



HAL
open science

Faut-il rechercher un cancer après la découverte d'une granulomatose inexpliquée ?

P. Seve, Y. Jamilloux, M. Gerfaud-Valentin, T. El-Jammal, M. Pavic

► To cite this version:

P. Seve, Y. Jamilloux, M. Gerfaud-Valentin, T. El-Jammal, M. Pavic. Faut-il rechercher un cancer après la découverte d'une granulomatose inexpliquée?. La Revue de Médecine Interne, 2019, 40, pp.487 - 490. 10.1016/j.revmed.2019.05.006 . hal-03488140

HAL Id: hal-03488140

<https://hal.science/hal-03488140>

Submitted on 20 Dec 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

Faut-il rechercher un cancer après la découverte d'une granulomatose inexpliquée ?

Should we look for neoplasia in a patient with unexplained granulomatosis ?

Pascal SEVE^{1,2}, Yvan JAMILLOUX^{1,3}, Mathieu GERFAUD-VALENTIN¹, Thomas EL-JAMMAL¹, Michel PAVIC⁴

¹ Service de Médecine Interne, Hôpital de la Croix-Rousse, Lyon, France

² Hospices Civils de Lyon, Pôle IMER, Lyon, F-69003, France ; Univ. Lyon, University Claude Bernard Lyon 1, HESPER EA 7425, F-69008 Lyon, France

³ Centre International de Recherche en Infectiologie (CIRI), Inserm U1111, Université Claude Bernard Lyon1, Lyon, France

⁴Département de médecine, Université de Sherbrooke, Sherbrooke, QC, Canada

Correspondance : Pr. Pascal SEVE, Service de Médecine Interne, Hôpital de la Croix-Rousse, 103 grande rue de la Croix-Rousse, F-69004, Lyon, France

E-mail: pascal.seve@chu-lyon.fr ; Tel: +33 426 732 646 ; Fax: +33 426 732 637

Mots-clés : sarcoïdose, lymphome, cancer, tomographie par émission de positons

Key words : sarcoidosis, lymphoma, cancer, positrons emission tomography

Mots : 2374 (sans les references)

La sarcoïdose est une granulomatose systémique qui demeure, en dépit d'une meilleure compréhension de sa pathogénie, d'étiologie inconnue. La maladie affecte, dans 70% des cas, les adultes entre 25 et 45 ans, avec une légère prédominance féminine [1]. Son incidence, variable en fonction de l'âge et de l'origine ethnique et géographique est estimée de 2,3 à 11,5 pour 100 000 dans les séries récentes de la littérature [2]. La prévalence varie de 2,17 à 160 pour 100 000. Le diagnostic repose sur des critères définis il y a plus de 20 ans [3] : (1) une présentation radio-clinique typique ou compatible ; (2) la mise en évidence de granulomes tuberculoïdes sans nécrose caséuse ; et (3) l'exclusion des autres granulomatoses. La preuve histologique n'est pas requise en cas de présentation typique, tel que le syndrome de Löfgren. Le consortium international qui a proposé des critères diagnostiques considère qu'une sarcoïdose est également retenue, en l'absence d'histologie, devant : (1) une présentation évocatrice : adénopathies hilaires, bilatérales et non compressives sur la radiographie thoracique, érythème noueux ou lésions maculopapuleuses évocatrices de sarcoïdes et uvéite; (2) des signes paracliniques suggestifs de sarcoïdose : une élévation de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, une alvéolite lymphocytaire avec $CD4^+/CD8^+ > 3,5$ ou un signe du lambda ou du panda à la scintigraphie au gallium ; et (3) à nouveau, l'exclusion des autres granulomatoses [3].

La recherche d'une étiologie infectieuse (ex : mycobactéries, bactéries intracellulaires, mycoses profondes...), environnementale (ex : béryllose), médicamenteuse (inhibiteurs du check-point immunitaire, anti-TNF α , interféron α et β , BCG thérapie intravésicale), dysimmunitaires (ex : maladie de Crohn, granulomatose avec polyangéite, déficits immunitaires commun variable...) ou

néoplasiques fait partie de la définition de la maladie et est d'autant plus requise en cas de présentation atypique ou de mauvaise réponse au traitement [1,4].

