge au 1 <sup>ère</sup> règle	≤12 ans	42	
		>12 ans	18	
	ménopause		52	
	nombre de grossesse	<05	26	
		≥05	32	
statut EGFR	contraception	34	50	
		16	34	
Traitement	chirurgie	31	66	
	radiothérapie	07	10	
	chimiothérapie	RCC	11	16
		palliative	18	26
		adjuvante	04	06
		néo adjuvante	12	17
		1 <sup>ère</sup> lignée	57	84
2 <sup>ème</sup> lignée	13	19		
thérapie ciblée	19	28		
Réponse thérapeutique	RO	11	16	
	MS	30	44	
	MP	28	41	
Survie globale		2	3	
		15,4 (03-24) mois		

## Traitement

Les options thérapeutiques sont définies en fonction du type histologique, du stade de la maladie et l'état général de patient. Le traitement chirurgical a été réalisé chez 07 patients soit 10% des cas, le geste chirurgical a été à une lobectomie avec un curage ganglionnaire. Une chimiothérapie palliative était administrée chez 57 patients, soit 84 % des cas. Les protocoles les plus utilisés sont le Cisplatine- Pemetrexed et le Carboplatine- Paclitaxel avec une moyenne de 5,3 cycles

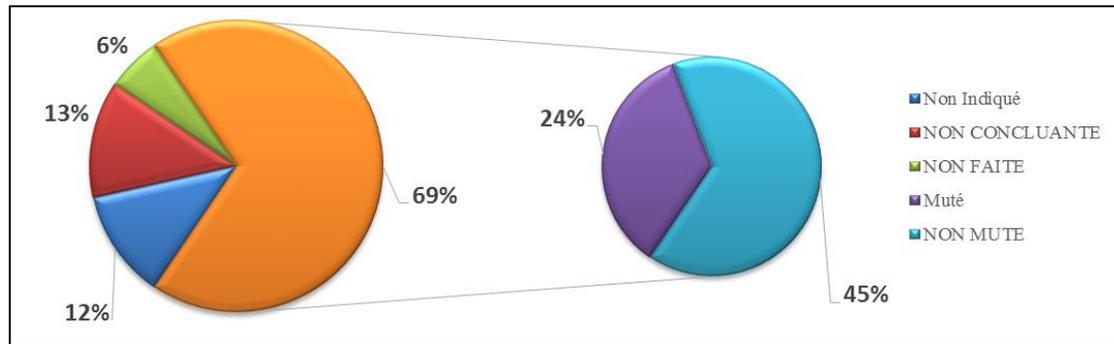


Figure 1. Répartition selon la recherche de la mutation EGFR.

Dans notre série, 11 malades, soit 16 % des cas, ont bénéficié de la thérapie ciblée qu'il soit Gefitinib (5 cas) ou Bevacizumab (6 cas) en traitement de 1<sup>ère</sup> lignée ou en traitement de maintenance. Dans notre série, l'association radio-chimiothérapie a été administrée chez 11 patients, soit 16 % des cas qui présentent un cancer bronchique de stade III.

#### Étude de survie

La moyenne de la survie globale est de 15,4 mois, cette survie est meilleure dans les stades précoces, le bon PS et l'adénocarcinome ( $p=0,031$ ) et le traitement par radio chimiothérapie ( $p=0,014$ ) et la bonne réponse objective ( $p=0,010$ ).

## 4. DISCUSSION

### Caractéristiques cliniques et histologiques

Les données issues des études asiatiques et caucasiennes suggèrent que la proportion de femmes est plus importante parmi les sujets non-fumeurs (2-4). Notre étude confirme cette tendance avec une différence significative de 88 % des femmes, cela peut être expliqué par la susceptibilité des femmes au tabagisme passif, la prédisposition génétique ou l'exposition domestique. On comparait ethnique ; les études asiatiques rapportent un âge plus jeune (62 ans par Toh et 59 ans par Kawaguchi (4, 5) ; comparé aux séries caucasiennes (70 ans par KBP2010 et 69ans dans BioCAST) (2, 3). Notre série retrouve un âge moyen au diagnostic de 59,8 ans.

