



Universidad de Valladolid

PROGRAMA DE DOCTORADO EN CIENCIAS DE LA SALUD

TESIS DOCTORAL:

**EVALUACIÓN CLÍNICA DEL USO DE LA
INTELIGENCIA ARTIFICIAL, TIROGLOBULINA
ULTRASENSIBLE Y TERAPIA SUPRESIVA DE
TSH EN EL CARCINOMA DIFERENCIADO DE
TIROIDES**

Presentada por D. Pablo Fernández Velasco para optar
al grado de
Doctor por la Universidad de Valladolid

Dirigida por:
Dr Gonzalo Díaz Soto
Dr Daniel Antonio de Luis Román

AGRADECIMIENTOS

Este apartado es especialmente significativo para mí, ya que, después de alcanzar un logro tan importante, considero esencial mirar atrás y reconocer a quienes lo han hecho posible.

Quiero agradecer, en primer lugar, a los trabajadores del Servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital Clínico Universitario de Valladolid, cuyo compromiso y esfuerzo han sido fundamentales para la realización de este proyecto. Agradezco de manera especial a Daniel de Luis, mi director de tesis, por su dedicación, la cual ha enriquecido enormemente mi trabajo. Me considero muy afortunado de haber podido aprender de todos ustedes y de haber contado con su guía en este proceso.

También quiero expresar mi gratitud a Samuel Alonso. Fuiste un ejemplo constante de los valores que sigo manteniendo hoy en día. La pasión, la tradición y la excelencia no solo me inspiraron en el deporte, sino que también han sido una guía en mi vida diaria. Siempre estaré agradecido por todo lo que me diste, tanto dentro como fuera de la piscina.

A mis queridos amigos Jacobo Herrero, Miguel Bardají, Alberto Abril, Manuel López y Juan Carlos Cabada: juntos hemos compartido innumerables momentos que nos han hecho crecer y madurar. Han sido una fuente constante de alegría en cada etapa de mi vida. Sepan que no hay nada que no haría por ustedes.

A Gonzalo Díaz, por tu generosidad y disposición para ayudarme en cada paso del camino. Más allá de lo académico, la amistad que hemos construido es una de las certezas más valiosas en mi vida. Eres la persona más brillante que he conocido. Siempre juntos, hasta el final.

A Inés, por tu amor, comprensión y paciencia. Tu compañía ha sido una fuente de fortaleza y serenidad, recordándome siempre que, contigo a mi lado, cualquier desafío es más llevadero.

A mis hermanas, por su cariño y paciencia infinitos. Tenernos nos ha hecho más fuertes.

A mi padre, por enseñarme el valor del sacrificio y la lealtad, y por cuidar de mí en cada paso hacia adelante.

Finalmente, a mi madre, por ser mi mejor maestra. Me has enseñado el verdadero significado de querer sin esperar nada a cambio. Todo lo que soy o espero ser, te lo debo a ti.

INDICE

1.	ABREVIATURAS.....	11
2.	RESUMEN.....	15
3.	INTRODUCCIÓN	23
4.	JUSTIFICACIÓN.....	43
5.	HIPÓTESIS.....	49
6.	OBJETIVOS	53
7.	RESULTADOS.....	57
7.1	ARTÍCULO 1: CLINICAL EVALUATION OF AN ARTIFICIAL INTELLIGENCE-BASED DECISION SUPPORT SYSTEM FOR THE DIAGNOSIS AND AMERICAN COLLEGE OF RADIOLOGY THYROID IMAGING REPORTING AND DATA SYSTEM CLASSIFICATION OF THYROID NODULES	
7.2	ARTÍCULO 2: PREDICTIVE VALUE AND DYNAMIC RISK STRATIFICATION OF HIGH SENSITIVE BASAL OR STIMULATED THYROGLOBULIN ASSAY IN A LONG-TERM THYROID CARCINOMA COHORT	
7.3	ARTÍCULO 3: EVOLUTION OF SUPPRESSING TSH THERAPY AT DIAGNOSIS AND IN THE LONG-TERM FOLLOW-UP IN A COHORT OF DIFFERENTIATED THYROID CANCER	
8.	CONCLUSIONES	69
9.	RENDIMIENTO CIENTÍFICO.....	75
10.	BIBLIOGRAFÍA.....	81

1. ABREVIATURAS

- **ACR-TIRADS:** American College of Radiology Thyroid Imaging Reporting and Data System
- **ATA:** American Thyroid Association
- **AUC:** Área bajo la curva
- **CDT:** Cáncer diferenciado de tiroides
- **CFT:** Cáncer folicular de tiroides
- **CPT:** Cáncer papilar de tiroides
- **DL:** Deep learning
- **DSS:** Sistema de apoyo a la decisión
- **EDR:** Estadificación dinámica del riesgo
- **E: Especificidad**
- **IA:** Inteligencia artificial
- **hsTg:** Tiroglobulina de alta sensibilidad
- **ML:** Machine learning
- **NED:** Enfermedad no estructural
- **PAAF:** Punción aspiración con aguja fina
- **PFS:** Supervivencia libre de progresión
- **RBI:** Respuesta bioquímica incompleta
- **RE:** Respuesta excelente
- **REI:** Respuesta estructural incompleta
- **rhTSH:** Tirotropina humana recombinante
- **RI:** Respuesta indeterminada
- **S:** Sensibilidad
- **SG:** Supervivencia global
- **Tg:** Tiroglobulina
- **Anti-Tg:** Anticuerpos antitiroglobulina
- **THW:** Suspensión de la terapia de reemplazo con levotiroxina
- **UART:** Unidad de alta resolución de tiroides
- **VPN:** Valor predictivo negativo
- **VPP:** Valor predictivo positivo

RESUMEN

2. RESUMEN

Tesis presentada por modalidad por compendio de publicaciones

INTRODUCCIÓN

El cáncer diferenciado de tiroides (CDT) es el cáncer más frecuente del sistema endocrino y ha experimentado un aumento en su incidencia en las últimas décadas debido a la generalización del uso de pruebas de imagen, principalmente la ecografía. A pesar de ello, la tasa de mortalidad específica ha permanecido inalterada.

El manejo tradicional del CDT incluye tiroidectomía total, ablación con yodo radiactivo ($I[131]$) y terapia de supresión de la TSH mediante dosis supraterapéuticas de levotiroxina. El objetivo de la terapia de supresión era reducir la estimulación de las células tiroideas remanentes, minimizando así el riesgo de recurrencia o progresión de la enfermedad. Sin embargo, en los últimos años, las guías clínicas han comenzado a recomendar esquemas terapéuticos menos agresivos, basados en escalas de estratificación dinámica del riesgo, lo que ha permitido ajustar el tratamiento y el seguimiento según las características biológicas y evolutivas de la enfermedad.

La tiroglobulina (Tg) es el biomarcador más importante en el seguimiento del CDT, ya que permite detectar recurrencias o persistencias de la enfermedad. Tradicionalmente, la determinación de los niveles de Tg se realizaba tras la estimulación con rhTSH o tras HW debido a la limitada sensibilidad de los ensayos de Tg de primera generación. Sin embargo, el desarrollo de ensayos de Tg ultrasensible (hsTg), con una mejor sensibilidad funcional, puede evitar la realización de pruebas de estimulación y permitir la detección más temprana de recurrencias.

Por otro lado, las imágenes diagnósticas, particularmente la ecografía, son esenciales para evaluar los nódulos tiroideos. Sin embargo, la interpretación de las características ecográficas está sujeta a una alta variabilidad entre observadores. La implementación de sistemas de inteligencia artificial ha mostrado una mejora en la precisión diagnóstica, reduciendo la necesidad de biopsias innecesarias y aumentando la concordancia entre observadores.

OBJETIVO

El objetivo principal de este trabajo es evaluar y validar nuevas herramientas y enfoques para optimizar el manejo clínico del CDT, centrándose en tres áreas clave: el uso de la inteligencia artificial en el diagnóstico y clasificación de la patología nodular tiroidea, la evaluación de la capacidad predictiva de la tiroglobulina ultrasensible para identificar recurrencias a largo plazo de la enfermedad, y la adecuación de la terapia de supresión de la TSH, tanto en el momento del diagnóstico como a lo largo del seguimiento, mediante la estratificación dinámica del riesgo (EDR). La combinación de estos enfoques busca proporcionar un manejo más eficiente y personalizado para cada paciente con CDT.

METODOLOGÍA

Todos los estudios incluidos en este trabajo se basan en diseños observacionales prospectivos y retrospectivos centrados en cohortes de pacientes con CDT seguidos en la unidad de alta resolución de tiroides del Hospital Clínico Universitario de Valladolid.

- **Artículo 1:** Estudio de cohortes retrospectivo en el que se evaluó la TSHst en una cohorte de pacientes con CDT. Se compararon los niveles de TSH al diagnóstico y a lo largo del seguimiento en función del riesgo inicial de recurrencia y la EDR. Se recogieron datos de pacientes con seguimiento a largo plazo, evaluando factores asociados a la persistencia de la terapia de supresión, como la edad, multifocalidad, invasión vascular y evolución del riesgo de recurrencia. Se realizaron análisis de regresión logística para identificar los factores predictivos de la continuación de la TSHst a lo largo del tiempo.