1. Granulomatoses et cancers : des interactions multiples

Les liens entre la pathologie granulomateuse et les cancers suspectés depuis de très nombreuses années, se sont clarifiés grâce à des études épidémiologiques et étendues avec l'apparition de l'**immunothérapie anticancéreuse**. Depuis l'avènement des inhibiteurs du check-point immunitaire (anticorps anti-PD1 (programmed cell death protein 1, nivolumab, pembrolizumab, etc...), anticorps anti-PD-L1 (ligand) (atezolizumab, durvalumab, avelumab, etc...) anticorps anti-CTLA4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4, ipilimumab, etc...)) ou des inhibiteurs de kinases (BRAF ou MEK) (ex : vémurafénib), de nombreux cas de réactions granulomateuses localisées ou systémiques ont été rapportés au cours de cancers traités par ces molécules. Leur fréquence, variable, est estimée à 0,2% dans un registre français de pharmacovigilance REISAMIC (Registre des Effets Indésirables Sévères des Anticorps Monoclonaux Immumodulateurs en Cancérologie) [5] et à 4% dans des cohortes de patients traités pour un mélanome [6]. Les granulomatoses secondaires aux immunothérapies anti-cancéreuses surviennent de 1 à 22 mois (en moyenne, 6 mois) après l'initiation du traitement. Il s'agit le plus souvent d'atteintes cutanées (papules ou nodules sous-cutanés), ganglionnaires médiastino-hilaires ou pulmonaires pauci-symptomatiques. Les atteintes pulmonaires sévères ou d'autres organes (œil, cœur, foie, système nerveux, articulations) sont plus rares [7,8]. L'immunothérapie anti-cancéreuse peut être poursuivie dans la majorité des cas, en association avec un traitement topiques ou systémiques de la granulomatose [9].

Des résolutions spontanées des réactions granulomateuses ont été rapportées, ceci malgré la poursuite de l'immunothérapie.

Les granulomatoses systémiques ne sont qu'un des aspects de la réaction d'hypersensibilité observées au cours des cancers. Les **réactions granulomateuses localisées**, soit au contact direct de la tumeur, soit plus volontiers dans les ganglions de drainage ou même à distance du tissu tumoral sont les plus fréquentes [10]. La possibilité d'adénites granulomateuses dans les territoires de drainage (indemnes d'envahissement cancéreux) de tumeurs épithéliales (cancers broncho-pulmonaires, adénocarcinomes du tube digestif (principalement estomac) et mammaires), de mélanomes ou au cours d'hémopathies lymphoïdes (principalement de maladie de Hodgkin (MH) et lymphomes malins non-Hodgkiniens (LMNH) B doit être connue afin d'éviter un sur-traitement des patients. La fréquence de ces réactions granulomateuses dans le site de drainage des tumeurs est estimée jusqu'à 14% des lymphomes et 4% des tumeurs épithéliales [11]. Elle paraît être associée à un meilleur pronostic du cancer, en particulier pour la MH et les adénocarcinomes de l'estomac.

Le clinicien doit également connaître la possibilité de **présentations pseudo-tumorales de la sarcoïdose** qu'il s'agisse de lésions d'allure métastatique : miliaire pulmonaire [12], lésions osseuses ostéolytiques ou ostéocondensantes [13], nodules ou masses hépatiques ou spléniques, nodules péritonéaux [14]; ou de lésions localisées évocatrices, à titre d'exemples, de cholangiocarcinome [15], de cancer du sein, de tumeur cérébrale [16], etc... . L'absence de douleurs inflammatoires, d'altération de l'état général, de phénomènes compressifs sont en faveur de la sarcoïdose. L'examen anatomopathologique qui est la règle au diagnostic de cancer

ou en cas de suspicion de progression métastatique permettra de redresser le diagnostic.

