

DOI: 10.26693/jmbs06.03.065

УДК 616.24-002.5-006

Филенко Б. М., Ройко Н. В., Черняк В. В.,
Проскурня С. А., Прилуцький О. К., Винник Н. І.

ТУБЕРКУЛЬОЗ І РАК ЛЕГЕНЬ: ОСОБЛИВОСТІ КАНЦЕРОГЕНЕЗУ

Полтавський державний медичний університет, Полтава, Україна

За епідеміологічними даними виявлено взаємозв'язок туберкульозу та підвищеного ризику розвитку раку легень. Частота поєднаних форм карциноми легень і туберкульозу складає від 1% до 16%.

У неопластичній трансформації беруть участь декілька факторів, одним з яких є інфекційні агенти. Проте патофізіологічні механізми взаємозв'язку хронічного запалення, яке виникає при туберкульозі, та розвитку раку легень до кінця не з'ясовані. Запальна реакція супроводжується вивільненням медіаторів запалення, таких як фактор некрозу пухлини, інтерферон-гамма, інтерлейкіни, що призводять до пошкодження легеневої тканини. В процесі пошкодження позаклітинного матриксу також приймають участь матричні металопротеїнази, які можуть сприяти розвитку ремоделювання легенів під час туберкульозу. Встановлено, що ураження легень туберкульозом супроводжується вираженою гіпоксією, яка стимулює активацію ядерного фактора NF-κB. Крім того, процес регенерації також є фактором розвитку раку легень. Відновлення тканин пов'язане з клітинною проліферацією, під час якої помилки в хромосомній реплікації можуть призвести до подальших мутацій ДНК. Роль, яку можуть відігравати рубці в патогенезі пухлинного процесу, неясна. Але неоангіогенез, який є обов'язковою ланкою відновлення тканин, має вирішальне значення для росту пухлини. Кілька досліджень свідчать про те, що рак легенів після туберкульозу не має бронхіального походження, а скоріше виникає із рубцевої тканини.

Посилена клітинна проліферація під час процесу відновлення при хронічному запаленні може призвести до метаплазії та дисплазії, що розцінюються як передракові стани.

Цитогенетичний аналіз раку легенів та диспластичних уражень бронхів показав, що при цих патологіях часто спостерігається делеція короткого плеча на 3-й хромосомі. Встановлено, що критичним геном на короткому плечі 3-ї хромосоми є FHIT, який кодує малу мРНК і невеликий однойменний білок, що бере участь в процесах апоптозу та регуляції транскрипції. За деякими повідомленнями джерелом розвитку раку легень можуть бути булавоподібні клітини в яких виникають

мутації під впливом різних екзо- та ендогенних чинників, в тому числі і хронічного запалення.

Підводячи підсумки, можна стверджувати, що хронічне запалення, пневмосклероз, порушення імунологічного контролю і міжклітинних регуляторних взаємодій сприяють накопиченню генетичних перебудов та мутацій, що ведуть до злоякісної трансформації.

Ключові слова: пошкодження, хронічне запалення, мутація, рубець, морфологія.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконана в рамках ініціативно-пошукової роботи «Закономірності морфогенезу органів, тканин судинно-нервових утворів в нормі, при патології та під впливом зовнішніх чинників». № держ. реєстрації 0118U004457.

Вступ. Туберкульоз (ТБ) є найпоширенішою причиною смертності серед інфекційної патології в світі, рівень якої сягає понад 1,8 мільйона на рік. Близько третини світового населення є здоровими носіями *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb), з якого приблизно у 10% врешті-решт розвивається активна хвороба. За епідеміологічними даними виявлено взаємозв'язок туберкульозу та підвищеного ризику розвитку раку легень [1]. Вважається, що швидкість розвитку бронхогенної карциноми вища у хворих із виявленим туберкульозним ураженням легенів, ніж у осіб без ураження органів дихання. Крім того, останнім часом все частіше реєструється поєднання раку легень та туберкульозу, особливо у чоловіків після 40 років, що підтверджує їх патогенетичний зв'язок [2].

