

Kromofob renal hücreli karsinomlarda Fuhrman derecelendirmesi uygun değildir

Kutsal Yörükoğlu

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, İzmir

Fuhrman grading is not appropriate for chromophobe renal cell carcinoma

Delahunt B, Sika-Paotonu D, Bethwaite PB, McCredie MR, Martignoni G, Eble JN, Jordan TW.

Department of Pathology and Molecular Medicine, Wellington School of Medicine and Health Sciences, New Zealand.

Am J Surg Pathol 2007;31:957-960

ABSTRACT

This study assessed the prognostic significance of Fuhrman nuclear grading in chromophobe renal cell carcinomas. Eighty-seven cases of chromophobe renal cell carcinoma were re-analyzed and Fuhrman nuclear grade, focal highest grade of the tumor, and nuclear measurements by image analysis were noted. Six cases were Fuhrman grade 1, 72 cases were grade 2, 8 cases were grade 3, and 1 case was grade 4, whereas focal (single high power field) grading was grade 1 in 1 case, grade 2 in 62 cases, grade 3 in 21 cases, and grade 4 in 3 cases. Follow-up ranged from 1 to 150 months and 8 patients died of tumor-related causes. Only patient age and tumor maximum diameter were found to be significant independent prognostic factors. Whole gradings and nuclear image analysis parameters showed no significant association with outcome. Fuhrman grading, nor any of the components are useful as prognostic indicators for chromophobe renal cell carcinomas.

ÖZET

Bu makalede kromofob renal hücreli karsinomlarda Fuhrman nükleer derecelendirmesinin prognostik etkinliği araştırılmıştır. Seksen-yedi kromofob renal hücreli karsinom olgusu tekrar değerlendirilerek Fuhrman derecesi, odaksal en yüksek derecesi, görüntü analizi ile nükleer parametreleri değerlendirilmiştir. Olguların 6'sı Fuhrman derece 1, 72'si derece 2, 8'i derece 3, 1'i derece 1 olarak değerlendirilirken, odaksal derece 1 olguda 1, 62 olguda 2, 21 olguda 3, 3 olguda 4 olarak saptanmıştır. 1-150 ay izlenen olguların 8'inde hastalığa bağlı ölüm saptanmıştır. Yaşama olan etki değerlendirildiğinde sadece tanı esnasındaki yaş ve tümör azami çapı anlamlı bulunmuştur. Tüm derecelendirmeler ve görüntü analizi nükleer parametreleri ise prognostik bulunmamıştır. Fuhrman derecelendirme sisteminin kromofob renal hücreli karsinomda prognostik değerinin olmadığı sonucuna ulaşılmıştır.

Bu makalede yazarlar, renal hücreli karsinomlarda (RHK) tümör evresi, renal sinüs invazyonu ve ekstrarenal yayılımın prognostik faktör olarak kullanıldığını, bunlara ek olarak derecelendirmenin prognostik değerinin vurgulandığını belirtiyorlar. Derecelendirmede, en yaygın kullanılan sistemin Fuhrman nükleer derecelendirmesi olduğunu, ancak bu sistemin önerildiği dönemde kullanılan RHK sınıflamasının günümüzde çok değiştiğini vurguluyorlar. Yapılan çalışmalarda Fuhrman derecelendirmesinin prognostik değerine ilişkin çelişkili sonuçlar olduğunu vurgulayan yazarlar, bu sistemin değerlendirdiği nükleol belirginliği ve nükleus boyutunun nesnel kriterler olmadığını, bunun yakınlarda bir yayında standardize edildiğini belirtiyorlar. Berrak hücreli RHK'da Fuhrman derecelendirmesinin çalışıldığını ancak kromofob RHK'da değerinin belirsiz olduğunu belirten yazarlar bu çalışmada 87 kromofob RHK olgusunu çalışmışlar.

Kromofob RHK'da Fuhrman derecelendirmesini 2 ayrı şekilde değerlendirilmiş: tüm alanların ortalama derecesi ve odaksal alanlarda izlenen en yüksek derece. Ayrıca görüntü analizi ile tümörlerde nükleus alanı, nükleus çapı, ana aks uzunluğu, şekil faktörü ($4\pi \text{alan}/\text{çevre}^2$), nükleus yoğunluğu (çevre^2), feret çapı (15 derece aralıklar ile ölçülen 12 çapın ortalaması) hesaplanmış.

Tüm tümör ortalama derecesi ile görüntü analizi ile değerlendirilen nükleer parametreler arasında bir ilişki saptanmamış. Buna karşılık, bu parametrelerin tümü ile odaksal derece arasında anlamlı ilişki dikkati çekmiş. 87 olgudan takibi bulunan 81 olguda tümöre bağlı ölen 8 hastanın tümörü Fuhrman derece 2 saptanmış. Bu 8 olgudan 1'inde odaksal derece 3, diğerleri 2 olarak değerlendirilmiş. Tanı esnasındaki yaş ile tümörün azami çapı, yaşam ile ilişkili bulunmuş. Hastanın cinsi, TNM evresi, histolojik tür, Fuhrman derecesi, odaksal tümör derecesi ve görüntü analizi ile değerlendirilen parametrelerin yaşam ile ilişkisi gözlenmemiş.