La pratique grandissante de la tomographie par émission de positons (TEP), le plus souvent utilisant comme marqueur le 18-fluorodésoxyglucose (TEP-FDG) a remis en lumière la survenue de **granulomatoses dans le suivi des cancers**. Bien connues au cours des cancers testiculaires [17], principalement de séminomes [18], ces granulomatoses systémiques ont été rapportées, en dehors de toute immunothérapie anticancéreuse, au cours de nombreuses tumeurs solides (sein, cancers gynécologiques, poumon, foie...) [19–21], mélanomes [22] ou de lymphomes [21,23]. Pour ces derniers, il s'agit principalement de MH et de LMNH B de haut grade mais d'autres lymphomes (lymphome T, mycosis fungoïdes, leucémie lymphoïde chronique, leucémie à tricholeucocytes...) et des leucémies non-lymphocytaires ont été rapportés [23,24]. Il s'agit le plus souvent de sarcoïdoses cutanées, ganglionnaires ou thoraciques pauci-symptomatiques de résolution parfois spontanée. Un syndrome de restauration du système immunitaire a été évoqué pour rendre compte de ces sarcoïdoses tardives. La fréquence des granulomatoses systémiques identifiées ou suspectées au cours de cancers à partir du TEP-FDG est estimée à 1% [25]; ce chiffre proche de la fréquence de la sarcoïdose suggère un biais de surveillance. Cet examen ne permet pas de différencier de façon totalement sensible et spécifique, les lésions bénignes des granulomatoses, des lésions malignes ; ainsi, la vérification anatomopathologique, couplée selon les cas, à des techniques de biologie moléculaire et à visée microbiologique est indispensable.

2. Faut-il rechercher une néoplasie devant une granulomatose inexplicée ?

Plus de 10 ans après une mise au point sur la place de la pathologie granulomateuse au cours des cancers, publiée dans la Revue [10], nous essayerons de répondre à plusieurs questions : le risque de cancer est-il augmenté chez un patient ayant une sarcoïdose ? Si oui, quel(s) type(s) de cancer est(sont) plus fréquemment associé(s) et quand survient-il(s) par rapport au diagnostic de sarcoïdose ? Quels signes doivent alerter sur l'existence d'une possible néoplasie chez un patient présentant un tableau évocateur de sarcoïdose ?

2.1 Risque de cancer chez les patients atteints de sarcoïdose

Brincker et al. ont été les premiers à rapporter une association entre sarcoïdose et cancer [26]. Plusieurs études épidémiologiques réalisées à partir de registres ont précisé le risque de cancers chez les patients atteints de sarcoïdose (Tableau 1). Les données sont contradictoires mais suggèrent un sur-risque modérée de cancer, jusqu'à 30 à 40% chez les patients atteints de sarcoïdose, principalement de cancers cutanées et de tumeurs hématologiques et leucémies. Un biais de surveillance ou les traitements immunosuppresseurs constituent probablement des facteurs explicatifs chez les patients les plus graves. A l'inverse, une moindre fréquence de cancers du poumon est observée, probablement liée à l'action incitative des médecins et à la moindre exposition tabagique rapportée au cours de la sarcoïdose [27,28]. Une étude française réalisée à partir des données des certificats de 1662 décès mentionnant le diagnostic de sarcoïdose enregistrées par le Centre d'Epidémiologie sur les causes médicales de décès (CépiDC, INSERM) de 2002 à 2011 a montré une surmortalité par hémopathies malignes [29]. La surmortalité définie par un nombre de décès observés / nombre de décès attendus (*standardized mortality ratio*, SMR) > 1 était d'autant plus marquée chez les sujets d'âge > 85 ans (SMR = 4,7, p < 0,001).