- **Artículo 2:** Estudio de cohortes prospectivo en el que se comparó la capacidad predictiva de la hsTg frente al test de estimulación con rhTSH en una cohorte de pacientes con CDT que habían completado el tratamiento inicial (tiroidectomía total y ablación con yodo radiactivo). Los niveles de hsTg y rhTSH-Tg se midieron a los 12 meses tras el tratamiento y se evaluaron como predictores de respuesta a largo plazo, utilizando la EDR en el seguimiento. Se realizaron análisis de correlación y curvas Receiver Operating

Characteristic (ROC) para comparar la sensibilidad y especificidad de ambos métodos en la predicción de recurrencias

- **Artículo 3:** Estudio de cohortes retrospectivo evaluó el impacto de un sistema de ayuda a la decisión basado en IA, Koios DS, en la clasificación de nódulos tiroideos según el sistema ACR TI-RADS. Se analizaron imágenes ecográficas de pacientes con nódulos tiroideos y se comparó la clasificación de riesgo antes y después del uso de IA. Se incluyeron nódulos con resultados citológicos o histológicos confirmados y se evaluó la precisión diagnóstica de los observadores con y sin el soporte de la IA. Además, se realizó un análisis de curvas ROC para determinar la mejora en la sensibilidad, especificidad y precisión diagnóstica con la ayuda del sistema de IA.

RESULTADOS

Artículo 1: Se incluyeron 216 pacientes, se observó que el 69.2% presentaban un bajo riesgo de recurrencia, mientras que el 13.6% tenían un riesgo de recurrencia elevado. A lo largo del seguimiento, el uso de la terapia de supresión disminuyó significativamente en pacientes con respuesta excelente (RE), pasando del 30.7% al 16.3%. Los factores que se asociaron con el mantenimiento de la TSHst fueron la edad más joven, mayor riesgo de recurrencia al diagnóstico, presencia de multifocalidad e invasión vascular. En el análisis de regresión logística, la edad, el riesgo de recurrencia inicial y la respuesta dinámica durante el seguimiento (EDR) fueron las variables que mantuvieron una asociación significativa con la continuación de la terapia. A pesar de las recomendaciones actuales, una proporción significativa de pacientes con bajo riesgo continuaba con la TSHst a lo largo del tiempo.

Artículo 2: Se incluyeron a 114 pacientes. Se evaluó el valor predictivo de la rhTSH-Tg en comparación con hs-Tg en 114 pacientes con CDT a largo plazo. La cohorte incluyó un 77,2 % de mujeres, con una edad media de 46,4 años y un seguimiento medio de 6,7 años. Se midieron los niveles de hsTg y rhTSH-Tg a los 12 meses del tratamiento inicial (tiroidectomía total y ablación con yodo radiactivo), observándose una fuerte correlación positiva entre ambos ($r = 0,864$, $p < 0,001$). El análisis ROC mostró que la hsTg tenía

mayor capacidad predictiva de una RE a largo plazo, con un área bajo la curva (AUC) de 0,969 frente a 0,944 para la rhTSH-Tg. El punto de corte para hs-Tg fue de 0,110 ng/mL, mostrando una sensibilidad y un valor predictivo negativo del 100 %. En comparación, la rhTSH-Tg mostró una sensibilidad del 96,8 % y un valor predictivo negativo del 98,6%.

Artículo 3: Se incluyeron 172 pacientes con edad media de 52,3 años, siendo el 83,1 % mujeres. El tamaño medio de los nódulos fue de 2,9 cm, y el 11 % resultaron ser CDT. Los resultados mostraron que el uso del sistema de IA mejoró significativamente la precisión diagnóstica. El AUC aumentó de 0,776 a 0,817 tras utilizar la IA, con un aumento en la sensibilidad (de 82,3 % a 86,5 %) y la especificidad (de 38,3 % a 54,8 %). Además, el valor predictivo negativo aumentó del 94,5 % al 96,4 %, y el valor predictivo positivo del 14 % al 16,1 %. La IA también redujo la variabilidad entre observadores, aumentando la concordancia en las evaluaciones. Además, más del 80 % de los nódulos clasificados como ACR TI-RADS 3 fueron reclasificados a categorías de menor riesgo, evitando la necesidad de realizar PAAF en el 100 % de estos casos.

CONCLUSIONES

Las principales conclusiones derivadas de los diferentes trabajos de investigación realizados han sido las siguientes:

1. El uso de un sistema de apoyo a la decisión basado en IA se asoció con una mejora en la eficacia diagnóstica de la imagen por ultrasonidos, tanto por el área bajo la curva ROC así como un aumento en la sensibilidad, especificidad, valores predictivos negativos y positivos, y la precisión diagnóstica.
2. El uso de un sistema de apoyo a la decisión mostró una reducción en la variabilidad interobservador y un aumento en el grado de concordancia con el uso de IA.
3. La IA reclasificó más de la mitad de los nódulos de riesgo intermedio con la clasificación ACR TI-RADS en categorías de menor riesgo.
4. Tanto la determinación basal de tiroglobulina-ultrasensible como estimulada mediante TSH recombinante humana al año de completar el tratamiento inicial

- fueron buenos predictores de la respuesta a largo plazo en Carcinoma Diferenciado de Tiroides.
5. En pacientes con determinación de Tg ultrasensible basal la determinación de tiroglobulina estimulada no proporcionó información pronóstica relevante.
 6. La Estadificación Dinámica del Riesgo como Respuesta Excelente tras completar el tratamiento inicial se asoció con un Valor Predictivo Negativo muy elevado (93.3%) en la última visita de control tras un seguimiento medio de 6,7 años
 7. A pesar de las recomendaciones actuales, un 30,7% de los pacientes con bajo riesgo de recurrencia y Respuesta Excelente inicial se encuentran en tratamiento supresivo de la TSH, incluso en centros de alta experiencia.
 8. El porcentaje de pacientes en terapia supresiva de la TSH se redujo al 16,3% en aquellos pacientes con Respuesta excelente tras un seguimiento medio de 6,9 años.
 9. Los factores asociados a mantener la terapia supresiva con TSH fueron una menor edad, un mayor riesgo de recurrencia inicial y la Estadificación Dinámica del Riesgo durante el seguimiento

Introducción

3. INTRODUCCIÓN

El cáncer de tiroides es la neoplasia maligna endocrina más frecuente, representando aproximadamente el 1-2% de todos los cánceres diagnosticados. Dentro de esta categoría, el carcinoma diferenciado de tiroides (CDT), que incluye el carcinoma papilar de tiroides (CPT) y el carcinoma folicular de tiroides (CFT), constituye alrededor del 90% de todas las neoplasias de tiroides y, generalmente, presentan un pronóstico favorable.

El gran aumento en el diagnóstico de la patología nodular de tiroides, en parte, debido al uso generalizado de la ecografía de alta resolución plantea un desafío en el manejo del CDT. Se calcula que aproximadamente el 60% de los individuos seleccionados al azar presentan nódulos tiroideos detectables en la ecografía, especialmente en mujeres y ancianos. Sin embargo, sólo el 5% de estos nódulos son finalmente malignos. En relación al sobre diagnóstico de la patología nodular tiroidea, en las últimas décadas se ha producido un aumento de la incidencia del CDT especialmente de formas incidentales y poco agresivas (1). En Estados Unidos, la tasa de incidencia ha experimentado un aumento anual del 3-4% durante los últimos treinta años (2). De forma análoga, en Corea del Sur, la incidencia ha aumentado drásticamente, lo que se ha atribuido a programas de cribado agresivos (3). De la misma manera, estudios recientes de nuestro grupo han demostrado un aumento similar en el diagnóstico de CDT en nuestro entorno (4). Sin embargo, este aumento en la incidencia no se ha visto acompañado de un aumento en la mortalidad específica por cáncer de tiroides (3).

La ecografía es la principal prueba de imagen para evaluar la patología nodular tiroidea. De hecho, representa la herramienta de evaluación inicial junto al examen físico, historia clínica y la determinación de la función tiroidea. La imagen por ultrasonidos permite confirmar la presencia, número y dimensiones de los nódulos, y distinguir entre aquellos que deben ser analizados mediante punción por aspiración con aguja fina (PAAF) y los que pueden ser seguidos mediante ecografías periódicas o incluso no requieren seguimiento, mediante la evaluación de ciertos patrones ecográficos. De hecho, aquellos nódulos que presentan determinadas características ecográficas (hipoecogenicidad, crecimiento en profundidad, infiltración o márgenes irregulares, microcalcificaciones y/o extensión extratiroidea) son etiquetados como sospechosos (5). Lamentablemente, aunque estas características son sugestivas de malignidad ninguno por

sí solo, ni sus combinaciones, son patognomónicos. Además, la imagen por ultrasonidos presenta una importante variabilidad interobservador/subjetividad en su reconocimiento que limita su utilidad, en una técnica altamente operador dependiente (6). Por ejemplo, las características ecográficas más sugestivas de malignidad como la hipoecogenicidad o la presencia de microcalcificaciones pueden estar presente en nódulos benignos como los nódulos coloides, y en ocasiones pueden ser difíciles de distinguir de las macrocalcificaciones benignas en nódulos degenerativos o de visualizar en nódulos de gran tamaño. Así mismo, la presencia de infiltración o irregularidad en los márgenes nodulares pueden ser indicativos de invasión local y malignidad, pero su evaluación puede estar limitada por la experiencia del operador y la calidad de la imagen. De hecho, los márgenes pueden parecer irregulares debido a artefactos de la imagen o debido a cambios inflamatorios crónicos del parénquima tiroideo que rodea el nódulo (7). Por último, el crecimiento en profundidad en los nódulos tiroideos es un parámetro clásico altamente sugestivo de malignidad, sin embargo, su interpretación como parámetro aislado pierde valor predictivo y debería ser considerado en conjunto con otras características ecográficas (8).

Esta incertidumbre inherente a la caracterización ecográfica de los nódulos tiroideos tiene implicaciones directas en la práctica clínica. De hecho, el análisis citológico de los nódulos tiroideos basándose en características ecográficas con un alto componente de subjetividad puede llevar a un aumento en el número de procedimientos innecesarios – con el consiguiente riesgo de complicaciones, coste y estrés percibido por parte del paciente- y, en algunos casos, a la realización de procedimientos quirúrgicos que podrían haberse evitado (9). De la misma manera, el diagnóstico erróneo de verdaderos CDT debido a la falta de características ecográficas clásicas de sospecha puede retrasar el diagnóstico y el tratamiento adecuado, pudiendo teóricamente afectar al pronóstico final.

