



Submitted: 27.09.2022  
Accepted: 29.09.2022  
Early publication date: 21.10.2022

Endokrynologia Polska  
DOI: 10.5603/EPa2022.0087  
ISSN 0423–104X, e-ISSN 2299–8306  
Volume/Tom 73; Number/Numer 5/2022

# Diagnosis and treatment of thyroid cancer in adult patients — Recommendations of Polish Scientific Societies and the National Oncological Strategy. Update of the 2022 Update

Diagnostyka i leczenie raka tarczycy u chorych dorosłych  
— Rekomendacje Polskich Towarzystw Naukowych  
oraz Narodowej Strategii Onkologicznej.  
Aktualizacja na rok 2022 — uzupełnienie

**Jolanta Krajewska<sup>1</sup>, Ewa Chmielik<sup>2</sup>, Marek Dedecjus<sup>3</sup>, Barbara Jarzab<sup>1</sup>, Alicja Hubalewska-Dydejczyk<sup>4</sup>,  
Małgorzata Karbownik-Lewińska<sup>5, 6</sup>, Beata Kos-Kudła<sup>7</sup>, Andrzej Lewiński<sup>5, 8</sup>, Marek Ruchała<sup>9</sup>**

<sup>1</sup>Nuclear Medicine and Endocrine Oncology Department, M. Skłodowska-Curie National Research Institute of Oncology, Gliwice Branch, Gliwice, Poland

<sup>2</sup>Tumor Pathology Department, M. Skłodowska-Curie National Research Institute of Oncology, Gliwice Branch, Gliwice, Poland

<sup>3</sup>Department of Oncological Endocrinology and Nuclear Medicine, Maria Skłodowska-Curie National Research Institute of Oncology, Warsaw, Poland

<sup>4</sup>Chair and Department of Endocrinology, Jagiellonian University Medical College, Kraków, Poland

<sup>5</sup>Department of Endocrinology and Metabolic Diseases, Polish Mother's Memorial Hospital-Research Institute, Lodz, Poland

<sup>6</sup>Chair and Department of Oncological Endocrinology, Medical University of Lodz, Lodz, Poland

<sup>7</sup>Department of Endocrinology and Neuroendocrine Tumors, Department of Pathophysiology and Endocrinology, Medical University of Silesia, Katowice, Poland

<sup>8</sup>Department of Endocrinology and Metabolic Diseases, Medical University of Lodz, Lodz, Poland

<sup>9</sup>Department of Endocrinology, Metabolism and Internal Medicine, Poznan University of Medical Sciences, Poznan, Poland

Shortly after the publication of the Recommendations of Polish Scientific Societies and the National Oncological Strategy "Diagnosis and treatment of thyroid cancer in adult patients. 2022 Update" in April 2022 [1], important issues arose that we did not cover in these recommendations. These issues relate to the new updated 5<sup>th</sup> edition of the World Health Organization (WHO) Classification of Thyroid Neoplasms, introducing essential changes compared with the 4<sup>th</sup> one used in the Recommendations and a further indication for the use of tyrosine kinase inhibitors in Poland

In the updated 5<sup>th</sup> edition of the WHO Classification of Thyroid Neoplasms (Tab. 1), thyroid tumors are divided based on the cell of origin, pathologic features, molecular features, and biological behavior. Follicular cell-derived neoplasms include the majority of thyroid tumors. This heterogenic group is divided into three categories: benign, low-risk, and malignant neoplasms. For the first time, the benign category involves thyroid

Wkrótce po opublikowaniu Rekomendacji Polskich Towarzystw Naukowych i Narodowej Strategii Onkologicznej „Diagnostyka i leczenie raka tarczycy u chorych dorosłych. Aktualizacja na rok 2022” w kwietniu 2022 roku [1] pojawiły się ważne kwestie, których autorzy nie ujęli w zaleceniach. Kwestie te dotyczą nowej, zaktualizowanej, 5. edycji Klasyfikacji Nowotworów Tarczycy Światowej Organizacji Zdrowia (WHO Classification of Thyroid Neoplasms) [2], wprowadzającej zasadnicze zmiany w stosunku do 4. edycji przywołanej w Rekomendacjach oraz kolejnego wskazania do stosowania inhibitorów kinaz tyrozynowych w leczeniu raka tarczycy w Polsce.

