

Tổng quan

DOI: 10.59715/pntjimp.3.1.1

Tiến triển tự nhiên của nhân giáp lành tính và theo dõi những nhân giáp chưa xác định được

Lê Tuyết Hoa

Bộ môn Nội, Trường Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch

Tóm tắt

Nhân giáp không triệu chứng đã được phát hiện qua siêu âm nhiều hơn thăm khám. Không có sự đồng thuận giữa các quốc gia về thời gian theo dõi tối ưu những nhân giáp có FNA lành tính hoặc không có đặc điểm siêu âm nghi ác tính. Những nhân giáp lành tính này đa số không tăng kích thước đáng kể trong nhiều năm và ung thư tuyến giáp rất hiếm xảy ra. Những Hướng dẫn hiện tại đều khuyến cáo theo dõi định kỳ nhân giáp bằng siêu âm và đánh giá lại mô học nếu nhân tăng trưởng thêm.

Điều trị nhân giáp có mô học không xác định được (AUS/FLUS) thường khó khăn vì nhân giáp này có mức nguy cơ ác tính trung gian. Lựa chọn điều trị bao gồm cân nhắc các yếu tố lâm sàng và đặc điểm siêu âm, lặp lại FNA. Phẫu thuật chẩn đoán đặt ra khi kết quả mô học sau khi lặp lại FNA và hoặc xét nghiệm phân tử không thực hiện được hoặc không thể kết luận rõ ràng được.

Từ khóa: Nhân giáp lành tính, nhân giáp không xác định được, theo dõi.

Abstract

Natural progression of benign thyroid nodules and follow - up of atypia of undetermined significance

Detection of asymptomatic thyroid nodules has increased. Consensus is lacking regarding the optimal follow - up of cytologically proven benign lesions and sonographically non suspicious nodules. Among patients with asymptomatic, sonographically, or cytologically benign thyroid nodules, the majority of nodules exhibited no significant size increase during many years of follow - up and thyroid cancer was rare. Current guidelines recommend serial ultrasound examinations and reassessment of cytology if significant growth is observed.

The management of nodules with a cytopathologic diagnosis of AUS can be difficult because these nodules lie between the extremities of benign and malignant. The management options for such nodules include consideration of clinical and US features and repeat fine - needle aspiration. Diagnostic surgery may be performed if repeat FNA cytology and/or molecular testing are not performed or are inconclusive.

Keywords: Benign thyroid nodules, atypia of undetermined significance, follow - up

Ngày nhận bài:

21/11/2023

Ngày phân biện:

15/12/2023

Ngày đăng bài:

20/01/2024

Tác giả liên hệ:

Lê Tuyết Hoa

Email: letuyethoa@gmail.com

ĐT: 0913156131

Nhân giáp thường được phát hiện tình cờ bằng siêu âm (SA). Tỷ lệ phát hiện được nhân giáp qua siêu âm đã lên đến 50% thay vì chỉ 5 - 7% khi thăm khám trực tiếp [1]. Nhân giáp, định nghĩa trên siêu âm, là một hoặc nhiều vùng có cấu trúc echo khác nhu mô tuyến xung quanh. Xét về mô học, nhân có thể là phần tuyến tăng sản lành tính (chiếm 70 - 80%),

adenoma tuyến (10%), ung thư tuyến (5 - 12%), viêm tuyến giáp khu trú (1-5%) và một số sang thương khác (nang giáp, u tuyến cận giáp, sang thương di căn).

Tỷ lệ có nhân giáp tăng dần theo tuổi. Việc chẩn đoán đòi hỏi phải khẳng định nhân ác hay lành tính. Hai khó khăn trong chẩn đoán tính chất của nhân giáp là (1) phân biệt u tuyến thật

sự với tăng sản tuyến và (2) phân biệt giữa u lành với ung thư. Siêu âm là bước tiếp cận đầu tiên đánh giá đầy đủ đặc điểm của nhân giáp. Thực hiện sinh thiết bằng kim nhỏ (FNA) dưới hướng dẫn của siêu âm là một bước đánh giá quan trọng chỉ dành cho những nhân giáp nghi ngờ có khả

năng ác tính theo phân loại Bethesda 2017. Phân loại này chia nhân giáp thành 6 nhóm dựa theo mức độ nguy cơ ung thư [2]. Năm 2023 phân loại Bethesda đã cập nhật thuật ngữ phân loại theo World Health Organization [3] và nguy cơ ác tính cũng được đề cập.

