

FDG PET/BT görüntülemesinde tiroid bezinde rastlantısal saptanan fokal artmış FDG tutulumunun klinik önemi

Clinical significance of random finding of focal increased activity in thyroid gland on FDG PET/CT imaging

Sevil Tatlıdil^{ID} Ayşegül Akgün^{ID}

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Öz

Amaç: Bu çalışmada tiroid bezinde önceden malignite varlığı bilinmeyen olgularda, FDG PET/BT görüntüleme sırasında rastlantısal saptanan fokal artmış FDG (RSFA-FDG) tutulumunun prevalansı, klinik önemi ve malignite oranlarını araştırmak amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Mayıs 2014 – Eylül 2016 tarihleri arasında FDG PET/BT görüntülemesi yapılan 7267 hastada tiroid bezinde RSFA-FDG tutulumu saptanan 193 (%2,6) olgunun klinik takipleri ve SUV_{max} değerleri retrospektif değerlendirildi.

Bulgular: Tiroid bezinde RSFA-FDG tutulumlarının SUV_{max} değeri 3-71 arasında olup ortalama 9,13±7,4 olarak saptandı. Hastaların %54,4'ünde (105/193) olası tiroid patolojileriyle ilgili inceleme yapıldığı görüldü. Otuz dokuz hastanın (%20,2) patolojik incelemesi mevcut olup, bunların 10'u tiroidektomi materyali, 29 tanesi ise biyopsi sonucuydu. Biyopsi yapılan 29 hastadan iki olgu tiroid papiller karsinomu (TPK), dört olgu TPK yönünden kuşkulu, biri metastatik odak, 22'si ise benign hastalıklar lehine raporlanmıştı. Opere olan 10 hastanın beşinde TPK, ikisinde metastatik odak, kalan üç vakada ise tiroidin benign nodüler hastalıklarıyla uyumlu bulgular saptanmıştı. Malignite tanısı alan 10 tiroid nodülünde SUV_{max} değeri 3-34,9 arasında olup ortalama SUV_{max}=12,5±9,1 idi. Serimizde FDG PET/BT görüntülemesinde RSFA-FDG tutulumu gösteren tiroid nodülü saptanma oranı %2,6 olup, hastaların %20,2'sinde patolojik inceleme yapılmış, malignite oranı %25,6 (10/39) olarak saptanmıştır.

Sonuç: FDG PET/BT görüntüleme sırasında saptanan RSFA-FDG tutulumunda malignite oranının yüksek olduğu görülmektedir. Hastaların büyük bölümüne ileri inceleme yapılmamış olması primer maligniteye bağlı sağ kalım beklentisinin kısa olmasına bağlı olabilir.

Anahtar Sözcükler: FDG PET/BT, tiroid nodülü, malignite.

Abstract

Aim: We aimed to investigate prevalence, clinical significance and malignancy rates of incidentally detected focal increased FDG uptake in thyroid gland on FDG PET/CT imaging in cases without known thyroid malignancy.

Materials and Methods: Of the 7267 patients who underwent FDG PET/CT imaging between May 2014 and September 2016, 193 (2.6%) patients who had incidentally detected focal increased FDG uptake in thyroid gland were enrolled into the study for retrospective evaluation of clinical follow-up and SUV_{max} values.

Results: The SUV_{max} values of incidentally detected focal increased FDG foci ranged between 3-71, with an average of 9.13±7.4. Of the 193 patients, 105 (54%) were examined for possible thyroid diseases. A total 39 (20.2%) patients (10 histopathological, 29 cytological) had pathological examination. In cytological examination, two thyroid papillary carcinomas (TPC), one metastasis and 22 benign lesions were reported and four were suspicious for TPC. Five TPC, two primary tumor metastasis and three benign nodular diseases were detected in 10 patients who underwent surgery. In 10 thyroid nodules pathologically confirmed as malignancy, SUV_{max} values ranged from 3 to 34.9 (mean 12.5±9.1).

Yazışma Adresi: Sevil Tatlıdil

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

E-posta: sevilatlidil25@gmail.com

Makalenin Geliş Tarihi: 26.12.2017 Kabul Tarihi: 22.02.2018

In our series, incidental thyroid nodules with focal increased FDG uptake were detected in 2.6% of FDG PET/CT examinations. Pathological examination was performed in 20.2% of those patients and malignancy rate was 25.6% (10/39).