W zaktualizowanej 5. edycji Klasyfikacji WHO Nowotworów Tarczycy (tab. 1) guzy tarczycy podzielono na podstawie komórki pochodzenia, cech patologicznych, cech molekularnych i charakteru biologicznego. Nowotwory wywodzące się z komórki pęcherzykowej stanowią większość guzów tarczycy. Tę heterogenną



Jolanta Krajewska, Nuclear Medicine and Endocrine Oncology Department, M. Skłodowska-Curie National Research Institute of Oncology, Gliwice Branch, Gliwice, Poland; e-mail: jolanta.krajewska@io.gliwice.pl

**Table 1.** World Health Organization (WHO) classification scheme of thyroid neoplasms, 5<sup>th</sup> edition [2]. Reprinted with permission from: WHO Classification of Tumours Online (IARC/WHO): <https://tumourclassification.iarc.who.int/> (accessed: 20.09.2022)

<b>Developmental abnormalities</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Thyroglossal duct cyst</li> <li>• Other congenital thyroid abnormalities</li> </ul>
<b>Follicular cell-derived neoplasms</b>
<b>1. Benign tumors</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Thyroid follicular nodular disease</li> <li>• Follicular adenoma</li> <li>• Follicular adenoma with papillary architecture</li> <li>• Oncocytic adenoma of the thyroid</li> </ul>
<b>2. Low-risk neoplasms</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Non-invasive follicular thyroid neoplasms with papillary-like nuclear features (NIFTP)</li> <li>• Thyroid tumors of uncertain malignant potential</li> <li>• Hyalinizing trabecular tumor</li> </ul>
<b>3. Malignant neoplasms</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Follicular thyroid carcinoma</li> <li>• Invasive encapsulated follicular variant papillary carcinoma</li> <li>• Papillary thyroid carcinoma</li> <li>• Oncocytic carcinoma of the thyroid</li> <li>• Follicular-derived carcinomas, high grade               <ul style="list-style-type: none"> <li>— Differentiated high-grade thyroid carcinoma</li> <li>— Poorly differentiated thyroid carcinoma</li> </ul> </li> <li>• Anaplastic, follicular-cell-derived thyroid carcinoma</li> </ul>
<b>Thyroid C-cell-derived carcinoma</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Medullary thyroid carcinoma</li> </ul>
<b>Mixed medullary and follicular cell-derived carcinomas</b>
<b>Salivary gland-type carcinomas of the thyroid</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mucoepidermoid carcinoma of the thyroid</li> <li>• Secretory carcinoma of salivary gland type</li> </ul>
<b>Thyroid tumors of uncertain histogenesis</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sclerosing mucoepidermoid carcinoma with eosinophilia</li> <li>• Cribriform morular thyroid carcinoma</li> </ul>
<b>Thymic tumors within the thyroid</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Thymoma family</li> <li>• Spindle epithelial tumor with thymus-like elements</li> <li>• Thymic carcinoma family</li> </ul>
<b>Embryonal thyroid neoplasm</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Thyroblastoma</li> </ul>

follicular nodular disease to describe the multifocal hyperplastic/neoplastic lesions in the multinodular goiter. The category of benign tumors also includes follicular and oncocytic adenomas.

Non-invasive follicular thyroid neoplasms with papillary-like nuclear features (NIFTP), tumors of uncertain malignant potential, and hyalinizing trabecular tumor belong to low-risk follicular cell-derived neoplasms with an extremely low risk of metastatic spread or recurrence. Some diagnostic criteria of NIFTP have been updated [2, 3].

grupę podzielono na trzy kategorie: nowotwory łagodne, niskiego ryzyka i złośliwe. Po raz pierwszy, aby opisać wieloogniskowe zmiany hiperplastyczne/neoplastyczne w wolu wieloguzkowym, do kategorii łagodnej włączono pęcherzykową chorobę guzkową tarczycy. Kategoria zmian łagodnych obejmuje również gruczolaka pęcherzykowego i onkocytarnego.

