



Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>



Universitat Autònoma
de Barcelona

Programa de Doctorado en Medicina

Departamento de Medicina

Riesgo de cáncer en la esclerodermia

TESIS DOCTORAL

David Bernal Bello

Directores

Carmen Pilar Simeón Aznar

Jaime García de Tena

Vicent Fonollosa Pla

Barcelona, 2017

Carmen Pilar Simeón Aznar, doctora en Medicina y facultativo especialista en Medicina Interna en el Hospital Universitario Vall d’Hebron (Barcelona), **Jaime García de Tena**, doctor en Medicina y facultativo especialista en Medicina Interna en el Hospital Universitario de Guadalajara (Guadalajara) y **Vicent Fonollosa Pla**, Catedrático de Medicina y Jefe Clínico del Servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario Vall d’Hebron,

CERTIFICAN:

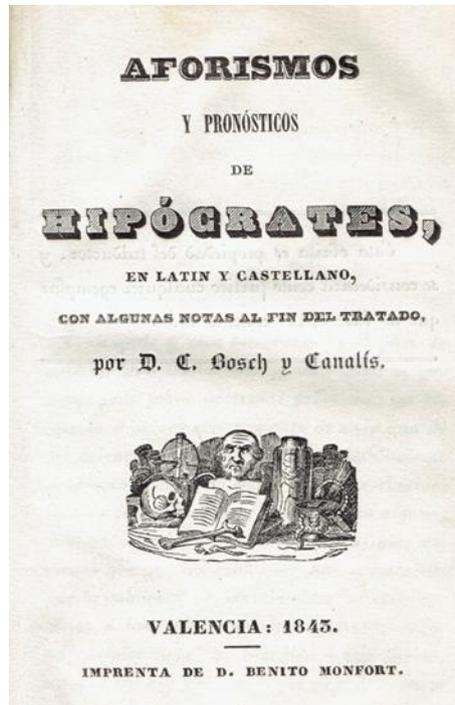
Como co-directores, que el trabajo titulado “**Riesgo de cáncer en la esclerodermia**”, realizado por el licenciado **David Bernal Bello** reúne todos los requisitos científicos y formales para proceder a su lectura y defensa como tesis para acceder al grado de Doctor en Medicina.

Y para que conste a todos los efectos oportunos, firman el presente certificado en Madrid y Barcelona, a 09 de Junio de 2017.

Fdo. Carmen Pilar Simeón Aznar.

Fdo. Jaime García de Tena.

Fdo. Vicent Fonollosa Pla.



*Vita brevis, ars longa, occasio praeceps,
experimentum periculosum, iudicium difficile.
Nec solum se ipsum praestare oportet opportuna
facientem, sed et aegrum, et assidentes, et
exteriora.*

A mis padres, por enseñarme a viajar.

A mis hijos, por señalarme el destino.

A Beatriz, sin la que el viaje no tiene sentido.

PREFACIO Y AGRADECIMIENTOS

Apreciado lector, aunque la autoría de este trabajo pueda parecerse individual, no debes llevarte a engaño. Tienes ante ti un trabajo coral. Al fin y al cabo yo he escrito lo que la generosidad, la paciencia y el cariño de muchas personas me han ido dictando a lo largo de estos años. Por tanto, es obligado que conozcas al resto de “autores” de esta tesis doctoral.

El primero de ellos es el Dr. Jaime García de Tena, al que conozco desde mis primeros gateos como médico, que él contribuyó a convertir en pasos, y a quien debo mucho más que el elegante pulido de este texto. Sus “correcciones de estilo” no se han limitado a las frases que pacientemente me ha revisado, sacrificando su tiempo y el de los suyos. También he tratado de incorporarlas a mi ejercicio profesional, intentado no conformarme, no aletargarme, llegar siempre un poco más allá. Le estaré, por ello, infinitamente agradecido.

También la Dra. Carmen Simeón y el Dr. Vicent Fonollosa son parte esencial de este trabajo. No creo, estimado lector, que deba añadir ni una sola palabra sobre lo que ambos han aportado al conocimiento de la esclerodermia: ahí está la ingente actividad que desarrollan, convertida en decenas de trabajos excelentes, que demuestra quiénes son y lo que hacen. Pero sí puedo contar algo de “la otra parte”, la que no aparece en los artículos ni está sometida a la tozudez de los números. Para ello utilizaré una frase que el propio Vicent me dijo en una de aquellas impresionantes tardes de capilaroscopia y que, ya como médico adjunto, he seguido repitiendo a los estudiantes y médicos residentes: “*busca un médico que te ilumine, no uno que quiera deslumbrarte*”. Carmen y Vicent son de los primeros. Ambos me han mostrado

siempre su cercanía, confianza y comprensión, especialmente ante los momentos adversos, que los ha habido y han sido intensos durante estos años. Su entrega para que este proyecto saliera adelante es un ejemplo que debiera seguir todo aquel que quiera aventurarse por el terreno de la investigación biomédica, tan amenazada a veces por intereses que se alejan de lo verdaderamente importante: los pacientes. Vaya para ambos todo mi reconocimiento personal y profesional. Gracias.

Igualmente, quisiera agradecer la labor y el afecto de los doctores Alfredo Guillén y Andreu Fernández. Sigue sus pasos, lector, pues representan el futuro más prometedor en el campo de las enfermedades autoinmunes. También debo dar las gracias al Dr. Albert Selva por enseñarme tanto en aquella memorable rotación en el Servicio de Medicina Interna *del Vall d'Hebron*, hospital que me abrió sus puertas para convertirse durante unos meses en mi segunda casa. Gracias a todos los que hicieron de aquella una experiencia inolvidable.

Deseo asimismo dar las gracias a los compañeros con los que he compartido multitud de buenos momentos de esta profesión tan apasionante y difícil. Especialmente, quisiera mencionar al Dr. Antonio Zapatero, por allanarme estos primeros años como internista. Y a Belén, Jerónimo, Laura, Estefanía, Christian y Juan Carlos, cuya amistad va más allá de lo profesional. Absolutamente todos me han enseñado mucho más de lo que intuyen.

Pero también este es un trabajo de personas ajenas a la profesión. Es más, me atrevería a decir que sin los “no-médicos” esta tesis nunca habría visto la luz. Empezando por mis padres, que nada saben de esclerodermia, pero que son doctores en bondad, esfuerzo y amor por sus hijos, vientos imprescindibles para llevar esta tesis

a buen puerto. Gracias a mi madre, por su cariño infinito. Y a mi padre, por cargar de ánimos y energía cada uno de sus “¿cómo va la tesis?”. Nunca les estaré lo suficientemente agradecido por la de veces que ambos han renunciado a sus propios intereses en nuestro favor.

También mis hermanos son corresponsables de este proyecto. La disciplina en el trabajo que aprendí de Paco, así como la ilusión que pone José Tomás en cada cosa que hace, han sido motor y brújula de esta tesis.

No quisiera olvidarme de mis abuelos, raíz de lo que soy, ni de María, Paco y Marta, por acogerme como uno más y por los cuidados que siempre me han dispensado. Tampoco de Alicia, Elena y Sara, cuya amistad sincera ha sido fundamental en estos años. Ni de Jesús Romera y su inseparable mujer, María Jesús, por su descomunal afecto, que me acompañará siempre.

Y como no podía ser de otra forma, gracias a Beatriz. Su ternura y fortaleza inquebrantables son los cimientos sobre los que asienta esta tesis. Se ha dejado robar cientos de horas, dando siempre su apoyo incondicional por respuesta. Gracias por tu perenne sonrisa, que encauza y alumbra mis pasos. Gracias, en definitiva, por vivirlo todo conmigo.

Para concluir, quisiera dedicar especialmente este trabajo a mis hijos, que en estos días estrenan risas, llantos y chupeteos. Santiago, Mateo: respetad, quered, esforzaos. Y disfrutad cuando la vida os ofrezca la oportunidad de conocer a gente extraordinaria, como he disfrutado yo escribiendo esta tesis doctoral.

Madrid, Junio de 2017.

ÍNDICE DE CONTENIDOS

ABREVIATURAS	21
INTRODUCCIÓN	25
1. Esclerodermia	25
1.1. Historia, terminología y definición	27
1.2. Epidemiología	28
1.3. Etiopatogenia	32
1.4. Clínica	35
1.5. Clasificación de la esclerodermia	47
1.6. Anticuerpos en la esclerodermia	52
1.7. Capilaroscopia	55
1.8. Tratamiento de la esclerodermia	56
1.9. Supervivencia y pronóstico	61
2. Cáncer	65
2.1. Concepto. Terminología	67
2.2. Factores de riesgo. Etiopatogenia.	67
2.3. Manifestaciones clínicas	68
2.4. Incidencia, prevalencia y mortalidad del cáncer en España	69
3. Autoinmunidad y cáncer	73
3.1. Expresión antigénica tumoral reconocible por el sistema inmune: el ejemplo de los síndromes neurológicos paraneoplásicos (SNP)	76
3.2. Interacción tumor-sistema inmune: el ejemplo vitíligo-melanoma	78
3.3. Enfermedades autoinmunes sistémicas y riesgo de cáncer	79
3.3.1. Artritis reumatoide	79
3.3.2. Lupus eritematoso sistémico	82
3.3.3. Síndrome de Sjögren	84
3.3.4. Vasculitis	85
3.3.5. Miopatías inflamatorias. Dermatomiositis y polimiositis. Miositis necrotizante inmunomediada.	87
4. Cáncer y esclerodermia.	91
4.1. Generalidades	93
4.2. Etiopatogenia	95
4.3. La esclerodermia como enfermedad paraneoplásica	97
4.4. Principales estudios. Meta-análisis	99
4.5. Factores de riesgo de cáncer en pacientes con esclerodermia	107
4.6. Mortalidad	115

JUSTIFICACIÓN DE LA TESIS. OBJETIVOS	117
MATERIAL Y MÉTODOS	121
1. Estrategia de búsqueda bibliográfica	123
2. Pacientes, área de estudio y tiempos de seguimiento.	123
3. Variables del estudio	125
3.1. Variables demográficas	125
3.2. Variables de esclerodermia	125
3.3. Variables de neoplasia	132
4. Análisis estadístico	133
5. Aspectos ético-legales	135
RESULTADOS	137
I. Análisis descriptivo de la cohorte de pacientes con esclerodermia	137
1. Características clínico-epidemiológicas	139
2. Serología	142
3. Capilaroscopia: patrones de Maricq	145
4. Exposición radiológica acumulada	145
5. Tratamientos prescritos en los pacientes con esclerodermia	146
II. Estudio descriptivo de las neoplasias identificadas	147
1. Distribución y frecuencia	149
2. Anatomía patológica	150
3. Evolución. Tratamiento. Mortalidad.	151
III. Riesgo global de cáncer y esclerodermia	153
1. Características clínico-epidemiológicas	155
2. Serología, capilaroscopia y exposición radiológica	156
3. Tratamientos previos a la aparición del cáncer	157
4. Análisis univariante: factores de riesgo global de cáncer	158
4.1. Variables clínico-epidemiológicas	158
4.2. Serología, capilaroscopia y exposición radiológica	160
4.3. Factores relacionados con el tratamiento	162
5. Análisis multivariante: factores predictores de la aparición de cáncer	164
IV. Cáncer de mama y esclerodermia	165
1. Características clínico-epidemiológicas	167
2. Serología, capilaroscopia y exposición radiológica	168
3. Tratamientos previos a la aparición de cáncer de mama	169
4. Análisis univariante: factores de riesgo de cáncer de mama	170

4.1.	Variables clínico-epidemiológicas	170
4.2.	Serología, capilaroscopia y exposición radiológica	172
4.3.	Factores relacionados con el tratamiento	174
5.	Análisis multivariante: factores predictores de cáncer de mama	176
V.	Cáncer de pulmón y esclerodermia	177
1.	Características clínico-epidemiológicas	179
2.	Serología, capilaroscopia y exposición radiológica	180
3.	Tratamientos previos a la aparición de cáncer de pulmón	181
4.	Análisis univariante: factores de riesgo de cáncer de pulmón	182
4.1.	Variables clínico-epidemiológicas	182
4.2.	Serología, capilaroscopia y exposición radiológica	184
4.3.	Factores relacionados con el tratamiento	186
5.	Análisis multivariante: factores predictores de cáncer de pulmón	188
VI.	Cáncer hematológico y esclerodermia	191
1.	Características clínico-epidemiológicas	193
2.	Serología, capilaroscopia y exposición radiológica	194
3.	Tratamientos previos a la aparición del cáncer hematológico	195
4.	Análisis univariante: factores de riesgo de cáncer hematológico	196
4.1.	Variables clínico-epidemiológicas	196
4.2.	Serología, capilaroscopia y exposición radiológica	198
4.3.	Factores relacionados con el tratamiento	199
5.	Análisis multivariante: factores predictores de hematológico	200
VII.	Riesgo de otros tumores y esclerodermia.	201
1.	Otros tumores: consideraciones previas	203
2.	Cáncer genital femenino	203
3.	Cáncer del sistema endocrino	205
4.	Cáncer digestivo	206
5.	Cáncer cutáneo	208
VIII.	Agrupación temporal entre cáncer y esclerodermia	211
1.	Aparición del cáncer respecto al diagnóstico de esclerodermia	213
2.	Pacientes con cáncer posterior al diagnóstico de esclerodermia frente a aquellos en los que la enfermedad tumoral fue diagnosticada primero: características diferenciales	217
3.	Pacientes con esclerodermia y cáncer: diferencias según el intervalo temporal entre ambas patologías.	221

4.	Pacientes con cáncer sincrónico vs. pacientes sin cáncer	225
4.1.	Análisis univariante: factores de riesgo de cáncer sincrónico	225
4.2.	Análisis multivariante	229
DISCUSION (I)		231
1.	Esclerodermia y riesgo global de cáncer	234
1.1.	Tumores más prevalentes	234
1.2.	Análisis de factores de riesgo	235
1.2.1.	Variables clínico-epidemiológicas	235
1.2.2.	Serología	236
1.2.3.	Capilaroscopia y radiación	243
1.2.4.	Variables relacionadas con el tratamiento	244
1.3.	Mortalidad	246
2.	Esclerodermia y riesgo de cáncer de mama	247
2.1.	Análisis de factores de riesgo	248
2.1.1.	Variables clínico-epidemiológicas	248
2.1.2.	Serología	252
2.1.3.	Capilaroscopia y radiación	253
2.1.4.	Variables relacionadas con el tratamiento	253
2.2.	Mortalidad	254
3.	Esclerodermia y riesgo de cáncer de pulmón	255
3.1.	Análisis de factores de riesgo	255
3.1.1.	Variables clínico-epidemiológicas	255
3.1.2.	Serología	257
3.1.3.	Capilaroscopia y radiación	258
3.1.4.	Variables relacionadas con el tratamiento	258
3.2.	Mortalidad	260
4.	Esclerodermia y riesgo de cáncer hematológico	261
4.1.	Análisis de factores de riesgo	261
4.2.	Mortalidad	262
5.	Esclerodermia y riesgo de otras neoplasias	263
6.	Agrupación temporal entre esclerodermia y cáncer	267
7.	Limitaciones del estudio	271
DISCUSIÓN (II): CRIBADO DE CÁNCER EN PACIENTES CON ESCLERODERMIA		273
1.	Antecedentes.	275
2.	Cribado convencional vs. PET/TC. Experiencia en miopatías inflamatorias	277

3.	Pacientes con alto riesgo de cáncer	279
4.	Propuesta de cribado de esclerodermia asociada a cáncer	281
CONCLUSIONES		285
ANEXO. Publicaciones		289
BIBLIOGRAFÍA		293

ABREVIATURAS

- **AAS:** ácido acetil-salicílico
- **ACA:** anti-centrómero
- **ACC:** Antagonistas de los canales de calcio
- **ACG:** arteritis de células gigantes.
- **ACR:** Colegio Americano de Reumatología.
- **AINE:** antiinflamatorios no esteroideos.
- **ANA:** anticuerpos anti-nucleares.
- **ANCA:** anticuerpos anti-citoplasma de neutrófilo
- **APGs:** análogos de prostaglandinas
- **AR:** artritis reumatoide
- **ARA:** antagonistas del receptor de angiotensina
- **ARE:** antagonistas del receptor de endotelina.
- **ATA:** anti-topoisomerasa I (también Scl70)
- **CBP:** colangitis biliar primaria.
- **CIE:** clasificación internacional de enfermedades.
- **CPK:** creatina-fosfoquinasa.
- **CPT:** cáncer papilar de tiroides.
- **CRE:** crisis renal esclerodérmica
- **CREST:** fenotipo clínico que comprende las siguientes características calcinosis, fenómeno de Raynaud, esofagopatía, esclerodactilia y telangiectasias.
- **CVF:** capacidad vital forzada
- **DLCO:** difusión de monóxido de carbono
- **DM:** dermatomiositis.
- **DNA:** (del inglés) ácido deoxirribonucleico
- **EAS:** enfermedades autoinmunes sistémicas
- **EB:** Esófago de Barrett.
- **ENA:** antígenos extraíbles del núcleo.
- **EPI:** enfermedad intersticial pulmonar.
- **ES:** esclerodermia, esclerodermia sistémica o esclerosis sistémica
- **ESd:** esclerodermia cutánea difusa
- **ESI:** esclerodermia cutánea limitada
- **ESss:** esclerodermia *sine scleroderma*.
- **EULAR:** Liga Europea contra el Reumatismo
- **EUSTAR:** *European Scleroderma Trials and Research Group*.
- **FAME:** fármacos modificadores de la enfermedad.
- **FDA:** *Food and Drug Administration*
- **fR:** fenómeno de Raynaud.
- **GDF-15:** factor de diferenciación de crecimiento 15
- **HAP:** hipertensión arterial pulmonar.
- **HVH:** Hospital Vall d'Hebron.
- **IBP:** inhibidores de la bomba de protones.
- **IC:** intervalo de confianza.
- **IECA:** inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina

- **IL:** interleuquina
- **INE:** Instituto Nacional de Estadística
- **i5PDE:** inhibidores de la 5 fosfodiesterasa
- **LES:** lupus eritematoso sistémico
- **MII:** miopatías inflamatorias idiopáticas.
- **MNIM:** miositis necrotizante inmunomediada.
- **NYHA:** *New York Heart Association*.
- **OMS:** Organización Mundial de la Salud.
- **OR:** *odds ratio*.
- **PAPm:** presión arterial pulmonar media
- **PGF:** factor de crecimiento derivado de plaquetas.
- **PM:** polimiositis.
- **RAE:** Real Academia Española de la Lengua
- **RESCLE:** registro de esclerodermia.
- **RNA** (del inglés): ácido ribonucleico
- **RNA pol III:** polimerasa III del ácido ribonucleico.
- **RR:** riesgo relativo
- **SNP:** síndromes neurológicos paraneoplásicos
- **SIR:** (del inglés) ratio de incidencia estandarizada.
- **SS:** Síndrome de Sjögren.
- **TGF1 β :** factor de crecimiento transformante beta 1
- **TIF1 γ :** factor intermediario transcripcional 1 γ
- **TNF α :** factor de necrosis tumoral alfa
- **VEB:** virus de Epstein-Barr
- **VPH:** virus del papiloma humano
- **VSG:** Velocidad de sedimentación globular.

