



Renal Hücreli Kanserde Fuhrman Çekirdek Derecelendirme Sistemine Güncel Bakış

Fuhrman Nuclear Grading System Overview in Renal Cell Carcinoma

Dr. Oğuz Özden Cebeci¹, Dr. Tayyar Alp Özkan¹, Dr. Ahmet Tuğrul Erucar²

¹Derince Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, Kocaeli, Türkiye

²Derince Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Bölümü, Kocaeli, Türkiye

Özet

Renal hücreli kanser (RHK), erişkin kanserleri arasında %2-%3 sıklıkla görülmektedir. Hastalar; günümüzde daha erken evrelerde ve daha sıklıkla tanı almaktadırlar ve gelişen tedavi yöntemleri ile daha uzun yaşam beklentilerine sahiptirler. Bu nedenle, RHK tedavisi sonrası takip için çeşitli prognostik (öngörü) modeller geliştirilmiştir. RHK'de çekirdek derecelendirme sistemlerinin sağ kalım ile doğrudan ilişkisinin olduğunu gösteren çalışmalar ışığında, prognostik modellere çekirdek derecelendirme sistemleri de dahil edilmiştir. Yazarlar tarafından çeşitli çekirdek derecelendirme sistemleri önerilmiş olsa da, halen en yaygın kullanılan derecelendirme yöntemi fuhrman derecelendirme sistemidir (FÇD). Bu çalışmada güncel literatür bilgilerini kullanarak; RHK derecelendirme sistemlerini, FÇD'nin klinik kullanımı ve FÇD'nin klinik kullanım için hazırlanmış varyasyonlarını derledik. (Üroonkoloji Bülteni 2014;13:157-160)

Anahtar Kelimeler: Renal hücreli kanser, fuhrman, çekirdek derecesi

Summary

The incidence of renal cell carcinoma (RCC) is 2%-3% among all adult cancers. Currently, patients are diagnosed at earlier stages and more commonly and they longer life expectancy with the emerging technologies. Several prognostic models have been developed for follow-up after treatment for RCC. In the light of studies demonstrating RCC nuclear grading systems has a direct relationship with survival, nuclear grading system is included in prognostic models. Although different nuclear grading systems have been proposed, Fuhrman nuclear grading system is still the most common. Some important decisions have been made on nuclear grading systems in consensus meetings held in 1997 and 2012. In this study, we aim to review RCC grading systems, clinical use of Fuhrman nuclear grading system, and several variations with current literature. (Bulletin of Urooncology 2014;13:157-160)

Key Words: Renal cell carcinoma, fuhrman, nuclear grading

Giriş

Renal hücreli kanser (RHK) erişkin kanserleri arasında yaklaşık %2-%3 sıklıkla izlenmektedir. Gelişmiş görüntüleme yöntemlerinin kullanılmaya başlaması ile birlikte, henüz erken evrede iken saptanan RHK oranı artmıştır (1). Erken saptanan bu tümörler genellikle küçük boyutlu ve düşük evreli olmaktadır. Bu amaçla prognostik modeller geliştirilmektedir. Bu modellerde TNM evresi, performans skoru, gibi prognostik parametreler yanında Fuhrman çekirdek dereceside (ÇD) önemli bir yere sahiptir.

Fuhrman ve ark. tarafından tanımlanan ve 1982 yılından beri en yaygın kullanılan histopatolojik derecelendirme sistemi Fuhrman ÇD'nin RHK'nin sağkalımında bağımsız prognostik faktör olduğu gösterilmiştir (2,3,4).

Bu çalışmada RHK derecelendirme sistemleri, FÇD'nin klinik kullanımı ve FÇD'nin klinik kullanım için hazırlanmış varyasyonlarını derlemeye çalıştık.

