

LIST DO CZYTELNIKÓW/LETTER TO READERS



Drogie Koleżanki i Koledzy, Drodzy Czytelnicy,

Jestem zaszczycona zaproszeniem Pani Redaktor Naczelnej „Endokrynologii Polskiej”, prof. Beaty Kos-Kudła do napisania tego listu, a przede wszystkim chciałabym podziękować Pani Profesor za udostępnienie łam czasopisma dla artykułów dotyczących badań nad rakiem tarczycy.

Jak większość Państwa zapewne wie, w listopadzie 2015 roku odbyła się w Wiśle V Konferencja „Rak tarczycy i inne nowotwory złośliwe układu wydzielania wewnętrznego”. Trzy dni obrad poświęcono rakowi tarczycy, w których całe polskie środowisko tyreologiczne zmobilizowało się do naukowej analizy swych doświadczeń. Niewątpliwym osiągnięciem Konferencji była dyskusja i aktualizacja polskich rekomendacji w sprawie diagnostyki i leczenia raka tarczycy. Aktualizowane rekomendacje są prezentowane na końcu tego zeszytu, w dziale *Szkolenie podyplomowe*. Zanim do nich przejdę, chciałabym skupić uwagę Państwa na pozostałych artykułach. Szczególnie chciałabym podkreślić niezwykle ważny dla naszego spojrzenia na raka tarczycy artykuł poglądowy „Wysoko zróżnicowany rak tarczycy — czy nie leczysz swoich pacjentów zbyt intensywnie?” Jego autorem jest wybitny chirurg, dr Iain Nixon z NHS Lothian, z Uniwersytetu w Edynburgu. Dr Nixon miał świetny wykład podczas Konferencji w Wiśle i zgodził się napisać artykuł do naszego czasopisma. Polecam go Państwa uwadze, gdyż ten doświadczony chirurg doskonale precyzuje założenia, które leżały u podstaw zaktualizowanych rekomendacji *American Thyroid Association*, przygotowywanych w ciągu 2015 roku, a wydrukowanych w „Thyroid” w styczniu 2016 roku. Były one także podstawą aktualizacji polskich rekomendacji. Z Jego artykułu jednoznacznie wynika, że powinniśmy wszyscy przyjąć założenie, że nasz obecny pogląd na raka tarczycy został ostatnio istotnie zrewidowany w wyniku prowadzonych uważnych i wiarygodnych badań nad przebiegiem choroby i jej leczeniem.

Bieżący numer „Endokrynologii Polskiej” zawiera niezwykle ciekawe artykuły oryginalne prezentowane zarówno na Konferencji, jak i nadesłane niezależnie do Redakcji.

Pierwszy artykuł (Krajewska i wsp.) pochodzi z ośrodka gliwickiego i przedstawia polskie doświadczenia nad szeroko akceptowaną ciągłą stratyfikacją ryzyka w raku tarczycy.

Kolejne trzy artykuły dotyczą innego ważnego problemu — skupiają się na aspektach diagnostycznych raka tarczycy. Wprowadzona przez NCI przed kilku laty (2008) klasyfikacja rozpoznań cytologicznych, nazywana klasyfikacją Bethesda, na dobre już zagościła w Polsce. Wspomniane trzy artykuły prezentują ważne wnioski dla praktyków, wynikające z jej stosowania. Myślę, że należy je ocenić jako wynik świetnej współpracy endokrynologów z patologami, szczególnie w ramach Polskiej Grupy Nowotworów Endokrynnych. W pracy Słowińskiej-Klenckiej i wsp. zajęto się analizą niejednoznacznych rozpoznań cytologicznych, należących do klas Bethesda III–V, a w dwu pracach z ośrodka gliwickiego (Stanek-Widera i wsp.) rozpatrywano osobno ryzyko raka przy rozpoznaniu zmiany pęcherzykowej o nieokreślonym znaczeniu (FLUS), czyli Bethesda III i osobno, w kolejnej pracy, ryzyko raka przy podejrzeniu nowotworu pęcherzykowego (Bethesda IV).