Рак легенів – значна проблема охорони здоров'я, оскільки є найпоширенішою злоякісною пухлиною у світі, від якої помирають близько 1,6 млн. людей щороку. Карцинома даної локалізації займає перше місце серед злоякісних пухлин у чоловіків, а у жінок – третє, після раку молочної залози та кишечника [3]. Приблизно 85% випадків складає недрібноклітинний рак легень, основними гістологічними варіантами якого є аденокарцинома, плоскоклітинний рак і крупноклітинний рак [4, 5]. Рак легенів може бути діагностований одночасно з туберкульозом легенів або розвиватися згодом. Зазвичай, карцинома даної локалізації виявляється в перші п'ять років після діагностики

туберкульозу і спостерігається найчастіше у курців [6], але може виникати і в більш пізні терміни [7]. Частота поєднаних форм карциноми легень і туберкульозу складає від 1% до 16%. Незважаючи на успіхи сучасної медицини, залишається відкритим питання про форми туберкульозу, які сприяють канцерогенезу та лімфогенне метастазування раку легень в уражені туберкульозом лімфовузли [8, 9].

Враховуючи значний вплив туберкульозу і раку легень на здоров'я населення та їх соціально-економічне значення, зв'язок цих двох захворювань може мати несприятливі наслідки, а тому потребує поглибленого вивчення. Дослідження взаємозв'язку між цими захворюваннями матиме вирішальне значення у лікуванні туберкульозу, скринінгу раку легень, а також розумінні канцерогенезу.

Основна частина. У неопластичній трансформації беруть участь декілька факторів, одним з яких є інфекційні агенти, до яких *Mbt* включено не було, оскільки, патофізіологічні механізми взаємозв'язку хронічного запалення, яке виникає при туберкульозі та розвитку раку легень до кінця не з'ясовані [10, 11]. Однак, існує безліч клінічних та експериментально-морфологічних доказів того, що хронічна запальна реакція сприяє розвитку та прогресуванню раку за допомогою різних механізмів – пошкодження ДНК легеневого епітелію, викликаного вільними радикалами, прозапальною та імуносупресивною дією цитокінів [12].

У гранульомах під час активного ТБ інтенсивна запальна реакція проти мікобактерій може спричинити пошкодження тканин. *Mbt* викликає вивільнення медіаторів запалення, таких як фактор некрозу пухлини (ФНП), інтерферон-гамма, інтерлейкіни (ІЛ): ІЛ-1, ІЛ-2 та ІЛ-12, викликаючи запалення легеневої тканини, яке можна розцінювати як ініціатор або промотор раку [13]. В процесі пошкодження позаклітинного матриксу легеневої тканини приймають участь також матричні металопротеїнази (ММП), які можуть сприяти розвитку ремоделювання легень під час туберкульозу. Встановлено, що ураження легень туберкульозом супроводжується вираженою гіпоксією. Відтворення гіпоксії в умовах культури *in vitro* призвело до підвищення рівня ММП-1 у клітинах, інфікованих *Mbt*, за допомогою активації ядерного фактора NF- κ B. Ці дослідження вказують на важливу роль ММП-1 у прогресуванні ураження легень під час туберкульозу [14].

Крім того, процес регенерації, що характеризується продукцією ФНП- β , ІЛ-4, ІЛ-10, ІЛ-3 та ІЛ-13 та високим рівнем активності фібробластів, які синтезують компоненти позаклітинного матриксу і сприяють розвитку фіброзу, також є фактором роз-

витку раку легень. Відновлення тканин пов'язане з клітинною проліферацією, під час якої помилки в хромосомній реплікації можуть призвести до подальших мутацій ДНК. Деякі прозапальні цитокіни, такі як фактор некрозу пухлин та ІЛ-6, можуть також впливати безпосередньо на епітеліальні клітини, регулюючи експресію антиапоптотичних генів через ядерний фактор «каппа-бі» (NF- κ B) шлях. Роль, яку можуть відігравати рубці в патогенезі пухлинного процесу, неясна [2, 13]. Але неоангіогенез, який є обов'язковою ланкою відновлення тканин, має вирішальне значення для росту пухлини [15].