Renal Hücreli Kanserde Tümör Derecelendirme Sistemleri
İlk defa 1931'de Hand ve Broders RHK hastalarında, kansere özgü sağkalım ile kanser hücrelerinin histolojik derecesi arasında ilişki bulunduğunu bildirmişlerdir (5). 1949'da Griffiths ve Thackray kanser hücre morfolojisi, çekirdek polimorfizmi ve mitotik hızı içeren üçlü derecelendirme sistemi önermişlerdir. Bu derecelendirme sisteminde 5 yıllık genel yaşam beklentisi 1. derece tümörde %74, 3. derece tümörde %28 olarak bildirilmiştir (6). Bu ilk derecelendirme önerilerinden sonra 1965'de Arner, 1971'de Skinner, 1978'de Syrjanen ve Hjelt farklı ÇD yöntemleri önermişlerdir (7,8,9).

Delahunt ve Nacey çekirdek pleomorfizmi, mitotik hız, psödokapsül kalınlığı ve sarkomatoid hücre varlığını kullanarak hazırladıkları derecelendirme sisteminde derece 1+2 ile derece 3 arasındaki prognostik farklılık saptadıkları üçlü derecelendirme sistemi önermişlerdir (10).

Yine bir başka çalışmada çekirdek atipisine dayandırdıkları yine üçlü derecelendirme sistemi önerilmiş ve bu sistemin Delahunt ve Nacey'den farklı olarak sadece derece 1 hastalarda derece 2 ve 3'e göre çok daha iyi yaşam beklentisine sahip olduğunu bildirilmiştir (11,12).

Ancak tüm bu çekirdek derecelendirme sistemleri arasında Kuzey Amerika ve Avrupa'da en fazla kabul gören ve halen en sık kullanılan çekirdek derecelendirme sistemi (ÇDS) 1982 yılından Fuhrman ve ark. tarafından tanımlanmıştır (2,4,13).

Fuhrman Çekirdek Derecelendirmesi ve Sağkalım İlişkisi

Fuhrman ve ark. çalışmalarında 1961-1974 arasında RHK tanısı konulmuş sağlıklı sağkalım verisi olan 85 hasta değerlendirmiştir (2). Bu çalışmada çekirdek derecesi, tümör boyutu, renal ven invazyonu, evre, tümör paterni ve histopatolojik tümör tipinin sağkalım üzerine etkileri değerlendirilmiştir. Fuhrman ÇD'nin diğer derecelendirme sistemlerinden en belirgin farkı; çekirdekçik görünürlüğü ve çekirdekçiğin büyüklüğünün, ışık mikroskopu altında değerlendirilmesidir. Buna göre çekirdek derecesi 4 grup olarak sınıflandırılmıştır (Tablo 1). Metastaz açısından derece 1 ile derece 2-4 tümörler arasında anlamlı farklılık saptanmıştır. Çalışmada sağkalım değerlendirmesi yaparken 4 farklı çekirdek derecesi tanımlanmıştır ancak sonuçlar değerlendirilirken derece 2 ve 3 gruplanarak, derece 1, derece 2+3 ve derece 4 arasında sağkalım açısından istatistiksel anlamlı farklılık olduğunu bildirilmiştir. Her ne kadar bu ilk çalışmada çekirdek dereceleri arasında tek tek istatistiksel anlamlı sağkalım farklılığı gösterilememiş olsa da daha sonra yapılan çalışmalarda Fuhrman ÇD arasındaki farklılıklar ortaya konulmuştur (3,14,15,16,17).

Fuhrman Çekirdek Derecesi Varyasyonları

Yapılan çalışmalarda aynı Fuhrman ÇD'lerinde 5 yıllık sağkalım oranları arasında değişkenlikler olduğu görülmektedir (Tablo 2). Bunun en önemli nedeni olarak gözlemciler arası uyum sorunu gösterilmekte ve Fuhrman ÇD sisteminin yapısından kaynaklanan karmaşıklığın gözlemciler arası uyumu bozduğu öne sürülmektedir. Bu uyum sorununu aşmak için Union Internationale Contre le Cancer (UICC) ve American Joint Committee on Cancer (AJCC) RHK derecelendirme 2 numaralı çalışma grubu 1997'de yayımladığı raporunda çekirdek derecesinin sadece konvansiyonel ve papiller hücreli karsinomlarda kullanılması ve Fuhrman ÇD'nin tekrarlanabilirliğini kolaylaştırmak için derece 1 ve 2'nin tek bir grup altında toplanarak üçlü grup (derece 1+2, derece 3, derece 4) halinde kullanılması önerilmiştir (13).