Dans notre série, l'histologie la plus fréquente est l'adénocarcinome dans 75 % des cas ; avec une association significative avec le sexe féminin ( $P >0,01$ ), l'exposition au tabagisme passif. ( $P >0,03$ ) et l'utilisation de l'huile de cuisson ( $P >0,01$ ). Ces taux sont similaires à d'autres études comme celle de Toh, qui est intéressée à la distribution du type histologique parmi les cancers bronchiques en fonction du statut tabagique, il ressortait que les adénocarcinomes étaient plus fréquents chez les sujets non-fumeurs (69,9 %) ( $p <0,001$ ) (4).

Dans l'étude de Clément-Duchêne, l'adénocarcinome était le type histologique le plus fréquent chez les non-fumeurs (53.7 %) (6). Dans l'étude de Parente Lamelas et al, l'adénocarcinome est le type histologique dominant avec un taux de 55.6 % ( $p <0,001$ ) (7).

Même si tous les types histologiques observés au sein des cancers bronchiques ont été décrits chez le non-fumeur, c'est le sous-type adénocarcinome qui prédomine avec une fréquence pouvant atteindre 70 %, voire 80 % (8). Cette particularité histologique est liée entre autres à des facteurs moléculaires et génétiques. Les mutations de récepteurs de facteurs de croissance comme l'EGFR sont fréquentes chez les non-fumeurs (9, 10). Sur les 68 cas de notre étude, qui ont bénéficié d'une recherche moléculaire de mutation, le taux de mutation est de 41 % des adénocarcinomes analysés, dont la délétion de l'exon 19 est retrouvée dans 8 cas, la mutation de l'exon 21 dans 06 cas, suivi par la mutation de l'exon 18 dans 2 cas. Cette mutation est significativement associée aux antécédents de tuberculose pulmonaire avec un  $P <0,09$  et associée aux adénocarcinomes avec un  $P <0,02$ . Ce taux élevé des mutations est retrouvé dans d'autres études telles que l'étude BIOCAST, dont le taux de mutation de l'EGFR sur les 147 cas mutés est de 43 % avec une majorité de délétions de l'exon 19 (85/140), de la mutation de l'exon 21 (45/140) dont 36 cas avec des mutations L858R (3). Dans l'étude rétrospective de Dias, sur une population portugaise de non-fumeur, la mutation EGFR est associée à l'adénocarcinome avec un taux de 36 %, la délétion de l'exon 19 est prédominante (63 %) des cas (11). Lee a retrouvé une relation inverse entre l'exposition au tabagisme passif et la fréquence de mutation EGFR en analyse multivariée ajustée sur l'âge et le sexe (12).

En comparaison au cancer bronchique des fumeurs, le diagnostic est porté souvent à un stade plus avancé ; dans notre étude 74 % des cas est présent au stade IV, ce phénomène est quasi présent dans les différentes séries de la littérature : BIOCAST 73 % de stade IV (3), Parente Lamelas 61 % des cas (7) et Dias 62 % des cas (11). Une explication possible de ce constat est le suivi médical plus

intensif des fumeurs, qui présentent fréquemment des comorbidités, telles que la BPCO, qui nécessitent une surveillance clinique et radiologique plus étroite.

### Les facteurs associés

Plusieurs méta-analyses ont été réalisées au cours des dernières décennies, démontrant progressivement un risque accru de développer un cancer bronchique par tabagisme passif en cas d'exposition de la part du conjoint, que ce soit l'épouse exposée au tabagisme actif du compagnon ou l'inverse, et sur les lieux de travail. Dans notre étude, l'exposition est essentiellement domestique et elle est nettement plus fréquente chez les femmes. Dans une étude effectuée par l'International Lung Cancer Consortium (ILCCO), l'excès de risque de cancer lié au tabagisme passif est confirmé (OR = 1,24, IC 95 % 1,12-1,37) et le risque est augmenté avec la durée d'exposition, mais n'est pas influencé par le sexe (13). Dans l'étude BioCAST un tabagisme passif a été plus fréquemment trouvé chez les femmes (64 % vs 38 %,  $p < 0,0001$ ), la majorité des expositions étant documentées au domicile (59 %) plutôt que sur le lieu de travail (18 %) (3).