Кілька досліджень свідчать про те, що рак легень після туберкульозу не має бронхіального походження, а скоріше виникає із рубцевої тканини. Крім того встановлено, що верхні частки легень зазвичай уражаються порівняно частіше за інші [16]. Виявлено також суперечливі дані про гістологічні варіанти раку легень, пов'язаних з туберкульозом. Деякі дослідження свідчать, що більшість неоплазій легень, діагностованих одночасно з ТБ були представлені плоскоклітинним раком [2], але в рубцях виявляли зазвичай аденокарциноми [17]. За іншими даними туберкульоз асоціюється лише з аденокарциномою [6].

Крім того, посилена клітинна проліферація під час процесу відновлення при хронічному запаленні може призвести до метаплазії та подальших змін, таких як дисплазії, що розцінюються як передракові стани. В свою чергу, метаплазія слизової оболонки бронха сприяє проникненню інших екзогенних канцерогенних чинників, включаючи хімічні канцерогени та різні поллютанти повітря, бактеріальні і вірусні інфекції, що можуть викликати хронічне запалення або порушують мікробіоз слизової оболонки [18, 19, 20].

Деякі вчені припускають, що L форми *Mbt* (*Mbt-L*) можуть відігравати важливу роль у патогенезі раку легень [21]. Нещодавні дослідження показали, що ген *trb64*, характерний для *Mbt-L*, був виявлений у зразках тканин туберкульозу, раку легень та при їх поєднанні. Однак, його наявність не залежала від гістологічних варіантів раку, розмірів пухлини, тощо. Повідомляється, що для тканин раку легень, інфікованих *Mbt-L*, характерна вища експресія крихкого білка тріади гістидину (FHIT – fragile histidine triad), ніж у незаражених тканинах. Тому, припускають, що *Mbt-L* може брати участь у розвитку раку легень шляхом модифікації гена, пов'язаного з раком [22].

Цитогенетичний аналіз раку легень та диспластичних уражень бронхів показав, що при цих патологіях часто спостерігається делеція короткого плеча на 3-й хромосомі (3p). Тому припускають, що зміни в генах 3p можуть мати значення при

передпухлинних ураженнях бронхів і створювати умови або бути початковою стадією у розвитку злоякісних пухлин. Встановлено, що критичним геном на Зр є FHIT, який кодує малу мРНК і невеликий однойменний білок, що бере участь в процесах апоптозу та регуляції транскрипції. Точка розриву перериває третій інтрон гену FHIT, таким чином інактивуючи один з двох його алелів. Крихіткість цього гена може призвести до його перебудови, індукованої різними канцерогенами навколишнього середовища [23]. Таким чином, втрата FHIT в бронхіальній тканині вказує на генетичні зміни, пов'язані з ранніми етапами канцерогенезу. Виявлення експресії FHIT імуногістохімічним методом у тканинах з передраковими змінами та злоякісних пухлинах може надати важливу діагностичну та прогностичну інформацію. Подальше вивчення функції FHIT дасть змогу зрозуміти його роль в регуляції проліферації, диференціюванні, інвазії та інших процесах.

Нещодавно за допомогою масивного секвенування ДНК було виявлено, що у деяких випадках аденокарциноми легень присутні різноманітні гени мікобактерій, інтегровані в ДНК неопластичних клітин [13]. За поодинокими повідомленнями у хворих на туберкульоз легень асоційованого з раком легень було виявлено мутацію рецептора епідермального фактора росту (EGFR - Epidermal Growth Factor Receptor) в клітинах аденокарциноми та відмічалась погана клінічна реакція на лікування інгібітором тирозинкінази EGFR, особливо у чоловіків [24]. Експериментальні дослідження підтверджують факт взаємозв'язку між ТБ та мутацією EGFR у пацієнтів з аденокарциномою легень [25].

За деякими повідомленнями джерелом розвитку раку легень можуть бути булавоподібні клітини (клітини Клара), які розташовуються в термінальних і респіраторних бронхіолах та зонах бронхіолоальвеолярних переходів. В результаті виникнення мутацій в булавоподібних клітинах під впливом різних екзо- та ендогенних чинників, в тому числі і хронічного запалення, можлива ініціація неопластичного процесу з розвитком периферійної аденокарциноми [26].