UICC ve AJCCRHK derecelendirme 2 numaralı çalışma grubu önerileri çerçevesinde çeşitli modifikasyonlar yapılarak gözlemciler arasındaki uyumun arttığını bildiren çalışmalar bulunmaktadır (18). Birçok çalışmada klasik dördütlü Fuhrman ÇD, ikili gruplama (derece 1+2 ve derece 3+4) ve üçlü gruplama (derece 1+2, derece 3 ve derece 4) yapılarak, daha iyi gözlemciler arası uyum elde edilmiştir (3,16,18,19).

Çalışmalarda gözlemciler arası uyumu ölçmek için kapa (κ) 'coefficient' istatistik testi kullanılmaktadır. κ değerine göre gözlemciler arası uyum: κ ; 0-0,20 arası önemsiz, 0,21-0,40 arası

orta, 0,41- 0,60 arası iyi, 0,61-0,80 arası kuvvetli, 0,81 ve üstü mükemmel uyum olarak kabul edilmektedir.

Fuhrman ÇD gruplaması konusunda Ficara ve ark. tarafından 388 hastanın patoloji preparatları tekrar değerlendirilmiş, ilk değerlendirme ve tekrar değerlendirmede patologlar arası orta derece uyum olduğu ($\kappa=0,44$) bildirilmiştir. Hastaların verileri incelendiğinde derece 1 ve 2'nin sağkalımlarının benzer olduğu, sağkalım analizi yapılırken 1982'de yayınlanmış olan Fuhrman ÇD makalesi gibi gruplama gereği ortaya çıktığı bildirilmiştir (2,3). Çok değişkenli analizde hem klasik Fuhrman ÇD'nin ve hem de üçlü gruplamanın da RHK'de sağkalım için bağımsız değişken olduğu bildirilmektedir.

Zisman ve ark. Fuhrman ÇD'yi, klinik evre, ECOG performans durumu ile birlikte kullanarak RHK sağkalım değerlendirmesi için yeni bir klinik değerlendirme aracı (UCLA Integrated Staging System [UISS]) sunmuşlardır. Bu çalışmada Fuhrman ÇD'nin ikili gruplama (derece 1+2 ve derece 3+4) ile kullanımının sağkalım değerlendirmesinde prognostik olduğu bildirilmiştir (20).

Hong ve ark. çalışmalarında RHK berrak hücreli tipinde (n=431) ikili ve üçlü gruplamaların prognostik önemini araştırmışlar, klasik dördütlü Fuhrman ÇD'nin ve üçlü gruplamanın (derece 1+2, derece 3 ve derece 4) ikili gruplamadan (derece 1+2 ve derece 3+4) prognoz açısından daha üstün olduğunu bildirmişlerdir. Aynı zamanda hem klasik dördütlü Fuhrman ÇD'nin hem de üçlü gruplamanın bağımsız değişken olduğunu ve üçlü gruplamanın klasik dördütlü Fuhrman ÇD yerine kullanılabileceğini savunmuşlardır (16).

Mederios ve ark. tüm evrelerdeki 121 RHK hastasının verilerini değerlendirmişler. Fuhrman ve ark. sonuçlarından farklı olarak derece 1 ve derece 2 hastalar arasında yaşam beklentisi açısından fark saptamamışlardır. Bu çalışmada ikili gruplama yapılarak derece 1+2'nin derece 3+4'e göre sağkalım avantajına sahip olduğunu bildirmişlerdir (21).