INTRODUCCIÓN

Esclerodermia

1. ESCLERODERMIA

1.1. Historia, terminología y definición.

La palabra **esclerodermia** fue acuñada por primera vez¹ por el médico milanés Giovan Battista Fantonetti en 1836 para describir el caso de una campesina de 30 años que había desarrollado un cuadro de engrosamiento, induración y oscurecimiento de la piel, preferentemente localizados en la cara y el tórax.² En su descripción, Fantonetti recurrió a los términos *σκληρός* ("**sklēr(o)**", duro) y *δερμία* ("**derm-iā**", piel) que Aristóteles, en el siglo IV a.C, había empleado para referirse al recubrimiento de los crustáceos. Con anterioridad a Fantonetti, en 1753, el napolitano Carlo Curzio había descrito en su monografía "*Discussioni anatomico-pratiche di un raro, e stravagante morbo cutaneo in una giovane Donna felicemente curato in questo grande Ospedale degl'Incurabili*", la que algunos autores consideran la primera descripción de la enfermedad, sobrevenida en una paciente de 17 años que presentaba endurecimiento de la piel, especialmente del cuello y la cara.^{3,4} Sin embargo, la desaparición de las manifestaciones clínicas de la paciente descrita por Curzio tras recibir sangrías y pequeñas dosis de mercurio parecen vincular realmente este caso con lo que posteriormente Abraham Buschke describió como *escleredema*.⁵

El término esclerodermia abarca en realidad un grupo variado de enfermedades con etiopatogenia y clínica diferentes, pero que tienen en común la esclerosis o induración cutánea. Se debe distinguir la **esclerodermia localizada**, con una afectación exclusivamente cutánea, de las formas con participación visceral, de las que la **esclerodermia sistémica** es la más común e importante. Es preciso además reconocer otras enfermedades con cambios cutáneos **esclerodermiformes** como

algunos trastornos endocrinos (diabetes mellitus, hipotiroidismo, síndrome carcinoide), hematológicos (amiloidosis) o renales (fibrosis sistémica nefrogénica).

La **esclerodermia** (esclerodermia sistémica o esclerosis sistémica, ES) se define como una enfermedad autoinmune y vascular, capaz de desarrollar una afectación multisistémica en la que, como fenómeno más característico, se produce una acumulación de componentes de tejido conjuntivo que provoca esclerosis cutánea y fibrosis de diferentes órganos.⁶

1.2. Epidemiología.

1.2.1. Consideraciones previas

La variabilidad de los datos epidemiológicos de la ES radica en diversos factores, como la rareza de la enfermedad, un espectro de manifestaciones clínicas heterogéneo y diferencias metodológicas entre los diferentes estudios. Del mismo modo, el diagnóstico cada vez más precoz y una mayor supervivencia son determinantes en la variación de la prevalencia con el tiempo, más alta en las observaciones más recientes.

También los criterios clasificatorios tienen un impacto sustancial en la epidemiología de la esclerodermia. Dichos criterios han evolucionado a lo largo de los años permitiendo la inclusión de un cada vez mayor número de pacientes en los estudios. Los criterios establecidos inicialmente por el Colegio Americano de Reumatología (ACR) en 1980,⁷ consensuados con un objetivo investigador y no como criterios diagnósticos, implican una baja sensibilidad a la hora de detectar formas precoces o intermedias de la enfermedad y se estima que un 20% de los pacientes con

ES no los cumplen.⁸ En 2001, LeRoy y Medsger propusieron una revisión de los criterios,⁹ incluyendo aspectos inmunológicos y capilaroscópicos, lo cual tuvo un impacto favorable en el diagnóstico precoz de la enfermedad, haciendo que algunos autores asumieran esta clasificación en estudios posteriores.¹⁰ La validación y posterior publicación a finales de 2013 de unos nuevos criterios de clasificación de la enfermedad,¹¹ con el consenso del ACR y la Liga Europea Contra el Reumatismo (EULAR), supone una mejora de la sensibilidad y especificidad diagnósticas con el subsiguiente aumento en la estimación de la incidencia y prevalencia de la enfermedad con respecto a los de 1980.¹²

Es asimismo destacable que muchos estudios se hayan desarrollado sobre registros de hospitales (generalmente terciarios) y, por tanto, no tengan en cuenta casos no hospitalizados ni formas de la enfermedad que no precisan ingreso (habitualmente por su menor gravedad), lo que comporta una posible infraestimación de la prevalencia de la enfermedad. De hecho, la ratio entre paciente hospitalizado y no hospitalizado parece situarse en 1:1¹³. Por el contrario, la identificación de casos derivada del uso de bases de datos informatizadas puede conllevar cierta sobreestimación (fenómenos de duplicidad, diagnósticos incorrectos o parciales, etc.) de la prevalencia real de la enfermedad.

1.2.2. Prevalencia, incidencia y geoepidemiología.

Se estima que la prevalencia de la enfermedad oscila entre los 50-300 casos por millón de habitantes.¹⁴ Por lo general la ES se muestra más frecuente en Estados Unidos (EE.UU.) y Australia que en Japón y Europa, aunque existen tasas más altas de incidencia publicadas en Italia,¹⁵ España¹⁰ y Suecia¹² (donde se han utilizado los

criterios de LeRoy y Medsger o de ACR/EULAR). Si bien los estudios europeos parecen indicar un gradiente norte-sur, con una menor prevalencia en los países del norte,¹⁶ recientes observaciones ponen en duda esta cuestión.¹²

También se dispone de los primeros datos procedentes de Latinoamérica. En Buenos Aires,¹⁷ donde la mayoría de la población tiene ascendencia europea, se han observado una incidencia y una prevalencia cercanas a las descritas en estudios del viejo continente. Por su parte, el primer estudio procedente de las Antillas caribeñas realizado en República Dominicana,¹⁸ cuya población es de ascendencia mayoritariamente africana, estima una prevalencia de 9,3/10⁶ habitantes. La **Tabla INT-1** resume los principales datos de incidencia y prevalencia según la localización geográfica. En ella puede observarse una tendencia creciente en el número de casos al comparar estudios recientes con los registros de mitad del siglo XX.¹⁹

Agrupación geográfica de los casos. Se han identificado agrupaciones geográficas en diversos países con alta incidencia y prevalencia de ES, sugiriendo el papel de factores ambientales locales (especialmente agentes químicos) y de factores genéticos, como es el caso de los indios Choctaws²⁰ (tribu nativa de Oklahoma mayoritariamente afectada por la forma difusa de la enfermedad), áreas próximas a los principales aeropuertos de Londres²¹ o algunas zonas de Australia donde las tormentas de polvo son frecuentes.²²

Tabla INT-1. Incidencia y prevalencia de la ES según la localización geográfica

Primer autor, publicación, año	País (zona)	Criterios de inclusión	Fuente de datos	Periodo Estudio	Incidencia (casos/10 ⁶ hab/año)	Prevalencia (casos/10 ⁶ hab)
Medsker, ²³ Ann Intern Med, 1971	EE.UU. (Tennessee)	Específicos del estudio	Revisión casos hospital	1947-68 1947-52 1963-68	2,7	-
Michet, ²⁴ Mayo Clinic Proc, 1985	EE.UU. (Minnesota)	7ª CIE	Sistema recuperación de diagnóstico	1950-79	10	138
Maricq, ²⁵ Arthritis Rheum, 1989	EE.UU. (South Carolina)	ACR + específicos del estudio	Encuesta poblacional	1989	-	290-1130
Laing, ²⁶ Arthritis Rheum, 1997	EE.UU. Michigan	ACR + LeRoy/Medsker	Fuentes múltiples	1985-91	14,1	-
Steen, ¹⁹ Arthritis Rheum, 1997	EE.UU. Pennsylvania	ACR + específicos del estudio	Revisión casos hospital	1963-72 1973-82	9,6 18,7	
Mayes, ²⁷ Arthritis Rheum, 2003	EE.UU. (Detroit)	ACR + casos de CREST	Múltiples fuentes	1989-91	19,3 - 21	242-276
Eason, ²⁸ Aust NZ J med, 1981	N. Zelanda (Auckland)	ACR	Revisión casos hospital	1970-79	6,3	30
Englert, ²⁹ Aust NZ J med, 1999	Australia (Sidney)	ACR + específicos del estudio	Revisión casos hospital	1974-88	12	45,2 (1975) 86,2 (1988)
Roberts-Thomson, ³⁰ Int Med J, 2006	Australia (zona sur)	ACR + específicos del estudio + sínd. Solapamiento	Múltiples fuentes	1993-2002	20,4	232,2
Tamaki, ³¹ Arch Dermatol Res, 1991	Japón (Tokyo)	ACR	Sistema público de salud	1987	7,2	38-53
Silman, ²¹ Br J Rheumatol, 1988	Inglaterra (W. Midlands)	Específicos del estudio	Múltiples fuentes	1986	3,7	31
Geirsson, ³² Ann Rheum Dis, 1994	Islandia	ACR + casos de CREST	Múltiples fuentes	1975-90	3,8	71
Kaipainen, ³³ J Int Med, 1996	Finlandia	ACR + casos de CREST	Múltiples fuentes	1990	3,7	-
Le Guern, ³⁴ Rheumatology, 2004	Francia (Sena- St. Denis)	ACR + LeRoy/Medsker	Múltiples fuentes	2001	-	158
Alamanos, ³⁵ Semin Arthritis Rheum, 2005	Grecia (Región Noroeste)	ACR + LeRoy/Medsker	Múltiples fuentes	1981-2002	11	157
Arias-Núñez, ¹⁰ Medicine (Baltimore), 2008	España	ACR + LeRoy/Medsker	Encuesta hospitalaria	1988-2006	23	277
Rosa, ¹⁷ J Clin Rheumatol 2011	Argentina (Buenos Aires)	ACR + LeRoy/Medsker	Revisión casos hospital	1999-2004	21,2	296
Hoffman-Vold, ³⁶ Rheumatology (Oxford), 2012	Noruega (región Sur-Este)	ACR + LeRoy/Medsker	Múltiples fuentes	2009	-	99
El Adssi, ³⁷ Semin Arthritis Rheum 2013	Francia (Lorraine)	ACR + LeRoy/Medsker	Múltiples fuentes	2006	-	105
Gottschalk, ¹⁸ Reumatol Clin 2014	República Dominicana	ACR/EULAR 2013	Revisión casos hospital	2002-13	-	9,9
Andréasson, ¹² Ann Rheum Dis 2014	Suecia (Skåne)	ACR + ACR/EULAR	Revisión casos hospital	2010	ACR: 14 ACR/EULAR: 19	ACR: 235 ACR/EULAR: 305

CIE: clasificación internacional de enfermedades; ACR: colegio americano de Reumatología; EULAR: liga europea contra el reumatismo CREST: calcinosis, Raynaud, esofagopatía, esclerodactilia, telangiectasias

1.3. Etiopatogenia.

Se han descrito varios factores etiopatogénicos en relación con el desarrollo de esclerodermia.

Factores genéticos. Los estudios genéticos han demostrado que la incidencia de la enfermedad se sitúa en torno al 1,7%^{38,39} en las familias con antecedentes de esclerodermia, en comparación con el 0,026% observado en la población general. La tasa de concordancia global en gemelos se ha situado en el 4,7%.⁴⁰ Aunque es conocido que la enfermedad no se hereda de forma mendeliana, la historia familiar positiva aumenta significativamente su riesgo relativo de 5 a 10 veces en familiares de primer grado, si bien el riesgo absoluto se mantiene en niveles bajos.^{30,38} Los familiares de primer grado también parecen tener un mayor riesgo para desarrollar enfermedad pulmonar intersticial, fenómeno de Raynaud y otras enfermedades autoinmunes.^{41,42} En conjunto, estas observaciones sugieren que la genética participa, aunque no de forma determinante, en la patogenia de la ES.

La relación con el **sistema HLA** difiere dependiendo de la población estudiada y los datos disponibles son heterogéneos. Hay una mayor susceptibilidad al desarrollo de la enfermedad entre individuos caucásicos portadores de los haplotipos HLA-DR5 y HLA-DR3.^{43,44} La frecuencia de presentación de los antígenos A23, B18 y DR11 está aumentada en pacientes con esclerodermia, y a pesar de que no están relacionados con subgrupos clínicos específicos, B18 y DR11 parecen asociarse a características clínicas de mayor gravedad.⁴⁵ En pacientes españoles, HLA-DRB1*11 se asocia con la susceptibilidad genética a desarrollar la enfermedad. Por su parte, el alelo

DRBR1*1104 se correlacionan con la presencia de anti-topoisomerasa I y los alelos DRB1*01 y DQB1*05 con la presencia de anticentrómero.^{46,47}

Sexo. La ES resulta globalmente más frecuente en la mujer, con una ratio que oscila entre 3:1 y 14:1. Algunos estudios^{48,49} han encontrado una mayor frecuencia de afectación difusa en el hombre.

Etnia. La enfermedad es más frecuente en pacientes negros, asiáticos y algunos nativos americanos respecto a sujetos ascendencia europea. En estos últimos la aparición es más tardía y la afectación difusa es menos frecuente y grave que en aquellos.^{25-27,50} La raza tiene además un impacto importante en la expresividad de los autoanticuerpos específicos de la enfermedad y en el curso evolutivo de la misma, como demuestra una alta frecuencia de presentación de ES difusa en Choctaws²⁰ y en Thais australianos.⁵¹

Edad. Aunque la enfermedad es rara en las edades extremas de la vida, puede ocurrir en cualquier momento, existiendo un pico de incidencia entre la quinta y sexta décadas.^{19,26,27,52} La raza negra experimenta una aparición más precoz de la enfermedad respecto a la blanca.

Factores ambientales. Algunos estudios han observado una mayor prevalencia de la enfermedad en paciente expuestos al sílice,⁵³⁻⁵⁵ con una *odds ratio* (OR) que oscila entre 1,69-18,37. De hecho, algunos países como Francia y Alemania consideran la ES como una enfermedad profesional cubierta por políticas de compensación socio-económica. Sin embargo, existen trabajos que no han conseguido identificar esta asociación.⁵⁶ Solventes como diluyentes de pintura, aguarrás, disolventes orgánicos (como el tricloroetileno), hidrocarburos y otras sustancias se han

apuntado como factores de riesgo, si bien su papel no es consistente entre los diferentes estudios (probablemente debido, entre otros, al bajo número de casos). Por tanto, su implicación probablemente no parece suponer un gran impacto en la incidencia de la ES. La posible relación de resinas epoxi y plaguicidas se sospechó por primera vez después de observaciones con pocos pacientes, aunque estudios de casos y controles posteriores no revelaron ninguna asociación significativa con la enfermedad. Se han investigado otros productos tóxicos (colorantes pinturas, adhesivos, tela, etc.) pero no se ha encontrado significación estadística relacionada con un mayor riesgo de esclerodermia.¹⁴ En esta línea, en los años 80 del siglo pasado se describieron casos de esclerodermia en mujeres portadoras de implantes mamarios de silicona, lo que motivó la realización de estudios prospectivos de los que derivaron dos meta-análisis^{57,58} en los que finalmente no se encontró asociación entre ES y las prótesis mamarias, como tampoco se hizo con las vibraciones repetidas sobre la mano o el brazo, asociadas por algunos trabajos a la aparición de fenómeno de Raynaud.⁵⁹

1.4. Clínica.

1.4.1. Manifestaciones generales:

Aunque por lo general no entrañan gravedad, algunas tienen elevada frecuencia de presentación, como la **fatiga**, el **insomnio** o las **artromialgias**, pudiendo limitar ostensiblemente la vida de los pacientes.⁶⁰⁻⁶²

1.4.2. Fenómeno de Raynaud

El fenómeno de Raynaud (fR) es una respuesta vascular exagerada apreciable en la piel ante determinados estímulos físicos (predominantemente el frío) o emocionales.⁶³ Suele localizarse más comúnmente en manos, aunque puede hacerlo en pies, nariz, orejas u otros lugares, por lo general bien delimitados. La descripción clásica de los episodios se compone de tres fases de aparición secuencial consistentes en palidez (fase asfíctica), cianosis (fase de cianosis) y rubor (fase de reperfusión o vasodilatación). Se considera que la presencia de la fase asfíctica o de palidez es fundamental para realizar el diagnóstico.⁶⁴ De duración variable, se puede asociar alteraciones sensitivas, como disestesias, parestesias, dolor u otros.