Co ciekawe, w ośrodku łódzkim wyodrębniono niejednoznaczne rozpoznania, włączając nie tylko zmianę pęcherzykową o nieokreślonym znaczeniu, podejrzenie nowotworu pęcherzykowego, ale też podejrzenie złośliwości. Chciałabym podkreślić pewne różnice między ośrodkami wynikające z charakteru działalności tych ośrodków: ośrodek łódzki możemy przyjąć za typowo endokrynologiczny — Autorzy piszą o kierowaniu do nich chorych z ambulatoryjnych ośrodków endokrynologicznych. Z kolei ośrodek gliwicki ma charakter ośrodka onkologicznego i zapewne, wśród kierowanych pacjentów, rozpoznania cytologiczne objęte są wyższym ryzykiem złośliwości. Niemniej, częstość zmian rozpoznawanych jako Bethesda III (FLUS) była podobna: w Łodzi wyniosła ona 3,7–5,1%, a w Gliwicach 2,3%. Świadczy to wyraźnie, że polscy patolodzy oszczędnie gospodarują rozpoznaniem zmiany pęcherzykowej o nieokreślonym znaczeniu (AUS/FLUS) i możemy polegać na reko-

mendowanej przez NCI dalszej obserwacji chorego. Ryzyko złośliwości jest stosunkowo niewielkie i, co ważne, w obu pracach podobne: 2,4–2,8% w ośrodku gliwickim i 2,9–5,9% w ośrodku łódzkim. Autorzy obydwu prac zdecydowali się oprzeć swoją ocenę nie tylko na operowanych chorych, ale także na chorych obserwowanych klinicznie, chociaż niestety nie precyzują okresu obserwacji.

Od kilku lat w środowisku tyreologicznym żywo dyskutuje się znaczenie badania molekularnego w biopsji cienkoigłowej, szczególne znaczenie badania obecności mutacji BRAF. Jak pamiętamy, mutacja genu *BRAF* zaliczana jest do mutacji inicjujących raka brodawkowego tarczycy i nie jest spotykana w guzkach łagodnych. Nasuwa się więc łatwy wniosek, że wykrycie mutacji BRAF w materiale uzyskanym z biopsji cienkoigłowej tarczycy będzie równoznaczne z rozpoznaniem raka brodawkowego. Wniosek ten postanowili zweryfikować praktycznie badacze z dwóch ośrodków — badacze litewscy z Wilna i, w niezależnej pracy, badacze polscy z Kielc. Wnioski z obydwu badań są bardzo ciekawe i uzupełniają się wzajemnie. Beiša i wsp. badali obecność mutacji *BRAF* we wszystkich biopsjowanych guzkach tarczycy. Z kolei Autorzy z Kielc (Kowalska i wsp.) postawili sobie ambitne zadanie sprawdzenia, czy badanie molekularne w kierunku BRAF uzupełnia badanie cytologiczne i zwiększa jego czułość i swoistość. Postanowili analizę ograniczyć tylko do tych pacjentów, u których stwierdzono niejednoznaczny wynik biopsji cienkoigłowej, to znaczy w klasie Bethesda III–IV. Autorzy dyskutują, czy badanie molekularne jest pomocne w planowaniu leczenia — odsyłam Państwa do ciekawej dyskusji, która wyraźnie wskazuje, że wniosek nie jest prosty.

Kolejny artykuł (Gabalec i wsp.) pochodzi z Czech i stanowi ciekawe uzupełnienie dyskusji toczonej na naszej Konferencji. Autorzy retrospektywnie zastanawiają się nad ryzykiem raka w autoimmunologicznym zapaleniu tarczycy Hashimoto (HT) i odnoszą to ryzyko do stężenia TSH i obecności przeciwciał przeciw-tarczycowych stwierdzanych w czasie wykonywania biopsji cienkoigłowej guzka tarczycy. Autorzy we

wnioskach nie potwierdzają związku między HT i rakiem tarczycy. Nie obserwują też związku rozpoznania raka z obecnością przeciwciał przeciw-tarczycowych. Ten ważny wniosek dokłada się do innych prac kwestionujących związek między autoimmunologiczną chorobą tarczycy a rakiem tarczycy, szeroko zakorzeniony historycznie w endokrynologii.

Wreszcie, ostatnia praca oryginalna pozornie nie ma związku z rakiem tarczycy, gdyż odnosi się do ryzyka guza chromochłonnego wśród nosicieli mutacji RET.