Dans notre série, d'autres expositions néfastes inscrites sur la liste des cancérogènes du CIRC sont retrouvées, telles que l'exposition aux vapeurs d'huile de cuisson et aux biocombustibles, avec une longue durée d'exposition essentiellement chez les femmes. Cette notion d'exposition est présente aussi dans autres études : Dans l'étude BIOCAST, l'exposition aux huiles de cuisson est significativement plus fréquente chez les femmes que chez les hommes avec un taux d'exposition de 41% chez les femmes (3). Une étude européenne comprenait 2 861 cas et 3 118 contrôles recrutés entre 1998 et 2002 a démontré une association significative entre cancers du poumon et l'exposition aux combustibles solides avec un OR1,22 (IC 95% : 1,04, 1,44) pour la cuisson ou le chauffage, 1,37 (IC à 95% : 0,90, 2,09) pour le combustible solide destiné uniquement à la cuisson. Ce risque augmente aussi avec la durée d'exposition, mais diminue aussi avec le passage à un autre mode de combustion (gaz ou électricité) (14).

Les pathologies respiratoires comme la BPCO, la tuberculose, la fibrose pulmonaire, les pneumonies ou l'asthme sont associées avec un risque augmenté de cancer bronchique (10). L'existence d'une bronchite chronique obstructive est un facteur associé du cancer bronchique. Liang et al. ont rapporté une méta-analyse incluant les données de 37 études cas-témoin et de quatre études de cohorte pour clarifier le lien entre tuberculose et développement ultérieur de cancer bronchique, et ont trouvé une association significative uniquement avec le cancer de type adénocarcinome (RR = 1,6, 95 %CI = 1,2—2,1) (15).

Dans l'étude de BIOCAST, près d'un tiers de l'ensemble de la cohorte a au moins un antécédent personnel de pathologie respiratoire (3). Nos résultats sont comparables à celles de la littérature avec un taux d'antécédents de TBC estimé à 10 % des cas, 24 % de nos patients sont suivis et traités pour l'asthme, soit le tiers des cas.

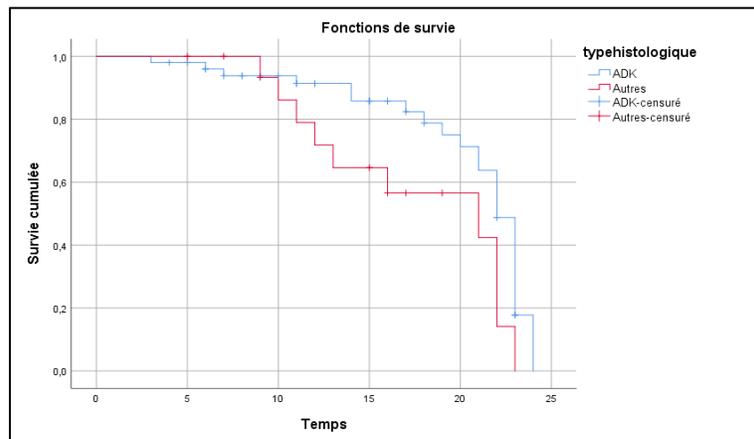


Figure 4. Survie globale en fonction type histologique.

### Analyse de la survie

Il est souvent rapporté que les sujets non-fumeurs porteurs d'un cancer bronchique présentent une meilleure survie comparativement aux fumeurs, et ceci indépendamment du stade, du traitement, des facteurs de comorbidités et d'autres facteurs pronostiques connus. Notre analyse de survie retrouve une survie moyenne 15,4 mois (03 - 24). Cette survie est raccourcie par le stade IV ( $P < 0,05$ ), l'état général altéré, les localisations hépatiques ( $P < 0,08$ ), et améliorée par le type histologique adénocarcinome ( $p < 0,03$ ) (Figure 2), la radiothérapie RCC ( $P < 0,01$ ) (Figure 3), et une bonne réponse thérapeutique ( $P < 0,01$ ) (Figure 4).

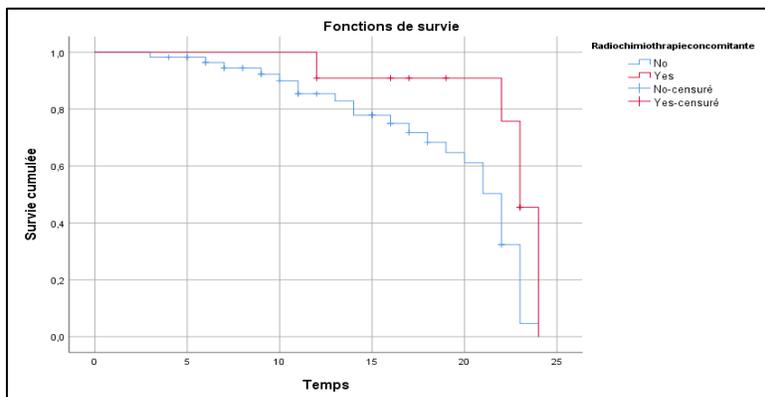


Figure 3. Survie globale en fonction de traitement (radiothérapie).

