

하시모토 갑상선염과 갑상선유두암

연세대학교 의과대학 외과학교실

남기현

Hashimoto's Thyroiditis and Papillary Thyroid Cancer

Kee-Hyun Nam

Department of Surgery, Institute of Endocrine Research, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

The association of Hashimoto's thyroiditis (HT) with papillary thyroid cancer (PTC) has been still under debate. Some suggest that these two are positively correlated, whereas other studies report no relationship. We performed a systematic literature review of original studies to investigate the correlation between HT and PTC. The existing data provide inconsistent evidence favoring a causal relationship between HT and PTC. The average prevalence rate of PTC in patients with HT was 1.2% in 8 fine needle aspiration (FNA) studies of 18,023 specimens and 27.6% in 8 archival thyroidectomy studies of 9884 specimens. The risk ratio of PTC in HT specimens ranged from 0.39 to 1.00 in the FNA group (average RR 0.69) in contrast to 1.15 to 4.16 from thyroidectomy studies (average RR 1.59). Population-based fine needle aspiration biopsy studies report no relationship, whereas many of the studies using thyroidectomy specimens report a positive relationship, possibly related to selection bias. Several studies identified a few biomolecular markers, including the PI3K/Akt pathway, RET/PTC gene rearrangements, p63 protein, and loss of heterozygosity of hOGG1, that are potentially involved in neoplastic transformation from HT to PTC. So far, no causal genetic linkage has been confirmed. PTC with concurrent HT is associated with female gender, young age, less aggressive disease such as small tumor size, less frequent capsular invasion and nodal metastasis, and better outcome. However, more prospective studies with long term follow-up are needed to further elucidate this relationship and prognosis. Careful observation and follow-up of HT patients is recommended, especially those with nodular variants.

Key Words: Hashimoto's thyroiditis, Papillary thyroid cancer, Prevalence, Risk ratio, Prognosis

서론

1912년 일본 외과의사이자 병리학자인 Hakaru Hashimoto가 최초로 보고한 하시모토 갑상선염은 자가면역성 만성 림프구성 갑상선염이며 갑상선기능저하증을 초래하는 가장 흔한 원인이다.¹⁾ 특징적인 병리학적 소견은 미만성 림프구 침윤, 섬유화 및 실질 위축이다. 갑상선기능이상과 갑상선종 발생과 관련이 있고,²⁾ 90% 경우에서 항갑상선과산화효소항체와 항갑상

선글로불린항체가 혈청 내에서 높게 측정된다. 하시모토 갑상선염의 초음파 소견은 감소된 에코 음영, 비균질성, 혈관과다성 및 에코 테(echogenic rim)를 가진 저음영성 소결절들이다.³⁾ 하시모토 갑상선염은 엄격한 기준에 의한 조직학적 진단이 원칙이긴 하나, 임상적 소견과 항체를 고려하여 진단되기도 한다. 발병률은 천 명당 0.3-1.5명이며 성별 비는 5-20 : 1로 여성에서 호발한다.⁴⁾

하시모토 갑상선염은 자가면역성 반응이 주된 병인으로 설명되고 있다. 갑상선 세포에는 주요조직 적합

Received October 8, 2013 / Revised November 7, 2013 / Accepted November 7, 2013

Correspondence: Kee-Hyun Nam, MD, PhD, Department of Surgery, Institute of Endocrine Research, Yonsei University College of Medicine, 134, Sinchon-dong, Seodaemun-gu, Seoul 120-752, Korea
Tel: 82-2-2228-2100, Fax: 82-2-313-8289, E-mail: khnam@yuhs.ac

Copyright © 2014, the Korean Thyroid Association. All rights reserved.