Bảng 1. Phân loại Bethesda 2023 [3]

Phân loại chẩn đoán	Phân loại Bethesda	Nguy cơ ác tính % (tối thiểu- tối đa)
Không chẩn đoán được	Bethesda I	13 (5-20)
Lành	Bethesda II	4 (2-7)
Không điển hình không xác định (AUS)	Bethesda III	22 (13-30)
Tân sinh dạng nang hoặc nghi ngờ tân sinh dạng nang	Bethesda IV	30 (23-34)
Nghi ngờ ác tính	Bethesda V	74 (67-83)
Ác tính	Bethesda VI	97 (97-100)

Theo y văn, những nhân giáp lành tính không thể chuyển thành ung thư. Cũng không có bằng chứng đột biến với trình tự tiến triển từ lành sang ác [4]. Mô học của nhân giáp lành tính có hình thái rất thay đổi từ tăng sản tế bào đến các nang chứa đầy chất keo. Bằng kỹ thuật phân tử, đa số nhân giáp có nguồn gốc đa dòng, tuyến tăng sản là do đáp ứng với những yếu tố tăng trưởng và các cytokines sản xuất tại chỗ. Trong khi ung thư giáp lại có nguồn gốc đơn dòng: những đột biến gen gây tăng trưởng một loại tế bào mà thôi.

1. Nhiều nhân giáp nhỏ và không có đặc điểm nghi ngờ ung thư trên siêu âm hay trên kết quả mô học của FNA, có nên tin là hoàn toàn lành tính ?

Một nhân giáp được xem như lành tính là nhân giáp có đặc điểm siêu âm gợi ý lành tính hoặc được xác định lành tính trên mô học (FNA). Vẫn luôn luôn thận trọng khi chỉ dựa vào đặc điểm siêu âm. Trên thực tế có trường hợp SA lần đầu nhân giáp có khả năng lành tính nhưng về sau chính nhân này được chẩn đoán ung thư hoặc ngược lại nghi ác tính nhưng lại là nhân giáp lành. Yoon Jung Choi theo dõi gần 700 nhân giáp lành tính (trên SA lẫn mô học FNA) thì chỉ < 1,5% là ung thư tuyến giáp (chẩn đoán sau mổ) và 4,7% nhân có đặc điểm SA gợi

ý ác tính nhưng mô học lại lành tính [5]. Một phân tích gộp 31 nghiên cứu (từ 1985 - 2012) trên 18.288 nhân giáp có kích thước trung bình 15 mm cho thấy từng đặc điểm đơn lẻ trên SA không giúp tiên đoán chính xác nhân lành tính hay ung thư tuyến giáp, chất lượng chứng cứ chỉ từ thấp - trung bình; mà cần phải kết hợp nhiều đặc điểm. Độ ước đoán tính chính xác của SA phụ thuộc vào kinh nghiệm của người đọc, kiểu ung thư và nhân chuẩn tham chiếu [6]. Vì vậy dù chẩn đoán ban đầu là lành tính và tỉ lệ ác tính rất thấp như tác giả Yoon Jung Choi báo cáo vẫn nên thực hiện FNA hoặc lặp lại FNA cho những nhân giáp có bất cứ đặc điểm SA nghi ngờ để giảm âm tính giả.