Con la intención de minimizar esta subjetividad, se han desarrollado escalas de estratificación del riesgo que integran la información ecográfica para estandarizar el manejo clínico. Todas las escalas de estratificación del riesgo han demostrado niveles aceptables de sensibilidad; sin embargo, el sistema desarrollado por la Sociedad Americana de Radiología (ACR-TI-RADS) tiene el mayor grado de especificidad,

reduciendo el número de PAAF innecesarias y manteniendo una sensibilidad aceptable (10).

Si bien las escalas de estratificación del riesgo mejoran el rendimiento diagnóstico de la ecografía tiroidea y estandarizan el manejo clínico, presentan limitaciones importantes. De hecho, aunque disminuyen la variabilidad interobservador, no la eliminan completamente (6), por lo que la inclusión del nódulo tiroideo analizado en una categoría de riesgo específica sigue siendo observador dependiente. Esto implica que sensibilidad y especificidad no sea total, por lo que sigue existiendo un riesgo importante de falsos positivos y negativos (6,8). Además, las escalas no integran técnicas diagnósticas emergentes de biología molecular o de elastografía. En este escenario de incertidumbre, el uso de herramientas basadas en inteligencia artificial (IA) pueden jugar un papel importante en la estratificación del riesgo de malignidad del nódulo tiroideo.

Los algoritmos de IA utilizan grandes volúmenes de datos para detectar patrones difíciles de identificar incluso para aquellos clínicos expertos. Dentro de las herramientas de IA se incluyen diferentes técnicas relacionadas entre sí que requieren diferentes niveles de supervisión humana y variados grados de complejidad en el procesamiento de información. De forma breve, el aprendizaje automático (Machine Learning, ML) es un área de la IA que permite al sistema informático aprender a partir de los datos de entrada. En el contexto del análisis de imagen del nódulo tiroideo, los algoritmos de ML se entrenan utilizando características específicas ya definidas de las imágenes ecográficas, tales como la ecogenicidad, márgenes y la presencia de calcificaciones, para construir modelos predictivos que cuantifican la probabilidad de malignidad basándose en datos ya clasificados previamente, por ejemplo, utilizando los resultados histológicos. Como subárea del ML se encuentra el aprendizaje profundo (Deep Learning, DL), que se basa en la utilización de redes neuronales que intentan reproducir el funcionamiento del cerebro humano, esto posibilita que los sistemas informáticos extraigan información a partir de los datos de entrada para los que no habían sido entrenadas previamente. En el análisis de la imagen ecográfica de nódulo tiroideo el DL es capaz de detectar patrones que pueden ser difíciles de identificar para el clínico para, posteriormente, clasificar el

nódulo en una categoría de riesgo específica, sin que en el proceso tenga que intervenir teóricamente un clínico (11).

Los sistemas de apoyo a la decisión diagnóstica (DSS) en el análisis de la imagen de nódulo tiroideo basados en Deep Learning han demostrado tener buen rendimiento diagnóstico y mejoran la sensibilidad (S), especificidad (E), valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN) en comparación con la interpretación clásica de la imagen por parte de los especialistas en imagen por ultrasonidos, tanto especialistas en radiología como endocrinólogos (12–15). Recientemente, Barinov et al. (16) publicaron el único estudio de validación del DSS KoiosDS (Koios Medical, New York, NY, USA) realizado hasta la fecha, previo a la publicación del estudio de nuestro grupo en pacientes reales atendidos en una unidad de alta resolución de tiroides (UART) y que forma parte de esta Tesis Doctoral (17). El trabajo de Barinov et al. es un primer paso a la hora de probar la utilidad de KoiosDS demostrando que el sistema mejora la variabilidad interindividual existente en la descripción de las características ecográficas y mejora el rendimiento diagnóstico de los especialistas que lo utilizan, especialmente el de los menos experimentados independientemente de su localización geográfica o especialidad de base.

El primer artículo que compone la presente Tesis Doctoral surge de la necesidad de probar la utilidad en un entorno real de KoiosDS. Titulado "Clinical evaluation of an Artificial Intelligence–based decision support system for the diagnosis and ACR TI-RADS classification of thyroid nodules", tiene como objetivo evaluar el impacto clínico de un DSS basado en Deep Learning (DSS-IA) en el análisis de imágenes de ultrasonido y en la clasificación de nódulos tiroideos según el sistema ACR TI-RADS en un entorno de práctica clínica real (17). El estudio incluyó a 172 pacientes con nódulos tiroideos, cuyas imágenes fueron evaluadas utilizando el sistema ACR TI-RADS por seis endocrinólogos antes y después de la implementación del DSS-IA. Las imágenes fueron clasificadas utilizando los descriptores del sistema ACR TI-RADS, y el DSS de IA proporcionó una evaluación adicional del riesgo mediante un "AI Adapter" que permite modificar la puntuación total de ACR TI-RADS. Los resultados, de manera breve, mostraron que la integración del DSS-IA mejoró significativamente la precisión diagnóstica en comparación con la valoración convencional sin apoyo de la IA. En

concreto, se observó un aumento significativo en el área bajo la curva ROC (de 0.776 a 0.817), lo que supone una mayor precisión diagnóstica con el uso del sistema IA. Además, hubo un incremento en la sensibilidad (de 82.3% a 86.5%) y en la especificidad (de 38.3% a 54.8%) con uso del DSS-IA. El sistema de IA también mejoró los valores predictivos, especialmente el valor predictivo negativo (de 94.5% a 96.4%), lo que es crucial para descartar malignidad en nódulo tiroideos. Asimismo, el uso de la IA redujo significativamente la variabilidad entre los diferentes especialistas en endocrinología, lo que supone una mayor concordancia en la evaluación de los nódulos tiroideos. Nuestro estudio demuestra que la implementación de un DSS basado en IA en un entorno de práctica clínica real, no solo mejora la precisión diagnóstica de la patología nodular tiroidea, sino que también estandariza la clasificación según ACR TI-RADS, reduciendo la subjetividad y la variabilidad entre observadores. Además, el DSS permitió reclasificar un número considerable de nódulos de categorías intermedias a categorías de menor riesgo, lo que podría reducir la necesidad de PAAF (Figura 1)



Figura 1. Funcionamiento de KoiosDS (Koios Medical, New York, NY , USA) en un paciente con un nódulo hiperecogénico sólido ACR TI-RADS 3

A pesar de los avances mencionados anteriormente y los cambios en las guías clínicas del manejo de la patología nodular tiroidea más recientes (18,19), los estudios más actuales continúan demostrando un aumento de la incidencia global del CDT. A pesar de este incremento, la gran mayoría de estos tumores presentan un comportamiento poco

agresivo y tasas de mortalidad muy bajas. Por ello, uno de los grandes desafíos en el seguimiento del CDT es evitar procedimientos diagnósticos innecesarios y el sobret ratamiento en pacientes de bajo riesgo. De hecho, las estrategias recomendadas para el manejo del CDT adoptan un enfoque cada vez más conservador: cirugías menos invasivas, limitaciones en las indicaciones de tratamiento ablativo con yodo radiactivo y un uso más selectivo y restringido de procedimientos diagnósticos durante el seguimiento.

Clásicamente, el manejo del CDT se basaba en la administración de dosis ablativas elevadas de I[131] y el tratamiento permanente con levotiroxina a dosis elevadas para suprimir los niveles de TSH circulante, tras la realización invariable de tiroidectomía total como cirugía electiva.

La publicación de Tuttle et al. en 2010 (20) introdujo el concepto de estadificación dinámica del riesgo (EDR), que asumido por las guías clínicas de la Sociedad Americana de Tiroides (ATA) (19), facilitó el manejo personalizado del paciente con CDT. Gracias a la EDR el re-estadiaje del riesgo de recurrencia y mortalidad tras la cirugía, y a lo largo de todo el seguimiento, se ha convertido en un elemento clave para guiar la necesidad de la terapia ablativa con I[131] , así como el grado adecuado de supresión de TSH. Hasta entonces, los modelos de predicción de supervivencia en CDT basados exclusivamente en los datos diagnósticos iniciales, mostraban una capacidad pronóstica limitada a largo plazo (20,21). Es resumen, la EDR permite modificar las estimaciones iniciales del riesgo de recurrencia basadas en características clínicas, anatomopatológicas y de imagen al momento del diagnóstico, en función de la respuesta al tratamiento y durante toda la evolución/seguimiento del paciente.

La ATA sugiere realizar la ecografía cervical y determinación de tiroglobulina (Tg) anticuerpos anti-tiroglobulina (anti-Tg) a los 6-12 meses tras cirugía para evaluar la respuesta del paciente al tratamiento (19). Esta respuesta se clasifica en 4 categorías:

-Respuesta excelente (RE) se define por pruebas de imagen sin hallazgos patológicos junto con Tg basal <0.2 ng/mL o Tg estimulada con TSH recombinante humana (rhTSH)

<1 ng/mL en ausencia de anti-Tg, lo que se asocia con un 1%-4% de recurrencia y menos del 1% de mortalidad específica por la enfermedad

-Respuesta bioquímica incompleta (RBI) se caracteriza por imágenes negativas, pero con Tg basal ≥ 1 ng/mL o rhTSH-Tg ≥ 10 ng/mL, o bien aumento de anticuerpos anti-Tg. Se calcula que al menos un 30% de los pacientes evoluciona espontáneamente hacia una "No Evidencia de Enfermedad" (NED), el 20% alcanza NED con terapia adicional, el 20% desarrolla enfermedad estructural, y menos del 1% experimenta muerte específica por la enfermedad

- Respuesta estructural incompleta (REI) implica evidencia de enfermedad estructural o funcional con cualquier nivel de Tg o anti-Tg. Se asocia con un 50%-85% de persistencia de la enfermedad a pesar de la realización de terapias adicionales, con una tasa de mortalidad específica de hasta el 11% con metástasis locorregionales y del 50% con metástasis estructurales a distancia.