Rioux-Leclercq ve ark. ise 14 merkezli 5453 hastanın sonuçlarını değerlendirdikleri çalışmalarında hem ikili (derece 1+2 ve derece 3+4) hem de üçlü gruplamanın (derece 1+2, derece 3 ve derece 4) bağımsız prognostik değişken olduğunu ancak bu iki gruplamanın klasik dördütlü Fuhrman ÇD'ye bir avantaj sağlamadığını bildirmişlerdir (22). Bu bulguları destekleyen Surveillance Epidemiology And End Results (SEER) veritabanı verileri ile daha yüksek sayıda (n=14064) hasta ile ikili ve üçlü Fuhrman ÇD'si gruplarına ait tek ve çok değişkenli analizlerde her iki gruplamanın sağkalım için bağımsız prognostik değişken olduğu, Fuhrman ÇD'nin gruplanarak oluşturulan bu derecelenimin patolojik değerlendirme de kolaylık sağlayacağı bildirilmiştir (23). Sonuçta hem SEER hem de Rioux-Leclercq ve ark.'nın çalışma sonuçlarına dayanılarak RHK berrak hücreli tipinde Fuhrman ÇD'nin gruplanarak kullanılması teklif edilmiştir (23). Birçok çalışmada tekrar gösterildiği üzere Fuhrman ÇD sağkalım için bağımsız prognostik bir parametredir. Fuhrman ÇD'nin gruplanması prognostik önemini azaltmadığı gibi hem daha iyi gözlemciler arası uyum ve hasta takibi konusunda daha kesin sonuçlar elde edilmesine olanak sağlamaktadır.

Renal Hücreli Karsinom Derecelendirmesinde ile İlgili Uluslararası Konsensus Önerileri

UICC ve AJCCRHK derecelendirme 2 numaralı çalışma grubu 1997'de yayınladıkları sonuç raporunda özet olarak, ideal bir derecelendirme için üç derecesi olan bir sistemin oluşturulması gerektiği; çekirdek derecelendirme sistemlerinin, prognostik açıdan içinde çekirdek

Tablo 1. Fuhrman çekirdek derecelendirmesi

Fuhrman Çekirdek Derecesi	Tanım
Derece 1	Tümör çekirdeği 10 µ çapında, yuvarlak, uniform ve çekirdekçik yok ya da çok küçük yapıda;
Derece 2	Tümör çekirdeği yaklaşık 15 µ çapında, hafif düzensiz sınırlı, ancak 400 büyütme ile görülebilen çekirdekçiğe sahiptir.
Derece 3	Tümör çekirdeği yaklaşık 20 µ çapında, belirgin derecede düzensiz sınırlı, 100 büyütme ile bile görülebilen büyük çekirdekçiklere sahiptir.
Derece 4	Tümör çekirdeği derece 3'e benzer, çok çekirdeklidir ya da garip şekilli olup kromatin kabalaşması olabilir.

Tablo 2. Fuhrman çekirdek derecelerine göre 5 yıllık sağkalım oranları

	Derece 1 (%)	Derece 2 (%)	Derece 3 (%)	Derece 4 (%)
Brethau 1995 (n=190)	76	72	51	35
Ficara 2001 (n=550)	94	86	59	31
Ficara 2005 (n=491)	100	90,1	77,1	54,7
Kuş 2009 (n=96)	66,7	88,3	14,1	0
Sun 2009 (n=14046)	93,3	86,8	65,6	41,7
Hong 2010 (n=431)	95	88,8	60,5	26,9

derecesi kullanılmayan derecelendirme sistemlerinden daha fazla prognostik önemi olduğu; raporlamada en yüksek ÇD olan alanın kullanılması ve bu alanın boyutlarının bildirilmesi; berrak hücreli ve papiller RHK'de kullanılması gerektiği, kromofob RHK'de kullanılabileceği ancak Fuhrman ÇD'nin prognostik öneminin bu tümörlerde belirsiz olduğu, onkositomlarda kullanılmaması gerektiği; Fuhrman ÇD'nin üçlü grup (derece 1+2, derece 3 ve derece 4) halinde kullanılmasının faydalı olabileceği; derecelendirme sistemlerine morfolojik parametrelerin (mitoz varlığı, sayısı vb.) eklenmesi ile derecelendirme sistemlerinde iyileşme sağlanabileceği bildirilmiştir (13).