© This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>), which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

성 복합체 class II 단백질들(HLA-DR, DP, DQ)이 발현되어 이를 통해 CD4+ 보조 T 림프구에 항원을 전달한다.⁵⁾ 활성화된 T 림프구는 인터페론 감마를 분비하여 자가면역 반응을 강화한 후 세포독성 T 림프구를 불러와 갑상선의 파괴를 촉진한다.⁶⁾ 또한 CD4+ 보조 T 림프구는 B cell에서 항갑상선과산화효소항체, 항갑상선글로불린항체 및 항갑상선자극호르몬(thyroid stimulating hormone, TSH) 수용체항체를 분비하게 하여 항체 매개 세포독성을 통해 갑상선을 파괴한다.⁷⁾ 하시모토 갑상선염의 다른 병인으로 세포 사멸 이론이 주목되고 있다. 갑상선 세포는 보조 T 림프구가 분비하는 인터페론 감마에 의해 유도된 세포 사멸 수용체인 Fas(CD95)를 발현하는데, 이는 갑상선 세포에서 혹은 보조 T 림프구에서 발현되는 Fas 리간드와 결합하여 자가사멸을 유도하여 갑상선을 파괴한다.⁸⁾

최근 국립암센터에서 발표된 자료에 의하면 갑상선 유두암은 갑상선암종 중 가장 흔하며 서양과는 달리 국내에서는 95%의 호발 빈도를 보인다. 최근 건강검진에서 경부 초음파검사를 활발히 이용하면서 2009년 이후 국내 여성에서 발병률 1위의 암이 되었고, 이런 증가는 전 세계적으로 관찰되고 있다. 미국에서 2002년에 발표된 통계에 따르면, 갑상선유두암은 인구 10만 명당 7.7명의 유병률을 보이고 항갑상선산화효소항체는 인구의 13%에서 양성성을 보인다고 한다.⁴⁾

유두암을 포함한 분화갑상선암 환자에서 항갑상선 항체의 양성률이 전체 인구집단보다 높고, 유두암과

하시모토 갑상선염이 여성에서 호발하는 점을 근거로 두 질환의 연관 가능성이 오래전부터 제기되고 있다.^{9,10)} 이에 본 저자는 유두암과 하시모토 갑상선염의 연관성을 문헌 고찰을 통해 알아보려고 하였다.

본 론

만성 염증에 의한 활성 산소가 deoxyribonucleic acid (DNA)를 손상시켜 암화과정을 유도한다는 종양학적 개념이 갑상선질환에도 도입되었다. 1955년 Dailey 등¹¹⁾에 의해 처음으로 하시모토 갑상선염과 유두암과의 연관성에 관해 제기된 이래, 이에 관해 오랜 논란이 있어 왔다.

갑상선절제술을 받은 환자를 대상으로 결과들은 후향적 연구들인 반면에, 하시모토 갑상선염이 있는 인구집단 중에서 미세침세포검사를 받은 환자를 대상으로 한 결과들은 전향적 연구이기에 좀 더 대표성을 가질 수 있다. 따라서 하시모토 갑상선염의 표본 조직이 미세침세포검사인지 혹은 갑상선절제술을 시행한 수술 조직인지에 따라 유두암의 위험률이 상반된 결과를 보이고 있다.

하시모토 갑상선염이 있는 환자에서 갑상선유두암의 유병률

미세침세포표본을 사용한 8개의 연구들을(총 18,023개 샘플)¹²⁻¹⁹⁾ 분석해 보면 하시모토 갑상선염에서 유두

Table 1. Prevalence of papillary thyroid cancer in patients with Hashimoto's thyroiditis according to FNA and thyroidectomy studies

