



<https://doi.org/10.34883/PI.2024.27.3.007>
УДК 616-002.182:616-006



Суркова Л.К., Иванова А.Л., Давидовская Е.И., Богуш Л.С.✉, Кудлач Н.И.,
Дюсьмикеева М.И.
Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии,
Минск, Беларусь

Особенности проявлений саркоидоза и саркоидоподобных реакций при сочетании со злокачественными новообразованиями

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования – Суркова Л.К.; сбор и обработка материала – Кудлач Н.И., Иванова А.Л.; написание текста – Суркова Л.К., Иванова А.Л.; редактирование – Давидовская Е.И., Богуш Л.С., Дюсьмикеева М.И.

Подана: 01.04.2024

Принята: 03.06.2024

Контакты: niipulm@tut.by, strinovich96@gmail.com

Резюме

Проведен ретроспективный анализ особенностей проявлений саркоидоза и саркоидоподобной реакции у 409 пациентов за период 2018–2023 гг., из них у 25 (6,11%) пациентов саркоидоз и саркоидоподобная реакция сочетались со злокачественными новообразованиями. У онкологических пациентов саркоидоз и саркоидоподобная реакция развивались синхронно (у 68% пациентов) и в разные сроки после химиотерапии (у 32% пациентов). Морфологические проявления саркоидоза характеризовались гранулематозной стадией с минимальным фиброзом. Риск сосуществования рака и саркоидоза должен учитываться клиницистами, чтобы избежать неправильного прогноза и неадекватного лечения.

Важно систематически обследовать онкологических пациентов как для обнаружения метастатического поражения, так и для выявления саркоидоза и саркоидоподобной реакции, которые могут имитировать прогрессирование опухоли и ее метастазирование.

Видеоассистированная торакоскопия является наиболее эффективным инвазивным диагностическим методом, позволяющим отличить легочный саркоидоз от других злокачественных новообразований.

Ключевые слова: саркоидоз, саркоидоподобная реакция, рак, лимфома, лекарственно-индуцированный саркоидоз

Surkova L., Ivanova A., Davidovskaya E., Bohush L., Kudlach N., Dyusmikeeva M.
Republican Scientific and Practical Center for Pulmonology and Tuberculosis,
Minsk, Belarus

Peculiarities of Manifestations of Sarcoidosis and Sarcoid-Like Reactions in Combination with Malignant Neoplasm

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: conception and design of the study – Surkova L.; collection and processing of material – Kudlach N., Ivanova A.; writing the text – Surkova L., Ivanova A.; editing – Davidovskaya E., Bohush L., Dyusmikeeva M.

Submitted: 01.04.2024

Accepted: 03.06.2024

Contacts: niipulm@tut.by, strinovich96@gmail.com

Abstract

A retrospective analysis of the characteristics of the manifestations of sarcoidosis and sarcoid-like reaction was carried out in 409 patients for the period 2018–2023, of which in 25 (6.11%) patients sarcoidosis and sarcoid-like reaction were combined with malignant neoplasms. In cancer patients, sarcoidosis and a sarcoid-like reaction developed synchronously (in 68% of patients) and at different times after chemotherapy (in 32% of patients). The morphological manifestations of sarcoidosis were characterized by a granulomatous stage with minimal fibrosis. The risk of coexistence of cancer and sarcoidosis must be considered by clinicians to avoid incorrect prognosis and inadequate treatment.

It is important to systematically evaluate patients with cancer both to detect metastatic disease and to identify sarcoidosis and sarcoid-like reactions, which may mimic tumor progression and metastasis.

Videothoracoscopy is the most effective invasive diagnostic method for distinguishing pulmonary sarcoidosis from other malignancies.

Keywords: sarcoidosis, sarcoidosis-like reaction, cancer, lymphoma, drug-induced sarcoidosis

■ ВВЕДЕНИЕ

Саркоидоз – полисистемное заболевание, характеризующееся образованием множественных неказеозных эпителиоидноклеточных гранул в различных органах, главным образом в легких и внутригрудных лимфатических узлах. В последние два десятилетия отмечается неуклонный рост заболеваемости и распространенности саркоидоза органов дыхания во многих странах мира с патоморфозом этой патологии [1–5].