Conclusion: Rate of malignancy is high in incidentally detected focal increased FDG uptake on FDG PET/CT imaging. The fact that majority of patients have not undergone further examination may be due to the short survival expectancy due to primary malignancy.

Keywords: FDG PET/CT, thyroid nodule, malignant.

Giriş

Tiroid insidentalomalaları ultrasonografi (US), bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme gibi radyolojik görüntülemelerde rastlantısal saptanan tiroid lezyonları olarak tanımlanır. Dean ve ark. (1) 2008 yılında yaptığı epidemiyolojik çalışmaya göre tiroid nodülü tespit edilme oranı; palpasyonla %2-6, ultrasonografi ile %19-35, otopsi serilerinde ise %8-65 olarak bildirilmiştir. Otopsi serilerinde rastlanan yüksek nodül prevalansına rağmen, palpabl tiroid nodüllerinin yıllık insidansı bazı çalışmalarda yaklaşık %0,1 olarak bulunmuştur (2). Bu nedenle, çoğu tiroid insidanteloması çeşitli görüntüleme yöntemleriyle rastlantısal tespit edilmekte olup, tespit edilen bu nodüllerde malignite olasılığı net bilinmemektedir.

Tiroid kanserleri endokrin sistemin en sık görülen kanseri olup ABD Ulusal Kanser Enstitüsü 2016 yılı verilerine göre yeni teşhis edilen tüm kanserlerin %3,4'ünü oluşturmaktadır (2). Vakaların %76'sı kadın, %24'ü erkektir (2). 5-yıllık sağ kalım oranı %98,2 olmakla birlikte uzak metastazlı olgularda bu oran %56,2'dir (2). ABD ulusal kanser enstitüsü verilerine göre ortalama tanı yaşı 51, ölüm yaşı ise 73'tür (2).

18 F-fluorodeoxyglucose (FDG) PET/BT görüntülemesinin çeşitli malignite tanılı hastalarda metastatik hastalığın lokalizasyonu ve evrelendirilmesi amacıyla kullanımı gittikçe artmaktadır. FDG'nin normal tiroid bezine alımı homojen ve düşük yoğunluklu olup, genellikle FDG PET görüntülemesinde tiroid bezi ayırt edilemez (3). FDG'nin tiroid bezinde fokal veya yaygın artmış dağılımı FDG PET/BT görüntülemesinde genellikle rastlantısal bir bulgu olarak görülür. Bazı çalışmalar, tiroid insidentaloması insidansının FDG PET/BT incelemelerinde % 1,2-2,3 olduğunu bildirmiştir (4).

Bu çalışmanın amacı, bilinen tiroid dışı malignite varlığı olan hastalarda yapılan FDG PET/BT görüntülemesinde rastlantısal saptanan fokal artmış FDG tutulumuna klinik yaklaşım açısından kurumsal deneyimimizi değerlendirmek ve bu hastalarda tiroid malignite riskini belirlemektir.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışmaya Mayıs 2014-Eylül 2016 tarihleri arasında kliniğimizde çeşitli onkolojik nedenlerle FDG PET/BT görüntülemesi yapılan 7267 yetişkin hastadan tiroid bezinde rastlantısal fokal artmış FDG tutulumu saptanan

193 hasta dahil edildi. Bilinen primer tiroid tümörlü hastalar ve çocuk hastalar çalışma grubunun dışında bırakıldı.

FDG PET/BT incelemesinde tüm hastalar için Ege Üniversitesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı'nın belirlediği standart çekim protokolü uygulandı. En az 6 saat açlık durumunu takiben kan şekeri seviyesi <200 mg/dL olan hastalara, 550 MBq FDG'nin intravenöz uygulamasından yaklaşık 60 dakika sonra tüm vücut taraması için görüntü alımı başladı. Tüm vücut emisyon taramaları, her pozisyonda 2 dakika boyunca 7-8 yatak pozisyonundan oluşuyordu.