- Respuesta indeterminada (RI) incluye hallazgos no concluyentes en las pruebas de imagen como captación tenue en el lecho tiroideo en la gammagrafía, Tg basal detectable pero <1 ng/mL o rhTSH-Tg <10 ng/mL, o anticuerpos anti-Tg estables o en descenso en ausencia de enfermedad estructural o funcional. Un 15%-20% de estos pacientes desarrollará enfermedad estructural durante el seguimiento, mientras que el resto puede presentar cambios estables o resolverse, con menos del 1% de mortalidad específica por la enfermedad (19).

En definitiva, la EDR en CDT fundamenta sus recomendaciones de tratamiento y seguimiento en la detección de recurrencia estructural de la enfermedad, basándose de manera prácticamente exclusiva en la determinación de Tg circulante y ecografía cervical.

No obstante, en el subgrupo mayoritario de pacientes de bajo riesgo, según la clasificación de la ATA, sin evidencia estructural de enfermedad en la evaluación inicial y con respuesta bioquímica excelente o incluso indeterminada, realizar ecografías cervicales de forma rutinaria conlleva una mayor probabilidad de falsos positivos que de detección de una recurrencia estructural clínicamente significativa. De hecho, algunos autores sugieren que, en pacientes de riesgo bajo o intermedio que han sido sometidos a tiroidectomía total y ablación con radioyodo, no es necesario realizar ecografías cervicales de forma sistemática, a menos que haya signos clínicos o un aumento significativo de Tg o de los títulos de anti-Tg. Esta estrategia podría conllevar a

procedimientos innecesarios, riesgo de complicaciones y estrés percibido por el paciente, sin beneficios claros en términos de resultados clínicos (22–24).

Sin duda el marcador plasmático principal de recidiva en CDT es la Tg en ausencia de autoanticuerpos. Debido a la aproximación más conservadora en el tratamiento del CDT en los últimos años, con un menor número de pacientes sometidos a tiroidectomía total o terapia ablativa con yodo radiactivo, muchos de los pacientes tratados actualmente inician su seguimiento con una mayor cantidad de tejido tiroideo residual, y por tanto niveles basales de Tg más elevados. De hecho, a pesar de esfuerzos en este sentido (25), las recomendaciones de la guía de la ATA no se encuentran adaptadas a esta situación. Además, gran parte de los datos en los que se basan las guías actuales provienen de ensayos de Tg de primera generación, lo que plantea el interrogante de si es necesario un cambio en el enfoque del seguimiento en relación con los niveles de Tg, dada la generalización de ensayos de Tg de alta sensibilidad (hsTg) desde hace aproximadamente una década (Figura 2)

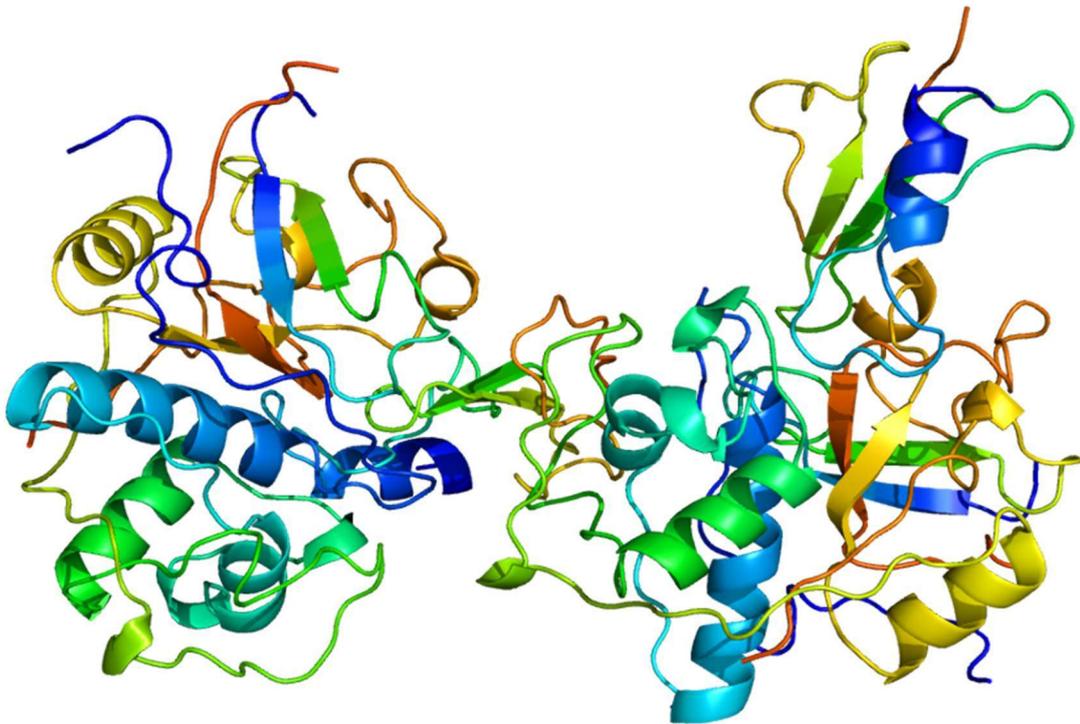


Figura 2. Estructura tridimensional de la Tiroglobulina

La baja sensibilidad funcional analítica de los ensayos de Tg de primera generación limitaba la capacidad del ensayo para detectar mínimas cantidades de tejido tiroideo residual o recidiva en pacientes tiroidectomizados, por lo que era necesario la estimulación de los niveles basales mediante la retirada durante 3-6 semanas del tratamiento sustitutivo con levotiroxina (THW) o mediante la administración de rhTSH. Sin embargo, ambos procedimientos de estimulación son incómodos para el paciente, consumen tiempo y requieren protocolos estrictos con un alto coste de recursos humanos y económicos.

El desarrollo de ensayos de hsTg con una sensibilidad funcional diez veces mayor que los ensayos convencionales de Tg (0.1 frente a 1.0 ng/mL, respectivamente) ha cambiado el escenario (26). El uso de hsTg en CDT puede estar asociado con algunas ventajas, como evitar el uso de pruebas de estimulación de Tg (26,27) o la detección temprana de recurrencias (28). Sin embargo, esta mayor sensibilidad puede presentar algunas desventajas, como la detección de bajos niveles de Tg en suero sin una clara implicación clínica, que pueden normalizarse espontáneamente con el tiempo. Además, la EDR puede clasificar teniendo en cuenta: los niveles de Tg basal o bien tras el estímulo con rhTSH; por lo que esperable la presencia de discordancias según el valor analizado en la clasificación para un mismo paciente en un mismo momento de su seguimiento. Las implicaciones clínicas de estas divergencias son actualmente desconocidas (19).

La generalización progresiva en los laboratorios clínicos del uso de hsTg ha permitido un incremento del número de publicaciones que evalúan su utilidad clínica. Estos trabajos se han centrado principalmente en analizar si una determinación aislada de hsTg no estimulada puede predecir de manera fiable el resultado de rhTSH-Tg tras tiroidectomía y ablación con radioyodo. Entre ellos, un metanálisis (26) que evaluó a 3187 pacientes con CDT mostró que la hsTg basal tiene un alto VPN lo que indica que niveles indetectables (<0,1 ng/dL) son adecuado para descartar enfermedad residual o recurrencia en pacientes sin anticuerpos antitiroglobulina. Sin embargo, la hsTg no estimulada presenta un VPP limitado, lo que significa que niveles detectables de hsTg no siempre corresponden a una recurrencia de la enfermedad, lo que podría conducir a falsos positivos y decisiones clínicas innecesarias. Los autores concluyen que la medición de Tg

tras estímulo sigue siendo necesaria cuando la hsTg basal es detectable y podría omitirse en pacientes con hsTg basal indetectable y sin TgAb. No obstante, es necesario tener presente que una hsTg basal mínimamente detectable mantenida en el tiempo (valores entre 0.1 y 1 ng/dL) no se asocia con un riesgo significativo de recurrencia de la enfermedad (29,30). En este sentido, la evidencia apoya la superioridad de la monitorización de la tendencia ascendente, estable o descendente de los niveles no estimulados de hsTg a la hora de predecir la recurrencia estructural frente a la rhTSH-Tg, probablemente por el carácter estático en términos temporales de la prueba de estímulo (31).

Es en este contexto donde se enmarca el segundo artículo que compone la presente Tesis Doctoral, “Predictive value and dynamic risk stratification of high sensitive basal or stimulated thyroglobulin assay in a long-term thyroid carcinoma cohort” el objetivo fue evaluar la capacidad predictiva de la hsTg frente a la de la tiroglobulina estimulada mediante rhTSH realizada 12 meses tras completar el tratamiento con tiroidectomía total y ablación con radioyodo en pacientes con CDT. Se asumió como EDR definitiva la obtenida en la última visita de seguimiento, tras un periodo medio de seguimiento de 6,7 años (32). Al analizar los niveles a los 12 meses de hsTg y rhTSH-Tg se obtuvo una correlación fuerte positiva ($r = 0.864$). Sin embargo, la hsTg a los 12 meses tras completar el tratamiento demostró un mejor rendimiento diagnóstico para predecir la respuesta excelente (RE) a largo plazo, con un área bajo la curva (AUC) de 0.969, frente a la AUC de 0.944 de rhTSHTg. Los puntos de corte que mostraron mayor sensibilidad y especificidad para hsTg y rhTSH-Tg fueron de 0.110 ng/dL y 0,815ng/dl, respectivamente. Para estos puntos de corte, la hsTg mostró una mayor precisión diagnóstica que la rhTSH-Tg (S=100% frente a 96,8%, E=84,3% frente a 84,3%, VPN=100% frente a 98,6%, VPP = 70,5% frente a 69,7%; $p < 0,05$). Nuestros hallazgos sugieren que en pacientes con una hsTg indetectable 12 meses después del tratamiento inicial, la prueba de estimulación con rhTSH no proporciona información pronóstica adicional. Desde un punto de vista práctico, esta situación es particularmente relevante en aquellos pacientes que han alcanzado una remisión completa (RE) tras completar el tratamiento basal, ya que una sola determinación de hsTg al inicio es suficiente para predecir un pronóstico favorable a largo plazo. De hecho, la hsTg inicial mostró una

mayor precisión para predecir la respuesta clínica final, no solo en la categoría de RE, sino también en RBI o RI, en comparación con rhTSH-Tg.