En la esclerodermia, el fR resulta una manifestación casi universal y es la expresión más habitual de la disfunción vascular que acontece en la enfermedad. Además es la manifestación clínica inicial en la mayoría de los casos.⁶² El intervalo de tiempo entre su aparición y la del resto de manifestaciones sistémicas orienta hacia un subtipo concreto de ES: en las formas cutáneas difusas ese periodo suele ser corto (inferior a un año) mientras que en las formas limitadas el fR puede preceder en varios años al resto de manifestaciones sistémicas.⁶³

1.4.3. Afección cutánea

El **engrosamiento cutáneo** supone una manifestación característica, afecta inicialmente al tramo distal de los miembros y la cara y tiene una actitud centrípeta. Se produce a expensas de la dermis, que experimenta una primera fase edematosa que suele seguirse de una fase de endurecimiento, fibrosis y adherencia al tejido subcutáneo, pudiendo llegar a dificultar la movilidad de articulaciones, tendones y músculos subyacentes. Por su parte, la epidermis se adelgaza, adquiriendo un aspecto tenso y brillante, con pérdida de arrugas (especialmente en la articulación interfalángica distal). La afectación suele ser bilateral y simétrica. Estos cambios pueden mantenerse durante años en las formas limitadas de la enfermedad, sin que exista necesariamente correlación con el compromiso visceral subyacente. En las formas difusas el engrosamiento suele correlacionarse con afecciones viscerales y alcanza por lo general un pico a los 1-3 años, a partir del cual los pacientes suelen experimentar una regresión del mismo, interpretada a veces de forma errónea como mejoría.⁶⁷ A nivel del rostro se produce una serie de alteraciones que le confieren un aspecto inexpresivo, con retracción y adelgazamiento de los labios y disminución de la movilidad de mejillas y boca. La nariz sufre un afilamiento y la apertura de la boca se ve limitada (microstomía), pudiendo llegar, en casos severos, a dificultar la ingesta.

El **prurito** es un síntoma también frecuente en fases iniciales de la enfermedad, como lo son las **alteraciones de la pigmentación**, ya sea en forma de hiperpigmentación no relacionada con la exposición lumínica y especialmente evidente en el trayecto de tendones y venas,⁶⁸ o bien en forma de lesiones de aspecto vitiligoide, que tienden a respetar las zonas perifoliculares (piel en “sal y pimienta”).

La **xerodermia** y la ausencia de sudoración suelen ser el reflejo del compromiso de los anejos cutáneos por la progresión de la fibrosis dérmica. La piel situada en prominencias óseas se vuelve especialmente susceptible a los traumatismos, úlceras e infecciones.

La **telangiectasia** constituye otro fenómeno habitual y supone la expresión clínica de la dilatación venular y capilar en la ES, siendo más evidente en las formas limitadas de la enfermedad y en la fase atrófica de la epidermis. Su forma redondeada la distingue de la típica araña vascular.

Por su parte, la **calcinosis** puede asociarse tanto a las formas limitadas como difusas,⁶⁶ siendo el pulpejo de los dedos su localización preferente. Las lesiones pueden experimentar fenómenos de ulceración, con el consecuente riesgo de sobreinfección.

Las **úlceras**, debidas a la atrofia y fragilidad cutáneas, son esperables en la superficie extensora de las articulaciones y en las yemas de los dedos y suponen un problema clínico de importancia en la ES, pues pueden ocasionar una limitación funcional importante y tienen riesgo de sobreinfectarse.

Por último, la **afectación ungueal** es variada y frecuente en la ES, describiéndose fenómenos que van desde la onicodistrofia a la onicolisis.

1.4.4. Afección músculo-esquelética

La **afección articular** tiene una prevalencia similar en las formas limitada y difusa de la enfermedad. De curso habitualmente intermitente, las artralgias son más

frecuentes que la artritis. Ésta suele ser de predominio poliarticular, asienta preferentemente en las manos (metacarpofalángicas e interfalángicas proximales) y simula en ocasiones una artritis reumatoide, aunque con un comportamiento por lo general menos agresivo.⁶⁹

También es habitual la presencia de **roces tendinosos, tenosinovitis o roturas de tendones**. El engrosamiento por fibrosis de la vaina tendinosa que da lugar al roce tiene predilección por la forma difusa de la enfermedad y se ha asociado a mal pronóstico.^{70,71}

Por su parte, el **compromiso muscular** es muy prevalente en la ES, aunque existen dificultades para su definición y en ocasiones pasa clínicamente desapercibido. Su pronóstico también es variable, con una mayoría de pacientes que evolucionan espontáneamente a la mejoría y subgrupos con mayor trasfondo inflamatorio que precisan de tratamiento inmunodepresor. La miopatía se sabe más frecuente en la forma difusa de la enfermedad y es habitual encontrarla en pacientes que también tienen afectación miocárdica y fibrosis pulmonar.⁷²⁻⁷⁴ Por lo general la clínica que se deriva de ella es de baja intensidad. La debilidad, que no suele asociarse a mialgia, tiene predominio proximal y distribución generalmente simétrica.

1.4.5. Afección digestiva

Supone la primera afección visceral en frecuencia,⁷⁵ precediendo en algunos casos (aproximadamente un 10%) a la aparición del fR.⁶⁶ Si bien se ha descrito afectación de todos los segmentos del tubo digestivo, destaca por su frecuencia **la afección esofágica**, que llega al 90% en algunas series de pacientes.^{76,77} Los

mecanismos que conducen a la lesión esofágica son variados, y van desde el daño vascular (con obliteración capilar y linfática)⁷⁸ a la afectación neurógena (disminución de respuesta a neurotransmisores), pasando por fenómenos de proliferación colágena e inflamación. Conforme avanza la enfermedad, se produce atrofia de la musculatura lisa, que acaba siendo sustituida por tejido fibrótico. La afección predomina en la capa muscular circular más que en la longitudinal y se sitúa en los dos tercios inferiores del esófago, que ven reducida su motilidad y capacidad para el peristaltismo, quedando la musculatura estriada del tercio proximal habitualmente libre de afectación.⁷⁹

Todo lo anterior promueve la aparición de **reflujo gastroesofágico**, que también se ve facilitado por otros factores presentes en la ES como son la reducción de la presión del esfínter esofágico inferior, el acortamiento esofágico (con la consecuente aparición de hernia de hiato), la disautonomía y la posibilidad de síndrome seco sobreañadido.⁷⁶

Clínicamente, los pacientes experimentan pirosis, regurgitación y disfagia que alcanzan su máxima intensidad tras la ingesta o con el decúbito y que pueden evolucionar a erosión, sangrado, estenosis, sobreinfección por *Candida*,⁸⁰ esófago de Barret y, eventualmente, degeneración maligna en forma de adenocarcinoma.⁸¹ Asimismo, deben tenerse en cuenta las manifestaciones propias del reflujo fuera del esófago, como son la tos crónica, ronquera y clínica laríngea, odinofagia, neumonía de repetición o úlceras orales, entre otros.⁸² La reducción de la ingesta que algunos pacientes realizan para evitar los síntomas anteriormente descritos puede ocasionar un impacto nutricional negativo, que debe también considerarse. Por último, se ha

destacado al reflujo como un factor que contribuye al desarrollo de enfermedad pulmonar intersticial en pacientes con ES.⁸³

La **afección gástrica** es similar desde el punto de vista fisiopatológico a lo descrito a nivel esofágico, con depósito de colágeno y disfunción de la contractilidad muscular lisa, lo que desemboca en un vaciado gástrico enlentecido, especialmente con alimentos sólidos,⁷⁷ que se traduce en la clínica como plenitud, náusea o distensión abdominal de predominio postprandial. También se ha descrito hemorragia digestiva como expresión de la presencia de telangiectasias gástricas, así como la dilatación y tortuosidad de vasos gástricos, que confluyen a nivel pilórico, en la denominada ectasia vascular antral o *watermelon stomach*.⁸⁴

En la ES también tienen lugar alteraciones que comprometen el **intestino delgado**, el cual puede ver reducida su capacidad contráctil o experimentar fenómenos de atrofia de la musculatura lisa, con la consecuente aparición de formaciones diverticulares, especialmente en yeyuno. Asimismo, el sobrecrecimiento bacteriano y la insuficiencia pancreática que también pueden identificarse en estos pacientes, conducen a malabsorción y malnutrición, con posibilidad de asociar déficits vitamínicos diversos (vitaminas liposolubles y vitamina B₁₂).^{77,85}

El **colon** puede verse afectado también por la enfermedad, con aparición de divertículos (por lo general de cuello ancho, por lo que no suelen derivar en cuadros de diverticulitis), desaparición del reflejo gastrocólico, fenómenos de pseudoobstrucción, volvulación o aparición de úlceras en el segmento rectosigmoideo.⁷⁷

1.4.6. Afección pulmonar

El compromiso pulmonar en la esclerodermia es habitual y en él participan diversos factores, algunos directamente relacionados con la enfermedad, como la hipertensión arterial pulmonar, la enfermedad pulmonar intersticial, el daño sobre la vía aérea o, menos frecuentemente, la afección pleural. A ellos hay que sumar la afectación atribuible a la toxicidad farmacológica, las infecciones, el compromiso de la pared torácica o los eventos aspirativos facilitados por la dismotilidad esofágica.

La **hipertensión arterial pulmonar (HAP)** es una complicación grave de la ES,⁸⁶ y tiene una prevalencia estimada cercana al 10%.⁸⁷ Se define como una PAPm ≥ 25 mm Hg, con una presión de enclavamiento ≤ 15 mm Hg y una resistencia pulmonar > 3 unidades Wood (240 din-s-cm). La HAP de la ES está incluida en el grupo I de las clasificaciones de Dana Point⁸⁸ y Niza,⁸⁹ aunque los pacientes con esclerodermia también pueden experimentar hipertensión pulmonar debida a afectación cardíaca, enfermedad pulmonar intersticial o embolia pulmonar (grupos II, III y IV, respectivamente).

La HAP puede aparecer en cualquier momento de la esclerodermia aunque muestra predilección por los primeros 10 años de evolución, siendo asimismo más frecuente en las formas limitadas de la enfermedad. En su patogenia concursan diversas alteraciones, como la disminución de la reparación del daño vascular motivada por la depleción de células progenitoras endoteliales, la presencia de anticuerpos dirigidos contra ellas y frente a fibroblastos (lo que puede inducir proliferación colágena) o el aumento de vasoconstrictores como la endotelina y de factores de crecimiento y diferenciación profibrótica celular (como el GDF-15 o el

TGF1 β , entre otros muchos identificados).⁹⁰ A lo anterior se suman otros fenómenos, como la activación plaquetaria, la formación de trombos *in situ*, el efecto compresivo asociado a la fibrosis pulmonar y/o la consecuente hipoxia tisular, que acaban contribuyendo y perpetuando el proceso mediante la generación de vasoespasmo y la estimulación de citoquinas proinflamatorias y profibróticas.

Clínicamente la HAP se manifiesta por disnea progresiva que en fases más evolucionadas puede asociarse a otros síntomas como dolor torácico, palpitaciones, síncope o datos sugerentes de insuficiencia cardiaca derecha.

La prevalencia de la **enfermedad pulmonar intersticial** (EPI) varía notablemente entre los diferentes estudios.^{66,91} Es más frecuente en la forma difusa de la enfermedad, en la que existe además una aparición más precoz con respecto a la ES limitada. El descenso en la capacidad vital forzada es mayor en los primeros tres años desde la aparición de la ES, existiendo un fenómeno de atenuación en la disminución de dicho parámetro pasado ese periodo. Esto hace que se considere a la EPI como una complicación relativamente temprana en el transcurso de la enfermedad.

Aunque su patogenia es desconocida, se sabe que en lavado broncoalveolar de los pacientes con ES que padecen EPI existe elevación de citocinas como IL-8 o TNF α y se ha documentado la presencia de anticuerpos antifibroblasto en algunos enfermos. Como se ha comentado anteriormente, se ha observado un vínculo entre la afectación esofágica (dismotilidad y reflujo, que aumentan el número de eventos aspirativos) y la presencia de EPI en pacientes con esclerodermia.⁹² No obstante, dicha relación no ha sido corroborada por otros grupos de investigación y hoy en día todavía está por aclarar con nuevos estudios que aporten mayor evidencia.⁹³

La disnea y la tos seca son los síntomas principales de la enfermedad establecida, en la que pueden auscultarse crepitantes secos de predominio bibasal como hallazgo exploratorio más destacado.

1.4.7. Afección cardíaca

Existen diversas manifestaciones cardíacas en la ES, que pueden ser la expresión del daño primario de la enfermedad o bien ser consecuencia de otros fenómenos que surgen primariamente fuera del corazón, como la HAP.

Se considera una afección frecuente,⁹⁴ aunque su prevalencia sea variable y esté sujeta a diferentes criterios para definirla. Asimismo, es una importante causa de mortalidad en la esclerodermia, justificando aproximadamente una cuarta parte de los fallecimientos. La forma difusa, el engrosamiento cutáneo rápidamente progresivo y una mayor edad al inicio de la enfermedad son algunos de los factores de riesgo identificados en su desarrollo.⁹⁵

Su aparición empeora el pronóstico de la enfermedad, especialmente ante la presencia de clínica de insuficiencia cardíaca, disfunción ventricular grave, bajo índice cardíaco, aumento de la presión en la aurícula derecha o trastorno del ritmo asociado.⁹⁶

Como consecuencia de la diversidad de alteraciones que pueden comprometer al corazón, la clínica también es variada e incluye disnea, dolor torácico, trastornos del ritmo o síntomas propios de la insuficiencia cardíaca.

De entre los posibles fenómenos que pueden acontecer a nivel cardiaco, **la fibrosis miocárdica** se considera un evento típico en los pacientes con ES. Aunque suele respetar el área subendocárdica, tiene una distribución parcheada y puede acompañarse de hipertrofia. Su desarrollo parece sustentarse en fenómenos inflamatorios crónicos a nivel miocárdico,⁹⁶ que llevan a la disfunción ventricular, tanto sistólica como diastólica, evidenciables con el ejercicio en fases precoces del compromiso cardiaco.

La **afectación vascular cardiaca** también debe tenerse en cuenta en pacientes con ES dada su elevada frecuencia de presentación, a expensas de fenómenos de vasoespasmos coronario y de defectos en la perfusión del vaso pequeño intramiocárdico.⁹⁷

Las **arritmias y trastornos de conducción**, secundarios a fibrosis miocárdica e isquemia del sistema de conducción, son también habituales en los pacientes con ES. La presencia de arritmia ventricular en el contexto de miocardiopatía se acompaña de un riesgo elevado de muerte súbita.⁹⁸

Tanto el **compromiso pericárdico** como el **valvular** pueden llegar a ser frecuentes, aunque su trascendencia clínica es más limitada. La presencia de derrame pericárdico está asociada a la presencia de HAP y ensombrece el pronóstico,⁹⁹ mientras que el acortamiento de cuerdas tendinosas y el engrosamiento valvular observado tanto en localización mitral como aórtica conducen habitualmente a la insuficiencia de dichas válvulas.⁹⁶

1.4.8. Afección renal.

El compromiso renal es habitual en los pacientes con ES y tiene un espectro clínico variado, desde la proteinuria (habitualmente subnefrótica) a la insuficiencia renal, pasando por diferentes grados de hipertensión arterial.¹⁰⁰ Asimismo, el daño renal puede verse facilitado por el uso de fármacos nefrotóxicos o el establecimiento de la enfermedad a otros niveles, como el cardíaco y/o el pulmonar.

Se han descrito casos de **glomerulonefritis pauciinmune** mediada por anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA), principalmente en la forma limitada de la enfermedad,^{101,102} así como glomerulonefritis membranosa con el uso de D-penicilamina (excluida del arsenal terapéutico en la actualidad), que se consideran formas de afectación renal poco frecuentes.