Na tym zakończę przegląd prac oryginalnych, zachęcając Państwa do szczegółowego zapoznania się z nimi. Wspomnę jeszcze o ciekawym przypadku klinicznym, opisanym wspólnie przez Autorów warszawskich i poznańskich (Kunikowska i wsp.). Praca ta dotyczy możliwości obrazowania raka rdzeniastego tarczycy za pomocą peptydów znakowanych galem pozytonowym.

Przeglądając w ten sposób zeszyt „Endokrynologii Polskiej”, dotarliśmy do działu *Szkolenie podyplomowe* i do zaktualizowanych Polskich Rekomendacji. Zapraszam Państwa serdecznie do zapoznania się z nimi. Jestem świadoma ryzyka, jakie niesło przygotowanie rekomendacji w tak szybkim tempie — ukazują się one drukiem już po 2 miesiącach od Konferencji. W tym miejscu chciałabym serdecznie podziękować wszystkim Członkom Komitetu Naukowego Konferencji, którzy zechcieli po Konferencji pracować intensywnie nad przygotowaniem rekomendacji do druku. Składam też serdeczne podziękowania Pani Profesor Beacie Kos-Kudła, Panu Docentowi Dariuszowi Kajdaniukowi, Pani Redaktor Oldze Hollek-Roszak i całemu Zespołowi Redakcyjnemu za umożliwienie nam szybkiego druku. Dzięki nim polskie środowisko tyreologiczne może odnieść się do świeżo wydanych rekomendacji ATA. Zapraszam też wszystkich Państwa do dyskusji nad rekomendacjami. Przyjmujemy pokornie wszystkie uwagi krytyczne. Bardzo proszę o kierowanie ich na mój adres e-mail: barbara.jarzab@io.gliwice.pl tak, abyśmy się mogli do nich odnieść w czasie przygotowania aktualizacji Rekomendacji na 2016 rok.

Życzę Państwu ciekawej lektury
Barbara Jarzab



Dear Colleagues, Dear Readers,

I feel honored to be invited by Prof. Beata Kos-Kudła, The Editor in Chief of the “Endokrynologia Polska” to write this letter. Most of all I would like to thank Prof. Kos-Kudła for allowing us to publish the papers concerning thyroid cancer.

As probably many of you know the V Conference “Thyroid Cancer and other Endocrine Malignancies” was organized in Wisła, in November 2015. Three-day sessions were devoted to thyroid cancer. All thyroidologists were self-motivated to analyze their experiences. The undoubted achievement was a fruitful discussion and subsequent actualization of the Polish guidelines concerning the diagnostics and treatment of thyroid carcinoma. These updated Recommendations are published in the *Postgraduate education* section. Before I go to their more detailed presentation I would like to draw your attention to other papers, especially to an extremely important review entitled “Well-differentiated thyroid cancer — are you overtreating your patients?”, written by well-acknowledged surgeon, Dr. Ian Nixon from NHS Lothian University, Edinburgh UK. Dr. Nixon presented an excellent lecture during the conference and agreed to write a paper to our journal. I recommend it because this experienced surgeon precisely defines the assumptions leading to prepare the updated guidelines of American Thyroid Association, written in 2015 and already published in January 2016, as well as the Polish recommendations. Dr. Nixon's paper unequivocally demonstrates that all of us should assume that our current opinion referred to thyroid cancer has been significantly revised on the basis of careful and believable studies evaluating the course of the disease and its treatment.

The current issue of the Polish Journal of Endocrinology also involves very interesting original reports, presented during the conference of independently sent to Editorial Office.

The first one comes from Gliwice Institute of Oncology (Krajewska et al.) and presents Polish experiences related to a widely discussed ongoing risk stratification.

The next 3 papers touch another important problem, as they focus on diagnostic aspects of thyroid carcinoma. The classification of cytological findings, named Bethesda classification, implemented by NCI in 2008, is currently widely approved in Poland. These 3 reports demonstrate the data related to its use, important for practitioners. In my opinion they result from an excellent cooperation between endocrinologists and pathologists, especially under the Polish Group for Endocrine Tumors. Słowińska-Klencka et al. evaluate indeterminate cytological findings classified as Bethesda III–V, whereas 2 papers from Gliwice (Stanek-Widera et al.) analyze the risk of cancer in a case of follicular lesion of undetermined significance (FLUS, Bethesda III) and suspicion for follicular neoplasm, separately.