La prévalence de la sarcoïdose ou des réactions sarcoïdosiques au cours des hémopathies malignes est connue depuis longtemps, notamment dans la MH (14%) et dans LMNH (4 à 7%). Brincker et al. ont rapporté une augmentation du risque relatif de survenue d'un lymphome multiplié par 11 par rapport à la population générale [26]. Ces mêmes auteurs ont individualisé en 1986, le syndrome « sarcoïdose-lymphome » [30]. Cette entité se caractérise par la survenue retardée du lymphome par rapport à la sarcoïdose (délai moyen : 2 ans), un âge plus tardif de survenue de la sarcoïdose (en moyenne 41 ans, soit environ dix ans de plus que les patients ayant une sarcoïdose non sélectionnée) et une prépondérance de MH. Fallah et al. ont rapporté un ratio standardisé d'incidence de 10,3 chez les patients atteints de sarcoïdose pour le développement d'une MH au sein d'une population suédoise de 878 161 patients suivi pendant 10 ans [31]. Il a été proposé que la dérégulation lymphocytaire T associée à la maladie ou l'inflammation chronique puisse favoriser la survenue de syndrome lymphoprolifératif [32]. Contrairement à la description initiale, une revue de la littérature réalisée en 2010, à partir de 55 observations, a montré une prédominance de LMNH (62%), qu'il s'agisse de lymphomes indolents ou de lymphomes de haut grade, avec une survenue en moyenne 8 ans après le diagnostic de sarcoïdoses [33]. L'apparition d'adénopathies ou d'une splénomégalie était fréquemment le mode de révélation du lymphome. Chalayer et al., dans une étude multicentrique combinant 21 cas de lymphomes associés à une sarcoïdose, ont confirmé la prévalence des syndromes sarcoïdose-lymphome (2/3 des cas) versus les diagnostics simultanés (24%) ou la survenue de sarcoïdose à distance de l'hémopathie (9,5%)[32]. La plupart des LMNH diagnostiqués après la granulomatose étaient des lymphomes B diffus agressifs (57%) avec un pronostic similaire aux lymphomes B diffus agressifs survenant en

l'absence de sarcoïdose. Au cours de la MH, les cellules de Reed Sternberg sont parfois noyées au sein d'une réaction granulomateuse localisée ou systémique alors faire conclure à tort à une sarcoïdose et retarder le diagnostic final [34]. D'autres lymphomes plus rares peuvent être associés à une granulomatose systémique au diagnostic : lymphome T angio-immunoblastique, lymphome T épidermotrope (mycosis fungoïdes, syndrome de Sézary), lymphome anaplasique CD30.

A côté des hémopathies, des observations de tumeurs solides ont été rapportées concomitantes ou suivantes le diagnostic de sarcoïdose. A partir d'une revue de la littérature réalisée jusqu'en avril 2017, Spiekermann et al. ont identifié 24 observations de diagnostics simultanés de la sarcoïdose et de la néoplasie ; il s'agissait de cancers du sein (n=7), de l'endomètre (n=1), de l'œsophage (n=1), de l'ethmoïde (n=1), d'adénocarcinomes ou de carcinomes épidermoïdes du poumon (n=6), de cancer du rectum (n=1), du rein (n=2), du testicule (n=1) et de la thyroïde (n=4) [35]. Certains auteurs ont évoqué le rôle de l'inflammation chronique associée à la sarcoïdose pour rendre compte de la survenue de cancers au sein des organes atteints (poumon, foie...) [27].

La distinction des lésions relevant de la granulomatose et de la néoplasie pourrait bénéficier : (1) de l'imagerie par résonance magnétique avec séquences de diffusion pour les lésions osseuses (hypersignal contrastant avec un coefficient de diffusion abaissé au cours de la sarcoïdose) [36]; (2) de l'utilisation de la 3'deoxy-3'fluorothymidine (marqueur plus spécifique pour détecter les processus tumoraux) au lieu du 18-FDG comme traceur de la TEP [37].

2.2 Quels signes doivent alerter sur l'existence d'une possible néoplasie chez un patient présentant un tableau évocateur de sarcoïdose ?

Deux types de signes doivent alerter. Il s'agit d'une part des signes évocateurs de cancers : douleurs inflammatoires (ex : douleurs osseuses), saignement (ex : hémoptysie), syndrome compressif (ex : syndrome cave) ou apparition rapide d'une masse ou d'une ulcération. Les signes généraux (fièvre, amaigrissement) sont possibles au cours de la sarcoïdose (20%) mais doivent amener à être vigilant. D'autre part, l'existence d'atypies pour la sarcoïdose comme un début après 50 ans, des adénopathies médiastinales n'atteignant pas les aires ganglionnaires classiques (latéro-trachéal droit, sous-carénaire, inter-trachéo-bronchique), des adénopathies unilatérales ou compressives, l'augmentation rapide de leur taille, des localisations viscérales inhabituelles (tube digestif, péritoine...), l'existence d'une atteinte splénique sans lésions hypodenses, de lésions nécrotiques ou excavées, d'un syndrome inflammatoire marqué et la corticorésistance constituent des signes d'alerte [4,23]. L'apparition d'une nouvelle atteinte plus de 2 ans après le diagnostic de sarcoïdose est rare et doit faire soulever l'hypothèse d'un processus néoplasique.