La denominada **crisis renal esclerodérmica** (CRE) es la manifestación renal de mayor impacto pronóstico y, por tanto, la de mayor importancia a este nivel. Puede aparecer en todos los subtipos de la enfermedad y en cualquier momento, aunque suele hacerlo de forma precoz (1 de cada 4 pacientes la presenta en el momento del diagnóstico) y es especialmente esperable en la forma difusa, donde tiene una prevalencia cercana al 10%. La patogenia es desconocida y se presume multifactorial. Se cree que en ella influye la renina, habitualmente elevada en esta complicación, si bien no explica por sí sola los fenómenos de proliferación intimal, engrosamiento de la pared vascular intrarrenal, colapso isquémico glomerular y microtrombosis observados en los pacientes con CRE.¹⁰⁰

Clínicamente se manifiesta como insuficiencia renal aguda, hipertensión de rápida instauración y habitualmente maligna (con lesión de órgano diana), anemia

microangiopática, trombocitopenia, proteinuria moderada y sedimento urinario normal o escasamente alterado. La recurrencia es, por lo general, rara, si bien la progresión a insuficiencia renal terminal acontece en un 20-50% de los pacientes, situándose la mortalidad asociada a esta complicación entre el 30-50% a los 5 años.

1.4.9. Otras manifestaciones clínicas

Sistema nervioso. Tradicionalmente el compromiso del sistema nervioso central se ha considerado raro en la ES, aunque este concepto está actualmente en revisión.¹⁰³ Clínicamente, destacan la cefalea, la neuralgia del trigémino, la patología comicial y el deterioro cognitivo. Además, se han encontrado lesiones en sustancia blanca que, a pesar de no tener correlación clínica, traducen daño a nivel de la vasculatura encefálica de pequeño calibre. Asimismo, se ha descrito una polineuropatía sensitivo-motora y fenómenos compresivos a nivel periférico, especialmente síndrome del túnel carpiano. La patogenia de la afectación nerviosa es multifactorial y parcialmente desconocida, sirviéndose de factores inflamatorios, protrombóticos, profibróticos y antiangiogénicos diversos para establecer el daño neuronal observado en los pacientes con ES.

Disfunción eréctil. Puede considerarse una manifestación habitual en los varones con esclerodermia, habiéndose descrito recientemente una prevalencia superior al 80%.¹⁰⁴ Su aparición, además de ser grave y relativamente precoz, suele asociarse a afección cutánea extensa y a compromiso visceral de mal pronóstico, como la fibrosis pulmonar y las vasculopatías pulmonar y renal.

1.5. Clasificación de la esclerodermia.

El ACR publicó en 1980⁷ los primeros criterios para la clasificación de la esclerodermia con el objetivo de reunir las características clínicas de mayor sensibilidad y especificidad que permitieran disminuir la heterogeneidad en la inclusión de pacientes en estudios de investigación. Aunque el espíritu inicial de estos criterios fue la estandarización y categorización de enfermos, su definición supuso un avance muy importante en el conocimiento de la esclerodermia, siendo utilizados por los clínicos como herramienta en el diagnóstico de la enfermedad (**Tabla INT-2**).

Tabla INT-2. CRITERIOS ACR 1980 para la clasificación de la esclerodermia.

Criterio MAYOR

- **Esclerodermia proximal:** engrosamiento, retracción e induración simétrica de la piel de los dedos y de la piel proximal a las articulaciones metacarpofalángicas. Los cambios pueden afectar a toda la extremidad, la cara, el cuello y el tronco (tórax y abdomen)

Criterios MENORES

- **Esclerodactilia:** los cambios arriba indicados pero limitados a los dedos de las manos.
- **Cicatrices digitales o pérdida de sustancia de los pulpejos de los dedos:** áreas deprimidas en las puntas de los dedos o pérdida de tejido en los pulpejos, como resultado de isquemia.
- **Fibrosis pulmonar basal bilateral:** patrón reticular de densidades lineales o lineonodulares bilaterales, más pronunciado en las porciones basales de ambos pulmones en un estudio radiológico de rutina. Puede tener apariencia de moteado difuso o pulmón en “panal de abeja”. Estos cambios no deben ser atribuibles a enfermedad pulmonar primaria.

ES =criterio mayor, o al menos 2 de los criterios menores.

Sin embargo, los criterios de 1980 tienen limitaciones que es preciso significar.¹⁰⁵ La primera de ellas es que se sustentan en manifestaciones clínicas habituales en la enfermedad establecida, por lo que apenas contribuyen a la identificación de pacientes que se encuentran en fases precoces de la enfermedad (fR asociado a la presencia de autoanticuerpos y/o alteraciones capilaroscópicas). Tampoco permiten la clasificación de los enfermos en los diferentes subgrupos que se

saben diferentes, ya sea en su presentación clínica como en su pronóstico. Por último, adolecen de precisión en la identificación de ciertos casos, como formas sin esclerodermia y algunos pacientes con forma limitada, que pueden no llegar a cumplir suficientes ítems para considerarse afectados de ES. En el otro extremo, algunos síndromes esclerodermiformes pueden llegar a cumplir los criterios de 1980 y ser clasificados de forma errónea como ES.

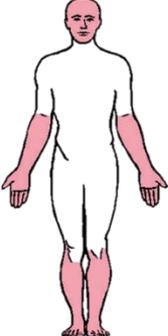
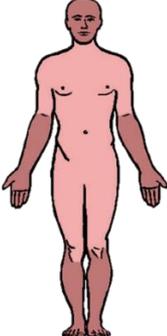
Todo lo anterior ha conducido a múltiples intentos de revisión y actualización de los criterios clasificatorios (hasta catorce propuestas entre 1966 y 2005, recogidas en una revisión sistemática de 2007),¹⁰⁶ que permitieran además distinguir los diferentes subtipos reconocibles dentro de la enfermedad. De todas ellas, la publicada por el grupo de LeRoy en 1988⁶ destacaba por su validez y valor predictivo, además ser de las más referenciadas en los estudios.

En dicha propuesta se establecen 2 subtipos de la enfermedad, dependiendo de la extensión de la esclerosis cutánea. Si está ausente o es distal a codos y rodillas se clasifica como **ES cutánea limitada**. Si trasciende esos límites y es capaz de comprometer zonas más proximales, se habla de **ES cutánea difusa**. Además de la extensión de la esclerosis cutánea, los autores describen otros aspectos clínico-inmunológicos y capilaroscópicos de interés para diferenciar ambos subtipos (**tabla INT-3**).

Con la clasificación de 1988 cayeron en desuso los términos **síndrome CREST** y **esclerosis sistémica progresiva** utilizados frecuentemente hasta entonces. El primero fue propuesto por Winterbauer¹⁰⁷ para referirse a pacientes de buen pronóstico que presentaban calcinosis, fenómeno de Raynaud, esofagopatía, esclerodactilia y

telangiectasias. Frente al él, la denominación **esclerosis sistémica progresiva** implicaba un pronóstico más sombrío, a expensas de una afectación visceral intensa y, por lo general, ya presente en las primeras fases de la enfermedad.

Tabla INT-3. Clasificación de la ES según criterios de LeRoy⁶ (adaptado).

ES cutánea LIMITADA		Raynaud Afectación cutánea Afectación Visceral Anticentrómero Anti-Sc70 (ATA) Capilaroscopia	ES cutánea DIFUSA	
	Años		< 1 año	
	Ausente o distal a codos y rodillas y/o cara.	Proximal a codos y rodillas		
	HTAP tardía Telangiectasia Calcinosis	EPI temprana Crisis renal Afectación GI difusa		
	70-80%	Excepcional		
	Raro	30%		
Megacapilares y escasa pérdida	Pérdida importante y poca dilatación.			

EPI: enfermedad pulmonar intersticial, GI: gastrointestinal, HTAP: hipertensión pulmonar.

La clasificación de LeRoy sin embargo no soluciona algunas cuestiones, como el diferente pronóstico existente entre pacientes de un mismo subtipo, sujeto a otras variables clínicas e inmunológicas no consideradas por dicha categorización. A lo anterior se suman dificultades en la identificación de la enfermedad en fases precoces o en la consideración de los pacientes que no tienen esclerosis cutánea evidenciable:

- **Diagnóstico de la esclerodermia precoz:** en 2001, LeRoy et al. realizan una modificación de sus criterios^{108,109} que incorpora a aquellos pacientes con Raynaud, alteraciones capilaroscópicas y positividad de anticuerpos específicos de esclerodermia, considerando que tales pacientes tienen una alta probabilidad de desarrollar ES clínicamente definida, especialmente en forma de ES limitada. Este subgrupo pertenece a lo que hoy en día se conoce como **pre-esclerodermia, esclerodermia precoz o temprana.**^{66,110,111}

- **Esclerodermia *sine scleroderma***: la clasificación de LeRoy consideraba que los pacientes con ES sin esclerosis cutánea formaban parte del subtipo limitado de la enfermedad. Dicha equiparación puede inducir a errores diagnósticos, dado que obvia algunos matices clínicos de importancia propios de esta forma de enfermedad, como una mayor afección cardíaca y respiratoria.⁶⁶ De ahí que trabajos recientes concedan a la ES *sine scleroderma* una entidad propia y diferenciada de la forma limitada y la definan como la presencia de vasculopatía periférica (representada en esencia por el fenómeno de Raynaud, aunque se admiten equivalentes como la úlcera digital o alteraciones capilaroscópicas) asociada a la presencia de anticuerpos anti-nucleares positivos y a al menos una de las afecciones viscerales propias de la ES: afección esofágica, hipomotilidad intestinal, enfermedad pulmonar intersticial, hipertensión pulmonar, afección cardíaca propia de la ES o crisis renal.

Fruto de la colaboración del Colegio Americano de Reumatología y de la Liga Europea Contra el Reumatismo (EULAR), en 2013 se han publicado nuevos criterios clasificatorios de la enfermedad, que pretenden aumentar la eficacia tanto en la identificación de casos como en el reconocimiento de fases precoces de la ES (**Tabla INT-4**). Dichos criterios han demostrado en el proceso de validación una sensibilidad y especificidad superiores a las de anteriores clasificaciones (del 91% y 92% respectivamente, frente al 75% y 72% de la clasificación de 1980).

Tabla INT-4. CRITERIOS ACR/EULAR 2013 para la clasificación de la esclerodermia		
Ítem	Subítem	Puntuación
Engrosamiento cutáneo de los dedos de ambas manos extendiéndose proximalmente a las articulaciones metacarpofalángicas <i>(criterio suficiente)</i>		9
Engrosamiento cutáneo de los dedos de las manos <i>(sólo se tiene en cuenta la puntuación más alta)</i>	• Dedos hinchados	2
	• Esclerodactilia (distal a las articulaciones metacarpofalángicas, pero proximal a las interfalángicas proximales)	4
Lesiones en pulpejos <i>(sólo se tiene en cuenta la puntuación más alta)</i>	Úlceras	2
	Cicatrices puntiformes	3
Telangiectasia		2
Alteraciones en la capilaroscopia		2
Hipertensión arterial pulmonar y/o enfermedad pulmonar intersticial <i>(la puntuación máxima es de 2)</i>	Hipertensión arterial pulmonar	2
	Enfermedad pulmonar intersticial	2
Fenómeno de Raynaud		3
Anticuerpos relacionados con la esclerosis sistémica <i>(la puntuación máxima es de 3)</i>	• Anti-centrómero	3
	• Anti-topoisomerasa I	3
	• Anti-RNA polimerasa III	3
<ul style="list-style-type: none"> • Estos criterios NO son aplicables a pacientes con engrosamiento cutáneo que no incluya a los dedos ni a aquellos en los que un síndrome esclerodermiforme explique mejor sus manifestaciones. • La puntuación total se determina por la suma total del peso máximo de cada categoría. Los pacientes con una puntuación ≥ 9 se clasifican como esclerosis sistémica definitiva. 		

1.6. Anticuerpos en la esclerodermia

Se ha detectado una gran variedad de anticuerpos en la ES, cuya presencia tiene correlación con el curso evolutivo, así como con algunas manifestaciones clínicas, aunque su posible rol patogénico no ha sido completamente dilucidado.

- Se estima que los **anticuerpos anti-nucleares (ANA)** pueden detectarse en más del 90% de los pacientes, reaccionando contra varios auto-antígenos intracelulares. Cuando una especificidad de ANA está presente suele mantenerse positiva durante el curso de la enfermedad, siendo infrecuente detectar durante el mismo otros anticuerpos positivos.^{112,113} Anti-centrómero y anti-topoisomerasa I son los anticuerpos clásicos de la enfermedad.
- Aunque la frecuencia de **anti-centrómero (ACA)** varía entre las diferentes etnias, se estima próxima al 20-30%.⁵¹ Su presencia en individuos sanos y en pacientes con otras enfermedades autoinmunes, salvo la colangitis biliar primaria,¹¹⁴ es anecdótica. En pacientes con esclerodermia están asociados al subgrupo cutáneo limitado, calcinosis, daño vascular periférico o hipertensión pulmonar.^{115,116} Sin embargo, tienen una relación inversa con la presencia de fibrosis pulmonar.⁶⁶ Su positividad en pacientes con fenómeno de Raynaud se asocia a una mayor probabilidad de desarrollar ES en el futuro.¹¹⁷ Establecido el diagnóstico de esclerodermia, los ACA suelen mantenerse relativamente constantes a lo largo de su evolución, su título no tiene correlación con la actividad de la

misma y suele marcar un mejor pronóstico respecto a otras especificidades antigénicas.^{116,118,119}

- Al igual que ACA, la prevalencia de **anti-topoisomerasa I (ATA, también anti-Scl70)** está influida por las diferentes etnias, oscilando entre un 30-65%.^{113,120} La coexistencia con anti-centrómero se considera excepcional y se estima menor al 1% de los pacientes.^{121,122} Aunque pueden aparecer hasta en un 25% de pacientes con forma limitada, su positividad se relaciona con la forma difusa¹²³ así como con una mayor probabilidad de desarrollar fibrosis pulmonar, compromiso pericárdico y crisis renal. También la presencia de ATA ensombrece el pronóstico de la enfermedad comparada con otros anticuerpos.^{66,123}
- La presencia de **anti-RNA polimerasasa (I, II y III)** se considera altamente específica de esclerodermia y se asocia a compromiso cutáneo difuso, así como a un alto riesgo para el desarrollo de crisis renal, aunque el impacto pronóstico no parece tan negativo comparado con otros anticuerpos, como ATA.¹²⁴⁻¹²⁶ De hecho, la presencia de fibrosis pulmonar en pacientes positivos para anti-RNA pol se considera menor que para otras especificidades.¹¹³ Sus vínculos con el desarrollo de neoplasia en pacientes con esclerodermia se discuten más adelante en la presente tesis.
- La frecuencia de **anti-Th/To** se sabe baja en pacientes con esclerodermia y suele detectarse en pacientes con forma cutánea limitada, aunque con un compromiso visceral que puede ser extenso con el consecuente ensombrecimiento del pronóstico.¹²⁷⁻¹³⁰

- También la proporción de pacientes con ES que presentan **anti-fibrilarina** (también denominado **U3-RNP**) es baja. Su positividad se relaciona con la etnia afro-americana, la forma difusa, la presencia de vasculopatía, así como afección pericárdica y compromiso intestinal que puede llegar a ser severo, con un impacto pronóstico negativo.^{131,132}
- La presencia de **anti-NOR 90** ha sido comunicada en diferentes enfermedades autoinmunes entre las que se encuentra la ES, aunque con baja prevalencia. Probablemente se asocia a un pronóstico favorable, a la forma limitada de la enfermedad y a un compromiso visceral moderado.^{133,134}
- Existe una serie de anticuerpos especialmente presentes en el síndrome de solapamiento entre esclerodermia y miopatía inflamatoria. Entre ellos destacan anti-U1RNP, anti-PM/Scl y anti-Ku. Aunque **anti-U1RNP** puede encontrarse en otras enfermedades autoinmunes y muestra una alta prevalencia en la enfermedad mixta del tejido conectivo,¹³⁵ en pacientes con esclerodermia tiene una presencia cercana al 5% de los pacientes, generalmente marcando un menor riesgo de fibrosis cutánea y compromiso renal. Por el contrario, suele relacionarse con una mayor probabilidad de asociar hipertensión pulmonar, afección esofágica, articular y fR. Con todo, su presencia otorga un pronóstico en general favorable, a expensas de una respuesta a corticoides que se estima satisfactoria.^{113,136,137} Los anticuerpos **anti-PM/Scl** se encuentran a menudo en pacientes con *overlap* ES-miositis en el que la calcinosis, el

compromiso muscular y la enfermedad pulmonar son manifestaciones clínicas habituales y de intensidad moderada, generalmente con buena respuesta a tratamiento.¹³⁸⁻¹⁴¹ Por último, **anti-Ku** ha sido detectado en pacientes con síndrome de solapamiento entre diferentes conectivopatías, marcando habitualmente compromiso muscular en dichos sujetos.^{113,142}

1.7. Capilaroscopia.

La capilaroscopia supone un procedimiento fundamental en la valoración del componente microvascular que acontece en la ES,¹⁴³ pues más del 90% de los pacientes presentan alteraciones capilaroscópicas. También es de utilidad en el seguimiento evolutivo de los pacientes y tiene implicaciones pronósticas. En esencia, en la esclerodermia se produce dilatación capilar, pérdida de capilares y un posterior esfuerzo angiogénico compensador, que no obstante suele ser defectuoso. La pérdida capilar suele asociarse a formas agresivas de enfermedad y se relaciona con el subgrupo cutáneo difuso y la presencia de ATA; si es precoz tras el diagnóstico advierte de complicaciones viscerales de presentación más bien temprana. Por su parte, la dilatación suele asociarse al subgrupo cutáneo limitado, a una evolución lentamente progresiva y a la presencia de ACA.¹⁴⁴⁻¹⁴⁶

Los patrones capilaroscópicos que permiten la clasificación de los pacientes se ajusta a dos escuelas. Por un lado, Maricq¹⁴⁷ estableció en 1976 dos patrones: uno denominado lento, en el que predominantemente se observan megacapilares con escasas hemorragia y pérdida capilar. El otro patrón, denominado activo, se distingue

por la extensa pérdida de capilares, asociada a desestructuración del lecho capilar y fenómenos de hemorragia.