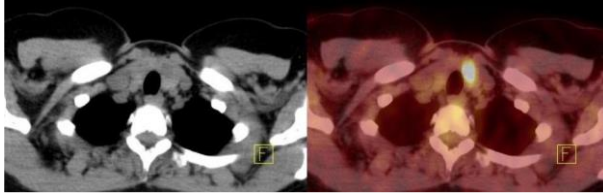
Bu çalışmada tiroid bezinde rastlantısal saptanan fokal artmış FDG tutulumu, PET görüntülerinde tiroid zemin aktivitesine oranla artmış fokal FDG tutulumu olarak tanımlandı. FDG-PET/BT görüntülemesinde tiroid bezinde anormal FDG tutulumu olan her hasta için hesaplanmış maksimum SUV (SUV_{max}) değerleri kaydedildi.

Malign ve benign lezyonların SUV_{max} değeri yönünden farkının anlamlılığı parametrik olmayan veri dağılımı nedeniyle *Mann-Whitney U* testi kullanılarak hesaplandı.

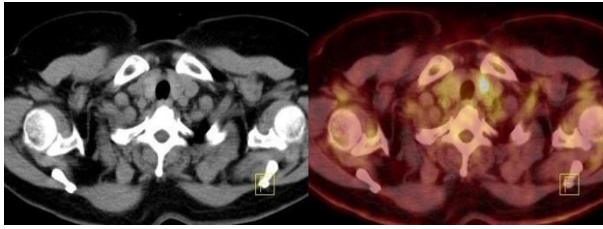
Bulgular

Tiroid bezinde rastlantısal fokal artmış FDG tutulumu saptanan 193 (%2,6) hastanın %54,4'ünde (105/193) olası tiroid patolojileriyle ilgili inceleme yapıldığı görüldü. Hastaların %21,9'unda (23/105) tirotoksikoz ile uyumlu tiroid fonksiyon test sonuçları mevcuttu. Tiroid sintigrafisi olan yedi hastanın üçünde hiperaktif tiroid nodülü, birinde ise akut tiroidit saptanmıştı. Papiller tiroid karsinom tanısı alan bir hastada tirotoksikoz ile uyumlu tiroid fonksiyon testleri mevcuttu.

Yüz doksan üç hastadan 39'unun (%20,2) sitolojik ve histopatolojik incelemesi mevcut olup, bunların 10'u tiroidektomi materyali, 29 tanesi ise biyopsi sonucuydu. Biyopsi yapılan 29 hastadan iki olgu tiroid papiller karsinomu, dört olgu papiller karsinom yönünden kuşkulu, biri küçük hücreli dışı akciğer karsinomu metastazı, 22'si ise benign hastalıklar lehine raporlanmıştı. Opere olan 10 hastanın beşi tiroid papiller karsinomu (Şekil-1), biri rektum adenokarsinomu metastazı (Şekil-2), biri küçük hücreli dışı akciğer karsinomu metastazı, ikisi benign kistik lezyon, kalan bir vaka ise folliküler nodüler hastalık tanısı almıştı.



Şekil-1. Opere rektum adenokarsinomu olgunun evreleme amaçlı yapılan PET/BT görüntülemesine ait BT ve PET/BT füzyon görüntülerinde, tiroid bezi sol lobunda 1,3 cm boyutlu hipermetabolik lezyon ($SUV_{max}=7$) izlenmektedir. Operasyon sonrası histopatolojik incelemesi adenokarsinom metastazı ile uyumludur.



Şekil-2. Akciğerde primer tümör odağı arama amaçlı yapılan PET/BT görüntülemesine ait BT ve PET/BT füzyon görüntülerinde, tiroid bezi sol lobunda 1.4 cm boyutlu, hipermetabolik ($SUV_{max}=17,2$) nodül izlenmiştir. Histopatolojik değerlendirmede tiroid papiller karsinomu klasik varyant tanısı almıştır.