Author, year (Ref)	Study method	Sample size	Gender (Female : Male)	Prevalence of PTC in HT (%)
Crile et al, 1962 ¹²⁾	FNA, Thyroidectomy	222	N/D	0
Crile, 1978 ¹³⁾	FNA, Thyroidectomy	373	N/D	2.95
Holm et al, 1985 ¹⁴⁾	FNA	1,658	15 : 1	0.12
Carson et al, 1996 ¹⁵⁾	FNA	90	29 : 1	1.11
Erdogan et al, 2009 ¹⁶⁾	FNA	769	16 : 1	0.52
Matesa-Anic et al, 2009 ¹⁷⁾	FNA	10,508	9 : 1	1.95
Anil et al, 2010 ¹⁸⁾	FNA	715	4 : 1	1.22
Mukasa et al, 2011 ¹⁹⁾	FNA	3,688	7 : 1	1.77
Ott et al, 1985 ²⁰⁾	Thyroidectomy	146	6 : 1	26.03
Cipolla et al, 2005 ²⁾	Thyroidectomy	178	3 : 1	27.65
Repplinger et al, 2008 ²¹⁾	Thyroidectomy	1,198	3 : 1	29.00
Larson et al, 2007 ²²⁾	Thyroidectomy	812	4 : 1	34.69
Kurukahvecioglu et al, 2007 ²³⁾	Thyroidectomy	922	4 : 1	36.66
Bradly et al, 2009 ²⁴⁾	Thyroidectomy	678	5 : 1	28.37
Siriweera et al, 2010 ²⁵⁾	Thyroidectomy	5,357	10 : 1	9.46
Mazakopakis et al, 2010 ¹⁾	Thyroidectomy	140	6 : 1	28.57

FNA: fine needle aspiration, HT: Hashimoto's thyroiditis, N/D: not enough data, PTC: papillary thyroid cancer

Table 2. Risk ratio of papillary thyroid cancer in patients with Hashimoto's thyroiditis according to FNA and thyroidectomy studies

Author, year (Ref)	Study method	Sample size	Gender (Female : Male)	Risk ratio
Holm et al, 1985 ¹⁴⁾	FNA	1,658	15 : 1	1
Matesa-Anic et al, 2009 ¹⁷⁾	FNA	10,508	9 : 1	0.717
Anil et al, 2010 ¹⁸⁾	FNA	715	4 : 1	0.393
Singh et al, 1999 ²⁶⁾	Thyroidectomy	453	3 : 1	1.15
Cipolla et al, 2005 ²⁾	Thyroidectomy	178	3 : 1	1.8
Repplinger et al, 2008 ²¹⁾	Thyroidectomy	1,198	3 : 1	1.24
Larson et al, 2007 ²²⁾	Thyroidectomy	812	4 : 1	1.73
Kurukahvecioglu et al, 2007 ²³⁾	Thyroidectomy	922	4 : 1	1.78
Bradly et al, 2009 ²⁴⁾	Thyroidectomy	678	5 : 1	2.86
Siriweera et al, 2010 ²⁵⁾	Thyroidectomy	5,357	10 : 1	4.16
Mazakopakis et al, 2010 ¹⁾	Thyroidectomy	140	6 : 1	1.4

FNA: fine needle aspiration

암의 유병률은 0-2.95% 범위로 평균 유병률이 1.2%이
나, 수술 조직을 이용한 8개의 연구들에서는(총 9431개
샘플)^{1,2,20-25)} 유병률이 9.46-36.6% 범위로 평균 유병률이
27.6%로 증가한다(Table 1).

**하시모토 갑상선염이 있는 환자에서 갑상선유두암의
발생 위험도**

미세침세포와 수술 조직을 이용한 상기 16개 보고
와 Singh 등²⁶⁾의 연구를 포함한 17개의 보고 중에서 하
시모토 갑상선염에서 유두암의 발생 위험도를 측정할
수 없는 6개의 연구들을^{12,13,15-17,20)} 제외한 후, 11개 연구
들을(총 22,619개 샘플) 이용하여 발생 위험도를 분석
한 결과 평균 1.36이었다.

미세침세포표본을 사용한 3개의 연구를 분석해 보
면 하시모토 갑상선염에서 유두암의 발생 위험도는
0.69이나, 수술 조직을 이용한 8개의 연구에서는 발생
위험도가 1.59로 증가한다(Table 2). 따라서 미세침세
포표본을 이용한 연구결과에서는 하시모토 갑상선염
이 유두암의 발생을 증가시키지 않음을 알 수 있다. 또
한, 수술 조직을 이용한 연구에서 유두암의 높은 위험
도를 보인 결과는, 하시모토 갑상선염은 일반적으로
수술적 치료가 드물기에 대상군은 이미 정상군에 비해
암의 위험도가 높은 환자들이 포함된 선택편견이 작용
한 결과로 해석된다.