Por otro lado, Cutolo (año 2000)¹⁴⁸ distinguió 3 patrones que, a diferencia del autor anterior, consideró evolutivos: precoz, activo, tardío. El patrón precoz se caracteriza por una estructura capilar generalmente conservada, con cierta (aunque no frecuente) dilatación, pero con escasa pérdida. El patrón activo está compuesto por dilatación y megacapilares frecuentes, con un grado de pérdida, desestructuración y hemorragias moderado. De detectarse angiogénesis, esta es incipiente. Por último, el patrón tardío se compone de una nutrida pérdida capilar con áreas avasculares frecuentes, desestructuración severa y angiogénesis abundante.

1.8. Tratamiento de la esclerodermia.

Debe orientarse a cada uno de los eventos clínicos que surgen durante la evolución de la ES, como se recomienda en las guías EULAR/EUSTAR.¹⁴⁹ A continuación se detallan las claves del tratamiento farmacológico de las principales manifestaciones de la enfermedad:

- **Fenómeno de Raynaud.** Es primordial evitar el frío y protegerse de él, como también deben evitarse fármacos con efecto vasoconstrictor. Respecto a los fármacos, los antagonistas de los canales de calcio (ACC) suponen la primera línea de tratamiento para esta complicación, pues han demostrado reducir la gravedad y frecuencia de las crisis frente a placebo,¹⁵⁰ si bien se deben monitorizar sus posibles efectos adversos, que pueden ser trascendentes en el ámbito digestivo. Tanto los inhibidores de la enzima

convertidora de angiotensina (IECA) como los antagonistas del receptor de angiotensina (ARA) constituyen una alternativa válida a los ACC si estos no son eficaces o no se toleran. El uso de análogos de prostaglandinas (APGs) debe considerarse en el fR refractario y grave, a la vista de sus buenos resultados en estudios frente a placebo^{151,152} y frente a antagonistas de los canales de calcio.¹⁵³ Asimismo, el uso de inhibidores de la 5-fosfodiesterasa (i5PDE) y de fluoxetina también ha demostrado beneficios en el tratamiento de esta complicación.^{154,155} Por último, los antagonistas de los receptores de la endotelina (ARE) como bosentan también han resultado beneficiosos en la reducción de la frecuencia e intensidad del fR.

- **Úlceras digitales:** tanto los APGs¹⁵⁶ como los i5PDE^{157,158} han demostrado beneficios robustos en la reducción del número de úlceras frente a placebo. También bosentan ha mostrado resultados favorables en la prevención de recurrencia y/o aparición de nuevas úlceras en pacientes con esclerodermia, especialmente aquellos afectados por la forma difusa de la enfermedad.^{159,160} Sin embargo, este fármaco no ha conseguido demostrar reducción en los tiempos de curación de úlceras activas.

- **Fibrosis cutánea:** existen estudios que mostraron un efecto positivo, si bien discreto, en el tratamiento de la fibrosis cutánea con metrotexato,^{161,162} aunque la evidencia desprendida de ellos es limitada y está condicionada por un número escaso de pacientes incluidos. Los datos son más robustos exhibiendo beneficios en el caso de la ciclofosfamida,¹⁶³ aunque con un efecto limitado en el tiempo que, junto a sus efectos secundarios, deben

hacer que ésta se indique si hay una afección visceral añadida que justifique su uso. También micofenolato puede mejorar el engrosamiento cutáneo,^{164,165} aunque los datos no siempre han sido consistentes al observar este efecto.¹⁶⁶ Algunas investigaciones relacionan a las inmunoglobulinas con una mejoría de la fibrosis, si bien un ensayo clínico controlado con placebo no constató beneficio con el uso de las mismas.¹⁶⁷ Por último, se han publicado resultados esperanzadores respecto al control de la fibrosis cutánea con fresolimumab,¹⁶⁸ un inhibidor del TGF- β , aunque se necesitan más estudios para clarificar la utilidad de este tratamiento emergente en el medio plazo.

- **Crisis renal esclerodérmica:** el uso de IECA sigue siendo la piedra angular de su tratamiento,¹⁶⁹ pues han demostrado mejorar la supervivencia relacionada con esta complicación.¹⁷⁰ Deben mantenerse también cuando el paciente entra en diálisis, experimenta mejoría de la función renal o desarrolla una crisis renal normotensiva.^{169,171} En segunda línea de tratamiento se sitúan los ARA y los ACC. La administración intravenosa de antihipertensivos y el uso de β -bloqueantes no constituyen opciones de tratamiento preferentes, aunque pueden ser de utilidad si, a pesar del uso de IECA, ARA o ACC, se sigue apreciando un control insuficiente de la tensión arterial.^{100,172}

- **Hipertensión pulmonar asociada a la ES:** el tratamiento de la hipertensión sigue constituyendo un reto para el clínico. Los antagonistas del receptor de la endotelina se han asociado a mejoras hemodinámicas y clínicas en la HAP de la ES.^{173,174} Sin embargo, bosentan asocia peores tasas de supervivencia cuando la HAP se presenta en el contexto de la ES que cuando lo

hace de forma idiopática. Macitentan ha demostrado reducir la variable combinada que incluía, muerte, trasplante pulmonar, inicio de análogos de prostaglandinas y empeoramiento de la HAP.¹⁷⁵ También los inhibidores de la 5-fosfodiesterasa (sildenafil, tadalafilo),¹⁷⁶ así como el estimulador de la guanilato ciclasa riociguat¹⁷⁷ han tenido resultados favorables relacionados con variables clínicas y hemodinámicas de pacientes afectados por conectivopatías. Por su parte, el epoprostenol ha demostrado reducción de mortalidad en hipertensión pulmonar idiopática, pero no hay evidencia sólida respecto a la asociada a ES.¹⁷⁸ Muy recientemente se ha demostrado también el beneficio de selexipag en el tratamiento de esta complicación.¹⁷⁹ Por otra parte, la sinergia entre fármacos orienta el tratamiento de esta complicación hacia estrategias combinadas (como sildenafil y bosentan). Debe recordarse que riociguat y los i5PDE no deben combinarse por el alto riesgo de hipotensión y que la combinación bosentan-sildenafil puede producir la inestabilidad de los niveles de ambos fármacos.¹⁸⁰ Por último, el trasplante de pulmón puede plantearse en casos seleccionados, en los que deben evaluarse juiciosamente las posibles complicaciones y comorbilidades inherentes al procedimiento.

- **Enfermedad pulmonar intersticial:** la ciclofosfamida ha supuesto hasta hace poco la primera línea de tratamiento en el manejo de esta complicación, pues demostró beneficios en las pruebas de función pulmonar, el grado de disnea y calidad de vida referida,^{163,181} aunque un meta-análisis no encontró cambios significativos en la capacidad vital forzada (CVF) o la difusión de monóxido de carbono (DLCO) después de 12 meses de tratamiento endovenoso con este fármaco.¹⁸² Las últimas evidencias anteponen, sin

embargo, el uso de micofenolato a la ciclofosfamida debido al mejor perfil de tolerabilidad y efectos secundarios del primero.¹⁸³ También se ha sugerido que azatioprina¹⁸⁴ podría ser eficaz en el tratamiento de la EPI, aunque la evidencia emana de series con números bajos de pacientes. Asimismo rituximab se ha relacionado con una mejoría en la CVF y DLCO.^{185,186} Finalmente, y a diferencia de otras enfermedades autoinmunes, se recomiendan ciertas restricciones en el uso de corticoides cuando la EPI se asocia a esclerodermia (prescripción de dosis bajas y durante cortos periodos de tiempo), debido a la descripción de posibles vínculos entre el tratamiento esteroideo y el desarrollo de crisis renal.¹⁸⁷

Nuevas perspectivas de tratamiento.

El trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos puede constituir una opción de tratamiento prometedora en pacientes con esclerodermia, si bien se ha descrito una mortalidad inherente al propio procedimiento no despreciable.¹⁸⁸

1.9. Supervivencia y pronóstico.

Respecto a los primeros estudios, las observaciones más recientes han revelado una disminución de la mortalidad en la ES.^{49,189-193} En dicha reducción parecen influir varios factores, entre los que se encuentran el creciente conocimiento que existe sobre la enfermedad, la capacidad de diagnosticar más precozmente las diferentes afecciones, la subsiguiente aplicación de tratamiento en etapas más tempranas de la enfermedad y un arsenal terapéutico en expansión. El impacto de los fármacos sobre el pronóstico de la ES tiene su ejemplo más clásico en los IECA, cuyos beneficios en el tratamiento de la CRE han hecho que esta complicación se haya visto reemplazada como primera causa de mortalidad por la variable combinada pulmonar EPI+HAP.¹⁹³

Se estima que aproximadamente el 55% de los fallecimientos de pacientes con esclerodermia se produce por causas directamente atribuibles a la enfermedad autoinmune. En el estudio europeo EUSTAR la EPI ocupó el primer lugar, seguida de la HAP y la afección cardíaca.¹⁹⁰ Por su parte, el registro español RESCLE (que ha comunicado recientemente unas tasas de supervivencia del 96%, 93%, 83% y 73% a 5, 10, 20, y 30 años después del inicio de la enfermedad, respectivamente) identificó la HAP como la primera causa de muerte (16,6%), seguida de la EPI (13%) y de la CRE (8,7%). En este estudio, la variable combinada HAP+EPI fue responsable del 12,3% de los fallecimientos.¹⁹¹ Dentro de las causas de muerte no directamente relacionadas con la esclerodermia, EUSTAR destaca la infección y la neoplasia (ambas con un 13%) seguidas por la etiología cardiovascular. Por su parte, el registro español de esclerodermia apunta al cáncer como la principal causa de fallecimiento no

relacionada con la ES (11,6%), seguida por la insuficiencia cardiaca (8,7%) y, a mayor distancia, por la septicemia (2,1%).

El pronóstico de la esclerodermia está condicionado por los factores que predicen la aparición de manifestaciones clínicas con impacto negativo en la supervivencia. En este sentido, se sabe que la mortalidad de la HAP relacionada con la esclerodermia es superior a la observada en la variante de presentación idiopática, constituyendo hoy por hoy la principal causa de muerte en la forma limitada de la enfermedad. Algunos factores de riesgo para la aparición de HAP son un fR más grave, la presencia de úlceras digitales, el patrón capilaroscópico lento, la mayor densidad de telangiectasias, una edad avanzada al diagnóstico de esclerodermia y el sexo femenino.¹⁹⁴⁻¹⁹⁶ La presencia de anticuerpos anti-U3RNP y anti-centrómero es más frecuente en pacientes con ES y HAP, mientras que la prevalencia de los anti-topoisomerasa I es menor.¹⁹⁴

También se han descrito factores de riesgo implicados en el desarrollo de EPI, como son la afectación dérmica extensa, la raza negra, el hipotiroidismo, el compromiso cardiaco concurrente, la elevación de CPK así como la presencia de anticuerpos anti-topoisomerasa I y/o anticélulas endoteliales.^{91,197} Por el contrario, la positividad de anti-PM/Scl se ha asociado a una evolución favorable de esta complicación.¹⁴¹

Por su parte, la CRE se ha relacionado con la forma difusa de la enfermedad, especialmente cuando se instaura de forma rápidamente progresiva, el derrame pericárdico, la positividad de anti-RNA polimerasa III, la aparición reciente de anemia, las contracturas de grandes articulaciones, la presencia de roces tendinosos, algunos

HLA (RB1*0407 y DRB1*1304) y polimorfismos del receptor de la endotelina, así como el uso de dosis de corticoides equivalentes a 15 mg de prednisona/día en los 6 meses previos. Los ACA, sin embargo, parece tener un comportamiento protector en el desarrollo de CRE.^{100,187}

Desde un punto de vista general, el estudio EUSTAR identificó los siguientes factores como relacionados con un peor pronóstico: proteinuria, hipertensión pulmonar, capacidad vital forzada (CVF) < 80% del valor esperado, clase funcional superior a II (NYHA), altos índices en la escala Rodnan y edad tardía al inicio de la enfermedad.¹⁹⁰ El RESCLE también identificó factores independientes asociados a la disminución de supervivencia: subtipo difuso, edad al inicio de la ES (como variable continua) y presencia de EPI, HAP y/o crisis renal. Aunque los ACA y ATA se identificaron como factores de riesgo asociados en el análisis univariante de este estudio, finalmente no tuvieron comportamiento predictor de muerte en el modelo multivariante.¹⁹¹

INTRODUCCIÓN

Cáncer

2. CÁNCER

2.1. Concepto. Terminología.

La palabra neoplasia está constituida por raíces griegas (“nuevo”- “formación”) y se define por la Real Academia Española de la Lengua (RAE)¹⁹⁸ como la *multiplicación o crecimiento anormal de células en un tejido del organismo*. Pueden ser benignas o malignas, siendo estas últimas las que tienen la capacidad de invadir e infiltrar tejidos sanos, así como producir metástasis a distancia. El término tumor, del latín *tumor, -ōris* (“hinchazón”), se define como *masa de células transformadas, con crecimiento y multiplicación anormales*. Por último, la palabra cáncer se relaciona con el griego *καρκίνοσ* (“cangrejo”) y se define por la RAE como aquella *enfermedad que se caracteriza por la transformación de las células, que proliferan de manera anormal e incontrolada*. En esta tesis doctoral se han utilizado de forma indistinta los términos cáncer, tumor y neoplasia para hacer referencia a las neoplasias malignas.

2.2. Factores de riesgo. Etiopatogenia.

Muchos factores se han vinculado a la presentación y desarrollo del cáncer. De ellos, la edad se considera el de mayor peso: en 2012, el 60% de los nuevos casos de cáncer en España se diagnosticaron en mayores de 65 años.¹⁹⁹ También la genética desempeña un papel fundamental, bien en forma de predisposición familiar, anticipación génica o a través del reconocimiento de genes específicos implicados en un mayor riesgo de cáncer.^{200–202}

Los determinantes ambientales que articulan la probabilidad de aparición de neoplasia son asimismo variados. Entre ellos cabe destacar al tabaquismo, factores

dietéticos, sedentarismo, consumo de alcohol, algunas infecciones, ciertas ocupaciones laborales, polución o el nivel de exposición solar.^{203–205}

Para la progresión y ulterior desarrollo del cáncer es necesaria la acumulación de mutaciones del DNA celular que permita la proliferación tumoral fuera del control del sistema inmunológico. Diversos factores intervienen en la adquisición de las mencionadas mutaciones, que afectan tanto a genes inductores de neoplasia (oncogenes) como a genes supresores o implicados en la reparación celular y la apoptosis.^{206,207} Estas alteraciones permiten además que la célula tumoral consiga evadirse de los mecanismos de inmunovigilancia,²⁰⁸ aunque el sistema inmune seguirá siendo capaz de reaccionar contra neo-antígenos aberrantes generados durante la transformación maligna, modulando a su vez la inmunogenicidad del propio tumor.^{209,210}

2.3. Manifestaciones clínicas.

Los síntomas debidos a la presencia de una neoplasia son variados y dependen, en esencia, de su localización, grado de diseminación y capacidad para liberar mediadores químicos con efecto a distancia. Las manifestaciones locales pueden deberse a invasión de tejido sano, estenosis u obliteración de vasos y vísceras huecas, compresión nerviosa, isquemia o ulceración. Dentro de la clínica relacionada con la liberación de mediadores se encuentran fenómenos comunes a muchos tumores, como la caquexia, la anorexia, la fiebre o la elevación de reactantes de fase aguda, pero también síndromes específicos de naturaleza paraneoplásica, producto de la liberación ectópica de moléculas con actividad biológica y/o hormonal.^{211–213}

2.4. Incidencia, prevalencia y mortalidad del cáncer en España.

2.4.1. Registros de cáncer.

La Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC) de la Organización Mundial de la Salud (OMS-*WHO*), ofrece datos de incidencia de cáncer a nivel mundial a través de la página web *EUCAN*²¹⁴ y *GLOBOCAN*¹⁹⁹ (accesibles online: <http://eco.iarc.fr/EUCAN/Default.aspx> y <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>). En España, la información relativa a la incidencia y mortalidad de cáncer surge de la recolección de datos por parte del Instituto Nacional de Estadística (INE), del grupo cooperativo *EUROCARE* (*EUROCARE-5*) y la red española de registro de cáncer (*REDECAN*), que analiza los datos procedentes de 15 registros de cáncer de base poblacional: Albacete, Asturias, Canarias, Castellón, Ciudad Real, Cuenca, Girona, Granada, La Rioja, Mallorca, Murcia, Navarra, País Vasco, Tarragona y Zaragoza.^{215,216}

2.4.2. Incidencia

La incidencia representa el número de casos nuevos de una enfermedad en una población y periodo de tiempo determinados. Generalmente se expresa como número de casos nuevos por 100.000 habitantes y año.