В Республике Беларусь, согласно ведомственной отчетности, на конец 2023 года на диспансерном наблюдении находилось 3705 пациентов с саркоидозом, распространенность заболевания составила 40,4 случая на 100 000 населения.

Этиология саркоидоза до сих пор остается неизвестной, а звенья патогенеза постоянно уточняются. На сегодняшний день установлено, что в патогенез саркоидоза вовлечены как врожденная, так и адаптивная иммунные системы. Важную роль в развитии заболевания играют NOD-подобные рецепторы и Toll-подобные рецепторы, дендритные клетки и макрофаги, а также лимфоциты Т-хелперы 1-го типа и В-клетки. При саркоидозе наблюдается возникновение иммунологического парадокса: признаки локального воспаления сосуществуют с периферической анергией. Отличительной чертой активного саркоидоза является преобладающая экспрессия интерферона-гамма в пораженных органах при участии таких активных цитокинов, как интерлейкины 2, 12, и фактора некроза опухоли-альфа (ФНО- α) [1].

Основным верифицирующим критерием саркоидоза является патоморфологический субстрат в виде эпителиоидноклеточной гранулемы, состоящей почти исключительно из эпителиоидных клеток, единичных гигантских клеток Пирогова – Лангханса и гигантских клеток типа «инородных тел», с узким ободком лимфоцитов вокруг бугорка, без очагов творожистого некроза в центре и перифокального воспаления вокруг [1, 6]. Исключение других гранулематозных заболеваний является обязательным этапом диагностики.

В многочисленных публикациях обсуждается связь между саркоидозом и злокачественными новообразованиями [3, 7, 14–16]. Данные о повышенном риске развития злокачественных новообразований у пациентов с предшествующим саркоидозом крайне противоречивы [17, 18]. В ряде проведенных исследований установлен повышенный риск возникновения саркоидоза и саркоидоподобной реакции у онкологических пациентов [20, 21].

N. Arish et al. [15] показали высокую частоту развития саркоидоза после определенных видов рака, что дало основание авторам предполагать причинную связь между злокачественными новообразованиями и саркоидозом.

В то же время ряд исследователей отмечают отсутствие риска злокачественной опухоли у пациентов с саркоидозом [16, 17, 21, 22]. По мнению P. Ungprasert et al. [23], значительного повышения риска развития злокачественного образования у пациентов с саркоидозом нет, но есть повышенный риск гематологических новообразований у пациентов с внутригрудным поражением.

В недавно опубликованном метаанализе установлен более высокий риск развития злокачественного новообразования у пациентов с саркоидозом [7]. Несмотря на противоречивые публикации, в настоящее время больше данных, свидетельствующих о повышении общего риска развития рака, особенно лимфомы, у пациентов с саркоидозом по сравнению с общей популяцией, но причинно-следственная связь до сих пор остается неясной [7, 14–16].

Ассоциацию саркоидоза и лимфомы впервые описал H. Brincker [24], который определил это сочетание как синдром саркоидоза-лимфомы, редкого заболевания, представляющего сосуществование обеих форм, при котором саркоидоз развивается синхронно или за несколько лет до постановки диагноза лимфомы. Риск развития лимфомы, по данным автора, у пациентов с саркоидозом был в 5,5 раза выше. Публикации о сочетании рака и саркоидоза в отечественной литературе представлены в виде описания клинических наблюдений сочетанного поражения [25–27].

Некоторые методы лечения рака могут вызвать образование гранулематозного процесса. Обнаружена ассоциация между саркоидозом и саркоидоподобной реакцией и используемыми препаратами (ингибиторы ФНО- α , растворимый рецептор ФНО- α , интерферон-альфа). Возможна индукция саркоидоподобной реакции ингибиторами иммунных контрольных точек, нацеленных на рецепторы программируемой клеточной смерти Т-лимфоцитов (PD-1), лиганды, экспрессируемые опухолевыми клетками (PD-L1), или антицитотоксический Т-лимфоцитарный антиген 4 (CTLA-4), а также на ингибиторы протеинкиназ BRAF/MEK [16].

Саркоидоз может имитировать прогрессирование и метастазы опухоли и часто ошибочно приниматься за злокачественную опухоль из-за сходства клинических проявлений [28].