Tiroid bezinde rastlantısal saptanan fokal artmış FDG tutulumu gösteren lezyonlarda SUV_{max} değeri 3-71 arasında olup ortalama değer $9,13\pm 7,4$ olarak saptandı. Malignite tanısı alan 10 tiroid nodülünde ise SUV_{max} değeri 3-34,9 arasında olup, ortalaması $12,5\pm 9,1$ idi. Histopatolojik veya sitolojik olarak malign olduğu ispatlanan ve sitolojik olarak malignite şüpheli lezyonlar aynı gruba alınarak değerlendirildiğinde SUV_{max} değerleri 3-34,9 olup ortanca değer 10,8 olarak saptandı. Benign lezyonların ise SUV_{max} değerleri 4,1-71 arasında değişmekteydi, ortanca değeri ise 6,6 idi. Sitolojik inceleme sonucu malign ya da malignite şüpheli olan veya histopatolojik malignite varlığı ispatlanan lezyonlar malign lezyonlar (n1) grubuna, sitolojik veya histopatolojik incelemesinde benign olduğu saptanan lezyonlar ise benign lezyonlar (n2) grubuna dahil edildi. İki grup arasında SUV_{max} yönünden farklılık *Mann-Whitney U* testi ile değerlendirildi ve anlamlı istatistiksel fark bulunamadı (n1: 14; n2: 20; p: 0,18; U value=410,5; $p>0,05$).

Çalışmaya dahil olan 193 vakanın 88'inde FDG tutulumu gösteren tiroid nodüllerine yönelik ileri inceleme yapılmamıştı. Bu hastaların 11 tanesinin takip eden FDG PET/BT çalışmalarında önceki çalışmalarda bahsedilen fokal FDG tutulumunun izlenmediği görüldü. Bu lezyonların SUV_{max} değerleri 4,6-26 arasında değişmekte olup ortanca değer 6,6 idi. Olguların yalnızca birinde artmış TSH değeri, üçünde ise normal değerlerle uyumlu tiroid fonksiyon testleri mevcut olup diğer hastaların ileri tetkikleri mevcut değildi.

Serimizde FDG PET/BT görüntülemesinde tiroid bezinde rastlantısal fokal artmış FDG tutulumu gösteren lezyon saptanma oranı % 2,6'dır. Bu hastaların %20,2'sinde histopatolojik ve sitolojik inceleme yapılmış ve malignite oranı % 25,6 (10/39) olarak saptanmıştır.

Tartışma

Glikoz metabolizmasını gösteren bir glikoz analogu olan FDG, PET/BT görüntülemesinde en sık kullanılan radyofarmasötik ajan olup, halen kullanımıyla ilgili yeni endikasyonlar gündeme gelmektedir. Malign tümörlerin artmış aerobik oksidasyon ve glikolizis gösterdiği uzun yıllardır bilinmektedir (5). Di Chiro ve ark. (6) 1982 yılında beyin tümörlerinde çevre beyin dokusundan daha fazla FDG tutuluşu izlendiğini göstermesiyle, FDG'nin onkolojik amaçlı kullanımı fikri doğmuştur. FDG'nin malign tümörlerde artmış tutulum mekanizması moleküler düzeyde halen araştırılan bir konu olup, pek çok dokuda farklı yolların devreye girdiği bilinmektedir. Bu yollardan en iyi bilinenler; başta Glut-1 olmak üzere glikoz taşıyıcı proteinlerin artmış sentezi ve glikolitik yolağın hız kısıtlayıcı basamağı olan heksokinaz 2'nin enzimatik aktivitesindeki artıştır (7).

FDG'nin normal tiroid bezine alımı oldukça düşük düzeyde veya yoktur (3,8). FDG-PET görüntülemesinde üç boyutlu rekonstrüksiyon görüntüsünde genelde tiroid bezi izlenmemektedir (9). Tiroid bezinde FDG tutulumun yokluğu sağlıklı tiroisitlerin öncelikli ATP üretim yolağı olarak yağ asidi oksidasyonunu tercih etmesine bağlıdır (9). Bu bilgi çeşitli in-vitro hayvan deneyleri ve hücre kültürü çalışmalarıyla gösterilmiştir (10,11).