La iniciativa GLOBOCAN contiene datos de incidencia del año 2012 (**Tabla INT-5**), a partir de los cuales se han hecho proyecciones para años venideros. Teniendo en cuenta las previsiones demográficas proporcionadas por las Naciones Unidas, se calcula que en 2020 se diagnosticarán 246.713 casos nuevos de cáncer en España, correspondiendo 97.715 a mujeres y 148.998 a varones.

Tabla INT-5. Número de casos nuevos de cáncer (excluyendo tumores cutáneos no melanoma) en España en 2012

	Mujer	Hombre	Ambos sexos
Todas las edades	86.984	128.550	215.534
< 65 años	392.25	46.202	85.427
≥ 65 años	47.759	82.348	130.107

La incidencia de cáncer en España tiene un comportamiento similar a la de países de nuestro entorno más próximo, situándose cerca de los 250 casos/100.000 hab/año. Las neoplasias más frecuentemente diagnosticadas en la población general española en el año 2012 fueron el cáncer de colon (32.240 casos nuevos), seguido del cáncer de próstata (27.853 casos nuevos), pulmón (26.715), mama (25.215) y vejiga (13.789). Si nos atenemos a la distribución por sexo, el cáncer más habitual en hombres es el de próstata, al que siguen los de pulmón, colon, vejiga y estómago. En mujeres, el primer lugar lo ocupó el cáncer de mama, seguido de colon, útero, pulmón y ovario.

2.4.3. Prevalencia

Se define como el número o la proporción de la población con una enfermedad determinada durante un periodo concreto. La definición de prevalencia que se suele emplear alude al número de pacientes diagnosticados con un tipo específico de tumor que continúan vivos a 1, 3 y/o 5 años.

El cáncer de próstata se significó como el más prevalente de la población general española (considerando ambos sexos) en 2012. Le siguieron, en orden descendente: mama, colon, vejiga, útero, pulmón (incluyendo tráquea y bronquios), melanoma, renal y cérvix. La **tabla INT-6** muestra los cinco tumores más prevalentes distribuidos por sexo en dicho año.

Tabla INT-6. Tumores más prevalentes en España en 2012, distribución por sexo.

Mujeres	Hombres
Mama	Próstata
Colon	Colon
Útero	Vejiga
Melanoma	Pulmón (con tráquea y bronquios)
Cérvix	Riñón

2.4.4. Mortalidad.

Es el número de fallecimientos de una determinada población ocurridos en un periodo concreto. Suele expresarse como número de muertes por año o por 100.000 personas/año.

En el año 2012 en España hubo 102.762 fallecimientos (39.183 en mujeres y 63.579 casos en varones). Para el año 2020, se ha proyectado que 117.859 personas fallecerán por cáncer en nuestro país (73.424 varones y 44.435 mujeres).

De acuerdo con los datos del INE y de REDECAN, el cáncer supone la segunda causa de muerte tras las causas cardiovasculares en población general, y ya ha alcanzado el primer puesto como causa de muerte en los hospitales españoles. El cáncer también es la primera causa de muerte en varones de nuestro país. Los tumores responsables del mayor número de fallecimientos en 2012 en España en la población general fueron el cáncer de pulmón (21.118 muertes) y el cáncer de colon (14.700 muertes). A mayor distancia se sitúan el cáncer de mama (6.075 muertes), páncreas (5.720 casos) y próstata (5.481 muertes).

INTRODUCCIÓN

Autoinmunidad y cáncer

3. AUTOINMUNIDAD Y CÁNCER

Es conocido que ciertas manifestaciones clínicas de índole autoinmune pueden preceder, acompañar o suceder a la enfermedad neoplásica.²¹⁷ Sin embargo, la relación existente entre la autoinmunidad y el cáncer se presume compleja, dinámica, bidireccional y en su mayor parte incomprendida.²¹⁸ En el análisis de los posibles vínculos entre ambos trastornos es preciso considerar además algunas particularidades metodológicas entre las que destacan la variabilidad geográfica, el limitado tamaño muestral de muchos estudios, la diversidad en los tiempos de seguimiento, la heterogeneidad de los tumores descritos, los sesgos de publicación o la dificultosa equiparación de datos que proceden de ámbitos de observación distintos, como centros hospitalarios y registros poblacionales.²¹⁹

Amén del reconocimiento de una predisposición genética y factores ambientales compartidos por autoinmunidad y cancer,²²⁰ se cree que el estímulo inflamatorio inherente a las enfermedades reumáticas podría aumentar la síntesis de mediadores celulares implicados en la transformación tumoral de los tejidos. También el tratamiento administrado (en especial aquellos fármacos con actividad inmunosupresora) influiría sobre el riesgo de neoplasia, ya sea induciendo cambios celulares o favoreciendo la aparición de infecciones que ulteriormente posibilitan la oncogénesis. No obstante, el peso de cada factor y su papel en la aparición del tumor es difícil de establecer, pues la enfermedad para la que se prescribe un fármaco con capacidad oncogénica demostrada puede conllevar un mayor riesgo de neoplasia por mecanismos todavía inexplorados.²²¹

3.1. Expresión antigénica tumoral reconocible por el sistema inmune: el ejemplo de los síndromes neurológicos paraneoplásicos (SNP).

Los SNP constituyen un grupo diverso de entidades de muy baja incidencia capaces de afectar cualquier parte del sistema nervioso (central, periférico o unión neuromuscular) y que surgen como consecuencia de la existencia de un tumor. Las neoplasias más comúnmente asociadas a estos síndromes son el cáncer de pulmón (fundamentalmente microcítico), ovario, mama, timoma, linfoma y tumores neuroendocrinos. Generalmente, los SNP aparecen antes de probar la existencia del cáncer, cuyo diagnóstico puede demorarse hasta varios años después de aparecido el trastorno autoinmune.²²²

La expresión ectópica en algunos tumores de antígenos que son estructuralmente semejantes a moléculas del tejido nervioso fundamenta la etiopatogenia de estos síndromes neurológicos. Este particular ambiente antigénico desencadena una respuesta del sistema inmune, reconocible en algunos pacientes por la presencia de anticuerpos en suero y/o en líquido cefalorraquídeo. No obstante, existe controversia sobre la implicación directa de estos anticuerpos en el desarrollo de los SNP, condicionada por la heterogeneidad de las diferentes especificidades aisladas. En algunos casos (como anti-Hu, anti-Yo o anti-Ri) ese papel patogénico se cree improbable,²²³ mientras que en otros, como el anti-receptor de ácido gamma-aminobutírico (GABA)²²⁴ o el anti-receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA),²²⁵ sí se han confirmado vínculos directos con el desarrollo del síndrome específico.

La clínica de los SNP es variada y está supeditada al anticuerpo identificado, que matiza la expresión clínica, orienta hacia el tipo de tumor más comúnmente

asociado y tiene implicaciones pronósticas.^{212,213,222,223,226,227} Los principales anticuerpos relacionados con los síndromes neurológicos paraneoplásicos se recogen de forma resumida en la **tabla INT-7**, así como el tipo de cáncer más frecuentemente asociado.

Tabla INT-7. Expresividad clínica y principales tumores asociados de los anticuerpos descritos en los síndromes neurológicos paraneoplásicos.						
Anticuerpo	Síndrome neurológico paraneoplásico					Tumor asociado
	EM	DC	NS	EL	Otros	
Anti-Hu (ANNA-1)	✓	✓	✓		<i>Disautonomía</i>	Pulmonar microcítico
Anti-CV2/CRMP5	✓	✓	✓			Pulmonar microcítico, Timoma
Anti-Yo/CPA		✓				Ovario, mama
Anti-Ri (ANNA-2)		✓			<i>Opsoclonus-mioclonus</i>	Genital femenino, mama
Anti-Tr/DNER		✓				Linfoma de Hodgkin
Anti-Ma				✓	<i>Encefalitis hipotalámica y/o de tronco cerebral</i>	Germinales testículo Neoplasias sólidas variadas
Anti-anfifisina	✓	✓			<i>Síndrome de la persona rígida</i>	Mama, pulmonar microcítico
Anti-GAD				✓	<i>Síndrome de la persona rígida. Ataxia cerebelosa Retinopatía</i>	Neuroendocrino.
Anti-recoverina					<i>Retinopatía</i>	Pulmonar microcítico
Anti-célula bipolar					<i>Retinopatía</i>	Melanoma
Anti-receptor NMDA					<i>Encefalitis anti-NMDAr</i>	Teratoma ovárico, neoplasias sólidas
Anti-receptor AMPA				✓		Pulmonar microcítico, timoma, mama
Anti-receptor GABA				✓		Pulmonar microcítico
LGI1				✓		Timoma
Caspr2				✓	<i>Neuromiotonía</i>	Timoma
Anti-GluR1		✓				Linfoma de Hodgkin.
Anti-GluR5				✓		Linfoma de Hodgkin
Anti-receptor acetil-colina					<i>Miastenia gravis.</i>	Timoma
Anti- canales de calcio voltaje dependientes		✓			<i>Eaton-Lambert</i>	Pulmonar microcítico.
Anti-receptor αGly	✓				<i>Mioclonus</i>	Timoma, linfoma.

EM: encéfalo-mielitis; DC: degeneración cerebelosa, NS: neuropatía sensitiva; EL: encefalitis límbica; ANNA: Anticuerpo nuclear antineuronal; CMPS5: proteína mediadora de respuesta a la colapsina 5; GAD: glutamato descarboxilasa; NMDAr: receptor de N-metil-D-aspartato; AMPA: ácido alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol propionico; GABA: ácido gamma-aminobutírico; LGI1, proteína 1 inactivada del glioma rica en leucina; Caspr2, Proteína asociada a la conectiva 2; GluR1: receptor metabotrópico del glutamato 1; GluR5: receptor metabotrópico del glutamato 5; αGly: glicina α;

3.2. Interacción tumor-sistema inmune: el ejemplo vitíligo-melanoma.

La aparición de vitíligo (leucodermia) en algunos pacientes con melanoma se atribuye a una acción anti-tumoral vigorosa por parte del sistema inmune y constituye uno de los mejores y más estudiados ejemplos de interacción entre éste y la enfermedad tumoral.^{228,229}

Varios autores señalan que la destrucción autoinmune de los melanocitos debiera interpretarse como un factor independiente de buen pronóstico en pacientes con melanoma,²³⁰⁻²³² pues la aparición de vitíligo en estos enfermos aumenta significativamente su supervivencia respecto a aquellos sin leucodermia, aún en presencia de enfermedad metastásica. Incluso se han descrito casos de regresión completa de la enfermedad tumoral tras la aparición de la despigmentación,^{233,234} que suele desarrollarse más lentamente que la forma clásica de vitíligo. Del mismo modo las lesiones vitiligoides se han observado en pacientes que responden positivamente a inmunoterapia,^{235,236} por lo que la aparición de leucodermia se ha ligado a una mejor respuesta inmunitaria frente al tumor.

Se sabe que en esta respuesta inmune frente al tumor participan tanto el componente celular como el humoral.²²⁸ Se ha demostrado la existencia de linfocitos CD8+ reactivos frente a antígenos de melanoma tanto en áreas tumorales como en los alrededores de las zonas de despigmentación,²³⁷ invitando a pensar que la actividad antitumoral de estos linfocitos es corresponsable de la despigmentación sufrida por algunos pacientes.^{228,229,238,239} En este sentido, la IL-2 parece intervenir en el desarrollo de la respuesta inmune celular frente al melanoma pues, además de incrementar la actividad citotóxica de las células CD8+, induce el reclutamiento de células NK y

modula la actividad de los linfocitos CD4+.²⁴⁰ La intermediación de estos últimos parece, no obstante, de menor calado y necesita de una investigación más profunda.²⁴¹ Por su parte, la respuesta humoral está marcada por la presencia de algunos anticuerpos frente a antígenos de la diferenciación melanocítica entre los que se encuentran anti-tirosinasa o los anticuerpos frente a proteínas relacionadas con la biosíntesis de la tirosina (anti-TYRp1 y anti-TYRp2).²²⁹ Algunos de estos anticuerpos han demostrado inhibir *in vitro* la proliferación de células de melanoma y disminuir la incidencia y la capacidad metastásica del tumor en modelos animales.²⁴²

3.3. Enfermedades autoinmunes sistémicas y riesgo de cáncer.

Los pacientes que desarrollan neoplasias en el contexto de enfermedades autoinmunes sistémicas (EAS) representan una oportunidad fascinante para describir la compleja relación entre inmunidad y cáncer. Son numerosos los estudios que han evaluado la asociación entre las diferentes EAS y el desarrollo de tumores, permitiendo entrever matices diferenciales relacionados con factores de riesgo, intensidad de la asociación o biomarcadores de la presencia de neoplasia.

3.3.1. Artritis reumatoide (AR).

Se estima que el diagnóstico de artritis reumatoide incrementa aproximadamente un 10% la probabilidad de cáncer respecto a población general.²⁴³ Las neoplasias cuya asociación se muestra más consistente son el linfoma (tanto Hodgkin como no-Hodgkin) y el cáncer de pulmón.^{244–250} Por el contrario, se ha

identificado un menor riesgo de neoplasias colorrectal y mamaria, aunque no siempre reproducido en las diferentes observaciones.^{243,250}

Los factores a los que se atribuye el aumento de riesgo de cáncer en AR son variados.²⁵¹ Entre ellos, el tabaco se sitúa como el más importante de los potencialmente modificables, especialmente en los casos de cáncer de pulmón.²¹⁷ También la propia actividad de la enfermedad y el desarrollo de ciertas complicaciones durante su evolución se relacionan con el riesgo de transformación maligna, que se muestra mayor en pacientes con elevación de marcadores inflamatorios²⁵² y en aquellos que desarrollan síndrome de Felty.^{253,254}

El posible efecto oncogénico de los fármacos habitualmente empleados en el tratamiento de la AR es también un motivo de debate en continua revisión. Aunque se ha encontrado un mayor riesgo de cáncer, especialmente hematológico, en pacientes tratados con fármacos modificadores de la enfermedad (FAME), los estudios no son capaces de discernir si este aumento del riesgo se debe a la exposición al fármaco o a la gravedad del trastorno subyacente para el que se ha prescrito el tratamiento.

En este sentido, el metotrexato es un FAME de uso común en AR, habiendo demostrado beneficios clínicamente significativos comparado con placebo.²⁵⁵ En los años 90 del siglo pasado se comunicaron pacientes diagnosticados de AR en tratamiento con este fármaco que desarrollaron posteriormente síndromes linfoproliferativos en los que se identificó genoma del virus de Epstein-Barr,²⁵⁶⁻²⁵⁸ haciendo suponer que el efecto inmunosupresor del metotrexato había facilitado la aparición del linfoma. Sin embargo, estudios a más largo plazo y con mayor tamaño muestral no han podido imputar al fármaco una capacidad oncogénica clara,²⁵⁹⁻²⁶¹ por

lo que el mayor riesgo de linfoma inicialmente descrito podría verse contrarrestado por la reducción de la actividad de la enfermedad atribuible al fármaco, limitando con ello su capacidad cancerígena en estos pacientes.^{221,262,263}

También los inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) han atraído la atención como inductores de cáncer en pacientes con AR. Tras la revisión, a primeros de los años 2000, de los datos procedente del sistema de fármaco-vigilancia dependiente de la FDA (*Food and Drug Administration*, Estados Unidos),²⁶⁴ se planteó la posible asociación entre los inhibidores de TNF- α y el desarrollo de linfoma, si bien entonces no se pudo realizar una estimación exacta de riesgo relativo en pacientes expuestos a estos agentes.²²¹ Aunque observaciones posteriores fueron consistentes con los hallazgos inicialmente descritos,²⁶¹ estudios más recientes no han demostrado un aumento de cáncer atribuible a inhibidores de TNF- α en pacientes con artritis reumatoide.^{247,265,266}

La menor aparición de cáncer colorrectal en la AR también se presume influida por fármacos, y en especial, a las conocidas propiedades quimiopreventivas de los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), de uso habitual y prologando en pacientes con esta enfermedad.^{221,250,267,268} Más intrigante y compleja parece la relación entre AR y cáncer de mama, cuyo riesgo se ha descrito inferior al esperable en población general, especialmente en enfermas caucásicas. En esta menor incidencia parecen confluir múltiples factores, hasta ahora no bien comprendidos y seguramente relacionados entre sí, entre los que se encuentran el tratamiento con AINE,²⁶⁹ algunos polimorfismos genéticos, diversas interacciones estroma-tumor y determinados mediadores inflamatorios, como la interleukina-6.²⁷⁰

3.3.2. Lupus eritematoso sistémico (LES).

Varios estudios han evaluado la incidencia de cáncer en pacientes con lupus eritematoso sistémico.²⁷¹⁻²⁷⁶ En ellos se ha observado una mayor tendencia a desarrollar neoplasias en pacientes con esta enfermedad respecto a controles de la población general. Los hallazgos han sido corroborados a través de meta-análisis,^{277,278} estimándose una ratio de incidencia estandarizada agrupada de 1,16 (IC95% 1,14-1,21) y un riesgo relativo para la aparición de cáncer de 1,28 (IC95% 1,17-1,41). A pesar del aumento observado de la frecuencia de cáncer, algunos estudios no han identificado un aumento de mortalidad atribuible a la enfermedad tumoral en pacientes con lupus,²⁷⁹⁻²⁸¹ lo cual podría explicarse por el predominio de las causas cardiovasculares e infecciosas como causas de fallecimiento en estos pacientes.