En conclusión, nuestro trabajo sugiere que la prueba de estimulación con rhTSH es innecesaria en la mayoría de los seguimientos de pacientes con CDT, especialmente en aquellos que presentan niveles indetectables de hsTg después del tratamiento inicial, facilitando el manejo y reduciendo costes y estrés asociado.

Dentro del tratamiento tradicional del CDT la terapia supresiva de la TSH con levotiroxina se ha utilizado como una estrategia clave para reducir el riesgo de recurrencia en pacientes con CDT, basada en la premisa de que niveles elevados de TSH pueden estimular el crecimiento de células tiroideas residuales y potencialmente malignas (33). Sin embargo, la supresión de la TSH conlleva riesgos significativos, especialmente cuando se suprimen de forma agresiva los niveles de TSH. Este riesgo incluye complicaciones cardiovasculares, como el aumento de la masa ventricular izquierda y un mayor riesgo de arritmias cardíacas entre ellas de fibrilación auricular, particularmente en pacientes ancianos, lo que teóricamente puede elevar la mortalidad de origen cardiovascular. Además, la supresión prolongada de la TSH puede acelerar la pérdida de densidad mineral ósea, incrementando el riesgo de osteoporosis y fracturas, especialmente en mujeres postmenopáusicas. También se ha observado un impacto negativo en la calidad de vida, con síntomas de hipertiroidismo subclínico, como ansiedad y fatiga. Por tanto, aunque esta terapia puede ser beneficiosa para ciertos pacientes con alto riesgo de recurrencia de CDT, es esencial equilibrar sus beneficios con los riesgos, ajustando cuidadosamente la dosis y monitorizando de forma rigurosa a los pacientes con CDT (34).

Un metaanálisis publicado en 2002 (35) en el que se incluyeron 10 estudios realizados desde la década de los años 70 hasta los 90 concluyó que la terapia supresiva de la TSH era eficaz para disminuir la morbilidad y mortalidad por cáncer de tiroides (con un riesgo relativo de 0,71; $p < 0,05$). Sin embargo, los estudios incluidos presentaban importantes limitaciones. En primer lugar, no diferenciaban la terapia de reemplazo de la terapia de supresión. En segundo lugar, no utilizaban ensayos de tiroglobulina ultrasensible o ecografía tiroidea de alta resolución que permitieran detectar de forma eficaz recurrencias

de pequeño tamaño. En el mismo sentido y más recientemente, el trabajo de Dissel en 2012 (36) concluye que la terapia supresiva tiene beneficios en términos de supervivencia en CDT metastásico aunque no se evidencia ningún beneficio en la supervivencia al comparar niveles de TSH totalmente suprimidos ($<0,03$ mU/L) frente a niveles de TSH $<0,1$ mU/L. En el trabajo de Ito et. al (37), 56 de los 71 pacientes con metástasis de CDT recibieron terapia de supresión de TSH. Los resultados mostraron que, aunque no se alcanzó la significancia estadística al analizar la supervivencia específica por CDT, los pacientes que recibieron terapia de supresión presentaron mayor tasa de supervivencia a 10 años (15% más alta) en comparación con aquellos que no la recibieron.

Por otro lado, en los trabajos de Cooper et. al (38) y Jonklas et. al (39) se evidenció que la terapia supresiva tiene beneficios en los pacientes de alto riesgo de recurrencia, pero no en los de bajo riesgo. En un trabajo publicado en JCEM en 2007(40) en el que se analizó durante 9 años a 366 pacientes con CDT evalúan que la mediana de las concentraciones de TSH durante el seguimiento es un factor pronóstico independiente de recaída y muerte específica por cáncer, identificando un umbral crítico de 2 mU/L. En los pacientes sin evidencia de enfermedad al año de tratamiento, niveles de TSH de 0.1-0.4 mU/L no aporta beneficio en términos de recurrencia o mortalidad. En 2010 se publicó el único ensayo clínico aleatorizado que evalúa la efectividad de la terapia supresiva en la supervivencia libre de enfermedad de pacientes con CPT (41). Este ensayo tenía como objetivo evaluar que la supervivencia libre de enfermedad en pacientes con CPT sin terapia supresiva no era inferior a la de aquellos que pacientes con CPT en tratamiento con terapia de supresión. Se aleatorizó a los pacientes en un grupo A, que recibió L-T4 para mantener los niveles de TSH por debajo de 0.01 μ U/ml, y un grupo B, en el cual los niveles de TSH se ajustaban para permanecer dentro del rango de la normalidad (0.4-5.0 μ U/ml). Previa a la aleatorización se estratificaron según su riesgo (alto o bajo) utilizando la clasificación AMES (edad, metástasis, extensión y tamaño del tumor). En total se incluyeron 433 pacientes con un periodo de seguimiento de 6.9 años. Los resultados mostraron que no había una diferencia significativa en la supervivencia libre de enfermedad entre los pacientes de ambos grupos. La tasa de recurrencia global fue del 11%, y la mortalidad relacionada con el PTC fue del 2%, sin diferencias significativas entre los grupos en cuanto a la localización de la recurrencia. Además, en el grupo A, la terapia de supresión de TSH se suspendió en determinados pacientes debido a efectos

secundarios graves, como tirotoxicosis, angina o fibrilación auricular u osteoporosis. Este ensayo cuestiona la necesidad de una supresión agresiva de TSH en todos los pacientes con CPT, especialmente en aquellos de bajo riesgo. Propone la tiroidectomía sin la necesidad de terapia supresiva de la TSH como una opción válida para un buen número de pacientes. Además, este ensayo cuestiona la creencia de que la supresión agresiva de TSH es imprescindible en pacientes de riesgo intermedio o alto, sugiriendo que los beneficios de dicha supresión no son tan evidentes

Klubo et. al (42) también evaluaron la asociación entre la terapia supresiva y los resultados de supervivencia en pacientes con CDT de riesgo intermedio y alto. El estudio analizó una cohorte de 867 pacientes tratados con tiroidectomía total y yodo radioactivo que fueron seguidos durante un periodo medio de 7.2 años. Los pacientes se dividieron en tres grupos según el nivel medio de supresión de TSH: TSH suprimida (menos de 0.1 mIU/L), TSH moderadamente suprimida (0.1 a menos de 2 mIU/L), y elevada (más de 2 mIU/L). Se analizó supervivencia global (SG) y la supervivencia libre de progresión (PFS). En el estudio la supresión de la TSH no se relaciona con una mejora en la PFS o en la S.G. De hecho, en los pacientes que sobrevivieron tres años tras la tiroidectomía, aquellos con niveles de TSH no suprimidos tuvieron una SG mayor que aquellos con TSH suprimida.

Estos resultados desafían el modelo imperante durante décadas de la necesidad de supresión agresiva de TSH en pacientes con CDT de riesgo intermedio y alto y evidencia la necesidad de un ensayo clínico aleatorizado siguiendo las directrices clínicas actuales para resolver la cuestión. (42)

Actualmente la guía de la ATA recomienda que los pacientes de riesgo bajo con niveles de Tg basal tras tratamiento indetectables, un objetivo de TSH entre 0.5-2.0 mU/L. En los pacientes de riesgo intermedio se establece un objetivo inicial en el intervalo 0.1-0.5 mU/L. Si el paciente logra una RE al tratamiento, la TSH puede ajustarse a un rango de 0.5-2.0 mU/L. Por último, para los pacientes de alto riesgo el objetivo de TSH es mantenerla por debajo de 0.1 mU/L. Si la respuesta al tratamiento fuera excelente, se

podría modificar al intervalo TSH entre 0.1-0.5 mU/L durante al menos 5 años. Para aquellos pacientes que no logran una respuesta completa, el objetivo de TSH se establece por debajo de 0.1 mU/L indefinidamente.

A pesar de estas recomendaciones en las guías clínicas internacionales, resulta especialmente interesante evaluar cómo se percibe en la práctica clínica real la terapia supresiva en el CDT. El trabajo de Papaleontiu en 2021 (43) profundiza en esta cuestión. A pesar de las recomendaciones de la ATA y otras guías internacionales de evitar la supresión de TSH en pacientes con cáncer de tiroides de bajo o muy bajo riesgo, el estudio revela que una parte considerable de los especialistas que atienden CDT continúa recomendando la supresión de TSH en estos subgrupos de pacientes, lo que indica una desconexión entre la práctica clínica y la evidencia. Para ello se evaluó a especialistas en endocrinología y cirugía de tiroides sobre la probabilidad de recomendar la supresión de TSH en tres escenarios clínicos: cáncer de tiroides papilar de riesgo intermedio, bajo y muy bajo. Las respuestas fueron categorizadas utilizando una escala de Likert de 4 puntos. Los resultados mostraron que en el 80,4% de los especialistas era "probable" o "extremadamente probable" que recomendaran la supresión de TSH en pacientes de riesgo intermedio, mientras que el 48.8% lo recomendaría en pacientes de bajo riesgo, y un 29,7% para aquellos de riesgo muy bajo. Es llamativo que los cirujanos, en comparación con los endocrinólogos, eran menos propensos a recomendar la supresión de TSH en pacientes de riesgo intermedio. También se observó que los médicos con más experiencia, es decir, aquellos que atienden a un mayor volumen de pacientes con CDT (más de 40 pacientes al año), recomendaban la terapia la supresión de TSH en pacientes de bajo y muy bajo riesgo de forma menos frecuente.