Conclusions

La sarcoïdose est, par définition, une granulomatose systémique d'origine indéterminée. Il convient de connaître l'association sarcoïdose et cancers bien qu'elle soit rare, plus souvent rapportée avec les lymphomes que les tumeurs solides. Cette association se décline sous plusieurs formes. Premièrement, des observations de sarcoïdose ont été rapportées au cours du suivi de cancers, suggérant une réaction retardée du système immunitaire bien qu'un biais de surveillance ne puisse être exclu. Les diagnostics simultanés de granulomatose systémiques et de cancers peuvent constituer un challenge diagnostique en raison de présentations pseudo-tumorales de la sarcoïdose : miliaires pulmonaires, lésions osseuses, adénopathies,

organomégalie... . L'existence de signes évocateurs de cancers et une présentation atypique de la sarcoïdose doivent faire rechercher une néoplasie. Le diagnostic de cancer repose sur l'examen anatomopathologique, complété en cas de suspicion d'hémopathie par une étude de biologie moléculaire et une analyse cytogénétique. Lorsque le diagnostic histologique est hésitant à l'issue d'une biopsie à l'aiguille, en particulier en cas de proliférations atypiques (lymphome T angio-immunblastique, histiocytoses...), ou discordants avec la clinique, le recours à la biopsie exérèse chirurgicale est une nécessité. La réaction sarcoidosique peut dans certains cas être bénéfique (« sorte de cantonnement ou de barrière à la propagation du cancer ») ou parfois délétère, en raison du retard diagnostique. Enfin, l'existence du syndrome sarcoïdose-lymphome doit être connu du clinicien afin d'éviter un retard diagnostique et une prise en charge thérapeutique inadaptée.

Tableau 1. Risque de cancers chez les patients atteints de sarcoïdose : études de registres ou cohortes

	Pays, Source de données Nombre de patients	Risque relatif cancer Type de cancers associés à sur-risque
Seersholm et al. [38]	Cohorte 254 sarcoïdoses pulmonaires	Pas de sur-risque global Cancer du pharynx : RR=15,4 (2 cas)
Romer et al. [39]	Danemark, cohorte 555 patients	Pas de sur-risque
Le Jeune, et al. [40]	Royaume Uni, cohorte 1153 patients	RR : 1,53 Cancers cutanés : RR 1,86 Lymphomes : RR 5,34
Askling, et al. [27]	Suède, registre 8541 patients hospitalisés	RR : 1,3 Lymphomes, colon, foie, cancers cutanés et leucémies
Ji, et al. [41]	Suède, registre hospitalier 10 037 patients	RR : 1,4 Tumeurs cutanés épidermoïdes, cancers du rein, cancers endocrines non-thyroïdien, LMNH, leucémies
Boffetta et al. [28]	Etats-Unis, cohorte de vétérans américains 2013 blancs et 3755 noirs	Pas de sur-risque global Cancer du rectum, colon et rein
Ungprasert et al. [42]	Etats-Unis, cohorte	Pas de sur-risque global

	345 patients	Forme extra-thoracique : hémopathies (HR : 1,87)
--	--------------	---