Está también por aclarar si el mayor riesgo de cáncer en pacientes con lupus depende, como sugieren algunos autores, de la actividad y duración de la enfermedad,²⁸² la edad al debut de la misma, o el uso de fármacos inmunomoduladores.^{274,282} En este sentido algunos medicamentos, como corticoides y ciclofosfamida, se han relacionado con un mayor riesgo de cáncer. Este se atribuye tanto al efecto citotóxico del fármaco como al estado de inmunosupresión, que favorecería el advenimiento de infecciones con potencial oncogénico, como el virus de Epstein-Barr (VEB) o el virus del papiloma humano (VPH).^{282,283} En sentido contrario, los antipalúdicos se han relacionado con una menor probabilidad de aparición de tumores en pacientes con LES,²⁸⁴ aunque estos resultados necesitan de más observaciones para consolidarse.

Por tipo de tumor, la evidencia más firme apunta a un incremento en la incidencia de linfomas no Hodgkin, especialmente el difuso de células grandes B, aunque también se ha descrito una mayor incidencia de síndromes mielodisplásicos, gammapatía monoclonal y leucemias.^{271,285–289}

También se ha descrito una mayor incidencia de cáncer de pulmón respecto a controles, con cierta sobre-representación de variantes de escasa prevalencia en población general, como el carcinoma bronquiolo-alveolar o el tumor carcinoide.^{278,283,290} Tabaco,^{291,292} inflamación crónica y estrés oxidativo del parénquima pulmonar²⁸⁷ se han reconocido como elementos facilitadores del desarrollo de cáncer de pulmón en sujetos con lupus.

Se ha descrito asimismo una mayor incidencia de cáncer hepatobiliar (especialmente hepatocarcinoma),^{271,278,293} genital femenino (vulva, vagina y cérvix)^{272,275,278,294} y tiroideo²⁹⁵. A pesar de que algunas observaciones indican una mayor incidencia de cáncer de vejiga, especialmente en pacientes que han recibido ciclofosfamida,²⁷⁵ un meta-análisis no pudo corroborar el mayor riesgo de aparición de esta neoplasia en pacientes con LES.²⁷⁷

Por el contrario, la incidencia de cáncer de mama, endometrio y próstata se ha mostrado inferior a lo esperado respecto a población general.^{271,273,275,277} La acción de determinados anticuerpos sobre los mecanismos de reparación del material genético, como la descrita recientemente en el caso de algunos anti-DNA,^{296–298} podría contribuir a esta menor incidencia de tumores hormono-dependientes (caracterizados por defectos intrínsecos en la estructura y capacidad reparadora del material genético). También la presencia de algunos anticuerpos frente a antígenos extraíbles

del núcleo (ENA) se ha relacionado con la expresión de ciertos mediadores anti-apoptóticos. Tal es el caso de Hsp27 (proteína de choque térmico, *heat shock protein-27*),^{299,300} molécula relacionada con la progresión de cáncer de mama y de próstata, cuya expresión tisular y sérica está disminuida en pacientes con lupus y ENA positivos.²⁹⁹⁻³⁰¹

3.3.3. Síndrome de Sjögren (SS)

El diagnóstico de síndrome de Sjögren se relaciona también con un mayor riesgo de cáncer, destacando la fuerte asociación con el linfoma no Hodgkin comunicada en algunos trabajos.³⁰²⁻³⁰⁵ Los resultados de un meta-análisis reciente³⁰⁶ han ratificado la asociación con linfoma (RR=13,76; IC 95% 8,53-18,99), como también un mayor riesgo de cáncer global (RR=1,53; IC 95% 1,17-1,88) y de cáncer tiroideo (RR=2,58; IC 95% 1,14-4,03). Sin embargo, no han podido confirmarse vínculos entre el SS y otros tumores sólidos o el mieloma múltiple.

Los factores que modulan el desarrollo de linfoma en el SS se presumen heterogéneos, ya sea potenciando la auto-reactividad de los linfocitos y/o estimulando una diferenciación anómala de los mismos que culmina en su transformación maligna.^{307,308} Como se ha descrito para otras enfermedades reumáticas, entre estos elementos se han señalado algunos de naturaleza infecciosa, como el virus de Epstein Barr³⁰⁹ o la bacterias *H. pylori*³¹⁰ y *C. psittaci*.³¹¹

La identificación de factores predictores de transformación maligna es trascendental durante el seguimiento del SS, dado que la aparición de linfoma acontece por lo general en los 10 años siguientes al diagnóstico de la enfermedad

autoinmune³¹² y se cree responsable de una mortalidad cercana al 20% en estos pacientes.³¹³ Algunos estudios sugieren que la esplenomegalia, los niveles bajos de complemento C3, la linfopenia, la neutropenia y la detección de determinados patrones lesionales en la biopsia de glándula salivar podrían constituir factores pronósticos destacados.^{303,304,314-316} Un estudio ha compilado recientemente los datos de más de 15000 pacientes procedentes de diversas observaciones,³¹⁷ destacando la linfadenopatía, el aumento de tamaño de la parótida, la presencia de púrpura palpable y el descenso de los niveles séricos C4 y/o crioglobulinas como elementos altamente predictivos del desarrollo de linfoma. Por el contrario, la anemia, el sexo masculino, la hipergammaglobulinemia y la presencia algunos anticuerpos, como anti-Ro, anti-La, ANA y/o factor reumatoide no mostraron asociación con la enfermedad linfoproliferativa en este trabajo.

3.3.4. Vasculitis

Aunque algunos estudios habían mostrado un posible incremento de cáncer en pacientes con arteritis de células gigantes (ACG)^{318,319} especialmente durante el primer año tras la aparición de la entidad vasculítica,³²⁰ estas observaciones no han podido ser confirmadas por otros grupos de investigación.^{321,322} Un meta-análisis llevado a cabo en 2014,³²³ que también incluía pacientes con el diagnóstico de polimialgia reumática, demostró un aumento del riesgo de cáncer estadísticamente significativo entre los pacientes con ACG, si bien discreto y con la advertencia por parte de los autores de potenciales fuentes de sesgo que impiden una conclusión firme sobre la asociación entre esta vasculitis y el riesgo de neoplasia. No obstante, en el

propio trabajo se sugiere la necesidad de mantenerse vigilante ante la posible coexistencia de un tumor durante los meses posteriores al diagnóstico de ACG.

Distintas observaciones³²⁴⁻³²⁷ sugieren una mayor incidencia de cáncer en vasculitis asociadas a anticuerpos anti-citoplasma de neutrófilos (ANCA), aunque algunos investigadores no han encontrado significación estadística en dicha relación.^{328,329} Por tipo de tumor destaca el cáncer de vejiga, que se ha relacionado con la urotoxicidad de la ciclofosfamida, de uso común en estas entidades.^{330,331} No obstante, el efecto tóxico del fármaco, que se sabe dependiente de la dosis acumulada, parece inferior en series de pacientes más recientes. En esta disminución de la incidencia probablemente concursen varios factores,³³² entre los que se sitúan la mayor supervisión clínica que evita alcanzar dosis acumuladas altas y el reconocimiento precoz de situaciones que aumentan la probabilidad de transformación maligna (como la cistitis hemorrágica, cuya aparición generalmente conlleva la suspensión del fármaco). También la administración de pulsos endovenosos y una eliminación más eficaz de los metabolitos tóxicos como la acroleína mediante la hidratación y/o el uso de 2-sulfaniletansulfonato de sodio (MESNA) pueden haber contribuido a proteger la vía urinaria del efecto tóxico de la ciclofosfamida.^{333,334}

En relación a otros tumores, se ha descrito una mayor frecuencia de cáncer de piel no-melanoma en presencia de vasculitis asociadas a ANCA, representando hasta un tercio de todos los tumores observados durante el seguimiento de estas enfermedades.^{324,326,335} Por su parte, el riesgo de leucemia (sobre todo mieloide) también se ha mostrado mayor respecto a controles, significándose como una potencial complicación del uso de ciclofosfamida.³³² Existe más controversia, sin

embargo, respecto al linfoma y al cáncer de pulmón, con discrepancias entre las diferentes observaciones que impiden establecer un vínculo consistente entre estas neoplasias y las vasculitis asociadas a ANCA.^{324,336–338}

3.3.5. Miopatías inflamatorias idiopáticas. Dermatomiositis y polimiositis.

Miositis necrosante inmunomediada.

La relación existente entre las miopatías inflamatorias idiopáticas (MII) y riesgo de neoplasia es en la actualidad un hecho probado. Las primeras descripciones de esta asociación datan de la primera mitad del siglo XX, en algunos casos con un lapso temporal breve entre ambas dolencias.^{339–343} No obstante, la heterogeneidad de los estudios y el limitado número de pacientes condicionaban la interpretación de aquellas observaciones. A partir de 1975, la aceptación de los criterios clasificatorios de Bohan y Peter^{344,345} permitió estandarizar el estudio de los posibles nexos entre miopatía inflamatoria y cáncer, confirmándose en los estudios subsiguientes una mayor frecuencia de neoplasia en los pacientes con dermatomiositis (DM) y polimiositis (PM).^{346–354} La aparición de cáncer en estas entidades es similar, desde un punto de vista etiopatogénico, a lo descrito para los síndromes neurológicos paraneoplásicos: el ambiente antigénico de determinados tumores se asemeja al del tejido muscular^{355,356} y la interacción con estos antígenos promovería una respuesta inmune anti-tumoral capaz de dañar, como efecto colateral, al músculo.

Respecto al tipo de cáncer asociado, no existe una variedad tumoral preponderante. Dado que DM y PM tienen aspectos clínicos e histopatológicos distintivos, también la distribución de neoplasias difiere según el tipo de miopatía. De

los estudios poblacionales del norte de Europa se sabe que los tumores más estrechamente asociados al desarrollo de DM son el cáncer de ovario, pulmón, páncreas, linfoma no-Hodgkin, estómago y colorrectal.^{346,357} La variante amiopática de la enfermedad asocia también un mayor riesgo de cáncer respecto a la población general,^{358,359} aunque existe una incidencia más elevada de cáncer de mama y menor frecuencia de cáncer de pulmón respecto a forma clásica de dermatomiositis.³⁶⁰ Por su parte, en la PM destacan el linfoma, el cáncer de pulmón y el de vejiga urinaria.³⁵² No obstante, estudios realizados en otras regiones advierten una mayor incidencia de otros tumores cuya prevalencia también es alta en la población general de dichas áreas, como es el caso de cáncer naso-faríngeo en el sudeste asiático.^{361,362}

Si bien la neoplasia puede acontecer antes que la miopatía,^{348,352,353} el incremento de riesgo de cáncer es especialmente elevado en los primeros años tras el diagnóstico de ésta.^{346,347,354} De hecho, se ha observado un descenso de la ratio de incidencia estandarizada de cáncer (*Standardized Incidence Ratio, SIR*) con el paso del tiempo en pacientes con dermatomiositis, alcanzando el 17,29 durante el primer año tras el diagnóstico de la enfermedad autoinmune, el 2,7 entre el segundo y quinto año de evolución y un 1,37 después de 5 años.³⁶³ Este estrecho intervalo de tiempo entre tumor y miopatía advertido en algunos pacientes motivó la acuñación del término *miositis asociada a cáncer*, en el que se asume implícitamente un criterio temporal entre ambos trastornos, variable en función de los diferentes estudios, pero habitualmente inferior a dos años. Este vínculo cronológico motiva un estimulante debate sobre las estrategias de cribado de cáncer en pacientes con diagnóstico reciente de miopatía inflamatoria. En la actualidad, se acepta que el despistaje de neoplasia debe realizarse de forma sistemática, valorando juiciosamente el

rendimiento, fiabilidad e invasión diagnóstica de las pruebas a realizar.^{364–366} Este planteamiento es aplicable a la fase de seguimiento si las pruebas diagnósticas iniciales no ofrecen como resultado la existencia de un tumor.

La caracterización de factores que aumentan la probabilidad de cáncer y que, consecuentemente, delimitan subgrupos de pacientes de mayor riesgo de neoplasia, contribuye a mejorar el cribado de la enfermedad tumoral. Entre estos factores se encuentran la edad de aparición de la miopatía,^{362,367,368} la rápida instauración del daño muscular, el sexo masculino,³⁶⁹ la refractariedad al tratamiento,^{370,371} la presencia de disfagia,³⁶⁸ necrosis cutánea³⁷² o vasculitis leucocitoclástica,^{373,374} así como la elevación intensa de CPK^{375,376} o de marcadores inflamatorios como la VSG o la proteína C-reactiva.^{377–379} Por el contrario, se han asociado a menor riesgo de neoplasia la enfermedad pulmonar intersticial, la artritis, el fenómeno de Raynaud, la positividad de anti-Jo1 y la presencia de anticuerpos frente a antígenos extraíbles del núcleo (ENA).^{368,369,380}

En los últimos años se ha mejorado el conocimiento de algunos anticuerpos con capacidad predictora de la aparición de cáncer en las miopatías inflamatorias. Desde la primera descripción en 2006³⁸¹ de los anticuerpos frente al factor intermediario transcripcional 1 γ (anti-TIF1 γ), diferentes estudios han reconocido su relación con el desarrollo de cáncer en enfermos diagnosticados de dermatomiositis,^{382–386} así como la importante contribución al cribado de neoplasia que supone su determinación en estos pacientes.³⁸⁷ De hecho, la ausencia de anti-TIF1 γ implica una disminución significativa del riesgo de cáncer en sujetos con DM, especialmente reseñable en aquellos con más de 50 años de edad,³⁸⁸ lo que ha

permitido atribuir a este anticuerpo un alto valor predictivo negativo, cercano al 95%.³⁸⁷ También los anticuerpos frente a NXP2, una proteína de la matriz nuclear, han mostrado asociación con cáncer en pacientes adultos con dermatomiositis, especialmente varones con más de 60 años de edad al diagnóstico de la miopatía inflamatoria.^{389,390}

Por último, la miositis necrosante inmunomediada (MNIM) es una enfermedad con características clínicas e histopatológicas distintivas de DM y PM. Puede presentarse de forma aguda o subaguda, con debilidad muscular proximal y simétrica, pudiendo generar una mayor atrofia muscular que el resto de MII.³⁹¹ Aproximadamente en dos tercios de los casos se consigue detectar la presencia de dos anticuerpos específicos, anti-SRP y anticuerpos anti-3-hidroxi-3-metilglutaril-Co-A reductasa (anti-HMGCR). Su aparición se ha relacionado con la administración de determinados medicamentos, principalmente las estatinas, aunque el rol etiopatogénico de estos fármacos aún no se ha dilucidado por completo. Asimismo, la MNIM se ha descrito asociada a infecciones virales, otras enfermedades autoinmunes, (entre las que se encuentra la esclerodermia)³⁹² o a la existencia de una neoplasia subyacente. En este sentido, se ha descrito que la incidencia de neoplasia en los pacientes afectados por esta miopatía es mayor que la encontrada en población general³⁹³, siendo los tumores de pulmón, mama, vejiga, próstata, tracto gastrointestinal y melanoma los más frecuentemente observados. Finalmente, se ha sugerido que tanto los pacientes seronegativos como los que muestran positividad para anti-HMGCR se verían afectados por un riesgo de cáncer aún mayor, especialmente en los primeros años de evolución de la miositis.^{388,394}

INTRODUCCIÓN

Cáncer y esclerodermia

4. Cáncer y esclerodermia

4.1. Generalidades.

Existen pruebas convincentes del incremento del riesgo de cáncer en pacientes con esclerodermia comparado con controles.³⁹⁵⁻⁴⁰⁶ Sin embargo, el significado de esta asociación permanece hoy parcialmente oculto al ojo del clínico, llegando incluso a mostrarse contradictorio.⁴⁰⁷⁻⁴¹¹ En ello tienen que ver tanto factores relacionados con el diseño de los estudios como aspectos relacionados con la epidemiología y evolución clínica de ambas enfermedades.

