**TÜRKİYE SOLUNUM ARAŞTIRMALARI DERNEĞİ ARAŞTIRMA DESTEK FONU PROJE ÖNERİ FORMU**

**Proje Adı :**

40 yaş altı akciğer kanserinde klinikopatolojik, moleküler özellikler ve prognoz

**Proje Yürütücüsü :**

TÜSAD Akciğer Kanseri Çalışma Grubu adına Dr Pınar Akın Kabalak

**İletişim Bilgileri :**

Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi EAH, Ankara/TÜRKİYE

+9003125677821, 05056836648

E-mail: pinarakinn@yahoo.com /pinarakinn@gmail.com

**Projenin Süresi : 18 ay**

**Amaç ve Kapsam :**

Akciğer kanserli olguların %1-10’u, 40 yaş ve altında tanı alır. Bu hastaların da yaklaşık %50’si tanı anında ileri evrededir (1). Genç akciğer kanseri olgularının klinikopatolojik, moleküler özellikleri ve sağkalımları ile ilgili bilgi birikimi devam etmektedir. 40 yaş altı tanı alan 166 akciğer kanserli olgunun incelendiği çalışmada, kadın predominansı, ortalama tanı yaşı 36, en sık histopatolojik tipi küçük hüre dışı akciğer kanseri (KHDAK) ve median sağkalım 8.2 ay olarak bildirilmektedir (2).

İleri yaş (60 yaş üstü) olgular ile 40 yaş altı hastaların karşılaştırıldığında, genç akciğer kanserli hastalarda kadın cinsiyetin ağırlıklı olduğu, adenokarsinomun ise daha sık görüldüğü ve ALK mutasyonunun daha yüksek oranda saptandığı görülmektedir (3). Benzer olarak 1652 akciğer kanserli olgunun dahil edildiği bir başka çalışmada, ALK pozitif 101 olgunun 52’sinin 50 yaş altı olduğu ayrıca 1. aşama krizotinib tedavisine daha iyi yanıt verdikleri görülmektedir (4).

Opere edilen 40 yaş altı akciğer kanserli olgularda, progresyonsuz sağkalım (PFS) 40 yaş üstü olgulara göre daha iyidir ancak toplam sağkalım sürelerinde anlamlı fark olmadığı görülmektedir (5).

20-46 yaş arası 5657 olgunun incelendiği çalışma sonuçlarına göre genç akciğer kanseri hastalar hem daha erken evrede tanı almakta hem de evrelerine uygun daha agresif tedavi alabilmektedirler (6).

Bu çalışmada **birincil amaç:** 40 yaş ve altı akciğer kanserli olgularımızın klinikopatolojik ve moleküler özelliklerini araştırmak ve 70 yaş üstü hastalar ile karşılaştırmak

**İkincil amaç**: Evrelere göre progresyonsuz ve toplam sağkalım sürelerini saptamak ve 70 yaş üstü hastalar ile karşılaştırmak, sağkalımı etkileyen prognostik faktörleri saptamaktır.

Özellikle 40 yaş altı hastalarda eğer sağ kalım farkı var ise, bu farkın sadece erken yaşta ortaya çıkan tümörlerin biyolojik özelliğine mi yoksa klinikopatolojik özelliklerine mi bağlı olup olmadığını araştırmak için sağ kalım irdelemelerinin çok-değişkenli yapılarak yaşın bir bağımsız değişken olup olmadığı araştırılacaktır.

**Yöntem :**

Çalışma, karşılaştırmalı, retrospektif ve çok merkezli olarak planlandı.

Olgu grubu: 1-1-2010 ile 31.12.2018 arasında tanı alan olgular

40 yaş ve altında (GENÇ HASTA GRUBU) histopatolojik/sitolojik olarak akciğer kanseri tanısı alan tüm olgular

40-70 yaş arası (ORTA-YAŞ GRUBU) histopatolojik/sitolojik olarak akciğer kanseri tanısı alan tüm olgular

70 yaş ve üstü (İLERİ YAŞ HASTA GRUBU) histopatolojik/sitolojik olarak akciğer kanseri tanısı alan tüm olgular