분자생물학적 연구들

하시모토 갑상선염과 유두암과의 연관성을 조직학
적 관점에서 조사한 Tamimi²⁷⁾의 연구에 의하면, 여포
성 선종과 암, 유두암의 세 종류의 갑상선 종양 중 유두
암이 가장 빈번하게 하시모토 갑상선염을 동반하여 두

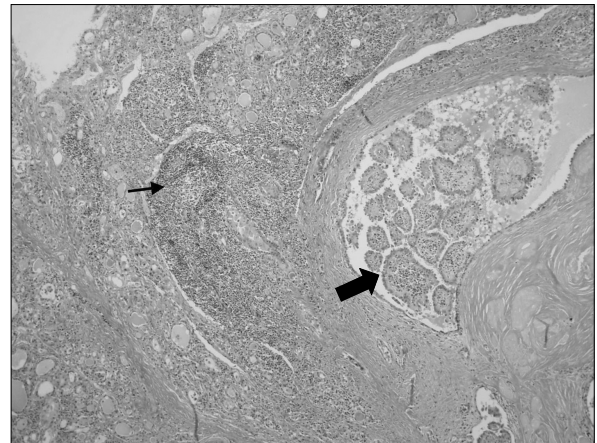


Fig. 1. Papillary thyroid carcinoma arising in the background of Hashimoto's thyroiditis. Lymphocytic infiltration with germinal center (thin arrow) and papillary carcinoma (thick arrow) are noted (H&E stain, x 40).

질환의 연관성에 관한 병인이 면역학적 기전일 가능성
을 제시한 바 있다(Fig. 1). 하시모토 갑상선염은 종양
주위에만 림프구가 침윤되는 질환이라기보다는 미만
성 림프구 침윤을 보이는 만성 염증 질환이다. 이러한
만성 염증에서는 키모카인, 사이토카인 및 성장인자들
이 기질의 손상을 초래하여 결국 여포세포의 암화과정
을 유발한다. 이에 대한 반증으로 Larson 등²²⁾은 하시모
토염이 동반된 갑상선암에서 PI3K/Akt의 발현이 증가
됨을 보고하였다. 두 질환의 연관성에 관한 다른 이론
으로, 하시모토 갑상선염으로 인한 갑상선기능저하증
환자에서 관찰되는 TSH 상승이 갑상선 여포세포의 분
화를 유도하여 유두암의 발생을 촉진한다는 것이다.
McLeod 등²⁸⁾은 5786명의 갑상선암 환자를 분석한 결
과, 혈청 TSH치가 갑상선암 발병에 관여한다고 하였

다(odds ratio, 1.87-2.83). 하시모토 갑상선염에서 유두암으로의 암화과정에 관여하는 분자생물학적 마커도 일부 보고되고 있다. RET/PTC rearrangements, p63 단백질 및 loss of heterozygosity of hOGG1 등이 암 발생에 관여한다는 산발성 보고들이 있으나,²⁹⁻³¹⁾ 현재까지는 명확하지는 않다.

이러한 관점의 상반된 이론도 존재한다. 하시모토 갑상선염의 림프구 침윤은 암 약화 효과를 가진 면역학적 반응을 유발하여 유두암의 양호한 예후에 기여한다는 이론이다. 따라서 부검을 통한 연구들에서 유두암의 상대적 인 높은 유병률은 숙주 면역조절의 결과라고 해석되기도 한다. Kebebew 등³²⁾은 하시모토 갑상선염과 동반된 유두암은 중앙 침윤 림프구가 관찰되며, 양호한 예후를 보인다고 하였다.