Tiroid bezinde FDG tutulumu fokal ve diffüz olmak üzere kabaca iki grupta incelenir. Bazı araştırmacılar diffüz tutulumun normalin bir varyantı olduğunu ileri sürmektedir (12,13). Bazı çalışmalarda ise bu tutulumun lenfosit infiltrasyonu, fibrozis süreci, kronik tiroidit, hipotiroidizm ve anti TPO seviyeleri ile ilişkili olabileceği savunulmaktadır (14,15). Çeşitli çalışmalarda TSH artışının *glucose transporter-1* (GLUT-1) sentezini arttırdığı ve bunun sonucu olarak tiroid bezinde diffüz artmış FDG dağılımının saptandığı gösterilmiştir (10). Fokal artmış FDG tutulumunda malignite oranı yüksek olup, bu hastaların %27-50'sinde primer tiroid malignitesi teşhisi konulmaktadır (16,17).

Serimizde FDG PET/BT görüntülemesinde tiroid bezinde rastlantısal fokal artmış FDG tutulumu gösteren lezyon saptanma sıklığı % 2,6 olup, literatürde bildirilen insidans değerleriyle uyumludur (4). Tiroid bezinde fokal artmış FDG tutulumunun SUV_{max} değerinin yüksek olması genellikle malignite kuşkusunu doğurmakla birlikte, literatürde benign tiroid tümörlerinde yüksek FDG tutuluşu, malign tümörlerde ise düşük FDG tutuluşu olabileceği bildirilmektedir. Jamie ve ark. (18) yaptığı çalışmada, tiroid nodüllerine yönelik operasyon öncesi

FDG PET/BT görüntüleme yapılmış ve bulgular operasyon sonrası patoloji sonuçları ile karşılaştırılmıştır. PET/BT görüntülerinde multinodüler guatrda dominant nodülde, hurtle hücreli adenom ve folliküler adenom tanısı alan hastalarda tiroid bezinde ilgili lokalizasyonda fokal belirgin artmış FDG tutulumu olduğunu saptamışlardır. Bu hasta grubunun SUV_{max} değeri patolojik inceleme sonucu benign olan diğer hastalarla kıyaslandığında belirgin fazla, malignite tanısı alan hastaların değerleriyle karşılaştırıldığında ise kısmen düşüktür. Bununla birlikte malign natürde olmalarına rağmen papiller tiroid karsinomunun bazı alt gruplarında ve böbrek hücreli karsinomun tiroid bezi metastazında düşük düzeyli FDG tutulumunun saptandığı bildirilmiştir. Nayan ve ark. (19) ait metaanaliz çalışmasında malign tiroid insidantelomaları için *cut-off* SUV_{max} değeri 3,3 olarak önerilmiştir.

Radyoiyot konsantrasyonu yeteneği sınırlı olan az diferansiye tiroid malignitelerinin metabolik açıdan yüksek aktivite gösterdiği bilinmektedir (20-22). Güncel yaklaşımda iyi diferansiye tiroid malignitelerinde yüksek tiroglobulin değeri saptanması ve ¹³¹Iyod tüm vücut tarama sintigrafisinde patolojik bulgu saptanmaması durumunda FDG PET/BT görüntüleme ile ileri inceleme yapılması gündeme gelmektedir. Bu hasta popülasyonundan yapılan çalışmalarda FDG tutulumu artışı ile agresif tipte malign tümör saptanması arasında pozitif bir ilişki ortaya konulmuştur (23). Çalışmamızda malign ve benign lezyonlar arasında SUV_{max} açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamış olup, literatürde bununla uyumlu çalışmalar mevcuttur (24). Nayan ve ark. (19) metaanaliz çalışmasında benign / malign ayırımının SUV_{max} değeri ile değerlendirilmesinin mümkün olamayacağı belirtilmiştir. Çalışmamızda benign lezyonların SUV_{max} değerleri 4,1-71 arasında olup, ortanca değeri 6.6 idi. Literatürde ise benign tiroid nodüllerinde SUV_{max} değeri 0,0-9,8, ortanca değer ise 2,4 olarak bildirilmektedir (18). Benign lezyonların SUV_{max} değerlerinin diğer çalışmalarla karşılaştırıldığında serimizde yüksek olduğu gözlenmektedir. BT'de hipodens özellikte olup, artmış FDG tutulumu

olmayan nodüllerin çalışma grubumuza dahil edilmemiş olmasının bu farklılığa neden olduğu düşünülmektedir.