**Çalışma dışı kalacak hastalar:**

Eşlik eden akciğer dışı primer tümörü olan olgular

41 yaş -69 yaş arası akciğer kanserli hastalar

Malign mezotelyomalı olgular

**Elde edilecek veriler: (Tüm çalışma popülasyonuna ait)**

* Demografik özellikleri;

Ad/soyad, TC kimlik no, cinsiyet,

Yaş

Meslek

Doğum yeri

Tanı konduğu anda yaşadığı yer

Tanı tarihi

Sigara kullanım durumu Aktif içici ( ), Eski içici ( ), Hiç kullanmayan ( ) (EK-1)

* Histopatoloji :

Nöroendokrin Tümör:

Tipik Karsinoid ( ), Atipik karsinoid ( ), KHAK ( ), Büyük hücreli karsinoma (NET) ( )

KHDAK ise:

Adenokarsinom ( ), Skuamöz hücreli karsinom ( ), Large cell carcinoma (NED’lu) ( ), Adenoskuamöz karsinoma ( ), Tiplendirilemeyen (KHDAK, NOS) ( )

* Diferansiyasyon derecesi

İyi derece ( ), orta derece ( ), kötü derece ( ) Belirsiz ( )

* Klinik TNM evresi (EK-2)

Ia ( ), Ib ( ), Ic ( ), IIa ( ), IIb ( ), IIIa ( ), IIIb ( ), IIIc ( ), IVa ( ), IVb ( )

**Non-opere olgular**

* Başvuru semptomları
* Performans durumu (ECOG) (EK-3):

0 ( ), 1 ( ), 2 ( ), 3 ( ), 4 ( )

* Klinik Evre (8th AJCC evreleme) (EK-2)

T ( ): T1a ( ), T1b ( ), T1c ( ), T2a ( ), T2b ( ) T3 ( ), T4 ( )

N( ): N0 ( ), N1 ( ), N2 ( ), N3 ( )

M ( ); M0 ( ), M1a ( ), M1b ( ), M1c ( )

TNM evresi: Ia ( ), Ib ( ), Ic ( ), IIa ( ), IIb ( ), IIIa ( ), IIIb ( ), IIIc ( ), IVa ( ), IVb ( )

* Tümör yerleşimi

RUL ( ), RML ( ), RLL ( ), LUL ( ), LLL ( )

* Metastatik odak(lar); Var ( ) Yok ( )
* Metastatik odak (lar) (var ise)

Karaciğer ( ), beyin ( ), kemik ( ), surrenal ( ), Batın LAP ( ), MPE ( ), Diğer ( )

* Uygulanan tedaviler:

Kemoterapi (KT) ( ), Küratif RT ( ), Eşzamanlı kemoradyoterapi (KRT) ( ),

Ardışık kemoradyoterapi (KT-RT) ( ), hedefe yönelik tedavi (HYT) ( ),

İmmünoterapi (IO) ( ), Destek tedavi ( ), palyatif RT (kemik/beyin/toraksa yönelik) ( ), Tedavi red.( )

* Moleküler analiz sonuçları:

EGFR wild tip ( ), exon 19 delesyonu ( ), exon 21 nokta Mut ( ), Exon 18 Mut ( )

ALK ( ), ROS1( ), PDL1 % ( ), Diğer ( )

-Progresyon Tarihi:

 - Progresyon yeri:

 Lokal Nüks ( ), Bölgesel Nüks ( ), Lokal-bölgesel Nüks ( ), Uzak Nüks ( )

* Progresyonsuz yaşam süresi (ay)
* Ölüm Tarihi:
* Toplam yaşam süresi (ay)

**Opere edilen olgular**

* **Histopatoloji :**
* Nöroendokrin Tümör:

Tipik Karsinoid ( ), Atipik karsinoid ( ), KHAK ( ), Büyük hücreli karsinoma (NET) ( )

* KHDAK ise:

Adenokarsinom ( ), Skuamöz hücreli karsinom ( ), Large cell carcinoma (NED’lu) ( ), Adenoskuamöz karsinoma ( ), Tiplendirilemeyen (KHDAK, NOS) ( )

* Diferansiyasyon derecesi

İyi derece ( ), orta derece ( ), kötü derece ( ) Belirsiz ( )

* **Tümör yerleşimi**

RUL ( ), RML ( ), RLL ( ), LUL ( ), LLL ( )