하시모토 갑상선염이 동반된 유두암의 예후

현재까지 연구들에 의하면, 하시모토 갑상선염이 동반된 유두암은 비동반된 경우와 비교하여 더 우수한 예후를 보여 낮은 재발률과 높은 생존율을 보인다. Lun 등³³⁾은 하시모토 갑상선염이 동반된 유두암 환자는 적은 연령, 여성 호발, 작은 암 크기 및 비진행성 TNM 병기를 보여 양호한 예후를 보인다고 하였고, Muzza 등³⁴⁾은 하시모토 갑상선염이 동반된 유두암은 BRAF V600E 변이가 적어 비공격적인 중앙 행동을 보인다고 하였다. 국내 보고도 서구의 연구들과 일치하는 결과를 보이고 있다. Jeong 등³⁵⁾은 하시모토 갑상선염이 동반된 유두암 환자는 적은 연령, 여성 호발, 작은 암 크기 및 적은 갑상선 외 침습을 보여 우수한 예후를 보인다고 하였고, 다변량 분석결과 하시모토 갑상선염이 재발의 예측인자가 아님을 증명하였다.

수술 후 항갑상선항체의 해석

하시모토 갑상선염이 동반된 유두암으로 갑상선전절제술 후 추적 시, 항갑상선글로불린항체의 존재는 재발 표지자인 혈청 갑상선글로불린항체의 해석에 많은 어려움을 준다. Dvorkin 등³⁶⁾은 하시모토 갑상선염이 동반된 유두암의 수술 후 대략 15개월이 경과하면 항갑상선항체가 소실되나 일부 환자에서는 수년간 항체양성이 지속된다고 하였다. 추적 시 항갑상선글로불린항체의 존재가 지속적인 암의 존재인지 혹은 면역 기억인지는 진단하기 어려우나, 시간이 경과함에 따라 항체가 감소하고 정상적인 영상학적 검사를 보인다면 단순한 면역 기억으로 판단된다.

결론

결론적으로, 현재까지의 연구들에 의하면 하시모토 갑상선염과 갑상선유두암과의 연관성에 대해서는 여전히 상반된 결과들이 존재한다. 미세침세포검사를 이용한 연구에서는 두 질환의 연관성은 없으나, 수술 조직을 이용한 연구에서는 선택 편견에 의해 연관성이 높은 것으로 보고되고 있다. 하시모토 갑상선염이 동반된 갑상선유두암은 양호한 예후를 보인다는 소견이 주를 이루고 있다. 대단위 연구집단을 이용한 전향적인 연구와 장기간의 추적 결과가 향후 필요할 것으로 사료된다. 하시모토 갑상선염 환자에서 결절이 있는 경우에는, 비록 논란이 있기는 하나, 세심한 관찰과 추적이 필요하다고 사료된다.

중심 단어: 하시모토 갑상선염, 갑상선유두암, 유병률, 위험도, 예후.