Nieinwazyjny nowotwór pęcherzykowy tarczycy o jądrach komórkowych przypominających raka brodawkowego (NIFTP; *non-invasive follicular thyroid neoplasms with papillary-like nuclear features*), guzy o niepewnym

Malignant follicular-cell-derived tumors are classified considering their molecular background and aggressiveness. Invasive encapsulated follicular variant of papillary thyroid carcinoma (PTC) and follicular thyroid carcinoma (FTC) belong to RAS-like malignancies. On the contrary, PTC and its subtypes (to date called variants) represent BRAF-like malignancies. Importantly, the Updated WHO Classification has resigned to designate papillary microcarcinoma as a separate PTC subtype. According to the current 5<sup>th</sup> edition, papillary microcarcinoma, like other PTCs requires detailed subtyping. The diagnostic criteria of some PTC subtypes have been revised. For example, cribriform morular thyroid carcinoma is no longer considered a PTC subtype, but it is classified within the thyroid tumors of uncertain histogenesis [2, 3]. The important change concerns oncocytic carcinoma, which currently represents a separate entity to emphasize its clinical behavior, molecular profile, and radioiodine avidity. Moreover, the term “Hurthle-cell” is recognized as a “misnomer” and should not be used for oncocytic tumors [2]. Regarding aggressive follicular-cell-derived malignancies, a new category, “high-grade differentiated follicular-derived carcinomas,” has been introduced. It involves high-grade thyroid carcinoma (high-grade PTC, high-grade FTC, or high-grade oncocytic thyroid carcinoma, respectively) and poorly differentiated thyroid carcinoma. Squamous thyroid carcinoma, according to the 5<sup>th</sup> edition of WHO Classification, is a subtype of anaplastic thyroid carcinoma.

Similarly to the previous WHO 4<sup>th</sup> Edition, medullary thyroid carcinoma (MTC) is a distinct section. However, currently, histopathological assessment should involve a grading system based on the mitotic count, tumor necrosis, and Ki-67 labeling index.

Another important issue requiring to be updated concerns the molecularly targeted therapies for advanced thyroid carcinoma (Part XIII). Cabozantinib (Cabometyx) has recently gained the approval of the European Medicines Agency (EMA) based on the promising results of phase III placebo-controlled COSMIC-311 study in which cabozantinib demonstrated significant improvement in progression-free survival over placebo [hazard ratio: 0.22; 96% confidence interval (CI): 0.13–0.36;  $p < 0.0001$ ] as the second line therapy in radioiodine-refractory differentiated thyroid carcinoma (after the first-line treatment with sorafenib or lenvatinib) [4]. Although the drug is still not reimbursed by the Polish National Health Fund, it may be used under the Rescue Access to Drug Technology (RDTL). However, one should notice the EMA approval for cabozantinib does not include poorly differentiated thyroid carcinoma.

potencjale złośliwości oraz guzy HTT (HTT, *hyalinizing trabecular tumor*) należą do nowotworów wywodzących się z komórek pęcherzykowych o bardzo niskim ryzyku przerzutowania lub nawrotu. Niektóre kryteria diagnostyczne NIFTP zostały uaktualnione [2, 3].

Złośliwe nowotwory wywodzące się z komórek pęcherzykowych są klasyfikowane z uwzględnieniem ich podłoża molekularnego i agresywności. Inwazyjny, otorebkowany podtyp pęcherzykowy raka brodawkowatego tarczycy (PTC, *papillary thyroid carcinoma*) i rak pęcherzykowy tarczycy (FTC, *follicular thyroid carcinoma*) należą do nowotworów o typie RAS-podobnym (*RAS-like*). Natomiast PTC i jego podtypy (dotychczas nazywane wariantami) reprezentują nowotwory złośliwe o typie BRAF-podobnym (*BRAF-like*). Co ważne, w uaktualnionej klasyfikacji WHO zrezygnowano z wyodrębnienia mikroraka brodawkowatego jako odrębnego podtypu PTC. Według aktualnej 5. edycji mikrorak brodawkowaty, podobnie jak inne raki brodawkowate, wymaga szczegółowego określenia podtypu. Kryteria diagnostyczne niektórych podtypów PTC zostały zrewidowane. Na przykład wariantu *cribriform morular* nie uznaje się już za podtyp PTC, ale klasyfikuje w ramach osobnej kategorii „Guzy tarczycy o niepewnej histogenezie” (*thyroid tumors of uncertain histogenesis*) [2, 3]. Istotna zmiana dotyczy raka onkocytarnego, który obecnie stanowi odrębną jednostkę, aby podkreślić jego odmienny przebieg kliniczny, profil molekularny i zdolność wychwytu radiojodu. Ponadto termin „Hurthle-cell” uznano za określenie błędne i wskazano, że nie powinno się go już stosować w odniesieniu do guzów onkocytarnych [2]. Do klasyfikacji agresywnych nowotworów złośliwych wywodzących się z komórek pęcherzykowych wprowadzono nową kategorię — „Agresywne zróżnicowane raki tarczycy” (*high-grade differentiated follicular-derived carcinomas*). Obejmuje ona raka brodawkowatego, pęcherzykowego lub onkocytarnego o wysokim stopniu złośliwości: (odpowiednio *high-grade PTC*, *high-grade FTC* lub *high-grade oncocytic thyroid carcinoma*) oraz niskozróżnicowanego raka tarczycy. Rak płaskonabłonkowy tarczycy, według 5. edycji klasyfikacji WHO, jest podtypem raka anaplastycznego tarczycy.