* **Başlangıç klinik evre (cTNM)** (8th AJCC evreleme) (EK-2)

T ( ): T1a ( ), T1b ( ), T1c ( ), T2a ( ), T2b ( ) T3 ( ), T4 ( )

N( ): N0 ( ), N1 ( ), N2 ( ), N3 ( )

M ( ); M0 ( ), M1a ( ), M1b ( ), M1c ( )

TNM evresi: Ia ( ), Ib ( ), Ic ( ), IIa ( ), IIb ( ), IIIa ( ), IIIb ( ), IIIc ( ), IVa ( ), IVb ( )

* **Patolojik TNM evre (pTNM)** (8th AJCC evreleme) (EK-2)

T ( ): T1a ( ), T1b ( ), T1c ( ), T2a ( ), T2b ( ) T3 ( ), T4 ( )

N ( ): N0 ( ), N1 ( ), N2 ( ), N3 ( )

M ( ); M0 ( ), M1a ( ), M1b ( ), M1c ( )

TNM evresi: Ia ( ), Ib ( ), Ic ( ), IIa ( ), IIb ( ), IIIa ( ), IIIb ( ), IIIc ( ), IVa ( ), IVb ( )

* **Neoadjuvan tedavi**

Var ( ) Yok ( )

* Neoadjuvan tedavi KRT ( ), KT ( )
* **Neoadjuvan tedavi sonrası ycTNM, (EK-4)**
* T ( ): T1a ( ), T1b ( ), T1c ( ), T2a ( ), T2b ( ) T3 ( ), T4 ( )
* N ( ): N0 ( ), N1 ( ), N2 ( ), N3 ( )
* M ( ); M0 ( ), M1a ( ), M1b ( ), M1c ( )

TNM evresi: Ia ( ), Ib ( ), Ic ( ), IIa ( ), IIb ( ), IIIa ( ), IIIb ( ), IIIc ( ), IVa ( ), IVb ( )

* **Neoadjuvan tedavi sonrası ypTNM (EK-4)**
* T ( ): T1a ( ), T1b ( ), T1c ( ), T2a ( ), T2b ( ) T3 ( ), T4 ( )
* N ( ): N0 ( ), N1 ( ), N2 ( ), N3 ( )
* M ( ); M0 ( ), M1a ( ), M1b ( ), M1c ( )

TNM evresi: Ia ( ), Ib ( ), Ic ( ), IIa ( ), IIb ( ), IIIa ( ), IIIb ( ), IIIc ( ), IVa ( ), IVb ( )

* **Preoperatif mediastinal evreleme**

Radyolojik BT ( ), Radyolojik PET BT ( ), EBUS ( ), mediastinoskopi ( ), TEMLA ( ), VAMLA ( )

* **Çıkarılan/Patolojik olarak irdelenen toplam lenf nod sayısı:**

Mediastinal LN ( ), Hiler/İntrapulmonerLN(#10-14) ( )

Patolojik tek N1 ( ), multiple N1 ( ), tek N2 ( ), multiple N2 ( ), Skip tek N2, Skip Çoklu N2 ( )

* **Rezeksiyon:** (EK-5)

Lobektomi ( ), pnömonektomi ( ), Segmentektomi ( ), Bilobektomi inferior ( )

Bilobektomi superior ( ), Wedge rezeksiyon ( ),

* Rezeksiyon tipi

R0 ( ), R1 ( ), R2 ( ), RU (Cerrahi Sınır bakılmamış) (EK-6)

* **Postoperatif Tedavi**

Adjuvan tedavi var ( ) yok ( )

* Adjuvan tedavi Tipi

Eşzamanlı KRT ( ), KT ( ), TRT ( )

* **Sağkalım analizi**

-Progresyon Tarihi:

 - Progresyon yeri:

 Lokal Nüks ( ), Bölgesel Nüks ( ), Lokal-bölgesel Nüks ( ), Uzak Nüks ( )

* Progresyonsuz yaşam süresi (ay)
* Ölüm Tarihi:
* Toplam yaşam süresi (ay)