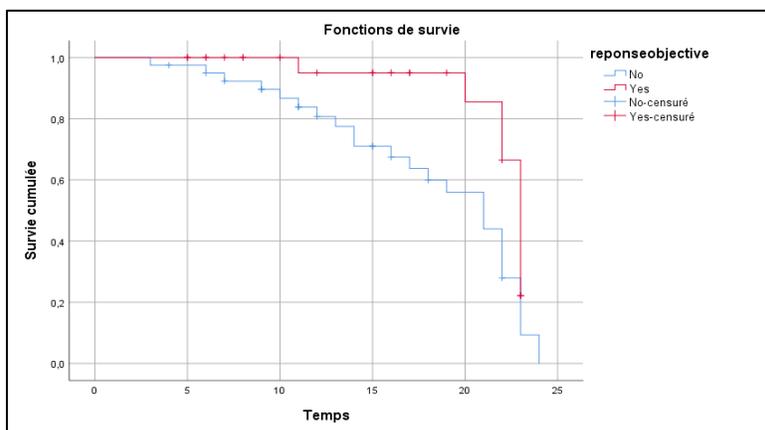


Figure 4. Survie globale en fonction de la réponse thérapeutique

Les résultats de la littérature sont variés. En 2017, Cho retrouve que le statut de non-fumeur était associé à une survie plus longue (taux de survie global à 02 ans était de 75,8% vs 49,8 % chez les fumeurs  $p < 0,001$ ) (16). L'étude de Nordquist a rapporté, en analyse multivariée des patients porteurs d'un adénocarcinome de stades I-IV, le statut non-fumeur est un facteur pronostique indépendant d'une meilleure survie (survie à 5 ans de 23 % pour les sujets non-fumeurs vs 16 % pour les sujets fumeurs) (17).

#### Avantages et Limites

Notre étude comprend certaines limites, essentiellement une petite cohorte (68 cas) qui ne permettent pas l'utilisation des techniques d'analyse multivariée quand ce n'est pas la validité même des analyses univariées. L'absence de groupe témoin (fumeurs). Il faut également noter que la totalité des expositions aux facteurs de risque était déclarative par le patient, ces expositions ne pouvaient être contrôlées par des mesures biologiques. Manque d'exhaustivité dans l'étude des biomarqueurs qui est limité initialement à l'EGFR. Par contre, nous avons en effet pris toutes les mesures possibles pour n'inclure que des individus strictement non-fumeur au sens de la définition. Cette étude est multicentrique d'échelle nationale représentative de la population algérienne a permis de confirmer certaines données épidémiologiques sur le cancer bronchique de non-fumeur.

#### 5. CONCLUSION

Notre étude confirme les particularités distinctives des cancers bronchiques chez les non-fumeurs, la prédominance féminine et la présentation histologique sous la forme d'un adénocarcinome et la fréquence des mutations moléculaires essentiellement l'EGFR. De plus, dans cette population particulière des non-fumeurs, notre étude montre que les facteurs associés les plus importants sont les

expositions au tabagisme passif et aux biocombustibles. Notre analyse de la survie confirme les facteurs pronostiques connus comme l'âge, le stade TNM, la performance status comme des facteurs influençant la survie.