У розвитку раку легень на фоні туберкульозу також важливе значення має активність і трива-

лість хронічного запального процесу та клініко-морфологічна форма вторинного туберкульозу.

За недавніми дослідженнями встановлено, що післятуберкульозні зміни в легенях характеризувались склеротичними змінами легеневої тканини з наявністю поодиноких гранульом і порожнин різної форми та розміру, які були вистелені епітеліальними клітинами. Останні, вочевидь, і були джерелом розвитку раку. Крім того, в бронхах, що прилягали до туберкульозно зміненої тканини легень відмічалась метаплазія призматичного епітелію на багатошаровий плоский, що теж могло бути джерелом злоякісного новоутворення. Карцинома на фоні рубця була представлена аденокарциномою та плоскоклітинним раком різного ступеня диференціювання. Пухлинний вузол при туберкуломі був пов'язаний з її фіброзною капсулою та представлений такими ж гістологічними варіантами. Проте, при фіброзно-кавернозному туберкульозі відмічалось формування плоскоклітинного раку, причому, необхідно зазначити, що у більшості випадків виникнення його було пов'язано зі стінкою каверни з активним запальним процесом. Крім того, було встановлено, що виражені туберкульозні зміни в лімфовузлах створювали гірші умови для метастазування [2, 27].

Підводячи підсумки, можна стверджувати, що хронічне запалення, пневмосклероз, порушення імунологічного контролю і міжклітинних регуляторних взаємодій сприяють накопиченню генетичних перебудов та мутацій, що ведуть до злоякісної трансформації.

Заключення. Зв'язок між туберкульозом та раком легень очевидний, але залишаються невідомими молекулярні механізми, за допомогою яких туберкульоз сприяє розвитку неопластичного процесу в легенях. Основною гіпотезою залишається індукований вплив хронічного запалення, що створює умови для мутації ДНК, посиленої клітинної проліферації, ангіогенезу та порушення диференціювання.

Перспективи подальших досліджень. Поглиблене вивчення патогенетичних та морфологічних особливостей раку легень асоційованого з туберкульозом з урахуванням клінічних та імуногістохімічних даних.

References

1. Churchyard G, Kim P, Shah NS, Rustomjee R, Gandhi N, Mathema B, et al. What We Know About Tuberculosis Transmission: An Overview. *J Infect Dis.* 2017; 216 (suppl. 6): 629-635. PMID: 29112747. PMCID: PMC5791742. doi: 10.1093/infdis/jix362
2. Boyko MG, Boyko DM, Filenko BM. Histotopographic features of squamous cell lung cancer with keratinization against cicatrix. *The world of medicine and biology.* 2014; 2(44): 103-105.
3. Ho JC-m, Leung C-C. Management of co-existent tuberculosis and lung cancer. *Lung Cancer.* 2018; 122: 83-87. PMID: 30032851. doi: 10.1016/j.lungcan.2018.05.030