Внимание к данной проблеме связано с тем, что сочетание злокачественного новообразования с саркоидозом представляет не только диагностическую, но и терапевтическую проблему.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определить частоту и особенности проявлений саркоидоза и саркоидоподобных реакций при сочетании со злокачественными новообразованиями.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный анализ результатов верификации саркоидоза и саркоидоподобных реакций у 409 пациентов (мужчины – 188, женщины – 221), проходивших консультацию и дообследование в консультативно-поликлиническом отделении государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии» за период 2018–2023 гг. У пациентов диагностики опухоли и предполагаемого саркоидоза были установлены при морфологическом и иммуногистохимическом исследовании в медицинских учреждениях онкологического профиля.

В исследование включены пациенты с морфологически верифицированным саркоидозом и саркоидоподобными реакциями при гистологическом исследовании биопсийных образцов легких и/или внутригрудных лимфатических узлов, полученных с помощью VATS. Исследовали гистологические срезы, окрашенные гематоксилином и эозином. Выборочно дополнительно использовали окраску срезов по методу Ван-Гизона и по Цилю – Нильсену. Для обнаружения в парафиновых блоках биопсийного материала ДНК микобактерий туберкулеза (МБТ) проводили молекулярно-генетические исследования (Xpert MTB/Rif).

Из общей когорты пациентов выделены 2 группы: группа I (основная), которая включала 384 (93,88%) пациента с саркоидозом без онкологических заболеваний, и группа II (сравнения) – включала 25 (6,11%) пациентов с сочетанием саркоидоза или саркоидоподобной реакции со злокачественными новообразованиями. В группе пациентов с сочетанием злокачественных новообразований с саркоидозом (мужчины – 10, женщины – 15) у 18 (72%) установлен саркоидоз и у 7 (28%) – саркоидоподобная реакция.

Эпителиальные опухоли различных локализаций были у 16 (64,0%) пациентов группы сравнения (рак молочной железы – 5, рак щитовидной железы – 6, рак желудочно-кишечного тракта – 2, мочеполовой системы – 3). У одного пациента была диагностирована злокачественная гистиоцитома в сочетании с саркоидозом. У 8 (32,0%)



пациентов была установлена лимфома. Во всех наблюдениях саркоидоз и саркоидо-подобная реакция развились у онкологических пациентов.

Статистическую обработку материала проводили с использованием программы Statistica 10.0. Использовали 95%-ный ДИ (95% ДИ) и критерий χ^2 Пирсона. Различия в сравниваемых группах считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Морфологические проявления саркоидоза при сочетании со злокачественными новообразованиями различных локализаций отличались от таковых при классическом саркоидозе.

В основной группе типичные четко очерченные «штампованные» гранулемы, представленные эпителиоидными, лимфоидными клетками с гигантскими многоядерными клетками типа Лангханса и инородных тел, без выраженного кольцевидного склероза и центрального некроза выявлены у 39,06% пациентов (150/384, 95% ДИ 34,2–43,9) (см. таблицу).

Морфологические особенности саркоидоза и саркоидоподобной реакции без и при ассоциации со злокачественными новообразованиями
Morphological features of sarcoidosis and sarcoid-like reaction without and with association with malignant neoplasms

Группа		Всего пациентов	Саркоидоз, в т. ч.				Саркоидоподобная реакция	Саркоидоз на фоне остаточных посттуберкулезных изменений	Трудность дифф. диагноза с туберкулезом
			Без выраженного кольце-видного склероза	Фиброз вокруг гранулем					
				С минимальным фиброзом	С умеренным фиброзом	С выраженным фиброзом			
I. Саркоидоз	абс.	384	150	22	37	108	7	23	37
	% (95% ДИ)		39,06 (34,2–43,9)	5,72 (3,4–8,0)	9,63 (6,7–12,6)	28,12 (23,6–32,6)	1,82 (0,5–3,2)	5,98 (3,6–8,4)	9,63 (6,7–12,6)
II. Саркоидоз + злокачественные новообразования	абс.	25	9	7	1	1	7	0	0
	% (95% ДИ)		36,0 (17,2–54,8)	28,0 (10,4–45,6)	4,0 (–3,7–11,7)	4,0 (–3,7–11,7)	28,0 (10,4–45,6)	–	–
Всего	абс.	409	159	29	38	109	14	23	37
	% (95% ДИ)		38,87 (34,1–43,6)	7,09 (4,6–9,6)	9,29 (6,5–12,1)	26,65 (22,4–30,9)	3,42 (1,7–5,2)	5,62 (3,4–7,9)	9,04 (6,3–11,8)
P I–II			0,761	<0,001	0,347	0,009	<0,001	0,208	0,104
χ²			0,093	17,672	0,884	6,988	48,653	1,587	2,648