El estudio concluye que, aunque las directrices actuales desaconsejan la supresión de TSH en pacientes con cáncer de tiroides de bajo y muy bajo riesgo, todavía existe una variabilidad significativa en las recomendaciones, lo que puede llevar a un sobret ratamiento y a potenciales efectos adversos para los pacientes. Los autores destacan la necesidad de más investigaciones de alta calidad para guiar la práctica clínica de manera más efectiva, y también enfatizan la importancia de mejorar la adherencia a las guías entre los especialistas dedicados a CDT. Se sugiere que la formación continua de

los médicos y la concienciación sobre los riesgos de la supresión innecesaria de TSH podrían ayudar a reducir la variabilidad en el tratamiento y mejorar los resultados para los pacientes con cáncer de tiroides.

En el tercer y último artículo que compone la presente Tesis Doctoral "Evolution of suppressing TSH therapy at diagnosis and in the long-term follow-up in a cohort of differentiated thyroid cancer" se analizó la práctica de la terapia supresiva de TSH a lo largo del seguimiento en pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides CDT en una UART en un hospital de tercer nivel en España. El estudio de carácter transversal incluyó a 216 pacientes que fueron seguidos durante un promedio de 7 años. La mayoría de los pacientes fueron mujeres (79.2%), con una edad media de 59 años. El análisis se centró en evaluar cómo los médicos ajustaron los niveles de TSH en estos pacientes, desde el momento del diagnóstico hasta la última visita de seguimiento, y se analizó si estos ajustes se alinearon con las guías clínicas internacionales actuales.

Al inicio del tratamiento, un 69.2% de los pacientes presentaban un riesgo bajo de recurrencia, mientras que el 13.6% presentaba un riesgo elevado. Sin embargo, a lo largo del seguimiento, se encontró que incluso pacientes con un riesgo inicial bajo continuaban recibiendo terapia supresora de TSH, aunque en menor proporción a medida que avanzaba el tiempo. Específicamente, en aquellos pacientes que lograron una "respuesta excelente" al tratamiento, el porcentaje que mantenía niveles de TSH suprimidos (<0.1 mUI/L) se redujo del 30,7% en la primera visita post-tratamiento al 16,3% en la última visita de seguimiento. Este cambio refleja una tendencia a suavizar la supresión de TSH en pacientes que respondieron de manera completa al tratamiento inicial, aunque no en todos los casos como aconsejan las guías clínicas actuales. El estudio también identificó factores asociados con la decisión de mantener la supresión de TSH a largo plazo. Entre ellos: una edad más joven al diagnóstico, un riesgo elevado de recurrencia, la presencia de multifocalidad y la invasión vascular. El análisis de regresión logística mostró que estos factores, junto con la evolución de la estratificación dinámica del riesgo durante el seguimiento, son las principales razones para continuar con la terapia supresora de TSH incluso en un centro especializado en el seguimiento del CDT dirigido por especialistas en endocrinología.

A pesar de las recomendaciones de las guías clínicas, que sugieren ajustar los niveles de TSH en función del riesgo y la respuesta al tratamiento, el estudio muestra que una proporción significativa de pacientes con bajo riesgo de recurrencia y una respuesta excelente al tratamiento continuaban recibiendo terapia supresora de TSH. Esto podría deberse a una sobreestimación del riesgo de recurrencia por parte de los endocrinólogos, así como a la inercia terapéutica.

Por último, nuestro estudio resalta la necesidad de una mayor adherencia a las guías clínicas y un enfoque personalizado en el manejo del CDT, ajustando la terapia supresora de TSH según la evolución del riesgo y la respuesta al tratamiento, en lugar de seguir una estrategia de supresión universal. Esto podría ayudar a minimizar el riesgo de sobretratamiento y sus efectos adversos, mejorando así la calidad de vida de los pacientes con CDT.

Indudablemente, los artículos comprendidos en el presente trabajo para optar al Grado de Doctor creemos han contribuido de forma significativa al conocimiento sobre el manejo global del CDT, aportando en un primer momento evidencia sobre la IA en práctica clínica, el manejo de la Tg ultrasensible y las barreras para la supresión de la terapia con TSH todo ello posicionándonos a día de hoy como uno de los grupos científicos con más conocimiento y evidencia generada en torno al manejo del CDT en todas sus etapas: diagnóstico, seguimiento y tratamiento.

Justificación

4. JUSTIFICACIÓN

El cáncer de tiroides es la neoplasia endocrina más frecuente. En las últimas décadas, se ha observado un aumento considerable en la incidencia de esta enfermedad, principalmente debido al uso generalizado de tecnologías avanzadas de imagen, esencialmente la ecografía de alta resolución. Este avance ha permitido la detección temprana de nódulos tiroideos, muchos de ellos de naturaleza indolente o de bajo riesgo. En particular, el carcinoma diferenciado de tiroides (CDT) ha sido el tipo de tumor más diagnosticado en este contexto, representando aproximadamente el 90% de los casos de cáncer de tiroides. Sin embargo, a pesar de este incremento en la detección de nuevos casos, no se ha evidenciado un aumento proporcional en la mortalidad por esta entidad.

Este aumento en la incidencia del diagnóstico en el cáncer de tiroides plantea retos esenciales a abordar, principalmente relacionados con el manejo de los casos de bajo riesgo. De hecho, clásicamente se han aplicado tratamientos agresivos como cirugías extensas, tratamientos con yodo radiactivo a dosis elevadas, así como, la terapia de supresión de la TSH incluso en aquellos casos con bajo riesgo de recurrencia inicial y durante su evolución. Sin embargo, estas intervenciones no parecen mejorar significativamente los resultados a largo plazo y, en cambio, pueden estar asociadas a complicaciones en pacientes que podrían no beneficiarse de estos enfoques, lo que generaría efectos adversos físicos, psicológicos y económicos. En definitiva, la optimización de las estrategias de diagnóstico y tratamiento es fundamental para garantizar un equilibrio entre la detección temprana de los casos que se beneficiarían de tratamientos agresivos y la prevención del sobrediagnóstico en aquellos que no lo necesitan.

En este escenario, surgen nuevas herramientas, como el uso de la inteligencia artificial y sistemas de apoyo a la decisión clínica basados en aprendizaje profundo, que permiten una evaluación más precisa y objetiva de los nódulos tiroideos. Esta tecnología tiene el potencial de reducir la variabilidad entre observadores y mejorar el rendimiento diagnóstico, ayudando a los clínicos a tomar decisiones más precisas acerca de la necesidad de realizar el estudio histológico u otros procedimientos invasivos.

De la misma manera, el uso de nuevos biomarcadores como la tiroglobulina ultrasensible han contribuido a mejorar la estratificación del riesgo y el seguimiento de

los pacientes con CDT al mismo tiempo que proporciona información precisa sobre la respuesta a largo plazo en pacientes con CDT. De esta manera, el uso de la tiroglobulina ultrasensible podría facilitar un seguimiento más efectivo y personalizado frente al seguimiento mediante el test clásico con TSH recombinante humana.

La presente Tesis Doctoral se justifica en la necesidad de abordar estos retos emergentes en el manejo del CDT. La integración de nuevas tecnologías, como la inteligencia artificial, y el uso de biomarcadores avanzados tienen el potencial de transformar la práctica clínica, proporcionando un enfoque más preciso, personalizado y menos invasivo para el diagnóstico y tratamiento. A través de la investigación presentada en esta tesis, se espera contribuir a una mejor comprensión de cómo estas innovaciones pueden mejorar la estratificación del riesgo, reducir el sobrediagnóstico y optimizar el manejo terapéutico, minimizando al mismo tiempo los efectos adversos asociados al sobretreatmento.

Hipótesis

5. HIPÓTESIS

El manejo del carcinoma diferenciado de tiroides sigue siendo objeto de controversia, especialmente en aquellos casos de bajo riesgo. La incorporación de la inteligencia artificial a la práctica clínica real en la evaluación de nódulos tiroideos, junto con la medición de tiroglobulina ultrasensible, mejora significativamente la precisión diagnóstica en pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides. Su implementación permite optimizar y estandarizar la toma de decisiones clínicas, reduciendo tanto el sobrediagnóstico como el uso innecesario de la terapia supresora de TSH. Esta combinación tecnológica y de nuevos biomarcadores contribuye a personalizar el tratamiento y seguimiento, disminuyendo las intervenciones invasivas sin comprometer la predicción de recurrencias ni la supervivencia a largo plazo

Objetivos

6. OBJETIVOS

Se analizarán los datos clínicos, ecográficos y bioquímicos de pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides seguidos en la unidad de alta resolución de tiroides del Servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital Clínico Universitario de Valladolid. Mediante la incorporación de inteligencia artificial en la evaluación de nódulos tiroideos, la medición de tiroglobulina ultrasensible y la estratificación dinámica del riesgo planteamos los siguientes objetivos.

1 . Evaluar la terapia supresora de TSH en una cohorte de pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides según su riesgo inicial de recurrencia y durante el seguimiento utilizando la estratificación dinámica del riesgo en una unidad de alta resolución de tiroides, así como analizar cuáles son las circunstancias clínicas asociadas con el mantenimiento de la terapia supresora de TSH.

2. Evaluar la capacidad del test de estimulación con rhTSH, frente a la tiroglobulina ultrasensible no estimulada, para predecir la respuesta a largo plazo y la estratificación dinámica del riesgo en la última visita de seguimiento en una cohorte de pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides en tratamiento con levotiroxina, a los 12 meses de haber completado el tratamiento inicial.