References

- 1) Mazokopakis EE, Tzortzinis AA, Dalieraki-Ott EI, Tsartsalis AN, Syros PK, Karefilakis CM, et al. Coexistence of Hashimoto's thyroiditis with papillary thyroid carcinoma. A retrospective study. *Hormones (Athens)* 2010;9(4):312-7.
- 2) Cipolla C, Sandonato L, Graceffa G, Fricano S, Torcivia A, Vieni S, et al. Hashimoto thyroiditis coexistent with papillary thyroid carcinoma. *Am Surg* 2005;71(10):874-8.
- 3) Anderson L, Middleton WD, Teecey SA, Reading CC, Langer JE, Desser T, et al. Hashimoto thyroiditis: Part 2, sonographic analysis of benign and malignant nodules in patients with diffuse Hashimoto thyroiditis. *AJR Am J Roentgenol* 2010;195(1):216-22.
- 4) Davies L, Welch HG. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-2002. *JAMA* 2006;295(18):2164-7.
- 5) Hanafusa T, Pujol-Borrell R, Chiovato L, Russell RC, Doniach D, Bottazzo GF. Aberrant expression of HLA-DR antigen on thyrocytes in Graves' disease: relevance for autoimmunity. *Lancet* 1983;2(8359):1111-5.
- 6) Todd I, Pujol-Borrell R, Hammond LJ, Bottazzo GF, Feldmann M. Interferon-gamma induces HLA-DR expression by thyroid epithelium. *Clin Exp Immunol* 1985;61(2):265-73.
- 7) Dayan CM, Daniels GH. Chronic autoimmune thyroiditis. *N Engl J Med* 1996;335(2):99-107.
- 8) Salmaso C, Bagnasco M, Pesce G, Montagna P, Brizzolara R, Altrinetti V, et al. Regulation of apoptosis in endocrine autoimmunity: insights from Hashimoto's thyroiditis and Graves' disease. *Ann N Y Acad Sci* 2002;966:496-501.
- 9) Spencer CA. Clinical review: Clinical utility of thyroglobulin antibody (TgAb) measurements for patients with differentiated thyroid cancers (DTC). *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(12):

