İzmir Göğüs Hastanesi Dergisi 2021;35(3):149-54
doi:10.5222/IGH.2021.84429

Özgün Araştırma / *Research Article*

Tübeküloz Tanısı ile Takip Edilen Hastalarda Primer Akciğer Kanseri Gelişme Oranı ve Hastaların Klinik Özellikleri

Primary Lung Cancer Development Rate in Patients Followed Up with a Diagnosis of Tuberculosis and Clinical Characteristics of the Patients

Berna KÖMÜRCÜOĞLU, Merve AYIK TÜRK, Aysen EVKAN ÖZTÜRK, Gülru POLAT

Cite as: Kömürcüoğlu B, Ayık Türk M, Evkan Öztürk A, Polat G. Tübeküloz tanısı ile takip edilen hastalarda primer akciğer kanseri gelişme oranı ve hastaların klinik özellikleri. İzmir Göğüs Hastanesi Dergisi. 2021;35(3):149-54.

ÖZ

Amaç: Akciğer kanseri ve tüberküloz (TB) dünya üzerinde önde gelen mortalite ve morbidite nedenleridir. İki hastalığın birlikteliğinde sigara içimi, altta yatan diğer komorbid hastalıklar gibi multifaktöriyel etkilenme söz konusu olup yeterli kanıt toplanamamıştır. İki önemli halk sağlığı problemi olan bu iki hastalığın birbiri ile ilişkisinin gösterilmesi hem tüberküloz tedavisine hem de kanser tarama programı ve karsinogenez mekanizmasına katkı sağlayacaktır.
Yöntem: 01.01.2013-31.12.2016 tarihleri arasında TB servisinde yatarak izlenen 1004 aktif akciğer tüberkülozu tanılı hasta retrospektif incelenmiş ve TB tanısı ile izlenen hastalardan sito/histopatolojik olarak akciğer kanseri tanısı alan 39 hasta çalışmada incelenmiştir.
Bulgular: Çalışmamızda tüm vakaların (n=1004) 39'unda (%3,88) TB akciğer kanseri birlikteliği saptanmıştır. Hastaların büyük bir kısmı squamöz hücreli (n=23, % %58,9) olup tanı anında evre III-IV (n=34, %87,1) hastalardan oluşmaktaydı. Akciğer kanseri tanısı alan hastaların çoğunluğunda sigara içme öyküsü mevcuttu (n=25, %64,1). Tüm evrelerde medyan sağkalım 8,94 (%95 CI, 3,91-13,97) ay iken evre I ve II'de 8,94 ay, Evre III'de 7,89 ay, Evre IV'de ise 3,58 aydı (p=0,381). Hastalarımızdan 37'sinde (%94,8) ölüm görülürken 2 (%5,12) hastanın takibi devam etmektedir.
Sonuç: Çalışmamızda TB ile akciğer kanseri birlikteliği araştırılmış ve çoğunlukla squamöz sitolojinin hakim olduğu görülmüştür. TB klinik ve radyolojik olarak akciğer kanserini maskeleyip, akciğer kanseri tanısında gecikmeye, hastaların ileri evrede tanı almasına ve tedavide gecikmelere neden olabilir. TB tanısıyla takip edilen hastalarda spesifik tedaviye rağmen tedavisinin etkisiz olması akla akciğer kanseri tanısını getirmeli ve hastalar bu yönde takip edilmelidir.