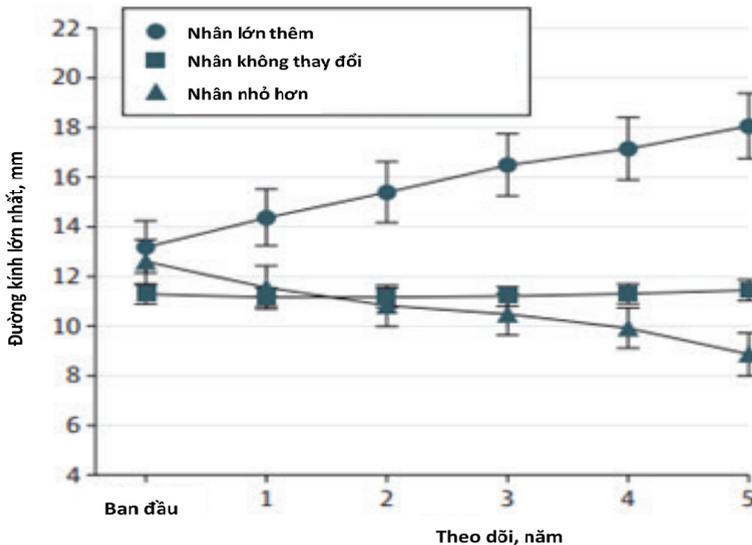
Những nhân giáp có FNA lành tính cho tỉ lệ âm tính giả rất thấp. Tác giả Durante ghi nhận những nhân giáp có mô học lành tính chỉ 1,1% là ung thư [7]. Nghiên cứu hồi cứu tại Mayo Clinic (năm 2000 - 2006) có 6921 mẫu được làm FNA. 145 nhân giáp được mổ trong số 742 nhân giáp > 3 cm và FNA lành tính, thì chỉ có 1 nhân là ung thư mà thôi [8]. Cũng như SA, mức độ chính xác của FNA phụ thuộc rất nhiều vào kinh nghiệm của người thực hiện thủ thuật và khả năng phân loại mô học của bác sĩ giải phẫu bệnh. FNA gợi ý đặc tính nhân tốt hơn SA nhưng vẫn có âm tính giả nhưng rất thấp.

2. Tiến triển của những nhân giáp được xem là lành tính trên siêu âm hoặc trên mô học

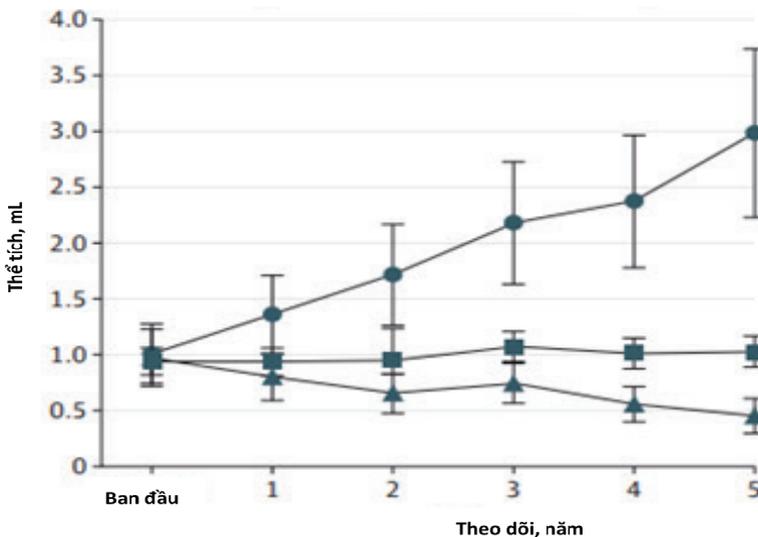
Đa số nhân lành không thay đổi kích thước đáng kể sau 5 năm theo dõi, thậm chí còn nhỏ lại. Một nghiên cứu tại Ý thực hiện ở 8 Trung tâm Bệnh Tuyến Giáp, thu dung người có từ 1 đến 4 nhân giáp lành tính trên SA hoặc mô học. Tổng cộng 1567 nhân giáp được theo dõi trong

5 năm (12/2007 - 01/2013), gồm 630 nhân có mô học lành tính và 937 nhân có SA nghĩ lành tính. Trong số các nhân giáp nhỏ < 1 cm ban đầu, có 18,5% nhỏ lại (đường kính giảm 3,7mm và thể tích giảm 0,5 mL), 69% không thay đổi kích thước và 11% đường kính lớn thêm 4,1 mm. Một nhân giáp lớn thêm ghi nhận ở 73 BN, 2 nhân giáp lớn thêm ở 21 BN và nhân giáp lớn thêm lần nhỏ lại thấy ở 31 BN [7].