Interestingly, in Lodz Center equivocal findings including not only follicular lesion of undetermined significance but also lesions suspicious for follicular neoplasm and for malignancy were selected. In total 648 such diagnoses, with a significant predominance of FLUS were collected during 5 years. I would like to emphasize some differences between these two centers related to their role: Lodz University is a typical endocrinological center — the authors mention that patients are referred by outpatient endocrinological clinics. On the other hand, Gliwice is an oncological hospital and therefore cytological findings among referred subjects are expected to show a higher risk of malignancy. Nevertheless, the frequency of FLUS (Bethesda III) are similar at both centers: it was 3.7–5.1% in Lodz and 2.3% in Gliwice. It clearly speaks for that Polish pathologists are careful using the diagnosis of follicular lesion of undetermined significance (AUS/FLUS) and we may lean on further follow-up, recommended by NCI. The risk of malignancy is relatively low and, what's more important, comparable in both analyses: 2.4–2.8% and 2.9–5.9% in Gliwice and Lodz, respectively. Author of both reports do not base their assessment only on operated patients but also on patients subjected for follow-up, however, they do not precise its duration.

The significance of molecular diagnostics in a fine needle aspiration biopsy (FNAB), especially the evaluation of *BRAF* mutation, has been recently widely discussed by thyrologists. As we may remember, *BRAF* mutation is a mutation that initiates papillary thyroid cancer and is not observed in benign nodules. We may easily conclude that the detection of *BRAF* mutation in FNAB aspirate is unequivocal with thyroid cancer diagnosis. Lithuanian investigators from Vilnius and independently Polish investigators from Kielce decided to practically verify this hypothesis. The conclusions coming from both studies are interesting and complementary. Beiša et al. assessed the presence *BRAF* mutation in all thyroid nodules subjected for FNAB. On the other hand, the authors from Kielce (Kowalska et al.) aimed an ambitious challenge to check whether molecular evaluation towards *BRAF* mutation complements cytological examination and increases its specificity and sensitivity. They decided to confine this analysis to these patients only in whom FNAB finding was equivocal (Bethesda III and IV). The authors consider, whether molecular evaluation may be helpful in treatment planning, please read an interesting discussion that clearly demonstrates that it is not easy to draw a conclusion.

The other article (Gabalec et al.) comes from Czech and constitutes a valuable complementation to the discussion carried out during our conference. The authors retrospectively considered the risk of malignancy in autoimmune Hashimoto thyroiditis (HT) and referred it to TSH level and the presence antithyroid antibodies detected at thyroid FNAB. The authors did not confirm a relationship between HT and thyroid cancer. They did not observe any relation between cancer risk and antithyroid antibodies either. This important conclusion constitutes an addition to the data

questioning the coincidence between autoimmune thyroid disorder and thyroid cancer, widely present in endocrinologists' knowingness.

I think we may close the presentation of original papers — I would like to encourage our Readers to a careful reading of those articles. Please let me mention also an interesting clinical case described by Authors from Warsaw and Poznan (Kunikowska et al.). This paper refers to the imaging possibilities in medullary thyroid cancer with peptides traced with positron gallium.

Reading through this issue of Journal of Polish Endocrinology we encounter "Postgraduate Education" section, where we find Revised Guidelines of Polish National Societies Prepared on the initiative of the Polish Group for Endocrine Tumors. I am well aware of the risk related to the time pressure we felt during preparation of this wide manuscript — it is being published already 2 months after the Conference. Here, I would like to express my sincere gratitude to the Members of the Program Organizing Committee, who put their hearts in intensive preparation of the guidelines immediately after the Conference. Moreover, I would like to thank Professor Beata Kos-Kudła, Associate Professor Dariusz Kajdaniuk, Editor Olga Hollek-Roszak and whole Editorial Team without whom the completion of this challenging task would be impossible. Thanks to them Polish thyroidologists have now the opportunity to refer to the recently published ATA guidelines. I would like to invite all of you to discuss this document with us. We are open to criticism, which, we hope, will stimulate an interesting discussion being a possible introductory elaboration to the revision of our Guidelines in year 2016. Please send your e-mails to the following address: barbara.jarzab@io.gliwice.pl.

I wish you interesting reading
Barbara Jarzab