- 3615-27.
- 10) Shih ML, Lee JA, Hsieh CB, Yu JC, Liu HD, Kebebew E, et al. *Thyroidectomy for Hashimoto's thyroiditis: complications and associated cancers. Thyroid* 2008;18(7):729-34.
 - 11) Dailey ME, Lindsay S, Skahen R. *Relation of thyroid neoplasms to Hashimoto disease of the thyroid gland. AMA Arch Surg* 1955;70(2):291-7.
 - 12) Crile G Jr, Hazard JB. *Incidence of cancer in struma lymphomatosa. Surg Gynecol Obstet* 1962;115:101-3.
 - 13) Crile G Jr. *Struma lymphomatosa and carcinoma of the thyroid. Surg Gynecol Obstet* 1978;147(3):350-2.
 - 14) Holm LE, Blomgren H, Lowhagen T. *Cancer risks in patients with chronic lymphocytic thyroiditis. N Engl J Med* 1985; 312(10):601-4.
 - 15) Carson HJ, Castelli MJ, Gattuso P. *Incidence of neoplasia in Hashimoto's thyroiditis: a fine-needle aspiration study. Diagn Cytopathol* 1996;14(1):38-42.
 - 16) Erdogan M, Erdem N, Cetinkalp S, Ozgen AG, Saygili F, Yilmaz C, et al. *Demographic, clinical, laboratory, ultrasonographic, and cytological features of patients with Hashimoto's thyroiditis: results of a university hospital of 769 patients in Turkey. Endocrine* 2009;36(3):486-90.
 - 17) Matesa-Anic D, Matesa N, Dabelic N, Kusic Z. *Coexistence of papillary carcinoma and Hashimoto's thyroiditis. Acta Clin Croat* 2009;48(1):9-12.
 - 18) Anil C, Goksel S, GURSOY A. *Hashimoto's thyroiditis is not associated with increased risk of thyroid cancer in patients with thyroid nodules: a single-center prospective study. Thyroid* 2010; 20(6):601-6.
 - 19) Mukasa K, Noh JY, Kunii Y, Matsumoto M, Sato S, Yasuda S, et al. *Prevalence of malignant tumors and adenomatous lesions detected by ultrasonographic screening in patients with autoimmune thyroid diseases. Thyroid* 2011;21(1):37-41.
 - 20) Ott RA, Calandra DB, McCall A, Shah KH, Lawrence AM, Paloyan E. *The incidence of thyroid carcinoma in patients with Hashimoto's thyroiditis and solitary cold nodules. Surgery* 1985; 98(6):1202-6.
 - 21) Repplinger D, Bargren A, Zhang YW, Adler JT, Haymart M, Chen H. *Is Hashimoto's thyroiditis a risk factor for papillary thyroid cancer? J Surg Res* 2008;150(1):49-52.
 - 22) Larson SD, Jackson LN, Riall TS, Uchida T, Thomas RP, Qiu S, et al. *Increased incidence of well-differentiated thyroid cancer associated with Hashimoto thyroiditis and the role of the PI3k/Akt pathway. J Am Coll Surg* 2007;204(5):764-73; discussion 73-5.
 - 23) Kurukahvecioglu O, Taneri F, Yuksel O, Aydin A, Tezel E, Onuk E. *Total thyroidectomy for the treatment of Hashimoto's thyroiditis coexisting with papillary thyroid carcinoma. Adv Ther* 2007;24(3):510-6.
 - 24) Bradley DP, Reddy V, Prinz RA, Gattuso P. *Incidental papillary carcinoma in patients treated surgically for benign thyroid diseases. Surgery* 2009;146(6):1099-104.
 - 25) Siriweera EH, Ratnatunga NV. *Profile of Hashimoto's thyroiditis in Sri Lankans: is there an increased risk of ancillary pathologies in Hashimoto's thyroiditis? J Thyroid Res* 2010;2010: 124264.
 - 26) Singh B, Shaha AR, Trivedi H, Carew JF, Poluri A, Shah JP. *Coexistent Hashimoto's thyroiditis with papillary thyroid carcinoma: impact on presentation, management, and outcome. Surgery* 1999;126(6):1070-6; discussion 6-7.
 - 27) Tamimi DM. *The association between chronic lymphocytic thyroiditis and thyroid tumors. Int J Surg Pathol* 2002;10(2): 141-6.
 - 28) McLeod DS, Watters KF, Carpenter AD, Ladenson PW, Cooper DS, Ding EL. *Thyrotropin and thyroid cancer diagnosis: a systematic review and dose-response meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab* 2012;97(8):2682-92.
 - 29) Mechler C, Bounacer A, Suarez H, Saint Frison M, Magois C, Aillet G, et al. *Papillary thyroid carcinoma: 6 cases from 2 families with associated lymphocytic thyroiditis harbouring RET/PTC rearrangements. Br J Cancer* 2001;85(12):1831-7.
 - 30) Unger P, Ewart M, Wang BY, Gan L, Kohtz DS, Burstein DE. *Expression of p63 in papillary thyroid carcinoma and in Hashimoto's thyroiditis: a pathobiologic link? Hum Pathol* 2003; 34(8):764-9.
 - 31) Royer MC, Zhang H, Fan CY, Kokoska MS. *Genetic alterations in papillary thyroid carcinoma and hashimoto thyroiditis: An analysis of hOGG1 loss of heterozygosity. Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2010;136(3):240-2.
 - 32) Kebebew E, Treseler PA, Ituarte PH, Clark OH. *Coexisting chronic lymphocytic thyroiditis and papillary thyroid cancer revisited. World J Surg* 2001;25(5):632-7.
 - 33) Lun Y, Wu X, Xia Q, Han Y, Zhang X, Liu Z, et al. *Hashimoto's thyroiditis as a risk factor of papillary thyroid cancer may improve cancer prognosis. Otolaryngol Head Neck Surg* 2013;148(3):396-402.
 - 34) Muzza M, Degl'Innocenti D, Colombo C, Perrino M, Ravasi E, Rossi S, et al. *The tight relationship between papillary thyroid cancer, autoimmunity and inflammation: clinical and molecular studies. Clin Endocrinol (Oxf)* 2010;72(5):702-8.
 - 35) Jeong JS, Kim HK, Lee CR, Park S, Park JH, Kang SW, et al. *Coexistence of chronic lymphocytic thyroiditis with papillary thyroid carcinoma: clinical manifestation and prognostic outcome. J Korean Med Sci* 2012;27(8):883-9.
 - 36) Dworkin S, Robenshtok E, Hirsch D, Strenov Y, Shimon I, Benbassat CA. *Differentiated thyroid cancer is associated with less aggressive disease and better outcome in patients with coexisting Hashimoto's thyroiditis. J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98(6):2409-14.