Yazarlar tartışma bölümünde, literatürde kromofob RHK sıklığının %2.1-11 arasında değiştiğini, 5 yıllık yaşamın %78-100 olduğunu,

tüm RHK türlerinin çalışıldığı serilerde, histolojik türün prognostik özelliğinin kaybolduğunu vurguluyorlar. Bunun, serilerdeki berrak hücreli RHK oranının fazlalığına bağlı olabileceği yorumunu getiriyorlar. Yine literatürdeki serilerde, kromofob RHK'a verilen Fuhrman derecelerinin dağılımının çok dengesiz olduğunu vurguluyor ve bunun da gözlemciler arasındaki derecelendirme uyumsuzluğunu gösterdiğini iddia ediyorlar. Kendi sonuçlarının, kromofob RHK'da Fuhrman derecelendirme sisteminin anlamsız olduğu sonucuna varan yazarlar, hastalığa bağlı ölen 8 olgunun da derece 2 olmasının ve nükleus ana ekseninin farklı derecelerde çok az değişkenlik göstermesinin bu görüşü desteklediğini vurguluyorlar.

YORUM

Aynı merkezden ve aynı yazarların yaptığı benzer bir çalışmada, papiller RHK çalışılmış (1). Bu çalışmada 90 papiller RHK ele alınmış ve bunların 59'u tip 1, 31'i tip 2 olarak değerlendirilmiş. Tümörlerin 10'u Fuhrman derece 1, 58'i derece 2, 22'si derece 3, odaksal derecelendirme kullanıldığında ise 40 olgu derece 2, 49 olgu derece 3, ve 1 olgu derece 4 olarak saptanmış. Yazarlar bu çalışmada da görüntü analizi ile nükleer parametreleri de-

ğerlendirmişler. Tüm parametreler ele alındığında, sadece odaksal nükleoler derece yaşam ile ilişkili saptanmış. Çok değişkenli analizde ise odaksal nükleoler derece ve tümör çapı anlamlı bulunmuş ve bağımsız prognostik faktör olarak sadece TNM evresi değerli bulunmuş (1). Sonuçta, her iki makalede de yazarlar Fuhrman derecelendirme sisteminin berrak RHK dışında diğer türlerde anlamsız olduğu sonucuna varmışlar ve papiller ve kromofob RHK'da uygulanmaması gerektiğini belirtmişlerdir.

Patolojik değerlendirme hemen tamamen subjektif verilere dayanır. Derecelendirmede kullanılan kriterler de subjektiftir ve değerlendirme uyumsuzluğu tüm derecelendirme sistemleri için geçerlidir. Ancak, bu değerlendirme uyumsuzluğuna rağmen derece hemen tüm malign tümörler için önemli bir prognostik parametredir. Diğer tümörlerde genelde derecelendirmede differansiyasyon (morfolojik ve/veya fonksiyonel) ve anaplazi kullanılırken, farklı mikroskopik özellikleri nedeni ile RHK'da sadece nükleus ve nükleolus özellikleri değerlendirilmektedir. Kriterlerin subjektif olması yanında okunun tespitindeki farklılıklar da etkin olmaktadır. İyi tespit edilmeyen dokularda nükleoller görülemez ve tümörler daha düşük dereceli olarak değerlendirilirler. Bir başka sorun da, derecenin

tümör içerisinde homojen dağılım göstermemesidir. RHK'da en kötü alandaki derecenin ele alınması gerektiği belirtilir ama bu alanın tanımlaması yapılmamıştır.

RHK'larda en fazla kullanılan Fuhrman derecelendirme sistemidir. Bugüne kadar yapılan çalışmalarda Fuhrman ve diğer derecelendirme sistemlerinin prognostik bilgi verdiği belirtilmiştir ancak bu çalışmaların hepsinde tüm RHK'lar birlikte ele alınmış, RHK alt türleri ayrı ayrı değerlendirilmemiştir (2, 3). Ayrıca, tüm çalışmalarda çelişkili sonuçlar da vardır. Bazı çalışmalarda derece 1 ve 2 benzer prognostik değer taşıırken, bazı çalışmalarda derece 3 ve 4 benzerlik göstermektedir (4).

Yapılan genetik çalışmalar, RHK'ların alt türlerinin farklı genetik özelliklerinin olduğunu, farklı genlerin neden olduğunu göstermektedir (5). Farklı türlerin aynı yöntemler ile değerlendirilmesinin yanlış olması da beklenecek bir sonuçtur. Uzlaşma grubunun da belirttiği gibi (6), RHK için daha iyi bir derecelendirme sistemine gereksinim vardır. Ancak, tüm sorunlara karşı özellikle Fuhrman derecelendirme sistemi önemli prognostik bilgi vermektedir ve yeni bir sistem oluşturulana kadar tüm alt türlerde derecelendirme yapmaya devam etmek daha doğru görünmektedir.

Kaynaklar

1. Sika-Paotonu D, Bethwaite PB, McCredie MR, William Jordan T, Delahunt B. Nucleolar grade but not Fuhrman grade is applicable to papillary renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2006;30:1091-1096.
2. Ficarra V, Righetti R, Piloni S, D'amico A, Maffei N, Novella G, Zanolla L, Malossini G, Mobilio G. Prognostic factors in patients with renal cell carcinoma: Retrospective analysis of 675 cases. *Eur Urol* 2002; 41: 190-198.
3. Amin MB, Amin MB, Tamboli P, Javidan J, Stricker H, Venturina MDe-P, Deshpande A, Menon M. Prognostic impact of histologic subtype of adult renal epithelial neoplasms. An experience of 405 cases. *Am J Surg Pathol* 2002; 26: 281-291.
4. Goldstein NS. Grading of renal cell carcinoma. *Urol Clin North Am* 1999; 26: 637-642.
5. Linehan WM, Walther McCM, Zbar B. The genetic basis of cancer of the kidney. *J Urol* 2003; 176: 2163-2172.
6. Medeiros LJ, Jones EC, Aizawa S, Aldape HC, Chevillie JC, Goldstein NS, Lubensky IA, Ro J, Shanks J, Pacelli A, Jung S-H. Grading of renal cell carcinoma. Workgroup No. 2. 1997; 80: 990-991.