Часто отмечалось формирование гранулем, четко разграниченных между собой грубоволокнистой соединительной тканью или зоной фиброза с гиалинозом, при этом выраженность фиброзно-гиалинозных изменений была различной: от минимальной (у 5,72% пациентов) до выраженного фиброза и гиалиноза с фиброзной и гиалинозной трансформацией части гранулем у 28,12% пациентов (95% ДИ 23,6–32,6). Наличие в центре гранулем фибринозного некроза отмечено в 5,72% наблюдений (22/384, 95% ДИ 3,4–8,0).

В последнее время отмечается патоморфоз саркоидоза с преобладанием в морфологической картине гиалинизирующихся гранулем и фиброзно-гиалинозных очагов, что является морфологическим признаком угнетения иммунного ответа [4, 28].

При саркоидозе с выраженными фиброзными изменениями площадь, занимаемая сохранившейся лимфоидной тканью, не превышала 5–10%, а вся остальная часть была занята фиброзно-склеротическими полями с гиалинозом, с включением как «свежих», так и фиброзирующихся гранулем, гиалиновых рубчиков.

В лимфатических узлах постоянно определялись поля фиброза, содержащие в части случаев дистрофически измененные эпителиоидные и гигантские многоядерные клетки.

Трудности в дифференциальной диагностике саркоидоза с туберкулезом отмечены на нашем материале в 9,63% случаев. При молекулярно-генетическом исследовании парафиновых блоков биопсийного материала ДНК МБТ не обнаружены. В 5,98% наблюдений саркоидоз сочетался с остаточными посттуберкулезными изменениями в виде инкапсулированных туберкулезных очагов без морфологических признаков эндогенной реактивации туберкулеза.

При сочетании саркоидоза со злокачественными новообразованиями (группа сравнения) строение гранулем соответствовало ранней стадии развития гранулематозного процесса либо саркоидозу с минимальным фиброзом в 28,0% (7/25, 95% ДИ 10,4–45,6) наблюдений ($\chi^2=17,672$; $p<0,001$) (см. таблицу), что, возможно, связано с систематическим наблюдением онкологических пациентов и ранним выявлением саркоидоза. Клеточный состав гранулем был представлен центрально расположенными эпителиоидными клетками с примесью гигантских многоядерных клеток и СД3-Т-лимфоцитами по периферии гранулем. Саркоидоз с выраженным фиброзом выявлен только у 4% (1/25, 95% ДИ –3,7–11,7) пациентов ($\chi^2=6,988$; $p=0,009$). Не наблюдались гранулемы с фиброзированием и гиалинизирующиеся гранулемы. В гранулемах значительно чаще отмечался центральный фибриноидный некроз – в 32,0% (8/25, 95% ДИ 13,7–50,3) случаев ($p<0,001$).

Известно, что при саркоидозе морфологически выделяют стадии развития саркоидной гранулемы (гиперпластическая, гранулематозная и стадия фиброзно-гиалинозных изменений), инволютивная фаза развития характеризуется более выраженным фиброзным компонентом [29].

Тотальное замещение лимфоидной ткани множественными эпителиоидноклеточными гранулемами конгломерирующего характера наблюдалось у 7 (28%) пациентов.

При лимфоме саркоидоз развился в течение 1–3 лет после завершения курса химиотерапии на фоне ремиссии опухолевого процесса. Чаще наблюдалась лимфома Ходжкина (у 6 пациентов), неходжкинская лимфома была диагностирована у 2 пациентов.

Достоверно чаще наблюдалась саркоидоподобная реакция – у 28% (95% ДИ 10,4–45,6) пациентов по сравнению с 1,82% (95% ДИ 0,5–3,2) в группе пациентов без онкологических заболеваний ($\chi^2=48,653$; $p<0,001$).