Çalışmamızda ek bir veri olarak, 11 hastanın tiroid bezinde takip PET/BT görüntülemelerinde izlenmeyen fokal artmış FDG tutulumu saptanmış olup, kayıtlarda bu hastalar ile ilgili veri olmaması nedeniyle değerlendirilememiştir. Literatür çalışmalarında benzer bulguyu bildiren makale tespit edilmemekle birlikte, bulgunun ayırıcı tanısında fokal bakteriyel tiroidit, tedavi yanıtı veren metastaz düşünülmüştür.

Bu güne kadar FDG PET/BT ve tiroid insidantelomaları ile ilgili oldukça fazla sayıda araştırma yapılmış olup, FDG PET/BT görüntüleme ile saptanan tiroid insidanteloma oranı %0,1-4,3 ve malignite riski %10,3-80 arasında bildirilmiştir (4,24-29). 2014 yılında Nayan ve ark. (19) yaptığı meta-analitik çalışmaya göre FDG pozitif tiroid insidantelomalarında malignite saptanma yüzdesi %19,8 olarak açıklanmıştır. Çalışmamızda bu oran %25,6 olarak hesaplanmış olup literatürle uyumludur. Literatüre göre klinisyenlerin tiroid insidantelomalarına yaklaşımı oldukça büyük farklılıklar göstermekle birlikte, *American Thyroid Association* (ATA) kılavuzunun önerisi PET/BT görüntülemede FDG pozitif saptanan ve sonografik olarak var olduğu kanıtlanan tüm tiroid nodüllerine ince iğne aspirasyon biyopsisi yapılması şeklindedir (30). Serimizde rastlantısal fokal FDG tutulumu saptanan 193 hastanın yaklaşık yarısına (%45,6) tiroid bezine yönelik ileri tetkik yapılmadığı görülmüştür. Bu yüksek oranın yaşam beklentisinin düşük olmasına, hastanın genel durum bozukluğuna veya tetkik reddine bağlı olabileceği düşünülmektedir.

Sonuç

Çalışmamızın sonuçlarına göre FDG PET/BT görüntüleme sırasında saptanan rastlantısal fokal artmış FDG tutulumu olan lezyonlarda malignite oranının yüksek olduğu saptanmış olup, ileri değerlendirmenin gerekliliği vurgulanmaktadır.

Kaynaklar

1. Dean DS, Gharib H. Epidemiology of thyroid nodules. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2008;22(6):901-11.
2. National cancer institute surveillance, epidemiology and end results (SEER). Available from: <http://seer.cancer.gov>
3. Nakamoto Y, Tatsumi M, Hammoud D, Cohade C, Osman MM, Wahl RL. Normal FDG distribution patterns in the head and neck: PET/CT evaluation. *Radiology* 2005;234(3):879-85.
4. Kim TY, Kim WB, Ryu JS, Gong G, Hong SJ, Shong YK. 18F-fluorodeoxyglucose uptake in thyroid from positron emission tomogram (PET) for evaluation in cancer patients: High prevalence of malignancy in thyroid PET incidentaloma. *Laryngoscope* 2005;115(6):1074-8.
5. Warburg O, Posener K, Negelein E. The metabolism of cancer cells. *Biochem Zeitschr* 1924;152:129-69.
6. Di Chiro G, DeLaPaz RL, Brooks RA, et al. Glucose utilization of cerebral gliomas measured by [18F] fluorodeoxyglucose and positron emission tomography. *Neurology* 1982;32(12):1323-9.
7. Higashi T, Saga T, Nakamoto Y, et al. Relationship between retention index in dual-phase 18F-FDG PET, and hexokinase-II and glucose transporter-1 expression in pancreatic cancer. *J Nucl Med* 2002;43(2):173-80.
8. Bogsrud TV, Lowe V. Normal variants and pitfalls in whole-body PET imaging with 18F FDG. *Appl Radiol* 2006;35(1):16-30.