PFS: Tanıdan progresyona ya da progresyonsuz ölüme kadar geçen süre

TYS: Tanıdan herhangi bir nedenle ölüme kadar geçen süre

**Beklenen sonuçlar**

1. Her iki yaş grubunda klinikopatolojik, moleküler özelliklerinin karşılaştırılması
2. **KHAK, KHDAK’li hastalarda** evre gözetmeksizin her iki yaş grubunda sağkalım farkı
3. **KHAK, KHDAK’li hastalarda, evrelere göre** her iki yaş grubunda sağkalım farkı
4. **Opere olgularda, evrelere göre** her iki yaş grubunda sağkalım farkı
5. **Opere olmayan olgularda, evrelere göre** her iki yaş grubunda sağkalım farkı

# Prognostik faktörler

Yaş (40 yaş ve altı vs 70 yaş ve üstü),

Histoloji (skuamöz vs Nonskuamöz), (KHAK vs KHDAK)

PS (ECOG 0-1- vs 2-4),

Klinik evre (Lokal/bölgesel vs lokal ileri/ileri),

Tedavi tipi (Operasyon vs operasyon dışı)

**İlgili Kaynaklar :**

1. Subramanian J, Morgensztern D, Goodgame B, Baggstrom MQ, Gao F, Piccirillo J et al (2010) Distinctive characteristics of nonsmall cell lung cancer (NSCLC) in the young: a surveillance, epidemiology, and end results (SEER) analysis. J Thorac Oncol 5:23–28
2. Galvez-Nino M, Ruiz R, Pinto JA, Roque K Mantilla R2, Raez LE et al. Lung Cancer in the Young. Lung. 2019 Nov 26. doi: 10.1007/s00408-019-00294-5.
3. Zhong W, Zhao J, Huang K, Zhang J, Chen Z. Comparison of clinicopathological and molecular features between young and old patients with lung cancer. Int J Clin Exp Pathol. 2018 Feb 1;11(2):1031-1035. eCollection 2018.
4. Tian P, Liu Y, Zeng H, Tang Y, Lizaso A, Ye J et al. Unique molecular features and clinical outcomes in young patients with non-small cell lung cancer harboring ALK fusion genes. J Cancer Res Clin Oncol. 2020 Jan 1. doi: 10.1007/s00432-019-03116-6.
5. Yang S, Song Z, Cheng G. Genomic alterations and survival in young patients aged under 40 years with completely resected non-small cell lung cancer. Ann Transl Med. 2019 Apr;7(7):140. doi: 10.21037/atm.2019.03.39.
6. Arnold BN, Thomas DC, Rosen JE, Salazar MC, Blasberg JD, Boffa DJ et al. Lung Cancer in the Very Young: Treatment and Survival in the National Cancer Data Base. J Thorac Oncol. 2016 Jul;11(7):1121-31. doi: 10.1016/j.jtho.2016.03.023. Epub 2016 Apr 19.

**Araştırma Olanakları** : Araştırmaya katılmak isteyen merkez ve/veya hekimler

**Çalışma Takvimi :**

Çalışmaya katılacak merkezlerin belirlenmesi ve etik kurul onayı alınmasının ardından 12 ay süre ile hasta alımı yapılacaktır. İstatistik ve yazım süreci tahmini 6 ay olarak planlanmaktadır.

**Etik Kurul Onay Tarih ve Numarası :**

**Projeye Katılan kuruluş(lar) İzin Veren Yetkili İmza:** SBÜ Atatürk GHCEAH/Ankara

**Araştırmacılar: Daha sonra belirlenecektir**

**Ad-Soyad Unvan/Görev Birim İmza**

**Proje Harcamaları: Bu proje için herhangi bir harcama gerekmemektedir.**

**Alet – Malzeme Adı Satınalma Şekli Birim Fiyatı Adedi Toplam Fiyatı:**

**Hizmet Alımları Bütçesi**

**Bakım – Onarım Masrafları**

**Seyahat Giderleri**

**Proje Toplam Bütçesi : Bu proje bütçe gerektirmemektedir**

**EKLER**

**EK-1.** Definitions of smoking status

**EK-2.** The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer

**EK-3.** Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group.

**EK-4.** Revised ESTS guidelines for preoperative mediastinal lymph node staging for non-small-cell lung cancer

**EK-5.** 2nd ESMO Consensus Conference on Lung Cancer: early-stage non-small-cell lung cancer consensus on diagnosis, treatment and follow-up

**EK-6.** Complete resection in lung cancer surgery: proposed definition