Саркоидоподобная реакция определялась как локальная гранулематозная реакция, которая не соответствовала диагностическим критериям системного саркоидоза и обнаруживалась в основном в регионарных лимфатических узлах, и только у 2 пациентов наблюдалась другая локализация в отдаленных участках.

Саркоидоподобная реакция отличалась от саркоидоза наличием только локальных изменений при отсутствии поражений других органов и систем. Обнаруживались мелкие, четко контурированные, локализованные эпителиоидноклеточные гранулемы либо группы эпителиоидноклеточных неказеозных гранул, как правило, без фиброзных изменений ткани вокруг гранул. Встречались единичные гигантские многоядерные клетки типа Лангханса.

В одном случае обнаружена саркоидоподобная реакция в предстательной железе после БЦЖ-терапии рака мочевого пузыря, и у одного пациента – перифокально вокруг опухоли при лимфоме легкого. Саркоидоподобная реакция развивалась у 7 пациентов, в том числе у 6 – при раке (рак мочевого пузыря – 1 пациент, рак щитовидной железы – 3, рак желудка – 1, рак молочной железы – 1) и у одного пациента – при лимфоме.

При постановке диагноза саркоидоза у большинства пациентов (92%, 23/25) с ранее установленными злокачественными заболеваниями болезнь протекала бессимптомно, за исключением двух пациентов, которые предъявляли жалобы на общую слабость, редкий кашель. У большинства пациентов (68%, 17/25) диагноз саркоидоза и саркоидоподобной реакции был поставлен одновременно с диагнозом рака или лимфомы, через год после начала рака – у 3 пациентов, в течение 2 лет – у 2, через 3 года – у 1, через 5–6 лет – у 2 пациентов.

Средний возраст на момент начала саркоидоза или саркоидоподобной реакции у онкологических пациентов был больше по сравнению с общей популяцией пациентов с диагнозом «саркоидоз».

Известно, что основная категория пациентов с саркоидозом имеет возраст 20–40 лет, а женщины – старше 50 лет [9]. Средний возраст пациентов, у которых при раке развивался саркоидоз, составлял $60,88\pm 3,1$ года, а при лимфоме – $46,13\pm 6,2$ года, в то время как типичная картина саркоидоза возникает обычно в возрасте между 20 и 40 годами.

Пациенты с саркоидозом после постановки диагноза требуют регулярного наблюдения для выявления возможного ухудшения состояния и неэффективности проводимого лечения. Так как саркоидоз проявляется медиастинальной или периферической лимфаденопатией, это может быть ошибочно принято за метастазы у онкологических пациентов и, соответственно, быть связано с проведением неадекватного лечения. Саркоидоз также может рентгенологически проявляться как псевдоопухолевое заболевание в виде микроузлов, а также в виде диссеминированных узелковых и полостных образований в легких [10].

Важно систематическое обследование онкологических пациентов как для обнаружения метастатического поражения, так и для выявления саркоидоза и саркоидоподобных реакций, которые могут имитировать развитие опухоли и метастазов.

Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) с использованием фтор-18-альфа-метилтирозина (18F-FMT) в комбинации с 18F-фтордезоксиглюкозой (18F-ФДГ) может помочь в дифференциации опухоли от саркоидоза [30]. Однако метод в настоящее время недоступен в рутинной медицинской практике.

При атипичных проявлениях саркоидоза, появлении новых поражений лимфоузлов, отрицательной динамике рентгенологических и компьютерно-томографических проявлений, выявлении спленомегалии, отсутствии эффективности лечения необходима биопсия подозрительных участков с гистологическим исследованием для дифференциальной диагностики неоплазии и саркоидоза, поскольку ни один рентгенологический или биологический маркер не является достаточно специфичным для саркоидоза [7].

Саркоидоз и саркоидоподобные реакции следует рассматривать в качестве дифференциального диагноза у онкологических пациентов с иммунотерапией ингибиторами контрольных иммунных точек. Подчеркивается важность гистологического исследования новых поражений во время иммунотерапии определенных видов рака и меланомы, чтобы избежать ошибочного диагноза – прогрессирования злокачественной опухоли [31].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Гранулематозные процессы и злокачественные новообразования могут сосуществовать в различных клинических ситуациях. Многочисленные публикации последних лет свидетельствуют о том, что при саркоидозе возможно развитие злокачественного новообразования, особенно лимфомы.