Thay đổi kích thước nhân giáp



Thay đổi thể tích nhân giáp



Số lượng nhân giáp	Ban đầu	1	2	3	4	5
Lớn lên	174	174	170	157	144	131
Không đổi	1188	1188	1170	1155	1115	1096
Nhỏ hơn	205	205	197	188	173	161
Số lượng bệnh nhân	992	992	963	946	902	875

Biểu đồ 1. Sự thay đổi kích thước (hình trên) và thể tích nhân (hình dưới) sau 5 năm theo dõi. “Nguồn Durante C (2015)” [7]

Những nhân giáp lành tính nếu có tăng trưởng thì cũng rất chậm sau 5 năm. Đường kính lớn nhất tăng 4,9 mm quan sát được ở nhân giáp lớn nhất trong bướu giáp đa nhân. Trong 5 nhân giáp có tăng kích thước, chỉ có 2 nhân sau này là ung thư [7]. Trong khi mức độ lớn của nhân giáp là ung thư giáp dạng nhú cũng chỉ 6,4% nhân lớn thêm > 3 mm sau 5 năm theo dõi (báo cáo hàng loạt) [9]. Những kết quả trên có thể kết luận nhân giáp lớn rất chậm kể cả nhân ung thư cũng mất vài năm. Vì vậy kích thước lớn thêm của một nhân giáp không phải là chỉ dấu đặc hiệu của ác tính, cần tổng hợp tất cả dấu hiệu trên SA mới quyết định làm FNA hoặc lặp lại FNA.

Thay đổi kích thước của nhân cũng cần được xem xét. Tiêu chuẩn đánh giá nhân giáp tiếp tục tiến triển nghĩa là tăng thêm kích thước hay thể tích là nhân phải lớn thêm > 20% ở ít nhất 2 đường kính và tăng ≥ 2 mm, hoặc thể tích thay đổi tăng $\geq 50\%$ so với ban đầu (theo ATA (2015)). (Nước ta hầu như không có máy SA có phần mềm đọc thể tích nhân, chỉ đo được đường kính nhân). Nếu nhân giáp nhỏ, thường gặp sai số lớn khi đo thể tích nhân vì phân biệt nhu mô tuyến với ranh giới của nhân phụ thuộc nhiều vào người đọc SA. Nhiều nghiên cứu đọc cho biết rất khó xác định thể tích qua SA và diễn dịch tiến triển của nhân giáp vì không dễ lặp lại hình phẳng hai chiều. Kích thước nhân giáp càng nhỏ hơn 10 mm thì kết quả SA đo được càng khác nhau giữa những lần đo và giữa những người đọc SA. Khi đường kính dài nhất $\geq 1,5$ cm thì các bác sĩ SA mới đo số mm đường kính tương đồng nhau [10].

Tỉ lệ ung thư ở các nhân giáp lành tính được chỉ 0,32% trong nghiên cứu tại Ý nói trên [7]. Nghiên cứu khác thực hiện tại các Bệnh Viện - Trường trên 700 nhân giáp được thu dung liên tiếp, có 688 nhân giáp lúc đầu có FNA lành tính, về sau chỉ 1% - 3% được khẳng định là ung thư giáp [5]. Tác giả Nou E. theo dõi 1400 BN có nhân giáp lành tính trên mô học, sau 4,5 năm chỉ ghi nhận 18 BN (1,29%) là ung thư giáp, không ai bị di căn hay tử vong sau 11 năm [11].