RR : Risque relatif ; LMNH : lymphome malin non-Hodgkinien ; HR : hazard ratio

Références

- [1] Valeyre D, Prasse A, Nunes H, Uzunhan Y, Brillet P-Y, Müller-Quernheim J. Sarcoidosis. *Lancet Lond Engl* 2014;383:1155–67.
- [2] Arkema EV, Cozier YC. Epidemiology of sarcoidosis: current findings and future directions. *Ther Adv Chronic Dis* 2018;9:227–40.
- [3] Costabel U, Hunninghake GW. ATS/ERS/WASOG statement on sarcoidosis. Sarcoidosis Statement Committee. American Thoracic Society. European Respiratory Society. World Association for Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders. *Eur Respir J* 1999;14:735–7.
- [4] Jamilloux Y, Bonnefoy M, Valeyre D, Varron L, Broussolle C, Sève P. Elderly-onset sarcoidosis: prevalence, clinical course, and treatment. *Drugs Aging* 2013;30:969–78.
- [5] Le Burel S, Champiat S, Mateus C, Marabelle A, Michot J-M, Robert C, et al. Prevalence of immune-related systemic adverse events in patients treated with anti-Programmed cell Death 1/anti-Programmed cell Death-Ligand 1 agents: A single-centre pharmacovigilance database analysis. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990 2017;82:34–44.
- [6] Dimitriou F, Frauchiger AL, Urosevic-Maiwald M, Naegeli MC, Goldinger SM, Barysch M, et al. Sarcoid-like reactions in patients receiving modern melanoma treatment. *Melanoma Res* 2018;28:230–6.
- [7] Tan I, Malinzak M, Salama AKS. Delayed onset of neurosarcoidosis after concurrent ipilimumab/nivolumab therapy. *J Immunother Cancer* 2018;6:77.
- [8] Gaughan EM. Sarcoidosis, malignancy and immune checkpoint blockade. *Immunotherapy* 2017;9:1051–3.
- [9] Gkiozos I, Kopitopoulou A, Kalkanis A, Vamvakaris IN, Judson MA, Syrigos KN. Sarcoidosis-Like Reactions Induced by Checkpoint Inhibitors. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer* 2018;13:1076–82.
- [10] Pavic M, Debourdeau P, Vacelet V, Rousset H. [Sarcoidosis and sarcoid reactions in cancer]. *Rev Med Interne* 2008;29:39–45.
- [11] Brincker H. Sarcoid reactions in malignant tumours. *Cancer Treat Rev* 1986;13:147–56.
- [12] Salahuddin M, Karanth S, Ocazonez D, Estrada-Y-Martin RM, Cherian SV. Clinical Characteristics and Etiologies of Miliary Nodules in the US: A Single-Center Study. *Am J Med* 2019.
- [13] Brandy-García AM, Cabezas-Rodriguez I, Caminal-Montero L, Suarez-Cuervo C, Redondo-Buil P. Sarcoidosis mimicking lytic osseous metastases. *Cleve Clin J Med* 2017;84:753–4.
- [14] Bourdillon L, Lanier-Gachon E, Stankovic K, Bancel B, Lapras V, Broussolle C, et al. Lofgren syndrome and peritoneal involvement by sarcoidosis: case report. *Chest* 2007;132:310–2.
- [15] Miyamoto R, Sano N, Tadano S, Inagawa S, Adachi S, Yamamoto M. Hepatic sarcoidosis mimicking cholangiocellular carcinoma: A case report and literature review. *Int J Surg Case Rep* 2017;41:165–8.
- [16] Elia M, Kombo N, Huang J. NEUROSARCOIDOSIS MASQUERADING AS A CENTRAL NERVOUS SYSTEM TUMOR. *Retin Cases Brief Rep* 2017;11 Suppl 1:S166–9.
- [17] Rayson D, Burch PA, Richardson RL. Sarcoidosis and testicular carcinoma. *Cancer* 1998;83:337–43.