Anahtar kelimeler: Akciğer kanseri, tüberküloz, karsinogenez

ABSTRACT

Objective: Lung cancer and tuberculosis (TB) are the leading causes of mortality and morbidity worldwide. In the coexistence of the two diseases, there is a multifactorial effect such as smoking and other underlying comorbid diseases, and sufficient evidence has not been collected. Demonstrating the relationship between these two important public health problems, will contribute to both the treatment of tuberculosis, the cancer screening program and the mechanism of carcinogenesis.
Method: Between 01.01.2013 and 31.12.2016, 1004 patients diagnosed with active pulmonary tuberculosis who were hospitalized in the TB ward were analyzed retrospectively and 39 patients who were diagnosed with TB and diagnosed with lung cancer cytologically/histopathologically were examined in the study.
Results: In our study, TB lung cancer coexistence was found in 39 (3.88%) of all cases (n=1004). Majority of the patients had squamous cells (n=23, 58.9%) and consisted of stage III-IV (n=34, 87.1%) patients at the time of diagnosis. Patients diagnosed with lung cancer had a history of smoking (n=25, 64.1%). Median survival in all stages was 8.94 (95% CI, 3.91-13.97) months, compared to 8.94 months in stages I and II, 7.89 months in stage III, and 3.58 months in stage IV. month (p=0.381). While death was observed in 37 (94.8%) of our patients, the follow-up of 2 (5.12%) patients continues.
Conclusion: In our study, the coexistence of TB and lung cancer was investigated and mostly squamous cytology was found to be dominant. TB can mask lung cancer clinically and radiologically, causing delay in the diagnosis of lung cancer, diagnosis of patients at an advanced stage, and delays in treatment. Ineffectiveness of treatment despite specific treatment in patients followed up with a diagnosis of TB should bring to mind the diagnosis of lung cancer and patients should be followed in this direction.

Keywords: Carcinogenesis, lung cancer, tuberculosis

Received/Geliş: 22.08.2021
Accepted/Kabul: 06.09.2021
First Published/Erken Çevrimiçi: 24.09.2021

Corresponding author/Sorumlu yazar:
M. Ayık Türk
ORCID: 0000-0003-3106-7403
SBÜ. İzmir Bozyaka Eğitim Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı
İzmir - Türkiye
merve.ayik@hotmail.com

B. Kömürcüoğlu
ORCID: 0000-0002-2877-242X
A. Evkan Öztürk
ORCID: 0000-0002-9600-7236
G. Polat
ORCID: 0000-0002-2211-1268
SBÜ. Dr. Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir - Türkiye

© Telif hakkı İzmir Göğüs Hastanesi'ne aittir. Logos Tıp Yayıncılık tarafından yayınlanmaktadır.
Bu dergide yayınlanan bütün makaleler Creative Commons 4.0 Uluslararası Lisansı (CC BY) ile lisanslanmıştır.
© Copyright İzmir Chest Hospital. This journal published by Logos Medical Publishing.
Licenced by Creative Commons 4.0 International (CC BY)

GİRİŞ

Akciğer kanseri dünya üzerinde önde gelen mortalite ve morbidite nedeni olup dünyada her yıl 1,2 milyon kişinin ölümüne neden olmaktadır [1]. Gelişmekte olan ülkelerde diğer önemli bir mortalite ve morbidite nedeni ise TB'dir. Dünya üzerinde nüfusun üçte biri M. Tüberculosis ile enfektedir [2]. Enfeksiyon latent tüberküloz ile sonuçlanabileceği gibi immünitenin zayıflaması ile reaktivasyonda görülebilir. Ayrıca akciğer kanseri tedavisinde verilen immünsüprese tedaviler de latent tüberküloz enfeksiyonunun aktivitesine katkıda bulunabilmektedir. TB iyileşmesi skar ile gerçekleşirse, skar zemininde gelişen enflamasyon dokusudan malignite gelişme potansiyelinin doğabileceği düşünülmektedir [3-5].

Tüberküloz ve akciğer kanseri birlikteliği birçok çalışmanın konusunu oluşturmaktadır [6,7]. İki hastalığın birlikteliği konusunda yapılmış birçok çalışma olmakla birlikte bu iki hastalığın gelişiminde sigara içimi, altta yatan diğer komorbid hastalıklar gibi multifaktöriyel etkilenme mevcut olup yeterli kanıt toplanamamıştır. İki önemli halk sağlığı problemi olan bu iki hastalığın birbiri ile ilişkisinin gösterilmesi hem tüberküloz tedavisine hem de kanser tarama programı ve karsinogenez mekanizmasına katkı sağlayacaktır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Suat Seren Göğüs Hastalıkları Hastanesi etik kurul biriminden etik kurul onayı alınarak çalışmaya başlandı. Çalışmanın retrospektif olması nedeniyle bilgilendirilmiş onam formu alınmasından kurul onayı ile feragat edilmiştir.

Hasta Popülasyonu

01.01.2013-31.12.2016 tarihleri arasında İzmir Dr. Suat Seren Göğüs Hastalıkları Hastanesi TB servisinde yatarak izlenen 1004 aktif akciğer tüberkülozu tanılı hasta retrospektif incelenmiştir. TB tanısı ile izlenen ve tedavi sürecinde eş zamanlı akciğer kanseri tanısı alan ya da TB tedavisinden sonraki 2 yıllık takibinde akciğer kanseri gelişmiş olan tüm hastalar çalışmaya dahil edildi. TB tanısından önce akciğer kanseri tanısı alan hastalar çalışma dışı bırakıldı. TB tanısı ile izlenen hastalardan sito/histopatolojik olarak akciğer kanseri tanısı alan 39 hasta çalışmada incelenmiştir.

Tüberküloz Tanısı

Balgam, bronş lavajı veya bronş yıkamasıyla alınan örneklerde ARB, moleküler olarak PCR ya da TB kültür pozitifliği saptanması ile TB tanısı konuldu ve tanılar klinik ve radyolojik tetkikler ile teyid edildi.

Hastaların yaş, cinsiyet, sigara içme öyküsü, tümör tipi, akciğer kanseri tedavisi, tümörün radyolojik dağılımı, TB tedavisi ve TB radyolojik tutulumu kayıt edildi. Akciğer kanseri tanısı alan hastalar TNM 8. evreleme sistemine göre evrelendi. Hastaların performans durumu ECOG performans skalası ile belirlendi.

TB tedavisi alırken akciğer kanseri tanısı alan hastalarda öncelikli olarak TB tedavisi başlandı. Tedavinin ikinci ayında ya da idame tedaviye geçilme döneminde TB tedavisi ile eş zamanlı kanser tedavisi başlandı.

İstatistiksel Analiz

Araştırmada elde edilen veriler, Statistical Package For Social Sciences (SPSS) 22.0 programında oluşturulan veri tabanına girildi. Sürekli değişkenlerin ortalama, standart sapma, median, minimum, maksimum değerleri ile sınıf değişkenlerinin frekans ve yüzdeleri belirlendi. Sağkalım süreleri Kaplan Meier analizi ile yapıldı. Birinci tip hasta katsayısı α:0,05 olarak belirlendi. Sonuçlar %5 güven aralığında, $p<0,05$ anlamlılık düzeyinde hesaplanmıştır.

BULGULAR

Çalışmada 39 hasta incelendi. Hastaların çoğunluğu erkek hastalardan oluşmaktaydı (n=37, %94,8) ve medyan yaş 61 (±9,09)'idi. Hastaların büyük kısmı balgam ARB ve/veya kültür pozitifliği (n=32, %82) ile TB tanısı aldı. Bronş lavajı (n=6, %15,3) ve plevral sıvı (n=1, %2,5) diğer TB tanı

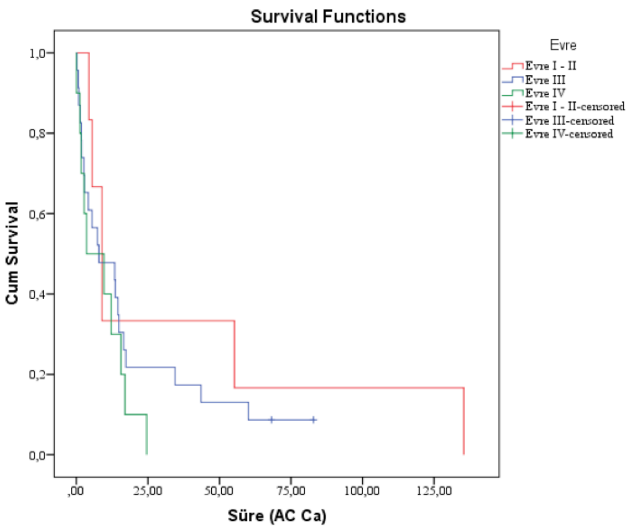
yöntemleriydi. Otuzdört (%87,1) hasta pulmoner tüberküloz iken, beş (%12,8) hasta pulmoner ve ekstrapulmoner tüberküloz tanısı almıştır. Dört (%10,25) hastada pulmoner tutuluma ek olarak Pott hastağı, bir (%2,5) hastada da tüberküloz plörezi saptanmıştır. Hastalardan dördü (%10,2) nüks tüberkülozdu. Bir hasta da çok ilaca dirençli tüberküloz tanısı almıştır. Tüberküloz tedavi süresi ortalama 8,75 (6-17 ay) aydı. Antitüberküloz tedavinin standart altı aydan uzun olmasının nedenlerine geriye dönük bakıldığında; balgamda ARB pozitifliğinin devam etmesi ya da hastaların hepatotoksisite, performans düşüklüğü gibi sebeplerle tedavi süresinin uzadığı gözlenmiştir. Hastaların 18'i (%46,1) tüberküloz tedavisinin birinci ayında, 14'ü (%35,8) tüberküloz tedavisinin ilk altı ayı içerisinde, yedisi (%17,9) ise tüberküloz tedavisi tamamlandıktan sonra akciğer kanseri tanısı almıştır. Saptanan ağırlıklı sitoloji squamöz hücreli karinom (n=23, % %58,9) iken, adenokarsinom (n=9, %23), küçük hücreli akciğer kanseri (n=5, 12,8) ve küçük hücreli dışı akciğer kanseri (n=2, %5,1) saptanan diğer patolojik tanılardı. Hastaların 25'inde (%64,1) şu anda ya da geçmişte sigara içme öyküsü varken; 2 (%5,12) hasta hiç sigara içmemiş, 13 (%33,3) hastanın ise sigara içme anamnezine ulaşılamamıştır. Tümör daha çok sol akciğer (n=22, %56,4) ve üst lobları (n=22, %56,4) tutmuştu. Üst lob tutulumlarından sağ üst (n=11, %28,2) ve sol üst lob (n=11, %28,2) tutulumları eşitti. Tümör ile akciğer tüberkülozunun radyolojik dağılımına bakıldığında tümörün ve TB'nin farklı lob tutulumunun olduğu hastalar gözlenmiştir (n=9, %23). TB daha çok kavite lezyonu ile izlenirken (n=28,%71,7) nodüler infiltrasyon (n=10, %25,6) ve plörezi (n=1, %2,5) izlenen diğer radyolojik görünümlerdi (Tablo 1).

Akciğer kanseri tedavisine başlanma süresi ortalama 73,2±115 gündü. Onbeş (%38,4) olguda balgam negatifliğinin sağlanamaması, performans düşüklüğü veya tedaviyi kabul etmeme gibi nedenlerle kansere yönelik tedavi verilememiş, palyatif destek tedavi verilmiştir. Hastalardan beşine küratif cerrahi, 14'üne kemoterapi, birine eş zamanlı kemoradyoterapi, ikisine vena kava

Tablo 1. Tümörün ve tüberkülozun karakteristik özellikleri.

Tümör	**n**	**%**
Squamöz Hücreli Karsinom	23	58,9
Adenokarsinom	9	23
Küçük Hücreli Akciğer Kanser	5	12,8
Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanser	2	5,1
Sigara Öyküsü		
Var	25	64,1
Yok	2	5,12
Tümör Radyolojik Dağılımı		
Sol Üst Lob	11	28,2
Sağ Üst Lob	11	28,2
Sol Alt Lob	9	23,07
Sağ Alt Lob	6	15,3
Sağ Orta Lob	2	5,12
TB Radyolojik Tutulum		
Kavite	28	71,7
İnfiltrasyon	10	25,6
Plevral Sıvı	1	2,5
T (Tümör Boyutu)		
T1	1	2,5
T2	13	33,3
T3	10	25,6
T4	15	38,4
N (Lenf Nodu Pozitifliği)		
N0	10	25,6
N1	1	2,5
N2	18	46,1
N3	10	25,6
M (Metastaz)		
M0	29	74,3
M1a	4	10,2
M1b	5	12,8
M1c	1	2,5
Evre		
Evre I	2	5,12
Evre II	4	10,2
Evre III	23	58,9
Evre IV	10	25,6
Tedavi		
Lobektomi	3	7,69
Pnömonektomi	2	10,2
Kemoterapi	15	38,4
Radikal Radyoterapi	3	7,69
Palyatif Radyoterapi	2	10,2

süperior sendromu olması nedeniyle önce palyatif radyoterapi ardından kemoterapi, iki hastaya da radikal radyoterapi uygulanmıştır. Hastalığın evresine bakılacak olursa hastaların büyük bir kısmı tanı anında evre III-IV hastalardan oluşmaktaydı (n=34, %87,1). Tüm evrelerde medyan sağkalım 8,94 (%95 CI, 3,91-13,97) ay iken evre I- II'de 8,94 ay, Evre III'de 7,89 ay, Evre IV'de ise 3,58 aydı (p=0,381) (Resim 1). Hastalarımızdan 37'sinde (%94,8) ölüm görülürken 2 (%5,12) hastanın takibi devam etmektedir.



Resim 1. Evrelere göre sağkalım analizi.

TARTIŞMA

Çalışmamızda akciğer kanseri ile TB birlikteliği araştırılmıştır. Bu iki hastalığın birlikteliğinin ana mekanizması kronik enfeksiyon sürecinde oluşan inflamasyon yanıtının; DNA mutasyonu, hücresel proliferasyon ve damarlanma artışının malign süreci başlattığı düşünülmektedir [8]. Akciğer kanseri sıklığının normal popülasyona göre TB hastalarında 25 kat artmış olabileceği bir çalışmada bildirilmiştir [9]. Spesifik tedaviye rağmen tedavinin etkisiz olması akla akciğer kanserini getirmeli ve hastalar bu yönde tetkik edilmelidir [10].

Çalışmamızda tüm vakaların (n=1004) 39'unda (%3,88) TB ve akciğer kanseri birlikteliği saptanmıştır. Watanabe ve ark. [11] tarafından yapılan çalışmada tüm vakaların (n=758) %2,1'inde, Cicenas ve ark. [12] tarafından yapılan çalışmada ise tüm vakaların (n=2218) %2,1'inde TB ve akciğer kanseri birlikteliği görülmüştür. Şimşek ve ark. [13] tarafından yapılan çalışmada ise TB ve tüberküloz dışı mikobakteri vakarı analiz edilmiş ve tüm vakaların (n=1776) %0,9'unda bu birliktelik gözlenmiştir.

Çalışmamızda ağırlıklı olarak saptanan histolojik tip squmöz hücreli karsinomdur ve benzer olarak ağırlıklı histolojik tipin squamöz hücreli karsinom saptandığı çalışmalar mevcuttur [13-16]. Yapılan bir sistematik derlemede TB ve akciğer kanseri birlikteliğine bakıldığında adenokarsinomun ağırlıklı histolojik tip olduğu bildirilmiştir (OR:1,6 % 95 CI: 1,24–2,05) [17,11]. Ülkemizde en sık saptanan akciğer kanseri histolojik tipi squamöz hücreli karsinomdur [18] ve bu farkın nedeninin ülkemizde ağırlıklı histolojinin squamöz hücreli karsinom olmasından kaynaklandığı düşülmektedir.

Hastaların büyük çoğunluğu ileri evre hastalardan oluşmaktaydı. Literatürde de benzer olarak TB tanılı hastaların akciğer kanseri tanısını ileri evrede aldıkları görülmüştür [13,15]. Çalışmamızda medyan sağkalım 8,94 aydı. Literatür ile karşılaştırıldığında erken evre hastaların incelendiği bir çalışmada medyan sağkalım 28±2 ayken [12], ileri evre hastaların çoğunlukta olduğu bir diğer çalışmada ise 13,4 aydı [15]. TB ve akciğer kanseri birlikteliğinin görüldüğü hastalarda medyan sağkalımın daha uzun olduğunu öne süren çalışmalar da mevcut olmakla birlikte [19]; çalışmamızda akciğer kanseri ve tüberküloz birlikteliğinde sağkalımın literatür verisi ile karşılaştırıldığında TB olmayan akciğer kanseri hastalarından daha kısa olduğu görülmüştür [20]. Performans düşüklüğü, akciğer kanseri tanısının ve tedaviye başlangıç süresinin gecikmesi sağkalım süresinin kısalma nedeni olabileceği düşünülmektedir.

TB ve akciğer kanseri birlikteliğinde hastaların sigara ile ilişkisi dikkat çekmektedir. TB ve sigara içiminin akciğer kanseri gelişiminde bağımsız risk faktörü olduğu yapılan çalışmalarda belirtilmiştir [21,22]. Japonlar tarafından yapılan sistematik derlemede sigara içen ve içmeyenler ayrı olarak incelen-

miş ve hiç sigara içmeyen TB hastalarında akciğer kanseri gelişimi için risk 1,78 kat artmış iken (% 95 CI:1.42-2.23); sigara içenlerde bu oranın 2,93 kat artmış olduğu gözlemlenmiştir (% 95 CI:1.63–5.26) [23]. TB ile akciğer kanseri ve sigara arasında bir ilişki görülmekle birlikte tüm çalışmalar retrospektiftir ve bu riski kanıtlamak için yapılacak prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Sonuç olarak; TB tanısı ile eş zamanlı ya da sekel zemininde, aktif tedavinin tamamlanmasının ardından, akciğer kanseri görülebilmektedir. TB klinik ve radyolojik olarak akciğer kanserini maskeleyip akciğer kanseri tanısında gecikmeye, hastaların ileri evrede tanı almasına ve tedavide gecikmelere neden olabilir. Aktif TB tanısıyla takip edilen ya da tedavi sonrası dönemde hastalarda spesifik tedaviye rağmen tedavisinin etkisiz olması akla akciğer kanseri tanısını getirmeli ve hastalar bu yönde takip edilmelidir.

Etik Kurul Onayı: Dr. Suat Seren Göğüs Hastalıkları Hastanesi etik kurul biriminden etik kurul onayı alınmıştır.
Çıkar Çatışması: Çıkar çatışması yoktur.
Finansal Destek: Çalışmamızda herhangi bir finansal destek yoktur.
Hasta Onamı: Retrospektif çalışmadır.

Ethics Committee Approval: Ethics committee approval was obtained from the ethics committee unit of Dr. Suat Seren Chest Diseases Hospital.
Conflict of Interest: There is no conlict interest.
Funding: No financial support was received for the study.
Informed Consent: It is a retrospective study.