3. Evaluar el impacto en la práctica clínica diaria de un sistema de apoyo a la toma de decisiones basado en inteligencia artificial, Koios DS, en el análisis de imágenes por ecografía y la estratificación del riesgo según la categorización ACR TI-RADS en una cohorte real de pacientes con patología nodular tiroidea.

Resultados

7. RESULTADOS

7.1 ARTÍCULO 1: Clinical Evaluation of an Artificial Intelligence-Based Decision Support System for the Diagnosis and American College of Radiology Thyroid Imaging Reporting and Data System Classification of Thyroid Nodules

Autores:. Fernández Velasco P, Pérez López P, Torres Torres B, Delgado E, de Luis D, Díaz Soto G

Revista: Thyroid

Fecha: Marzo 2024

FACTOR DE IMPACTO	CUARTIL	POSICIÓN	CATEGORÍA
5.8	Q1	24/186	ENDOCRINOLOGY & METABOLISM

7.2 ARTÍCULO 2: Predictive value and dynamic risk stratification of high sensitive basal or stimulated thyroglobulin assay in a long-term thyroid carcinoma cohort

Autores:. Fernández-Velasco P, Díaz-Soto G, Pérez López P, Torres Torres B, de Luis D.

Revista: Endocrine

Fecha: Febrero 2023

FACTOR DE IMPACTO	CUARTIL	POSICIÓN	CATEGORÍA
3.0	Q2	88/186	ENDOCRINOLOGY & METABOLISM

7.3 ARTÍCULO 3: Evolution of suppressing TSH therapy at diagnosis and in the long-term follow-up in a cohort of differentiated thyroid cancer

Autores:. Díaz-Soto G, **Fernández-Velasco P**, Torres Torres B, López Gómez JJ, García Calvo S, de Luis Román D.

Revista: Endocrinología Diabetes y Nutrición (English Edition)

Fecha: Diciembre 2022

FACTOR DE IMPACTO	CUARTIL	POSICIÓN	CATEGORÍA
1.8	Q4	143/186	ENDOCRINOLOGY & METABOLISM

ARTÍCULO 1

DOI: 10.1089/thy.2023.0603

ARTÍCULO 2

DOI: 10.1007/s12020-023-03320-y

ARTÍCULO 3

10.1016/j.endien.2022.11.031

Conclusiones

8. CONCLUSIONES

Las principales conclusiones derivadas de los diferentes trabajos de investigación realizados han sido las siguientes:

1. El uso de un sistema de apoyo a la decisión basado en IA se asoció con una mejora en la eficacia diagnóstica de la imagen por ultrasonidos, tanto por el área bajo la curva ROC así como un aumento en la sensibilidad, especificidad, valores predictivos negativos y positivos, y la precisión diagnóstica.
2. El uso de un sistema de apoyo a la decisión mostró una reducción en la variabilidad interobservador y un aumento en el grado de concordancia con el uso de IA.
3. La IA reclasificó más de la mitad de los nódulos de riesgo intermedio con la clasificación ACR TI-RADS en categorías de menor riesgo.
4. Tanto la determinación basal de tiroglobulina-ultrasensible como estimulada mediante TSH recombinante humana al año de completar el tratamiento inicial fueron buenos predictores de la respuesta a largo plazo en Carcinoma Diferenciado de Tiroides.
5. En pacientes con determinación de Tg ultrasensible basal la determinación de tiroglobulina estimulada no proporcionó información pronóstica relevante.
6. La Estadificación Dinámica del Riesgo como Respuesta Excelente tras completar el tratamiento inicial se asoció con un Valor Predictivo Negativo muy elevado (93.3%) en la última visita de control tras un seguimiento medio de 6,7 años
7. A pesar de las recomendaciones actuales, un 30,7% de los pacientes con bajo riesgo de recurrencia y Respuesta Excelente inicial se encuentran en tratamiento supresivo de la TSH, incluso en centros de alta experiencia.
8. El porcentaje de pacientes en terapia supresiva de la TSH se redujo al 16,3% en aquellos pacientes con Respuesta excelente tras un seguimiento medio de 6,9 años.

9. Los factores asociados a mantener la terapia supresiva con TSH fueron una menor edad, un mayor riesgo de recurrencia inicial y la Estadificación Dinámica del Riesgo durante el seguimiento

*Rendimiento
Científico*

9. RENDIMIENTO CIENTÍFICO

PONENCIAS EN CONGRESOS

- NACIONALES

- Fernández Velasco P et al. Ponencia en Congreso Nacional 64º Congreso de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición: “La Inteligencia Artificial al Servicio de la Endocrinología y Nutrición” (Oviedo, 16–18 de octubre de 2024).

COMUNICACIONES EN CONGRESOS

- INTERNACIONALES

- Fernández-Velasco P. et al. Presentación en formato póster en el 25th European Congress of Endocrinology: “Assessment of an Artificial Intelligence-Based Decision Support System in the Thyroid Nodule Evaluation in Clinical Practice” (13–16 de mayo de 2023, Estambul, Turquía).

- NACIONALES

- Díaz-Soto et al. Presentación de la Comunicación en formato Póster en el 64º Congreso de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición: “Evaluación de un sistema de apoyo a la decisión basado en inteligencia artificial en la valoración de la patología nodular tiroidea en consultas de endocrinología general no especializada” (Oviedo, 16–18 de octubre de 2024).
- Fernández-Velasco P. et al. Presentación de la Comunicación Oral en el 63º Congreso de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición: “Impacto en la práctica clínica de un programa informático basado en inteligencia artificial en la estratificación del riesgo de malignidad de la imagen por ultrasonidos del nódulo tiroideo” (Las Palmas de Gran Canaria, 26–28 de octubre de 2022).
- Díaz-Soto G. et al. Presentación de la Comunicación Oral en el 63º Congreso de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición: “Valor predictivo e implicación en la estadificación dinámica del riesgo del test de estímulo con rhtsh y tiroglobulina basal ultrasensible en el seguimiento de una cohorte de carcinoma diferenciado de tiroides a largo plazo” (Las

Palmas de Gran Canaria, 26–28 de octubre de 2022).

- Díaz-Soto G. et al. Presentación de la Comunicación Oral en el 64º Congreso de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición: “Impacto de la inteligencia artificial en el aprendizaje de las características ecográficas de sospecha del nódulo tiroideo” (Barcelona, 18–20 de octubre de 2023).

PUBLICACIONES DERIVADAS DE LA INVESTIGACIÓN

- Díaz-Soto G, Fernández-Velasco P, Torres Torres B, López Gómez JJ, García Calvo S, de Luis Román D. Evolution of suppressing TSH therapy at diagnosis and in the long-term follow-up in a cohort of differentiated thyroid cancer. *Endocrinol Diabetes Nutr.* 2022;69(9):844-851. doi:10.1016/j.endien.2022.11.031.
- Fernández-Velasco P, Díaz-Soto G, Pérez López P, Torres Torres B, de Luis D. Predictive value and dynamic risk stratification of high sensitive basal or stimulated thyroglobulin assay in a long-term thyroid carcinoma cohort. *Endocrine.* 2023;81(1):116-122. doi:10.1007/s12020-023-03320-y.
- Fernández Velasco P, Pérez López P, Torres Torres B, Delgado E, de Luis D, Díaz Soto G. Clinical Evaluation of an Artificial Intelligence-Based Decision Support System for the Diagnosis and American College of Radiology Thyroid Imaging Reporting and Data System Classification of Thyroid Nodules. *Thyroid.* 2024;34(4):510-518. doi:10.1089/thy.2023.0603.

PREMIOS Y RECONOCIMIENTOS

- Premio del Colegio Oficial de Médicos de Valladolid 2023, otorgado por la Real Academia de Medicina y Cirugía de Valladolid, por el trabajo: “Utilidad clínica de una herramienta de inteligencia artificial en el diagnóstico del carcinoma diferenciado de tiroides mediante imagen por ultrasonidos”.
- Premio de la Asociación Española Contra el Cáncer 2023, otorgado por la Real Academia de Medicina y Cirugía de Valladolid, por el trabajo: “Valor predictivo y estadificación dinámica del riesgo de la tiroglobulina basal y estimulada ultrasensible en el seguimiento del carcinoma diferenciado de tiroides”.

- Premio a la mejor comunicación en el área de residentes del XXXIII Congreso de la Sociedad Castellano-Leonesa de Endocrinología, Diabetes y Nutrición, titulado: “Impacto de un programa informático basado en inteligencia artificial en el aprendizaje de la caracterización de la imagen por ultrasonidos del nódulo tiroideo” (Burgos, 14–15 de octubre de 2022).