9. Field J. Intermediary metabolism of the thyroid. In: Astwood EB, Greep RO (eds). American Physiological Society Handbook of Physiology: Endocrinology; Section 7, Volume 3, Thyroid. Washington, DC: American Physiological Society; 1974:147-59.
10. Hosaka Y, Tawata M, Kurihara A, Ohtaka M, Endo T, Onaya T. The regulation of two distinct glucose transporter (GLUT1 and GLUT4) gene expressions in cultured rat thyroid cells by thyrotropin. *Endocrinology* 1992;131(1):159-65.
11. Gould GW, Thomas HM, Jess TJ, Bell GI. Expression of human glucose transporters in *Xenopus* oocytes: Kinetic characterization and substrate specificities of the erythrocyte, liver, and brain isoforms. *Biochemistry* 1991;30(21):5139-45.
12. Gordon BA, Flanagan FL, Dehdashti F. Whole-body positron emission tomography: Normal variations, pitfalls, and technical considerations. *AJR* 1997;169(6):1675-80.
13. Shreve PD, Anzai Y, Wahl RL. Pitfalls in oncologic diagnosis with FDG PET imaging: Physiologic and benign variants. *Radiographics* 1999;19(1):61-77.
14. Yasuda S, Shohtsu A, Ide M, et al. Chronic thyroiditis: Diffuse uptake of FDG at PET. *Radiology* 1998;207(3):75-8.
15. Karantanis D, Bogsurd TV, Wiseman GA, et al. Clinical significance of diffusely increased 18F-FDG uptake in the thyroid gland. *J Nucl Med* 2007;48(6):896-901.
16. Choi JY, Lee KS, Kim HJ, et al. Focal thyroid lesions incidentally identified by integrated 18F-FDG PET/CT: Clinical significance and improved characterization. *J Nucl Med* 2006;47(4):609-15.
17. Cohen MS, Arslan N, Dehdashti F, et al. Risk of malignancy in thyroid incidentalomas identified by fluorodeoxyglucose-positron emission tomography. *Surgery* 2001;130(6):941-46.
18. Jamie C, Mitchell MD, Frederick Grant MD, et al. Preoperative evaluation of thyroid nodules with 18FDG-PET/CT. *Surgery* 2005;138(6):1166-75.
19. Nayan S, Ramakrishna J, Gupta MK. The proportion of malignancy in incidental thyroid lesions on 18-FDG PET study: A systematic review and meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2014;151(2):190-200.
20. Chisin R, Macapinlac HA. The indications of FDG-PET in neck oncology. *Radiol Clin North Am* 2000;38(5):999-1012.
21. Larson SM, Robbins R. Positron emission tomography in thyroid cancer management. *Semin Roentgenol* 2002;37(2):169-74.
22. Lind P, Kumnig G, Matschnig S, et al. The role of F-18FDG PET in thyroid cancer. *Acta Med Austriaca* 2000;27(2):38-41.
23. Robbins RJ, Wan Q, Grewal RK, et al. Real-time prognosis for metastatic thyroid carcinoma based on 2-[18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography scanning. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(2):498-505.
24. Ohba K, Nishizawa S, Matsushita A, et al. High incidence of thyroid cancer in focal thyroid incidentaloma detected by 18 F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in relatively young healthy subjects: Results of 3-year follow-up. *Endocr J* 2010;57(5):395-401.
25. Pagano L, Sama MT, Morani F, et al. Thyroid incidentaloma identified by 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography with CT (FDG-PET/CT): Clinical and pathological relevance. *Clin Endocrinol* 2011;75(4):528-34.
26. Nilsson IL, Arnberg F, Zedenius J, Anders S. Thyroid incidentaloma detected by fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography: practical management algorithm. *World J Surg* 2011;35(12):2691-7.
27. Kao YH, Lim SS, Ong SC, Padhy AK. Thyroid incidentalomas on fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography: Incidence, malignancy risk, and comparison of standardized uptake values. *Can Assoc Radiol J* 2012;63(4):289-93.
28. King DL, Stack BC, Jr, Spring PM, et al. Incidence of thyroid carcinoma in fluorodeoxyglucose positron emission tomography-positive thyroid incidentalomas. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007;137(3):400-4.
29. Yang Z, Shi W, Zhu B, Hu S, et al. Prevalence and risk of cancer of thyroid incidentaloma identified by fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography. *J Otolaryngol Head Neck Surg* 2012;41(5):327-33.
30. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, 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.