International society of urological pathology (ISUP) 2012 ortak karar toplantısında RHK derecelendirme sistemleri ve diğer prognostik parametrelere ile ilgili yeni kararlara varılmıştır (4). Buna göre yayınlan raporda özet olarak; Fuhrman ÇD'nin prognostik değerini sorgulayan yayınlar bulunmaktadır (24). Derecelendirme sürecinin sübjektif olması nedeniyle gözlemciler arası uyum yeterince iyi değildir. Orjinal makale dahil birçok makalede de Fuhrman ÇD'nin prognostik değeri hastalar ikili veya üçlü olarak gruplandırılarda ortaya çıkmaktadır (24,25). Bu toplantıda derecelendirme sadece berrak hücreli ve papiller tip RHK için önerilmektedir. Kromofob RHK için herhangi bir ÇDS'nin prognostik değer taşımadığı saptandığı için derecelendirme önerilmemektedir (4,25).

ISUP 2012 toplantısının en önemli sonuçlarından birisi de RHK derecelendirmesi için çekirdekçik yapısına ve pleomorfizme dayanan yeni bir derecelendirme sistemi (ISUP derecelendirme sistemi) önerilmiş olmasıdır. Buna göre ISUP derece 1, çekirdekçik 400 büyütmede yok veya göze çarpmayacak boyutta, ISUP derece 2 çekirdekçik 400 büyütmede belirgin ancak 100 büyütmede yok veya göze çarpmayacak boyutta, ISUP derece 3 çekirdekçik 100 büyütmede belirgin ve ISUP derece 4 kanser hücresinde sarkomatoid ya da rabdoid diferansiyasyon olması veya dev kanser hücresi içermesi veya kromatin kümeleşmesi ile birlikte aşırı çekirdek polimorfizm göstermesine olarak sınıflanmıştır.

Bu toplantıdan sonra yapılan bir geçerlik çalışmasında berrak hücreli RHK tipi için ISUP derecelendirme sistemine nekroz parametresi eklenerek daha yeni bir derecelendirme sistemi

de oluşturulmuştur. Bu yeni ÇDS'de dört derece önerilmiştir. Derece 1: ISUP derece 1+ISUP derece 2 nekroz yok; derece 2: ISUP derece 2 nekrozlu +ISUP derece 3 nekroz yok; derece 3: ISUP derece 3 nekrozlu +ISUP derece 4 nekroz yok; derece 4: ISUP derece 4 nekrozlu ya da sarkomatoid veya rabdoid tümör varlığı olarak sınıflandırılmıştır. Bu yeni sınıflamada tümör dereceleri arasında istatistiksel anlamlı sağkalım farklılığı olduğu ve nekroz parametresinin eklenmesi ile ISUP derecelendirmesinden daha üstün bir derecelendirme sistemi elde edildiği gösterilmiştir (26).

Sonuç

RHK'de ÇDS'leri prognostik önem taşımaktadır. Tümör derecesi farklı kriterler baz alınarak yeni sistemler önerilmekte ancak bunların birçoğu yaygın klinik kullanıma girme fırsatı bulamamaktadır. Bu nedenle RHK'de kullanılmak üzere üzerinde uzlaşma sağlanabilen bir ÇDS yoktur. İdeal RHK ÇDS; patologlar tarafında kolaylıkla tekrarlanabilmelidir. Prognoz grupları arasında sınırlar net ve belirgin olmalıdır. Her grup kanser ilerleme riskini optimum olarak göstermelidir. Oluşturulacak ÇDS tümör evresi, histolojik alt tip ile uyumlu olmalı klinik kullanımda birliği sağlayabilmelidir.

Çıkar çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Kaynaklar

1. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. CA Cancer J Clin 2012;62:10-29.
2. Fuhrman SA, Lasky LC, Limas C. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. Am J Surg Pathol 1982;6:655-663.
3. Ficarra V, Martignoni G, Maffei N, et al. Original and reviewed nuclear grading according to the Fuhrman system: a multivariate analysis of 388 patients with conventional renal cell carcinoma. Cancer 2005;103:68-75.
4. Delahunt B, Chevillie JC, Martignoni G, et al. The International Society of Urological Pathology (ISUP) grading system for renal cell carcinoma and other prognostic parameters. Am J Surg Pathol. 2013;37:1490-1504.