Podobnie jak w poprzedniej, 4. edycji WHO, rak rdzeniasty tarczycy (MTC, *medullary thyroid carcinoma*) stanowi odrębną kategorię. Obecnie jednak ocena histopatologiczna powinna uwzględniać indeks mitotyczny, ocenę martwicy guza i indeks Ki-67.

Kolejne ważne zagadnienie wymagające aktualizacji dotyczy terapii ukierunkowanych molekularnie w zaawansowanym raku tarczycy (część XIII). Kabozantynib (Cabometyx) uzyskał ostatnio akceptację Europejskiej Agencji Leków (EMA, *European Medicines*

We hope these important issues will be considered by the Readers when reviewing the 2022 Polish Recommendations.

## References

1. Jarzab B, Dedejusz M, Lewiński A, et al. Diagnosis and treatment of thyroid cancer in adult patients — Recommendations of Polish Scientific Societies and the National Oncological Strategy. 2022 Update [Diagnostyka i leczenie raka tarczycy u chorych dorosłych - Rekomendacje Polskich Towarzystw Naukowych oraz Narodowej Strategii Onkologicznej. Aktualizacja na rok 2022]. *Endokrynol Pol.* 2022; 73(2): 173–300, doi: [10.5603/EPa2022.0028](https://doi.org/10.5603/EPa2022.0028), indexed in Pubmed: [35593680](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35593680/).
2. Endocrine and Neuroendocrine tumours. In: WHO Classification of Tumours. Cree I., Denton E., Field A. et al. (eds). International Agency for Research on Cancer: Lyon, France 2022. <https://tumourclassification.iarc.who.int/chapters>.
3. Baloch ZW, Asa SL, Barletta JA, et al. Overview of the 2022 WHO Classification of Thyroid Neoplasms. *Endocr Pathol.* 2022; 33(1): 27–63, doi: [10.1007/s12022-022-09707-3](https://doi.org/10.1007/s12022-022-09707-3), indexed in Pubmed: [35288841](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35288841/).
4. Brose M, Robinson B, Sherman S, et al. Cabozantinib for radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer (COSMIC-311): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021; 22(8): 1126–1138, doi: [10.1016/s1470-2045\(21\)00332-6](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(21)00332-6), indexed in Pubmed: [34237250](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34237250/).

Agency; EMA) na podstawie obiecujących wyników badania III fazy COSMIC-311, kontrolowanego placebo. Wykazano w nim, że lek ten wpływa na istotną poprawę przeżycia wolnego od progresji w stosunku do placebo iloraz prawdopodobieństwa (*hazard ratio*): 0,22; 96-procentowy przedział ufności (CI): 0,13–0,36;  $p < 0,0001$ ] jako terapia drugiej linii w zróżnicowanym raku tarczycy opornym na radiojod (po leczeniu pierwszej linii sorafenibem lub lenwatynibem) [4]. Mimo że lek nadal nie jest refundowany przez polski Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ), może być stosowany w ramach Ratunkowego Dostępu do Technologii Lekowych (RDTL). Należy jednak zauważyć, że rejestracja EMA dla kabozantynibu nie obejmuje niskozróżnicowanego raka tarczycy.

Autorzy mają nadzieję, że te ważne kwestie zostaną uwzględnione przez Czytelników podczas przeglądu polskich rekomendacji z 2022 roku.