У пациента с ранее известным саркоидозом возникновение атипичных локализаций, проявление саркоидоза с асимметричным необъяснимым увеличением лимфатических узлов, отсутствие эффекта от лечения, резистентность к лечению требуют проведения дифференциальной диагностики, поскольку несвоевременная диагностика злокачественного новообразования может повлиять на прогноз. Любой атипичный и необъяснимый симптом, интерпретируемый как рецидив саркоидоза, должен настораживать в отношении опухоли (особенно лимфомы). Для точного диагноза требуется гистологическое исследование с дополнительным иммуногистохимическим фенотипированием лимфоцитов, чтобы исключить лимфому. У онкологического пациента может развиваться саркоидоз и саркоидоподобная реакция синхронно или после химиотерапии, которые могут имитировать метастазирование опухоли. Для дифференциальной диагностики опухолевого и незлокачественного поражения рекомендуется использовать лучевые индикаторы с ПЭТ. Риск сосуществования злокачественного новообразования и саркоидоза должен учитываться клиницистами, чтобы избежать неправильного диагноза и неадекватного лечения.

В настоящее время для дифференциальной диагностики саркоидоза и злокачественной опухоли требуется целевая биопсия подозрительных участков с последующим гистологическим исследованием.



■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Bohush L., Davidovskaya E., Krivosheeva G. Topical aspects of pharmacotherapy of respiratory sarcoidosis. *Recept.* 2022;25(1):712–721. (in Russian)
- Vizel' A.A., Vizel' I.Yu., Amirov N.B. Epidemiology of sarcoidosis in the Russian Federation. *Vestnik sovremennoj klinicheskoy mediciny.* 2017;10(5):66–73. (in Russian)
- Borodina G.L. Some features of the clinical course and detection of sarcoidosis in the Republic of Belarus in modern conditions. *Medicinskaya panorama.* 2007;13:16–19. (in Russian)
- Valeyre D., Bernaudin J.-F., Uzunhan Y. Clinical presentation of sarcoidosis and diagnostic work-up. *Semin Respir Cri Care Med.* 2014;35(3):336–51. doi: 10.1055/s-0034-1381229
- Palchikova I.A., Chernyavskaya G.M., Kalacheva T.P. Clinical and morphological parallels in the course of respiratory sarcoidosis. *Tuberkulez i bolezni legkih.* 2017;95(3):48–54. (in Russian)
- Humbert M., Kovacs G., Hoepfer M.M. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2023;61(1):2200879. doi: 10.1183/13993003.00879-2022
- El Jammal T., Pavic M., Gerfaud-Valentin M. Sarcoidosis and cancer: a complex relationship. *Front Med (Lausanne).* 2020;7:594118. doi: 10.3389/fmed.2020.594118
- Bode S.F.N., Rohr J., Müller Quernheim J. Pulmonary granulomatosis of genetic origin. *Eur Respir Rev.* 2021;30(160):200152. doi: 10.1183/16000617.0152-2020
- Yablonsky P.K., Drobintseva A.O., Zubareva T.S. Sarcoidosis: molecular markers and targets for targeted diagnosis and therapy. *Molekulyarnaya medicina.* 2022;20(3):3–10. (in Russian)
- Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Aisanov Z.R. Sarcoidosis: federal clinical guidelines for diagnosis and treatment. *Pul'monologiya.* 2022;32(6):806–833. (in Russian)
- Chuchalin A.G., Vizel A.A., Ilkovich M.M. Diagnosis and treatment of sarcoidosis. summary of federal conciliative clinical recommendations. part i. classification, etiopathogenesis, clinic. *Vestnik sovremennoj klinicheskoy mediciny.* 2014;7(4):62–70. (in Russian)