Yếu tố nguy cơ tiến triển của nhân giáp ban đầu lành tính

Chỉ một nghiên cứu quan sát đánh giá yếu tố nguy cơ nhân giáp tiếp tục tiến triển. Những đặc

điểm ban đầu dự báo nhân tiếp tục lớn là: người bệnh có nhiều nhân, thể tích của nhân > 0,2 mL, mang thai nhiều lần (> 3 lần). Ngược lại tuổi càng cao nhân có xu hướng ít tiến triển [7].

Thời gian theo dõi nhân giáp lành tính

Mục tiêu giám sát nhân giáp là phát hiện sớm những ung thư giáp trong quá trình theo dõi hoặc đã bỏ lỡ trong lần chẩn đoán đầu tiên. Hướng dẫn của ATA khuyến nghị lặp lại SA mỗi 6 - 18 tháng nhưng chứng cứ yếu, chỉ là ý kiến các chuyên gia. Nhiều tác giả đề nghị kiểm tra lại SA mỗi 24 tháng sau lần FNA đầu tiên lành tính và quan trọng là dựa vào đặc điểm SA để quyết định lặp lại FNA [5], [7], [12]. Chú ý rằng những chứng cứ hiện có chỉ qua các nghiên cứu có thời gian theo dõi 5 năm. Khung thời gian này chỉ cho phép phát hiện một tỉ lệ nhỏ ung thư giáp; thời gian theo dõi dài hơn mới phát hiện thêm nhiều ung thư giáp hơn. Nghĩa là cần có thêm chứng cứ cho khuyến cáo về thời gian theo dõi một nhân giáp lành tính [13]. Mới đây Hội Tuyến Giáp Châu Âu cập nhật hướng dẫn theo dõi nhân giáp lành tính với chất lượng chứng cứ không cao [14]:

- Nhân giáp có siêu âm là TIRADS 2 (nguy cơ ung thư < 1%):
 - Nhân kích thước 5 - 10 mm: không đánh giá thêm
 - Nhân giáp > 10 mm: siêu âm lại sau 3 - 5 năm, (khuyến cáo mạnh; chất lượng chứng cứ yếu). Lặp lại FNA nếu trên siêu âm nhân tăng trưởng đáng kể hoặc có đặc điểm nghi ngờ mới xuất hiện hoặc nếu có kế hoạch điều trị.
- Nhân có kết quả mô học FNA phân loại Bethesda II (nguy cơ ác tính < 3%):
 - EU-TIRAD 3 (> 20 mm) và 4 (> 15 mm): lặp lại siêu âm sau 3 - 5 năm. Lặp lại FNA nếu trên siêu âm nhân tăng trưởng đáng kể hoặc có đặc điểm nghi ngờ mới xuất hiện.
 - EU-TIRAD 5 (> 10 mm): lặp lại FNA (khi hình ảnh học và mô học của FNA lần 1 không tương hợp). (khuyến cáo yếu; chất lượng chứng cứ thấp)

3. Làm gì với những nhân giáp không thể xác định được (indeterminate) ?

Không ít nhân giáp có kết quả FNA không định được bản chất. Theo Phân loại Bethesda năm 2017 những tổn thương không điển hình không xác định được (AUS) hoặc tổn thương

dạng nang không thể xác định (FLUS) được xếp Bethesda III [2], nhưng cập nhật mới của Phân loại Bethesda 2023 đã bỏ thuật ngữ FLUS, chỉ còn nhân giáp AUS thuộc phân nhóm Bethesda III [3]. Đây là phân loại mô học trung gian giữa lành và ác tính. Phân loại này còn được chia thành 6 nhóm nhỏ: cấu trúc không điển hình (architectural atypia), Hurthle cell aspirate (chọc hút có tế bào Hurthle), cả cấu trúc lẫn tế bào đều không điển hình (cytologic and architectural atypia), tế bào không điển hình (cytologic atypia), tế bào bạch cầu lympho không điển hình (atypical lymphoid cells) và những kiểu không điển hình khác (atypia not otherwise specified (NOS)) [2]. Trước đây phân nhóm Bethesda III chỉ chiếm khoảng 7% trong số các mẫu mô được làm FNA, nhưng gần đây báo cáo lên đến 12% [15]. Về nguy cơ ung thư, đây là một thể bệnh có khả năng ác tính. Trước đây nguy cơ của nhân giáp AUS/FLUS được ước tính từ 5 - 15% [16] nhưng dữ liệu gần đây cho thấy loại nhân giáp này có tỉ lệ ung thư cao đến 38 - 55% [17].