4. Travis WD, Brambilla E, Burke AP, Marx A, Nicholson AG. WHO *Classification of tumors of the lung, pleura, thymus and heart*. Lyon: IARC Press; 2015. 413 p.
5. Gasyuk Y, Filenko B. Histochemical polymorphism of keratin pearls in squamous cell carcinoma of the lung. *Canadian Scientific Journal*. 2014; 1(2): 18-24.
6. 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): 2936-2944. PMID: 19521963. doi: 10.1002/ijc.24636
7. Gorlitzer M, Arulanantham A, Jayarajah U, Dharmasiri R, Jeyanthakumar R, Siriwardena KN, et al. Squamous Cell Carcinoma in the Post Tuberculosis Lung after 30 Years of Treatment Completion. *Case Reports in Surgery*. 2020; 2020. PMID: 32082689. PMCID: PMC7011466. doi: 10.1155/2020/8570212
8. Opanasenko MS, Konik BM, Levanda LI, Zagaba LM. Poyednannya tuberkulozu i raku legen: stan problemy i klinichnyy vyypadok [The combination of tuberculosis and lung cancer: the state of the problem and the clinical case]. *Ukrayinskyy pulmonologichnyy zhurnal*. 2016; 3: 68-70. [Ukrainian]
9. Raznatovskaya EN, Prosvetov YuV, Pysarenko TD. Aktualnost problemy sochetannogo techenyya tuberkuleza y raka legkykh [Relevance of the problem of the combined course of tuberculosis and lung cancer]. *Zaporozhskyy medytsynskyy zhurnal*. 2015; 13(2): 42-43. [Russian]
10. Chang MH, You SL, Chen CJ, Liu CJ, Lee CM, Lin SM, et al. Decreased incidence of hepatocellular carcinoma in hepatitis B vaccinees: a 20-year follow-up study. *J Natl Cancer Inst*. 2009; 101(19): 1348-55. PMID: 19759364. doi: 10.1093/jnci/djp288
11. Bouvard V, Baan R, Straif K, Grosse Y, Secretan B, El Ghissassi F, et al. A review of human carcinogens-Part B: biological agents. *Lancet Oncol*. 2009; 10(4): 321-2. doi: 10.1016/S1470-2045(09)70096-8
12. Engels EA. Inflammation in the development of lung cancer: epidemiological evidence. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2008; 8(4): 605-15. PMID: 18402527. doi: 10.1586/14737140.8.4.605
13. Molina-Romero C, Arrieta O, Hernández-Pando R. Tuberculosis and lung cancer. *Salud Publica Mex*. 2019; 61: 286-291. PMID: 31276345. doi: 10.21149/10090
14. Ravimohan S, Kornfeld H, Weissman D, Bisson GP. Tuberculosis and lung damage: from epidemiology to pathophysiology. *European Respiratory Review*. 2018; 27: 170077. PMID: 29491034. PMCID: PMC6019552. doi: 10.1183/16000617.0077-2017
15. Filenko BN, Royko NV, Proskurnya SA. Neoangiogenesis parameters and their significance in keratinizing squamous cell lung cancer. *Aktualni problemy suchasnoi medytsyny: Visnyk Ukrainskoi medychnoi stomatolohichnoi akademii*. 2018; 18 (62): 177-181.
16. Ahmed F, Yasin H, Mohamed HE. A case of lung adenocarcinoma originating from an old posttraumatic scar in a young patient. *Case Reports in Oncological Medicine*. 2019; 2019. PMID: 31093394. PMCID: PMC6476109. doi: 10.1155/2019/8395389
17. Varol Y, Varol U, Unlu M, Kayaalp I, Ayranci A, Dereli MS, et al. Primary lung cancer coexisting with active pulmonary tuberculosis. *The International J Tuberc Lung Disease*. 2014; 18(9): 1121-1125. PMID: 25189563. doi: 10.5588/ijtld.14.0152
18. Plotnikov VP, Perminova IV, Chernykh EE, Laptev SP. A case of concurrent lung cancer and fibrous-cavernous pulmonary tuberculosis. *Tuberc Lung Diseases*. 2019; 97(1): 35-40. doi: 10.21292/2075-1230-2019-97-1-35-40
19. Li R, Zhou R, Zhang J. Function of PM2.5 in the pathogenesis of lung cancer and chronic airway inflammatory diseases (Review). *Oncol Lett*. 2018; 15: 7506-7514. PMID: 29725457. PMCID: PMC5920433. doi: 10.3892/ol.2018.8355
20. Kovaleva OV, Romashin D, Zborovskaya IB, Davydov MM, Shogenov MS, Gratchev A. Human Lung Microbiome on the Way to Cancer. *J Immunol Research*. 2019; 2019: 1394191. PMID: 31485458. PMCID: PMC6710786. doi: 10.1155/2019/1394191
21. Wang H. Mycobacterium tuberculosis L. *Chin J Tubercul Respirat*. 2002; 25: 579-580.
22. Abudurehman M, Simayi R, Aimuroula H, Yan X-Y, Hu R, Ma Y, et al. Association of Mycobacterium tuberculosis L-form mpb64 gene and lung cancer. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2019; 23: 113-120.
23. Croce CM, Sozzi G, Huebner K. Role of FHIT in Human Cancer. *J Clin Oncol*. 1999; 17(5): 1618-1624. PMID: 10334551. doi: 10.1200/JCO.1999.17.5.1618
24. Chang CH, Lee CH, Ho CC, Wang JY, Yu CJ. Gender-based impact of epidermal growth factor receptor mutation in patients with nonsmall cell lung cancer and previous tuberculosis. *Medicine (Baltimore)*. 2015; 94(4): e444. PMID: 25634180. PMCID: PMC4602966. doi: 10.1097/MD.0000000000000444
25. Nalbandian A, Yan BS, Pichugin A, Bronson RT, Kramnik I. Lung carcinogenesis induced by chronic tuberculosis infection: the experimental model and genetic control. *Oncogene*. 2009; 28(17): 1928-38. PMID: 19330024. doi: 10.1038/onc.2009.32
26. Demura SA, Kogan EA, Goryachkyna VL. Khronycheskye zabolevanyya, predrak y rak legkykh, assotsyrovanyye s patolohyey bulavovydneykh kletok respyratornykh y termynalnykh bronkhyol [Chronic diseases, precancer