**Competing interests:** The authors declare that they have no competing interest.

**Funding:** This research received no external funding.

## REFERENCES

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin.* 2005;55(2):74–108. doi:10.3322/canjclin.55.2.74
2. Debieuvre D, Locher C, Neidhardt A-C, Goupil F, Lemaire B, Blanchet-Legens A-S, et al. Évolution en 10 ans du cancer bronchique non à petites cellules en fonction du sexe : résultats de l'étude KBP-2010-CPHG. *Rev Mal Respir.* 2014;31(9):805–16. doi:10.1016/j.rmr.2013.10.644
3. Couraud S, Labonne S, Missy P, Morin F, Tran Q, Deroy A, et al. BioCAST : le Bio-observatoire national du cancer bronchique chez les patients non fumeurs (IFCT1002). *Rev Mal Respir.* 2013;30(7):576–83. doi:10.1016/j.rmr.2011.10.034
4. Toh CK, Gao F, Lim WT, Leong SS, Fong KW, Yap SP, et al. Never-smokers with lung cancer : epidemiologic evidence of a distinct disease entity. *J Clin Oncol.* 2006;24(15):2245–51. doi:10.1200/JCO.2005.04.8033
5. Kawaguchi T, Matsumura A, Fukai S, Tamura A, Saito R, Zell JA, et al. Japanese ethnicity compared with Caucasian ethnicity and never-smoking status are independent favorable prognostic factors for overall survival in non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2010;5(7):1001–10. doi:10.1097/JTO.0b013e3181e2f624
6. Clément-Duchêne C, Vignaud J-M, Stoufflet A, Bertrand O, Gislard A, Thiberville L, et al. Characteristics of never smoker lung cancer including environmental and occupational risk factors. *Lung Cancer.* 2010;67(2):144–50. doi:10.1016/j.lungcan.2009.04.005
7. Parente-Lamelas I, Abal Arca J, Blanco Cid N, Alves Pérez MT, Dacal Quintas R, Gómez Márquez H, et al. Clinical characteristics and survival in never smokers with lung cancer. *Arch Bronconeumol.* 2014;50(2):62–6. doi:10.1016/j.arbres.2013.09.012
8. Lo Y-L, Hsiao C-F, Chang G-C, Tsai Y-H, Huang M-S, Su W-C, et al. Risk factors for primary lung cancer among never smokers by gender in a matched case-control study. *Cancer Causes Control.* 2013;24(3):567–76. doi:10.1007/s10552-012-0129-8
9. Gazdar AF, Thun MJ. Lung cancer, smoke exposure, and sex. *J Clin Oncol.* 2007;25(5):469–71. doi:10.1200/JCO.2006.09.4623
10. Sun S, Schiller JH, Gazdar AF. Lung cancer in never smokers—a different disease. *Nat Rev Cancer.* 2007;7(10):778–90. doi:10.1038/nrc2190
11. Dias M, Linhas R, Campainha S, Conde S, Barroso A. Lung cancer in never-smokers—what are the differences? *Acta Oncol.* 2017;56(7):931–5. doi:10.1080/0284186X.2017.1314026
12. Lee YJ, Cho BC, Jee SH, Moon JW, Kim SK, Chang J, et al. Impact of environmental tobacco smoke on the incidence of mutations in epidermal growth factor receptor gene in never-smoker patients with non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2010;28(3):487–92. doi:10.1200/JCO.2009.24.5480 scielo.br
13. Kim CH, Lee YCA, Hung RJ, McNallan SR, Cote ML, Lim WY, et al. Exposure to secondhand tobacco smoke and lung cancer by histological type : a pooled analysis of the International Lung Cancer Consortium (ILCCO). *Int J Cancer.* 2014;135(8):1918–30. doi:10.1002/ijc.28843
14. Lissowska J, Bardin-Mikolajczak A, Fletcher T, Zaridze D, Szeszenia-Dabrowska N, Rudnai P, et al. Lung cancer and indoor pollution from heating and cooking with solid fuels : the IARC international multicentre case-control study. *Am J Epidemiol.* 2005;162(4):326–33. doi:10.1093/aje/kwi206
15. Liang HY, Li XL, Yu XS, Guan P, Yin ZH, He QC, et al. Facts and fiction of the relationship between preexisting tuberculosis and lung cancer risk : a systematic review. *Int J Cancer.* 2009;125(12):2936–44. doi:10.1002/ijc.24621
16. Cho J, Choi SM, Lee J, Lee C-H, Lee S-M, Kim D-W, et al. Proportion and clinical features of never-smokers with non-small cell lung cancer. *Chin J Cancer.* 2017;36(1):1–7. doi:10.1186/s40880-017-0193-8
17. Nordquist LT, Simon GR, Cantor A, Alberts WM, Bepler G. Improved survival in never-smokers vs current smokers with primary adenocarcinoma of the lung. *Chest.* 2004;126(2):347–51. doi:10.1378/chest.126.2.347