Mặc dù ATA đã có những khuyến cáo về điều trị nhân giáp AUS/FLUS nhưng trên thực tế việc điều trị này rất thay đổi, phải xem xét nhiều yếu tố hơn so với xử trí nhân giáp có phân loại Bethesda khác. Lặp lại FNA là thực hành phổ biến trong điều trị các nhân giáp loại này. Nếu không có đặc điểm SA nghi ngờ (như vi vôi hóa, bờ nhân không đều, nhân có echo kém và đường kính dọc lớn hơn đường kính ngang) kèm với dấu chứng ít nghi ác tính khi lặp lại FNA và nếu không có đột biến gen BRAF giá trị tiên đoán âm thường hơn 90% [18]. Đột biến gen BRAF gặp ở hơn 80% ung thư tuyến giáp dạng nhú và chiếm đến 90% tất cả trường hợp ung thư tuyến giáp. Đột biến này đi kèm với đặc điểm xâm lấn (như xâm lấn vỏ bao vào mô tuyến, di căn hạch, tái phát và tăng tử vong), có xu hướng tiên đoán ác tính cao hơn đối với những nhân AUS/FLUS [18]. Điều này cho thấy quản lý những nhân giáp AUS/FLUS rất cần kết hợp SA, chọc FNA lại và xét nghiệm phân tử, thay vì chỉ giám sát hoặc mổ cắt tuyến ngay để chẩn đoán [18]. Chẩn đoán phân biệt trước mổ là cần thiết, lưu ý cân nhắc các yếu tố nguy cơ ung thư của bệnh nhân, đặc điểm SA và mô học, ý muốn của bệnh nhân hơn là chỉ định

mổ ngay. Phẫu thuật để chẩn đoán chỉ thực hiện khi lặp lại FNA hoặc xét nghiệm phân tử không cho kết luận rõ ràng (hoặc không thể thực hiện được) [14], [18].

Khi theo dõi định kỳ 687 nhân giáp chẩn đoán ban đầu là AUS/FLUS, tác giả báo cáo trong số 7% nhân giáp được mổ thì 61% là ác tính và 39% là nhân lành tính. Còn 248 nhân không mổ được làm lại FNA lần 2 ghi nhận 47 nhân (19%) là tân sinh dạng nang, nghi ngờ ác tính hoặc rõ ác tính, 49 (20%) nhân vẫn là AUS/FLUS, 123 (50%) lành tính, và 29 (11%) không chẩn đoán được (nondiagnostic categories). Sau FNA lần hai này, 45 nhân giáp được phẫu thì 39 nhân ác tính (giải phẫu bệnh), 45 nhân khác được sinh thiết lần 3 thì 14% nghi ác tính, 27% vẫn là AUS/FLUS và 53% lành tính. Đánh giá tương hợp giữa mô học với đặc điểm SA, ghi nhận nhân echo kém hoặc không có tín hiệu echo (hypo - or an echogenicity) đi kèm với nguy cơ ác tính cao sau khi điều chỉnh theo tuổi, giới và những đặc điểm SA khác [19]. Nghiên cứu cũng tìm thấy tỉ lệ ác tính ở các nhân giáp AUS/FLUS được mổ ngay để chẩn đoán không khác ở các nhân giáp AUS/FLUS được làm lại FNA. Vì vậy tác giả Hong gợi ý thời gian giữa hai lần siêu âm hoặc lặp lại FNA cho nhân giáp AUS/FLUS nên ngắn hơn mức thời gian mà khuyến cáo hiện tại đề nghị (chờ 3 tháng sau FNA lần 1 [2]). Một nghiên cứu khác cũng không tìm thấy sự khác biệt đáng kể về chẩn đoán và mức độ chính xác liên quan đến thời điểm lặp lại FNA [20] nên đã đề nghị lặp lại FNA sớm hơn 3 tháng. Cắt tuyến giáp nặng nề hơn chọc FNA lần nữa. Lặp lại FNA thứ hai cho chẩn đoán chắc chắn hơn trong một số trường hợp, thế nên lặp lại FNA là lựa chọn hợp lý cho nhân giáp AUS. Hội Tuyến Giáp Châu Âu cập nhật hướng dẫn theo dõi nhân giáp thuộc phân loại Bethesda III với (mức khuyến cáo yếu; chất lượng chứng cứ rất thấp) là lặp lại FNA bất kể EU-TIRADS[14]:

- Nếu EU-TIRAD 3 (> 10 mm) mà FNA lần hai vẫn là Bethesda III: lặp lại siêu âm trong vòng 1 năm, hoặc xét nghiệm phân tử (nếu được) hoặc phẫu thuật

- EU-TIRAD 4 và 5 (> 10 mm): FNA lần hai nếu vẫn là Bethesda III, đề nghị mổ hoặc giám sát tích cực hoặc làm xét nghiệm phân tử

Một vấn đề nữa là chẩn đoán sớm để điều trị sớm, nhưng nếu chậm trễ (do phải chờ 3-6 tháng mới lặp lại FNA) thì trì hoãn điều trị những nhân giáp AUS có quan ngại gì không? Nghiên cứu THYCOVID tại 154 trung tâm ở 49 quốc gia khắp các châu lục tổng kết trên hơn 87.000 nhân giáp lành tính lần ác tính có cắt tuyến giáp vào giai đoạn trước, trong và sau dịch COVID-19 [21]. Các nhân giáp phân loại Bethesda III có 3094 nhân (32,7%) được mổ trước dịch, 2770 (32,8%) nhân giáp mổ lúc đỉnh dịch, 33% nhân giáp được mổ sau khi dịch đã giảm, trì hoãn điều trị do dịch làm tăng di căn hạch, tăng tái phát nhưng không nhiều (5,7% tăng lên 7,7%). Hầu hết các trường hợp u vẫn yên ắng trong suốt đại dịch; chậm cắt bỏ nhân giáp do vướng dịch không làm nhân lớn thêm. Riêng có một ít nhân tiến triển nhanh và xâm lấn vẫn cứ tiếp tục làm tăng nguy cơ tái phát hoặc di căn hạch. Như vậy trì hoãn can thiệp làm tăng mức ác tính ở một số trường hợp nhưng nguy cơ ung thư xâm lấn vẫn thấp.

4. KẾT LUẬN

Hiện tại do chưa biết đầy đủ về diễn tiến của một nhân giáp có mô học bình thường hoặc khi đặc điểm SA gợi ý lành tính, chưa có qui trình theo dõi nhân giáp dựa trên chứng cứ. Chỉ định điều trị một nhân giáp nghĩa là lành tính cần kết hợp siêu âm và làm lại FNA chọn lọc cho những nhân có đặc điểm SA nghi ngờ. Chứng cứ tuy không nhiều nhưng giúp cải thiện hiệu quả xử trí và giảm thiểu chi phí theo dõi cho 90% các nhân giáp thật sự là lành tính.

Những tổn thương AUS/FLUS hiện chưa có khuyến nghị chắc chắn, chỉ gợi ý tiếp cận nên tích cực và mạnh mẽ hơn. Các chỉ dấu phân tử hiện được áp dụng ở các nước tiên tiến nhưng khi xét nghiệm này chưa có ở nước ta thì nên lặp lại FNA sớm hơn 3 tháng để tăng cơ hội chẩn đoán sớm và giảm lo lắng cho người bệnh.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Alexander EK, Bible KC, Doherty GM. American Thyroid Association (ATA) management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2015, DOI: 10.1089/thy.2015.0020