and lung cancer associated with the pathology of the clavate cells of the respiratory and terminal bronchioles]. *Arkhiv patology*. 2018; 5: 63-68. [Russian]. PMID: 30335064. doi: 10.17116/patol20188005163

27. Savenkov YuF, Koshak YuF, Maltsev IO, Korpuseiko IV, Bakulin PYe. Gistomorfologichni osoblyvosti poyednanykh form tuberkulozu ta raku legen [Histomorphological peculiarities of common forms of tuberculosis and cancer of the lung]. *Medychni perspektyvy*. 2017; 22(1): 61-68. [Ukrainian]. doi: 10.26641/2307-0404.2017.1.100904

УДК 616.24-002.5-006

**ТУБЕРКУЛЕЗ И РАК ЛЕГКИХ:
ОСОБЕННОСТИ КАНЦЕРОГЕНЕЗА**

**Филенко Б. Н., Ройко Н. В., Черняк В. В.,
Проскурня С. А., Прилуцький О. К., Винник Н. И.**

Резюме. По эпидемиологическим данным выявлена взаимосвязь туберкулеза и повышенного риска развития рака легких. Частота сочетанных форм карциномы легких и туберкулеза составляет от 1% до 16%.

В неопластической трансформации участвуют несколько факторов, одним из которых являются инфекционные агенты. Однако патофизиологические механизмы взаимосвязи хронического воспаления, которое возникает при туберкулезе, и развития рака легких до конца не выяснены. Воспалительная реакция сопровождается высвобождением медиаторов воспаления, таких как фактор некроза опухоли, интерферон-гамма, интерлейкины, приводящие к повреждению легочной ткани. В процессе повреждения внеклеточного матрикса также принимают участие матричные металлопротеиназы, которые могут способствовать развитию ремоделирования легких во время туберкулеза. Установлено, что поражение легких туберкулезом сопровождается выраженной гипоксией, которая стимулирует активацию ядерного фактора NF-κB. Кроме того, процесс регенерации также является фактором развития рака легких. Восстановление тканей связано с клеточной пролиферацией, во время которой ошибки в хромосомной репликации могут привести к дальнейшим мутациям ДНК. Роль, которую могут играть рубцы в патогенезе опухолевого процесса, неясна. Но неоангиогенез, который является обязательным звеном восстановления тканей, имеет решающее значение для роста опухоли. Ряд исследований свидетельствуют о том, что рак легких после туберкулеза не имеет бронхиального происхождения, а скорее возникает из рубцовой ткани.

Усиленная клеточная пролиферация в процессе восстановления при хроническом воспалении может привести к метаплазии и дисплазии, которые расцениваются как предраковые состояния.

Цитогенетический анализ рака легких и диспластических поражений бронхов показал, что при этих патологиях часто наблюдается делеция короткого плеча на 3-й хромосоме. Установлено, что критическим геном на коротком плече 3-й хромосомы является FHIT, кодирующий малую мРНК и небольшой одноименный белок, участвующий в процессах апоптоза и регуляции транскрипции. По некоторым сообщениям источником развития рака легких могут быть булавовидные клетки в которых возникают мутации под влиянием различных экзо- и эндогенных факторов, в том числе и хронического воспаления.