- [18] Paparel P, Devonec M, Perrin P, Ruffion A, Decaussin-Petrucci M, Akin O, et al. Association between sarcoidosis and testicular carcinoma: a diagnostic pitfall. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis Off J WASOG* 2007;24:95–101.
- [19] Kiess AP, Wang H, Travis WD, Yahalom J. Sarcoid in cancer patients: clinical characteristics and associated disease status. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis Off J WASOG* 2015;32:200–7.
- [20] Lashari BH, Asai M, Randleman G, Sack M, Patel R. Sarcoid-Like Mediastinal Lymphadenopathy in Gynecologic Malignancy. *Pulm Med* 2018;2018:5141575.
- [21] Arish N, Kuint R, Sapir E, Levy L, Abutbul A, Fridlender Z, et al. Characteristics of Sarcoidosis in Patients with Previous Malignancy: Causality or Coincidence? *Respir Int Rev Thorac Dis* 2017;93:247–52.
- [22] Seve P, Schott AM, Pavic M, Broussolle C, Gilis L, Thomas L. Sarcoidosis and melanoma: a referral center study of 1,199 cases. *Dermatol Basel Switz* 2009;219:25–31.
- [23] Spagnolo P, Luppi F, Roversi P, Cerri S, Fabbri LM, Richeldi L. Sarcoidosis: challenging diagnostic aspects of an old disease. *Am J Med* 2012;125:118–25.
- [24] Iqbal K, Bott J, Greenblatt D, Robson A, Kapur N, Dadzie OE, et al. Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma in association with sarcoidosis. *Clin Exp Dermatol* 2011;36:677–9.
- [25] Chowdhury FU, Sheerin F, Bradley KM, Gleeson FV. Sarcoid-like reaction to malignancy on whole-body integrated (18)F-FDG PET/CT: prevalence and disease pattern. *Clin Radiol* 2009;64:675–81.
- [26] Brincker H, Wilbek E. The incidence of malignant tumours in patients with respiratory sarcoidosis. *Br J Cancer* 1974;29:247–51.
- [27] Askling J, Grunewald J, Eklund A, Hillerdal G, Ekbohm A. Increased risk for cancer following sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1668–72.
- [28] Boffetta P, Rabkin CS, Gridley G. A cohort study of cancer among sarcoidosis patients. *Int J Cancer* 2009;124:2697–700.
- [29] Jamilloux Y, Maucourt-Boulch D, Kerever S, Gerfaud-Valentin M, Broussolle C, Eb M, et al. Sarcoidosis-related mortality in France: a multiple-cause-of-death analysis. *Eur Respir J* 2016;48:1700–9.
- [30] Brincker H. The sarcoidosis-lymphoma syndrome. *Br J Cancer* 1986;54:467–73.
- [31] Fallah M, Liu X, Ji J, Försti A, Sundquist K, Hemminki K. Hodgkin lymphoma after autoimmune diseases by age at diagnosis and histological subtype. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 2014;25:1397–404.
- [32] Fitzpatrick FA. Inflammation, carcinogenesis and cancer. *Int Immunopharmacol* 2001;1:1651–67.
- [33] Papanikolaou IC, Sharma OP. The relationship between sarcoidosis and lymphoma. *Eur Respir J* 2010;36:1207–9.
- [34] Wu C-Y, Wang R-C, Chen B-J, Chen W-Y, Jhuang J-Y, Chang M-C, et al. Granuloma With an Underlying Lymphoma: A Diagnostic Challenge and a Wider Histologic Spectrum Including Adult T-Cell Leukemia/Lymphoma. *Appl Immunohistochem Mol Morphol AIMM* 2019.
- [35] Spiekermann C, Kuhlencord M, Huss S, Rudack C, Weiss D. Coexistence of sarcoidosis and metastatic lesions: A diagnostic and therapeutic dilemma. *Oncol Lett* 2017;14:7643–52.
- [36] Conte G, Zugni F, Colleoni M, Renne G, Bellomi M, Petralia G. Sarcoidosis with bone involvement mimicking metastatic disease at (18)F-FDG PET/CT:

problem solving by diffusion whole-body MRI. *Ecancermedicalscience* 2015;9:537.

- [37] Arana Yi C, McCue P, Rosen M, Machtay M, Axelrod R, Morris GJ. Sarcoidosis mimicking metastatic bone disease in head and neck cancer. *Semin Oncol* 2013;40:529–34.
- [38] Seersholm N, Vestbo J, Viskum K. Risk of malignant neoplasms in patients with pulmonary sarcoidosis. *Thorax* 1997;52:892–4.
- [39] Rømer FK, Hommelgaard P, Schou G. Sarcoidosis and cancer revisited: a long-term follow-up study of 555 Danish sarcoidosis patients. *Eur Respir J* 1998;12:906–12.
- [40] Le Jeune I, Gribbin J, West J, Smith C, Cullinan P, Hubbard R. The incidence of cancer in patients with idiopathic pulmonary fibrosis and sarcoidosis in the UK. *Respir Med* 2007;101:2534–40.
- [41] Ji J, Shu X, Li X, Sundquist K, Sundquist J, Hemminki K. Cancer risk in hospitalized sarcoidosis patients: a follow-up study in Sweden. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 2009;20:1121–6.
- [42] Ungprasert P, Crowson CS, Matteson EL. Risk of Malignancy Among Patients With Sarcoidosis: A Population-Based Cohort Study. *Arthritis Care Res* 2017;69:46–50.