- Tana C., Donatiello I., Caputo A. Clinical features, histopathology and differential diagnosis of sarcoidosis. *Cells.* 2021;11(1):59. doi: 10.3390/cells11010059
- Brincker H. Coexistence of sarcoidosis and malignant disease: causality or coincidence? *Sarcoidosis.* 1989;6(1):31–43.
- Arish N., Kuint R., Sapir E. Characteristics of sarcoidosis in patients with previous malignancy: causality or coincidence? *Respiration.* 2017;93(4):247–252. doi: 10.1159/000455877
- Kobak S., Yildiz F., Semiz H. Malignancy in patients with sarcoidosis. *Reumatol Clin (Engl Ed).* 2021;17(1):49–51. doi: 10.1016/j.reuma.2019.04.003
- Hachisu Y., Koga Y., Kasama S. The relationship between tumor development and sarcoidosis in aspects of carcinogenesis before and after the onset of sarcoidosis. *Medicina (Kaunas).* 2022;58(6):768. doi: 10.3390/medicina58060768
- Blank N., Lorenz H.M., Ho A.D. Sarcoidosis and the occurrence of malignant diseases. *Rheumatol. Int.* 2014;34(10):1433–9. doi: 10.1007/s00296-014-2983-5
- Asklung J., Grunewald J., Eklund A. Increased risk for cancer following sarcoidosis. *Am J Respir. Crit. Care Med.* 1999;160(5 Pt 1):1668–72. doi: 10.1164/ajrccm.160.5.9904045
- Kristinsson S.Y., Landgren O., Sjöberg J. Autoimmunity and risk for Hodgkin's lymphoma by subtype. *Haematologica.* 2009;94(10):1468–9. doi: 10.3324/haematol.2009.010512
- Boffetta P., Rabkin C.S., Gridley G. A cohort study of cancer among sarcoidosis patients. *Int J Cancer.* 2009;124(11):2697–700. doi: 10.1002/ijc.24261
- Hemminki K., Liu X., Ji J. Effect of autoimmune diseases on risk and survival in female cancers. *Gynecol Oncol.* 2012;127(1):180–5. doi: 10.1016/j.ygyno.2012.07.100
- Smedby K.E., Hjalgrim H., Asklung J. Autoimmune and chronic inflammatory disorders and risk of non-Hodgkin lymphoma by subtype. *J Natl Cancer Inst.* 2006;98(1):51–60. doi: 10.1093/jnci/djj004
- Ungprasert P., Srivali N., Wijarnpreecha K. Is the incidence of malignancy increased in patients with sarcoidosis? A systematic review and meta-analysis. *Respirology.* 2014;19(7):993–8. doi: 10.1111/resp.12369
- Brincker H. The sarcoidosis-lymphoma syndrome. *Br J Cancer.* 1986;54(3):467–473. doi: 10.1038/bjc.1986.199
- Moroz E.A., Rotin D.L., Pavlovskaya A.I. Generalized sarcoidosis with respiratory involvement in combination with papillary thyroid cancer (case report). *Vestnik RNC im. N.N. Blohina RAMN.* 2006;17(1):48–50. (in Russian)
- Korotkih I.Yu., Churakov D.V., Komarov I.G. Beck's sarcoidosis in oncology hospital practice. *Sovremennaya onkologiya.* 2009;11(3):77–78. (in Russian)
- Dmitrieva N.V., Mavlyavieva E.R., Chernikova Yu.V. Combination of sarcoidosis and sigmoid colon cancer: clinical observation. *Farmaceutika.* 2023;30(6/7):121–124. (in Russian)
- Li Z., Li X., Song Z. Sarcoidosis misdiagnosed as malignant tumors: a case report. *World J Surg Oncol.* 2015;13:333. doi: 10.1186/s12957-015-0748-6
- Homenko A.G., Shvajger O. (eds.) *Sarcoidosis.* SSSR – VNR. M.: Medicina, 1982; 296 p. (in Russian)
- Kaira K., Oriuchi N., Otani Y. Diagnostic usefulness of fluorine-18-alpha-methyltyrosine positron emission tomography in combination with 18F-fluorodeoxyglucose in sarcoidosis patients. *Chest.* 2007;131(4):1019–27. doi: 10.1378/chest.06-2160
- Reyn B., Smets K., Boeckstaens V. Scar sarcoidosis as presenting finding in pembrolizumab induced systemic sarcoidosis in stage iii melanoma: a case report. *J Clin Dermatol Ther.* 2021;7:085. doi: 10.24966/CDT-8771/100085