Подводя итоги, можно утверждать, что хроническое воспаление, пневмосклероз, нарушения иммунологического контроля и межклеточных регуляторных взаимодействий способствуют накоплению генетических перестроек и мутаций, ведущих к злокачественной трансформации.

Ключевые слова: повреждение, хроническое воспаление, мутация, рубец, морфология.

UDC 616.24-002.5-006

**Tuberculosis and Lung Cancer:
Features of Carcinogenesis**

**Filenko B. M., Roiko N. V., Cherniak V. V.,
Proskurnya S. A., Prylutskyi O. K., Vynnyk N. I.**

Abstract. Epidemiological data have shown an association between tuberculosis and an increased risk for the development of lung cancer. It is believed that the rate of development of bronchogenic carcinoma is higher in patients with pulmonary tuberculosis than in the individuals without respiratory disease. The incidence of co-existent lung cancer and tuberculosis is accounted from 1% to 16%.

Several factors are involved in neoplastic transformation, one of which is infectious agents, though correlation between tuberculosis-related chronic inflammation and the development of lung cancer is not fully understood.

The intense inflammatory response to mycobacteria, which is characterized by the release of inflammatory mediators such as tumor necrosis factor, interferon-gamma and interleukins, that occurred in granulomas

during the active tuberculosis can cause damage to the lung tissue. Matrix metalloproteinases, which can promote lung remodeling in tuberculosis, are also involved in the process of damage to the extracellular matrix of the lung tissue.

In addition, the regeneration process contributes to the development of fibrosis, which is also a factor for the development of lung cancer. The role that scars can play in the pathogenesis of the tumor process is unclear. However, neoangiogenesis, which is a necessary part of tissue regeneration, is crucial for tumor growth. Several studies show that post-tuberculosis lung cancer is not of bronchial origin, but rather arises from the scar tissue. Moreover, enhanced cell proliferation during the recovery process in chronic inflammation can lead to metaplasia and subsequent changes, such as dysplasia, which are regarded as precancerous conditions.

Recent studies have shown that the mpb64 gene, characteristic of Mbt-L, has been detected in the tuberculosis tissue specimens, lung cancer tissue specimens, and co-existence of both.

Cytogenetic analysis of lung cancer and dysplastic lesions of the bronchi showed that in these pathologies a deletion of the short arm on chromosome 3 is often noted, the critical gene on which is FHIT. The latter encodes a small mRNA and a small protein of the same name, involved in the processes of apoptosis and regulation of transcription.

According to some reports, lung cancer may arise from the claviform cells as a result of mutations under the influence of various exogenous and endogenous factors, including chronic inflammation.

Recent studies have found that scar carcinoma was represented by adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of varying degrees of differentiation. The tumor nodule in tuberculoma was associated with its fibrous capsule and represented by the same histological variants. However, in fibrocavernous tuberculosis, the formation of squamous cell carcinoma was noted, and, notably, in most cases, its occurrence was associated with active inflammatory process in the cavity wall.

Conclusion. It can be stated that chronic inflammation, pneumosclerosis, disrupted immunological control and intercellular regulatory interactions contribute to the accumulation of genetic rearrangements and mutations leading to malignant transformation.

Keywords: damage, chronic inflammation, mutation, scar, morphology.

ORCID and contributionship:

Borys M. Filenko: 0000-0002-8659-2267^{D,E,F}

Nataliia V. Roiko: 0000-0001-7478-0773^{A,B}

Valentyna V. Cherniak: 0000-0003-4594-565X^{D,E}

Sergiy A. Proskurnya: 0000-0003-2675-9843^{B,D}

Oleksii K. Prylutskyi: 0000-0002-1717-5347^{E,F}

Nataliia I. Vynnyk: 0000-0002-1596-0958^A

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis,
C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article,
E – Critical review, F – Final approval of the article

CORRESPONDING AUTHOR

Borys M. Filenko

Poltava State Medical University,
Department of Pathological Anatomy with Autopsy
23, Shevchenko St., Poltava 36011, Ukraine
tel: +380996208870, e-mail: borysfylenko@gmail.com

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Received: 02.04.2021 p.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування