

BÖLÜM 37

MERKEL HÜCRELİ KARSİNOM

Nail PAKSOY¹

Nijat KHANMAMMADOV²

GİRİŞ

Primer kutanöz nöroendokrin karsinom olarak da bilinen Merkel hücreli karsinom (MHK), epitelyal ve nöroendokrin özellikler gösteren agresif seyirli nadir bir kutanöz kanser türüdür [1]. Genellikle yaşlılarda baş/boyun bölgesinde görülür ve prognozu kötüdür [1]. Son 2 dekatta merkel hücreli polioma virüsüyle (MHPyV) bağlantısının keşfi ve tanınırlılığının artışı ile MHK bilimsel araştırmaların odak noktalarından biri haline gelmiştir. Yapılan çalışmalarla hastalığın moleküler-biyolojik ve immünolojik özellikleri daha iyi anlaşılmış olup immün kontrol noktası inhibitörlerine duyarlılığının tespiti ile tedavisinde önemli adımlar atılmıştır [1-5].

Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri

MHK, tüm kutanöz malignitelerin %1'inden azını oluşturur [1]. MHK'nin yıllık küresel insidansı dünyada en yüksek Avustralya'da olmakla birlikte 100.000 kişide 0.1-1.6 vaka arasında değişmektedir [1]. Dikkat çekici bir nokta ABD'de 2000 ile 2013 yılları arasında görülme sıklığındaki %95'lik artış malign melanomdan çok daha fazladır ve Avrupa ve Avustralya'da da benzer eğilimler bildirilmiştir [1,2]. Bu durum hastalığın risk faktörlerindeki artış, tanısız immünhistokimyasal (İHK) belirteçlerin geliştirilmesi ve daha iyi kayıt sistemi ile ilişkilendirilmiştir. MHK erkeklerde daha sık görülür ve esas olarak kronik güneş maruziyeti olan açık tenli bireyleri etkiler. İmmüno-supresyon (organ transplantasyonu, kronik lenfosittik lösemi, HIV enfeksiyonu) ve ileri yaş (> 65 yaş) bilinen diğer predispozan faktörlerdir [1,2]. 2008 yılında MHPyV'ün MHK onkogenesinde önemli yol aldığı keşfedilmiştir [6]. Kuzey yarımküredeki MHK vakalarının yaklaşık %80'inde MHPyV ana etiyopatogenik faktördür [1,2]. MHPyV negatif olgularda

¹ Uzm. Dr., Tekirdağ DR.İ.Fehmi Cumalioğlu Şehir Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, nailpaksoy@gmail.com

² Uzm. Dr., İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Tıbbi Onkoloji BD., nicatxanmemmedli@gmail.com

Metastatik hastalıkta prognoz oldukça kötüdür. Hastalığın çok nadir görülmesi randomize kontrollü çalışmaların yapılmasını kısıtlamaktadır. 2017 yılına kadar metastatik hastalığın yönetiminde tek yada oligo-merkezli retropektif analizler ve KHAK tedavisindeki tecrübelerden yola çıkarak sistemik palyatif kemoterapi rejimleri kullanılmaktaydı. Geleneksel olarak sisplatin+etoposid kombinasyonu en çok kullanılan kemoterapi rejimidir [1,2]. Ancak son zamanlarda immünoterapi ile ilgili gelişmeler ileri evre hastalığın tedavisinde dönüm noktası olmuştur. Hem avelumab (anti PDL-1) hem de pembrolizumab ve nivolumab (anti PD-1) ile umut verici sonuçlar alınmıştır [1,2]. Faz 2 JAVELİN MerceL 200 çalışmasında, Avelumab ile tedavi edilen 88 metastatik hasta incelenmiş ve ORR %33 bulunmuştur. Dikkat çekici bir nokta 10 hastada (%11,4) tam yanıt elde edilmiştir. Medyan genel sağ kalım 12,6 ay, 5 yıllık genel sağ kalım ise %26 bulunmuştur [9]. Faz 2 KEYNOTE-017 çalışmasında, Pembrolizumab ile tedavi edilen 50 metastatik MHK hastası incelenmiş ve ORR %56, 2 yıllık genel sağ kalım ise %68,7 bulunmuştur [10]. İmmünoterapi ajanları faz çalışmalarında doğrudan konvansiyonel kemoterapi ile karşılaştırılmamakla birlikte metastatik hastalığın tedavisinde daha yönetilebilir yan etki profili ile potansiyel olarak daha aktif gözükmektedir ve birçok tedavi kılavuzunda metastatik hastalıkta öncelikli tedavi olarak önerilmektedir [1,2,3]. Mevcut bilgiler MCPyV durumunun (immünohistokimya veya seroloji) veya PD-L1 ekspresyon düzeyinin (immünohistokimya) immünoterapi (PD-1/PD-L1 blokajı) tedavisinin seçiminde etkili prediktif belirteçler olmadığını göstermektedir [1,2].

KAYNAKLAR

1. Gauci, M. L., Aristei, C., Becker, J. C., Blom, A., Bataille, V., Dreno, B., ... & European Association of Dermato-Oncology (EADO). (2022). Diagnosis and treatment of Merkel cell carcinoma: European consensus-based interdisciplinary guideline–Update 2022. *European Journal of Cancer*, 171, 203-231.
2. Walsh, N. M., & Cerroni, L. (2021). Merkel cell carcinoma: A review. *Journal of Cutaneous Pathology*, 48(3), 411-421.
3. Cornejo, C., & Miller, C. J. (2019). Merkel cell carcinoma: updates on staging and management. *Dermatologic clinics*, 37(3), 269-277.
4. Xue, Y., & Thakuria, M. (2019). Merkel cell carcinoma review. *Hematology/Oncology Clinics*, 33(1), 39-52.
5. Patel, P., & Hussain, K. (2021). Merkel cell carcinoma. *Clinical and Experimental Dermatology*, 46(5), 814-819.
6. Feng, H., Shuda, M., Chang, Y., & Moore, P. S. (2008). Clonal integration of a polyomavirus in human Merkel cell carcinoma. *Science*, 319(5866), 1096-1100.
7. Harms, K. L., Healy, M. A., Nghiem, P., Sober, A. J., Johnson, T. M., Bichakjian, C. K., & Wong, S. L. (2016). Analysis of prognostic factors from 9387 Merkel cell carcinoma cases forms the basis for the new 8th edition AJCC staging system. *Annals of surgical oncology*, 23(11), 3564-3571.
8. Treglia, G., Dabbagh Kakhki, V. R., Giovanella, L., & Sadeghi, R. (2013). Diagnostic performance of fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with Mer-

kel cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *American journal of clinical dermatology*, 14(6), 437-447.

9. Kaufman, H. L., Russell, J. S., Hamid, O., Bhatia, S., Terheyden, P., D'Angelo, S. P., ... & Nghiem, P. (2018). Updated efficacy of avelumab in patients with previously treated metastatic Merkel cell carcinoma after ≥ 1 year of follow-up: JAVELIN Merkel 200, a phase 2 clinical trial. *Journal for immunotherapy of cancer*, 6(1), 1-7.
10. Nghiem, P. T., Bhatia, S., Lipson, E. J., Kudchadkar, R. R., Miller, N. J., Annamalai, L., ... & Cheever, M. A. (2016). PD-1 blockade with pembrolizumab in advanced Merkel-cell carcinoma. *New England Journal of Medicine*, 374(26), 2542-2552.