5. Hand J, Broders A. Carcinoma of the kidney: the degree of malignancy in relation to factors bearing on prognosis. *J Urol* 1931;28:199.
6. Griffiths IH, Thackray AC. Parenchymal carcinoma of the kidney. *Br J Urol* 1949;21:128-151.
7. Arner O, Blanck C, von Schreeb T. Renal adenocarcinoma; morphology--grading of malignancy--prognosis. A study of 197 cases. *Acta Chir Scand Suppl* 1965;346:1-51.
8. Skinner DG, Colvin RB, Vermillion CD, et al. Diagnosis and management of renal cell carcinoma. A clinical and pathologic study of 309 cases. *Cancer* 1971;28:1165-1177.
9. Syrjanen K, Hjelt L. Grading of human renal adenocarcinoma. *Scand J Urol Nephrol* 1978;12:49-55.
10. Delahunt B, Nacey JN. Renal cell carcinoma. II. Histological indicators of prognosis. *Pathology* 1987;19:258-263.
11. Storkel S, Thoenes W, Jacobi GH, et al. Prognostic parameters in renal cell carcinoma--a new approach. *Eur Urol* 1989;16:416-422.
12. Thoenes W, Storkel S, Rumpelt HJ. Histopathology and classification of renal cell tumors (adenomas, oncocytomas and carcinomas). The basic cytological and histopathological elements and their use for diagnostics. *Pathol Res Pract* 1986;181:125-143.
13. Medeiros LJ, Jones EC, Aizawa S, et al. Grading of renal cell carcinoma: Workgroup No. 2. Union Internationale Contre le Cancer and the American Joint Committee on Cancer (AJCC). *Cancer* 1997;80:990-991.
14. Bretheau D, Lechevallier E, de Fromont M, et al. Prognostic value of nuclear grade of renal cell carcinoma. *Cancer* 1995;76:2543-2549.
15. Ficarra V, Righetti R, Martignoni G, et al. Prognostic value of renal cell carcinoma nuclear grading: multivariate analysis of 333 cases. *Urol Int* 2001;67:130-134.
16. Hong SK, Jeong CW, Park JH, et al. Application of simplified Fuhrman grading system in clear-cell renal cell carcinoma. *BJU Int* 2011;107:409-415.
17. Kuş E, Yıldız K, Dillioğlulil Ö. Böbrek Hücreli Karsinomda Fuhrman Çekirdek Derecesi ve Evrenin Sağkalımla İlişkisi. *Türk Patoloji Dergisi* 2009;25:71-77.
18. Engers R. Reproducibility and reliability of tumor grading in urological neoplasms. *World J Urol* 2007;25:595-605.
19. Lang H, Lindner V, de Fromont M, et al. Multicenter determination of optimal interobserver agreement using the Fuhrman grading system for renal cell carcinoma: Assessment of 241 patients with > 15-year follow-up. *Cancer* 2005;103:625-629.
20. Zisman A, Pantuck AJ, Dorey F, et al. Improved prognostication of renal cell carcinoma using an integrated staging system. *J Clin Oncol* 2001;19:1649-1657.
21. Medeiros LJ, Gelb AB, Weiss LM. Renal cell carcinoma. Prognostic significance of morphologic parameters in 121 cases. *Cancer* 1988;61:1639-1651.
22. Rioux-Leclercq N, Karakiewicz PI, Trinh QD, et al. Prognostic ability of simplified nuclear grading of renal cell carcinoma. *Cancer* 2007;109:868-874.
23. Sun M, Lughezzani G, Jeldres C, et al. A proposal for reclassification of the Fuhrman grading system in patients with clear cell renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2009;56:775-781.
24. Delahunt B. Advances and controversies in grading and staging of renal cell carcinoma. *Mod Pathol* 2009;22:24-36.
25. Delahunt B, Srigley JR, Egevad L, et al. International Society of Urological Pathology Grading and Other Prognostic Factors for Renal Neoplasia. *Eur Urol* 2014.
26. Delahunt B, McKenney JK, Lohse CM, et al. A novel grading system for clear cell renal cell carcinoma incorporating tumor necrosis. *Am J Surg Pathol* 2013;37:311-322.