Bibliografía

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Miranda-Filho A, Lortet-Tieulent J, Bray F, Cao B, Franceschi S, Vaccarella S, et al. Thyroid cancer incidence trends by histology in 25 countries: a population-based study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021;9(4):225-34.
2. Davies L, Welch HG. Current Thyroid Cancer Trends in the United States. *JAMA Otolaryngol Neck Surg.* 2014;140(4):317.
3. Ahn HS, Kim HJ, Welch HG. Korea's Thyroid-Cancer "Epidemic" — Screening and Overdiagnosis. *N Engl J Med.* 2014;371(19):1765-7.
4. Díaz-Soto G, Torres BT, López JJ, García S, Quiñones MÁ, De Luis D. Incidence and dynamic risk stratification in differentiated thyroid cancer in a high-resolution clinic, 2002–2017. *Endocrinol Diabetes Nutr Engl Ed.* 2021;68(9):636-41.
5. Hegedüs L. The Thyroid Nodule. *N Engl J Med.* 2004;351(17):1764-71.
6. Grani G, Lamartina L, Cantisani V, Maranghi M, Lucia P, Durante C. Interobserver agreement of various thyroid imaging reporting and data systems. *Endocr Connect.* 2018;7(1):1-7.
7. Remonti LR, Kramer CK, Leitão CB, Pinto LCF, Gross JL. Thyroid Ultrasound Features and Risk of Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Thyroid.* 2015;25(5):538-50.
8. Grani G, Del Gatto V, Cantisani V, Mandel SJ, Durante C. A Reappraisal of Suspicious Sonographic Features of Thyroid Nodules: Shape Is Not an Independent Predictor of Malignancy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2023;108(9):e816-22.
9. Díaz-Soto G, Torres B, López Gómez JJ, Gómez Hoyos E, Villar A, Romero E, et al. Impacto económico y satisfacción de la implantación de una consulta de alta resolución de patología nodular tiroidea en Endocrinología. *Endocrinol Nutr.* 2016;63(8):414-20.
10. Grani G, Lamartina L, Ascoli V, Bosco D, Biffoni M, Giacomelli L, et al. Reducing the Number of Unnecessary Thyroid Biopsies While Improving Diagnostic Accuracy: Toward the "Right" TIRADS. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104(1):95-102.
11. Toro-Tobon D, Llor-Torres R, Duran M, Fan JW, Singh Ospina N, Wu Y, et al. Artificial Intelligence in Thyroidology: A Narrative Review of the Current Applications, Associated Challenges, and Future Directions. *Thyroid.* 2023;33(8):903-17.
12. Jin Z, Zhu Y, Zhang S, Xie F, Zhang M, Guo Y, et al. Diagnosis of thyroid cancer using a TI-RADS-based computer-aided diagnosis system: a multicenter retrospective study. *Clin Imaging* 2021;80:43-9.
13. Zhu YC, Jin PF, Bao J, Jiang Q, Wang X. Thyroid ultrasound image classification using a convolutional neural network. *Ann Transl Med.* 2021;9(20):1526-1526.

14. Wu MH, Chen KY, Shih SR, Ho MC, Tai HC, Chang KJ, et al. Multi-Reader Multi-Case Study for Performance Evaluation of High-Risk Thyroid Ultrasound with Computer-Aided Detection. *Cancers*. 2020;12(2):373.

15. Kim HL, Ha EJ, Han M. Real-World Performance of Computer-Aided Diagnosis System for Thyroid Nodules Using Ultrasonography. *Ultrasound Med Biol*. 2019;45(10):2672-8.

16. Barinov L, Jairaj A, Middleton WD, D. M, Beland, Kirsch J, et al. Improving the Efficacy of ACR TI-RADS Through Deep Learning-Based Descriptor Augmentation. *J Digit Imaging*. 2023;36(6):2392-401.

17. Fernández Velasco P, Pérez López P, Torres Torres B, Delgado E, De Luis D, Díaz Soto G. Clinical Evaluation of an Artificial Intelligence-Based Decision Support System for the Diagnosis and American College of Radiology Thyroid Imaging Reporting and Data System Classification of Thyroid Nodules. *Thyroid*. 2024;thy.2023.0603.

18. Durante C, Hegedüs L, Czarniecka A, Paschke R, Russ G, Schmitt F, et al. 2023 European Thyroid Association Clinical Practice Guidelines for thyroid nodule management. *Eur Thyroid J*. 2023;12(5):e230067.

19. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016;26(1):1-133.

20. Tuttle RM, Tala H, Shah J, Leboeuf R, Ghossein R, Gonen M, et al. Estimating Risk of Recurrence in Differentiated Thyroid Cancer After Total Thyroidectomy and Radioactive Iodine Remnant Ablation: Using Response to Therapy Variables to Modify the Initial Risk Estimates Predicted by the New American Thyroid Association Staging System. *Thyroid*. 2010;20(12):1341-9.

21. Castagna MG, Maino F, Cipri C, Belardini V, Theodoropoulou A, Cevenini G, et al. Delayed risk stratification, to include the response to initial treatment (surgery and radioiodine ablation), has better outcome predictivity in differentiated thyroid cancer patients. *Eur J Endocrinol*. 2011;165(3):441-6.

22. Grani G, Ramundo V, Falcone R, Lamartina L, Montesano T, Biffoni M, et al. Thyroid Cancer Patients With No Evidence of Disease: The Need for Repeat Neck Ultrasound. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(11):4981-9.

23. Yang SP, Bach AM, Tuttle RM, Fish SA. Serial Neck Ultrasound is More Likely to Identify False-Positive Abnormalities than Clinically Significant Disease in Low-Risk Papillary Thyroid Cancer Patients. *Endocr Pract*. 2015;21(12):1372-9.

24. Verburg FA, Mäder U, Giovanella L, Luster M, Reiners C. Low or Undetectable Basal Thyroglobulin Levels Obviate the Need for Neck Ultrasound in Differentiated Thyroid Cancer Patients After Total Thyroidectomy and ¹³¹I Ablation. *Thyroid*. 2018;28(6):722-8.

25. Momesso DP, Vaisman F, Yang SP, Bulzico DA, Corbo R, Vaisman M, et al. Dynamic Risk Stratification in Patients with Differentiated Thyroid Cancer Treated Without Radioactive Iodine. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(7):2692-700.
26. Giovanella L, Treglia G, Sadeghi R, Trimboli P, Ceriani L, Verburg FA. Unstimulated Highly Sensitive Thyroglobulin in Follow-up of Differentiated Thyroid Cancer Patients: A Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(2):440-7.
27. Giovanella L, Castellana M, Trimboli P. Unstimulated high-sensitive thyroglobulin is a powerful prognostic predictor in patients with thyroid cancer. *Clin Chem Lab Med CCLM.* 2019;58(1):130-7.
28. Broughton MN, Nome R, Sandven I, Paus E, Bjøro T. Characterization of a new highly sensitive immunometric assay for thyroglobulin with reduced interference from autoantibodies. *Tumor Biol.* 2016;37(6):7729-39.
29. Trimboli P, Imperiali M, Piccardo A, Campennì A, Giordani I, Ruggeri RM, et al. Multicentre clinical evaluation of the new highly sensitive Elecsys® thyroglobulin II assay in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2018;88(2):295-302.
30. Trimboli P, Zilioli V, Imperiali M, Ceriani L, Giovanella L. High-sensitive basal serum thyroglobulin 6–12 months after thyroid ablation is strongly associated with early response to therapy and event-free survival in patients with low-to-intermediate risk differentiated thyroid carcinomas. *Eur J Endocrinol.* 2017;176(5):497-504.
31. Zöphel K, Wunderlich G, Kotzerke J. A highly sensitive thyroglobulin assay has superior diagnostic sensitivity for recurrence of differentiated thyroid cancer in patients undergoing TSH suppression. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med.* 2006;47(3):552-3; author reply 553.
32. Fernández-Velasco P, Díaz-Soto G, Pérez López P, Torres Torres B, De Luis D. Predictive value and dynamic risk stratification of high sensitive basal or stimulated thyroglobulin assay in a long-term thyroid carcinoma cohort. *Endocrine.* 2023;81(1):116-22.
33. Bruno R, Ferretti E, Tosi E, Arturi F, Giannasio P, Mattei T, et al. Modulation of Thyroid-Specific Gene Expression in Normal and Nodular Human Thyroid Tissues from Adults: An in Vivo Effect of Thyrotropin. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(10):5692-7.
34. Biondi B, Cooper DS. Thyroid Hormone Suppression Therapy. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2019;48(1):227-37.
35. McGriff NJ, Csako G, Gourgiotis L, Guthrie LC, Pucino F, Sarlis NJ. Effects of thyroid hormone suppression therapy on adverse clinical outcomes in thyroid cancer. *Ann Med.* 2002;34(7):554-64.
36. Diessl S, Holzberger B, Mäder U, Grelle I, Smit JWA, Buck AK, et al. Impact of moderate vs stringent TSH suppression on survival in advanced differentiated thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2012;76(4):586-92.

37. Ito Y, Masuoka H, Fukushima M, Inoue H, Kihara M, Tomoda C, et al. Prognosis and prognostic factors of patients with papillary carcinoma showing distant metastasis at surgery (M1 patients) in Japan. *Endocr J.* 2010;57(6):523-31.

38. Cooper DS, Specker B, Ho M, Sperling M, Ladenson PW, Ross DS, et al. Thyrotropin Suppression and Disease Progression in Patients with Differentiated Thyroid Cancer: Results from the National Thyroid Cancer Treatment Cooperative Registry. *Thyroid.* 1998;8(9):737-44.

39. Jonklaas J, Sarlis NJ, Litofsky D, Ain KB, Bigos ST, Brierley JD, et al. Outcomes of Patients with Differentiated Thyroid Carcinoma Following Initial Therapy. *Thyroid.* 2006;16(12):1229-42.

40. Hovens GC, Stokkel MP, Kievit J, Corssmit EP, Pereira AM, Romijn JA, et al. Associations of Serum Thyrotropin Concentrations with Recurrence and Death in Differentiated Thyroid Cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(7):2610-5.

41. Sugitani I, Fujimoto Y. Does Postoperative Thyrotropin Suppression Therapy Truly Decrease Recurrence in Papillary Thyroid Carcinoma? A Randomized Controlled Trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(10):4576-83.

42. Klubo-Gwiezdzinska J, Auh S, Gershengorn M, Daley B, Bikas A, Burman K, et al. Association of Thyrotropin Suppression With Survival Outcomes in Patients With Intermediate- and High-Risk Differentiated Thyroid Cancer. *JAMA Netw Open.* 2019;2(2):e187754.

43. Papaleontiou M, Chen DW, Banerjee M, Reyes-Gastelum D, Hamilton AS, Ward KC, et al. Thyrotropin Suppression for Papillary Thyroid Cancer: A Physician Survey Study. *Thyroid.* 2021;31(9):1383-90.