KAYNAKLAR

1. Parkin DM, Bray F,Ferlay J, Pisani P, Jones B. Global cancer statistics, 2002. CA Cancer J Clin 2005;55:74-108. https://doi.org/10.3322/canjclin.55.2.74
2. World Health Organization. Global tuberculosis control: surveillance, planning, financing. Geneva: World Health Organization, 2007. (WHO/HTM/TB/2007.376).
3. Ballaz S, Mulshine JL. The potential contributions of chronic inflammation to lung carcinogenesis. Clin Lung Cancer 2003;5:46-62. https://doi.org/10.3816/CLC.2003.n.021
4. Coussens L,Werb Z. Inflammation and cancer. Nature 2002;420:860-7. https://doi.org/10.1038/nature01322
5. Engels E. Inflammation in the development of lung cancer: epidemiological evidence. Expert Rev Anticancer Ther 2008;8:605-15. https://doi.org/10.1586/14737140.8.4.605
6. Brenner DR, Boffetta P, Duell EJ, Bickeboller H, Rosenberger A, McCormack V, et al. Previous lung diseases and lung cancer risk: a pooled analysis from the International Lung Cancer Consortium. Am J Epidemiol 2012;176:573e85.
7. Christopoulos A, Saif MW, Sarris EG, Syrigos KN. Epidemiology of active tuberculosis in lung cancer patients: a systematic review. Clin Respir J 2014;8:375e81. https://doi.org/10.1111/crj.12094
8. Molina-Romero C,Arrieta O, Hernández-Pando R. Tuberculosis and lung cancer.Salud Publica Mex.May-Jun 2019;61(3):286-91. https://doi.org/10.21149/10090
9. Komatsu H. Clinical characteristics and problems in patients with coexistent lung cancer and pulmoner tuberculosis. IRYO 1999;53:499-503.
10. Wu AH, Fontham ET, Reynolds P, Greenberg RS, Butfler P, Liff J, Boyd P. Previous lung diseases and risk of lung cancer among lifetime non smoking women in the United States. Am J Epidemiol. 1995;141:1023-32. https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a117366
11. Watanabe A, Tokue Y, Takashi H, Sato K, Nukiwa T, Honda Y, et al. Management of mycobacteriosis in general hospital without isolation word for tuberculosis patients. Clinical study on pulmonary tuberculosis associated with lung cancer patients. Kekkaku 1999;74:157-62.
12. Cicénas S, Vencevicius V. Lung cancer in patients with tuberculosis.World J Surg Oncol 2007;5:22. https://doi.org/10.1186/1477-7819-5-22
13. Şimşek A, Kalemci S, Mutlu N. Lung cancer diagnosed with Mycobacterium tuberculosis or nontuberculosis mycobacteria concomitantly. Tuberk Toraks 2017;65(4): 291-5. https://doi.org/10.5578/tt.59675
14. Morales-Garcia C, Parra-Ruiz J, Sanchez-Martinez JA, Delgado-Martin AE, Amzouz-Amzouz A, et al. Concomitant tuberculosis and lung cancer diagnosed by bronchoscopy. Int J Tuberc Lung Dis 2015;19:1027-32. https://doi.org/10.5588/ijtld.14.0578
15. Varol Y, Varol U, Unlu M, Kayaalp I, Ayrancı A, Dereli MS, et al. Primary lung cancer coexisting with active pulmonary tuberculosis. Int J Tuberc Lung Dis. 2014;18: 1121-5. https://doi.org/10.5588/ijtld.14.0152
16. Tamura A.Tuberculosis and Lung Cancer. Kekkaku. 2016;91(1):17-25. https://doi.org/10.1016/j.cllc.2016.04.005
17. Silva DR, Valentinij Jr DF, Müller AM, de Almeida CPB, de Tarso Roth Dalcin P. Pulmonary tuberculosis and lung cancer: simultaneous and sequential occurrence. J Bras Pneumol 2013;39:484-9. https://doi.org/10.1590/S1806-37132013000400013
18. Özsu S, Özlü T. Epidemiology of Lung Cancer in Turkey. Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi. 2013;1(3):7-11.
19. Kuo CH, Lo CY, Chung FT, et al. Concomitant active tuberculosis prolongs survival in non-small cell lung cancer: a study in a tuberculosis-endemic country. PLOS

ONE 2012;7:e33226.
https://doi.org/10.1371/journal.pone.0033226
20. Riihimäki M, Hemminki A, Fallah M,Thomsen H,Sundquist K, Sundquist J, et al. Metastatic sites and survival in lung cancer. Lung Cancer 2014;86(1):78-84.
https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2014.07.020
21. Hong S,Mok Y,Jeon C et al. Tuberculosis, smoking and risk for lung cancer incidence and mortality.Int J Cancer 2016;139(11):2447-55.
https://doi.org/10.1002/ijc.30384
22. Brenner DR, McLaughlin JR, Hung RJ. Previous lung diseases and lung cancer risk: a systematic review and meta-analysis. PLoS One 2011;6:17479.
https://doi.org/10.1371/journal.pone.0017479
23. Liang HY, Li XL, Yu XS, et al. Facts and fiction of the relationship between preexisting tuberculosis and lung cancer risk: a systematic review.Int J Cancer. 2009;125(12):2936-44.
https://doi.org/10.1002/ijc.24636