2. Cibas ES, Ali SZ, (2017) The 2017 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Thyroid* 27:1341-1346
3. Ali SZ, Baloch ZW, Cochran-Priolette B (2023) The 2023 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Thyroid* doi.org/10.1089/thy.2023.0141
4. Salvatore D, DAavies TF, Schlumberger MJ (2011). Nontoxic Diffuse and Nodular Goiter and Thyroid Neoplasia:444-475. In *William Textbook of Endocrinology* 12th Edition. Elsevier Saunderson
5. Yoon Jung Choi, Inkyung Jung, Sung Ji Min (2013). Thyroid Nodule with Benign Cytology: Is Clinical Follow-Up Enough? *PLoS ONE* 8(5):e63834. DOI: 10.1371/journal.pone.0063834
6. Brito J, Gionfriddo M, Leppin A (2013). The accuracy of thyroid nodule ultrasound to predict thyroid cancer: systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*
7. Durante C, Costante G, Lucisano G (2015). The Natural History of Benign Thyroid Nodules. *JAMA* 313(9):926-935. doi:10.1001/jama.2015.0956
8. Porterfield JR, Grant CS, Dean DS (2008). Reliability of benign fine needle aspiration cytology of large thyroid nodules. *Surgery* 144(6):963-969
9. Ito Y, Miyauchi A, Inoue H (2010) An observational trial for papillary thyroid microcarcinoma in Japanese patients. *World J Surg* 34(10):28-35
10. Brauer VFH, Eder P, Miehle K (2005). Interobserver Variation for Ultrasound Determination of Thyroid Nodule Volumes. *Thyroid* 15 (10):1169-1175
11. Nou E, Kwong N, Alexander LK (2014). Determination of the optimal time interval for repeat evaluation after benign thyroid nodule aspiration. *J Clin Endocrinol Metab* 99(2):510-516
12. Horvath E, Majlis S, Rossi R (2009) An ultrasonogram reporting system for thyroid nodules stratifying cancer risk for clinical management. *J Clin Endocrinol Metab* 94(5):1748-1751
13. Chou R, Dana T, Mayson SE (2023).

- Ultrasound Follow-Up of Benign Thyroid Nodules: A Scoping Review. *Thyroid* 2023, 33 (4):420-427
14. Durante C, Hegedua L, Czarniecka A (2023) 2023 European Thyroid Association Clinical Practice Guidelines for thyroid nodule management. *European Thyroid Jour*, doi.org/10.1530/ET-23-0067
 15. Garg S, Naik LP, Kothari KS (2017) Evaluation of thyroid nodule classified as Bethesda category III on FNAC. *J Cytol* 34:5-9
 16. Cibas ES, Ali SZ, and NCI (2009) Thyroid FNA State of the Science Conference. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Am J Clin Pathol* 132:658-665
 17. Jeong SH, Hong HS, Lee EH (2013). The outcome of thyroid nodules characterized as atypia of undetermined significance or follicular lesion of undetermined significance and correlation with ultrasound features and BRAF(V600E) mutation analysis. *AJR Am J Roentgenol* 201 W854-860
 18. Johnny L, Wencheng L, Neeraj L (2021). Atypia of undetermined significance/follicular lesions of undetermined significance: What radiologists need to know. *Neuroradiol J* 34 (2):70-79
 19. Hong SH, Lee H, Cho MS (2018) Malignant risk and related factors of atypia of undetermined significance/follicular lesion of undetermined significance in thyroid fine needle aspiration. *Int J Endocrinol* 2018 Article ID:4521984
 20. VanderLaan P. A., Marqusee E., Krane J. F. Clinical outcome for atypia of undetermined significance in thyroid fine-needle aspirations: should repeated FNA be the preferred initial approach? *American Journal of Clinical Pathology*. 2011;135(5):770–775. doi: 10.1309/AJCP4P2GCCDNHFMY
 21. Medas F, Dobrinja C, Altmeier J (2023) Effect of the COVID-19 pandemic on surgery for indeterminate thyroid nodules (THYCOVID): a retrospective, international, multicentre, cross-sectional study. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 11:402-413