La diferente metodología aplicada es una causa importante de la heterogeneidad observada entre los estudios que han buscado vínculos entre esclerodermia y cáncer.⁴¹² Mientras que algunos trabajos se realizaron sobre registros poblacionales,^{401,403,410} otros proceden de centros hospitalarios.^{396,398,402} Los primeros tienen dificultades en el análisis de factores de riesgo de cáncer, pues no siempre están recogidos con detalle. Por su parte, los segundos pueden mostrar una sobre-representación de pacientes con formas agresivas de esclerodermia, más proclives a padecer complicaciones como el cáncer.⁴¹³ A lo anterior se suman otros inconvenientes metodológicos como un tamaño muestral habitualmente reducido y condicionado por la baja incidencia de la ES, la laboriosa descripción de factores de confusión, la variabilidad en los tiempos de seguimiento, los conflictos en la codificación de los datos, o diferentes sesgos (como los de centro o de publicación), entre otros factores.²²⁰

Aunque la constatación en algunos pacientes de un corto intervalo de tiempo entre ES y neoplasia hace pensar en una etiopatogenia común de ambos

trastornos,^{220,414} no todos los casos de cáncer se explican por este motivo. En este sentido, el impacto favorable que los avances diagnósticos y terapéuticos han tenido sobre la supervivencia de la ES, mejorando el pronóstico de aquellas afecciones de mayor mortalidad asociada, habría permitido la mayor incidencia de comorbilidades a largo plazo, entre las que se encuentran la enfermedad cardiovascular y la patología neoplásica.

Asimismo, deben considerarse algunos aspectos epidemiológicos relativos a ambas enfermedades. Entre ellos se sitúa el notable incremento de la incidencia de cáncer en población general. En España se registraron 247.771 nuevas neoplasias durante el año 2015, lo que supone que se han sobrepasado las estimaciones previstas para 2020.⁴¹⁵ Cabe pensar que los pacientes con esclerodermia no son ajenos a este fenómeno, lo que dificulta aún más la identificación de factores que predigan específicamente la aparición de neoplasia en presencia de esta enfermedad autoinmune.

Por último, la diferente distribución a nivel mundial de ES y cáncer también es fuente de conflictos metodológicos. Como se ha comentado con anterioridad, la expresión clínica de la ES está condicionada por aspectos geográficos y étnicos.¹⁴ Del mismo modo, existen matices diferenciales en la incidencia de las neoplasias según el área de estudio. Valgan como ejemplo las distintas frecuencias de presentación de cáncer de mama y cáncer orofaríngeo en Asia respecto a Occidente.⁴¹⁶ Esta diferente geoepidemiología atribuible a ambas enfermedades puede influir en la equiparación de los distintos datos publicados y tener un impacto clínicamente relevante en la estimación de la incidencia real de neoplasia en enfermos con esclerodermia.

4.2. Etiopatogenia

El conocimiento actual sobre los factores etiopatogénicos que se creen involucrados en la aparición de cáncer en pacientes con ES podría agruparse en las siguientes categorías:

- **Predisposición genética para cáncer y autoinmunidad.** En línea con lo observado en otras enfermedades reumáticas,⁴¹⁷ los estudios sugieren la existencia de alteraciones genéticas que predisponen al desarrollo de ES y cáncer. En este sentido, se ha descrito una singular fragilidad cromosómica en pacientes con esclerodermia, facilitadora del desarrollo ulterior de neoplasias y caracterizada por daño en el DNA y un mayor número de anomalías cromosómicas respecto a controles.⁴¹⁸⁻⁴²⁰ Se cree que estas alteraciones surgen *de novo* en algunos pacientes^{421,422} o se inducen por diversos agentes mutagénicos (que reciben el nombre de *clastógenos*), como determinados fármacos o la radiación.
- **Inflamación y fibrosis.** El estímulo inflamatorio crónico sobre un órgano afectado podría desencadenar su transformación maligna.^{397,401} También la fibrosis podría bloquear los canales linfáticos del tejido afectado y facilitar el acúmulo de carcinógenos, promoviendo con ello el advenimiento de la enfermedad tumoral.⁴²³ Estos hechos contribuirían a explicar el desarrollo de cáncer en ciertos parénquimas, como el pulmonar o el esofágico.⁴²⁴⁻⁴²⁶ No obstante, los estudios al respecto no han sido concluyentes, impidiendo ponderar la implicación real de inflamación y fibrosis en el desarrollo de la

neoplasia, que probablemente necesita del concurso de otros fenómenos para establecerse.

- **Fármacos.** Algunos fármacos inmunosupresores de uso común en la ES, como ciclofosfamida y ácido micofenólico, podrían modular la aparición de determinados tumores,^{330,427-429} bien a través de su efecto citotóxico, bien posibilitando la aparición de infecciones con potencial onocogénico.^{275,430} El posible efecto de la medicación en el surgimiento del tumor no debiera restringirse exclusivamente a los citotóxicos, ya que otros fármacos no inmunosupresores de uso habitual en estos pacientes como antihipertensivos, inhibidores de la bomba de protones, estatinas o antiagregantes podrían desempeñar un papel aún incomprendido en relación con el riesgo de cáncer.^{401,425,431}
- **Otros carcinógenos.** No es descartable que los carcinógenos cuyo efecto ha sido demostrado en población general, como alcohol y tabaco, estén también implicados en el desarrollo de cáncer de los enfermos con ES. Sin embargo, los estudios no han aclarado hasta ahora la magnitud del efecto de estos factores, mostrando incluso resultados contradictorios.^{401,402,410} Por su parte, algunos solventes orgánicos y determinadas exposiciones laborales que se han vinculado con la esclerodermia podrían ser también facilitadoras del cáncer,^{203,432-437} aunque el reducido número de pacientes analizados impide de nuevo extraer conclusiones firmes respecto a su potencial efecto cancerígeno en enfermos con ES.

- **Radiación.** Del mismo modo que alcohol y tabaco, la radiación tiene efectos deletéreos reconocidos sobre la integridad y la estabilidad del material genético. Dichos efectos pueden amplificarse tras la administración de determinados fármacos, algunos de uso tan extendido como el paracetamol.⁴³⁸ En este sentido, ciertas particularidades fenotípicas hacen de los pacientes con esclerodermia más proclives a los efectos de la radiación: a la ya mencionada fragilidad cromosómica se suman el sexo femenino y una edad de inicio de la enfermedad relativamente joven (factores que suelen definir el perfil clínico más común de la enfermedad) como elementos que han demostrado una mayor vulnerabilidad frente a la radiación respecto al sexo masculino y edades más avanzadas de la vida.⁴³⁸⁻⁴⁴⁰

4.3. La esclerodermia como enfermedad paraneoplásica.

En algunos pacientes se ha descrito un intervalo temporal estrecho entre la aparición de la esclerodermia y el cáncer, sugiriendo la existencia de vínculos etiopatogénicos compartidos por ambos trastornos. Shah et al⁴¹² han comunicado que aproximadamente un 23% de sus pacientes, en especial aquellos enfermos con una edad mayor al inicio de la enfermedad autoinmune, desarrollan la enfermedad neoplásica dentro de los 2 primeros años de evolución de la ES. También un meta-análisis identificó que el riesgo de cáncer era mayor en los 12 meses inmediatamente posteriores al diagnóstico de esclerodermia.⁴⁰⁴ Sirvan estos datos como ejemplo para intuir el potencial beneficio que una estrategia intensiva de cribado de cáncer podría

tener en los pacientes con esclerodermia en los primeros años de evolución de la enfermedad, como se ha sugerido recientemente.^{220,441}

Se sabe también que este corto lapso de tiempo entre ES y cáncer es más probable en presencia de determinados anticuerpos. La relación serológica más estudiada tiene que ver con anti-RNA pol III,⁴⁴²⁻⁴⁴⁴ cuya prevalencia en pacientes con esclerodermia y cáncer concurrente (menos de tres años desde el diagnóstico de la enfermedad autoinmune) es significativamente mayor que la encontrada en otras especificidades antigénicas, como anti-centrómero o anti-topoisomerasa I.⁴⁴⁵

Varios son los hallazgos que han contribuido a explicar la mayor prevalencia de anti-RNA pol III en pacientes en los que coinciden esclerodermia y cáncer. Por un lado se ha constatado un aumento de la expresión de la RNA pol III en células tumorales de enfermos con ES portadores de anticuerpos anti-RNA pol III⁴⁴², fenómeno éste que no se observó en controles sanos ni en pacientes con esclerodermia positivos frente a otras especificidades antigénicas. Por otro lado, también ha sido aislada la mutación del gen que codifica la RNA polimerasa III en tejido neoplásico,⁴⁴⁶ reforzando la hipótesis según la cual las mutaciones que acontecen en la polimerasa resultarían en un aumento de su inmunogenicidad, con la consecuente aparición de una respuesta del sistema inmune identificable para el clínico por la presencia de anti-RNA pol III.

Es también conocido que los anticuerpos anti-RNA pol III se dirigen indistintamente contra las variantes mutante y salvaje de la polimerasa, lo cual se ajusta a la teoría de respuesta inmune desarrollada por Lin et al hace más de 25 años.⁴⁴⁷ Para estos autores, los auto-antígenos mutantes iniciarían una respuesta inmune que conduce a la síntesis de anticuerpos capaces de reconocer por igual los

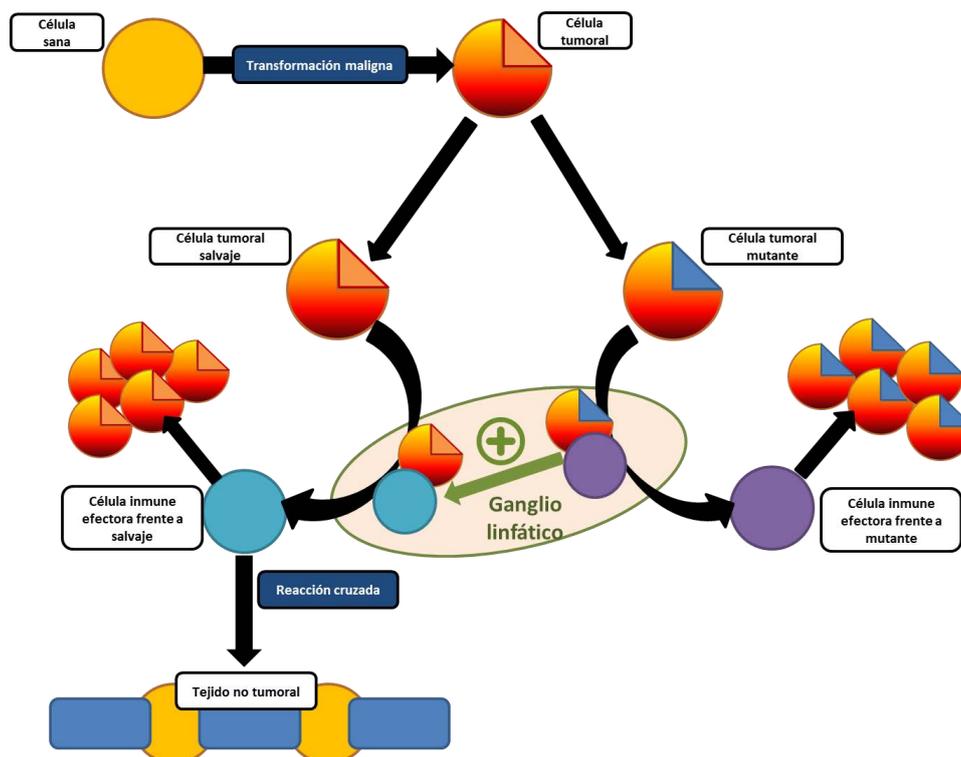
antígenos mutante y salvaje. Sobre la base de estos conceptos, Shah y colaboradores han propuesto un modelo de esclerodermia inducida por cáncer (**figura INT-1**), según el cual las mutaciones sobre la RNA polimerasa debidas a la transformación maligna del tejido iniciarían una respuesta específica de mutante que posteriormente se extiende a la RNA polimerasa salvaje. Con ello, las células dirigidas contra el subtipo salvaje son capaces de eliminar clones tumorales que no contienen la mutación, pero también reaccionan de forma cruzada con el tejido sano (en especial aquellas células que, debido a su inmadurez, expresan altos niveles de antígeno), emergiendo y perpetuándose con ello la enfermedad autoinmune.²¹⁹

Siguiendo el modelo propuesto por Shah et al, y en vista de que la mayoría de pacientes con ES positivos contra anti-RNA pol III no tienen un tumor evidenciable, cabe suponer que la respuesta antitumoral del sistema inmune podría llegar a erradicar en muchos de ellos una neoplasia oculta,²²⁰ cuya aparición última tendría que ver con otros mecanismos relativos a la inmunovigilancia y/o a la capacidad de escape tumoral que están aún por aclarar.

4.4. Principales estudios. Meta-análisis.

La primera descripción de pacientes con esclerodermia y cáncer se atribuye a Zatuchni, Campbell y Zarafonitis en 1953.⁴⁴⁸ En dicha publicación se presentaban tres pacientes que habían desarrollado un carcinoma pulmonar de células alveolares. Los autores advirtieron que los casos habían desarrollado fibrosis pulmonar e hipotetizaron con la posibilidad de que esta afección se pudiese complicar con la aparición de cáncer pulmonar en algunos pacientes con esclerodermia.

Figura INT-1. Modelo de esclerodermia inducida por cáncer (adaptado de Shah et al.²²⁰)



La transformación maligna daría lugar a células neoplásicas, algunas de las cuales desarrollarían mutaciones reconocibles por las células efectoras del sistema inmune, que también acabarían reconociendo células tumorales no portadoras de la mutación (célula tumoral salvaje). Este fenómeno desembocaría en una reacción cruzada contra el tejido sano, emergiendo y perpetuándose con ello la enfermedad autoinmune.

Varios han sido los estudios que se han publicado con posterioridad a aquella primera descripción, los cuales se resumen en las **tablas INT-8 e INT-9**. Para facilitar su lectura, las tablas se han dividido tomando el año 2000 como referencia temporal de publicación.

Como puede observarse, los estudios anteriores al año 2000 proceden en su mayoría de países de anglosajones, mientras que a partir de esa fecha los países asiáticos adquieren una mayor representatividad. En Europa se deben resaltar los trabajos poblacionales de Rosenthal (Suecia, 1995),³⁹⁷ Thomas (Escocia, 2000)⁴⁰⁹ y Olesen (Dinamarca, 2010)⁴⁰¹, este último con más de dos mil pacientes analizados.

Por lo general los tamaños muestrales son mayores en los estudios más recientes, aunque los datos publicados por Duncan et al³⁹⁵ y Rosenthal et al en el siglo XX se basan en un tamaño muestral considerable. Conviene destacar que los estudios de Black⁴⁰⁷ y Thomas⁴⁰⁹ incluyeron también pacientes otras enfermedades autoinmunes, por lo que no pueden considerarse específicos de esclerodermia.

Además de las tres investigaciones europeas, existen otros tres trabajos de base poblacional en los que se cruzaron los datos con los registros de cáncer del área geográfica del estudio. El realizado por Chatterjee et al en Michigan (EE.UU.)⁴¹⁰ no encontró un aumento significativo de la incidencia de cáncer respecto a lo observado en población general, salvo para el caso de hepatocarcinoma, cuyo riesgo se demostró específicamente elevado en mujeres de raza negra con el subtipo difuso de la enfermedad. Por su parte, tanto Hill⁴⁰⁰ en Australia como Kuo en Taiwan⁴⁰³ encontraron una SIR significativamente elevada en el caso del cáncer de pulmón, si bien el estudio australiano identificó este aumento sólo en varones y tiene algunas limitaciones metodológicas como la inclusión de pacientes con *ES-overlap*, de los que los autores ofrecen pocos datos.

En líneas generales, los tumores más comúnmente identificados en los diferentes estudios son el cáncer de pulmón, el cáncer de mama y las neoplasias hematológicas, especialmente linfoma y leucemia. Sin embargo, y como se verá más adelante, no siempre se ha conseguido demostrar para todos estos tumores una incidencia significativamente superior a la observada en población general. Por otra parte, las neoplasias de orofaringe, esófago y estómago tienen una mayor presencia en los 4 trabajos realizados en Asia^{398,402,403,411} y en el trabajo de Derk et al³⁹⁹ (Filadelfia,

EE.UU., 2006). En este último trabajo destacó una sorprendente incidencia de carcinoma escamoso de la lengua.

Por último, la observación de la existencia de un subgrupo de pacientes con un intervalo temporal estrecho entre ES y cáncer se remonta ya a las primeras descripciones. Duncan et al estimaron en 1979 que el grupo de pacientes cuyas dos enfermedades estaban separadas por menos de tres años representaba aproximadamente un 70% del total de los casos de cáncer, hallazgo que fue reproducido por Abu-Shakra en 1993, aunque con una prevalencia menor (33%). Otros estudios ofrecen, sin embargo, una visión parcial de este fenómeno, pues excluyeron del análisis a aquellos pacientes en los que lapso entre ambas enfermedades fue inferior a 12 meses.^{397,401}

TABLA INT-8. Cáncer y esclerosis sistémica: principales estudios (I). Anteriores al año 2000								
Autor, (año)	Localización	N (M/H)	Tiempo de seguimiento	Neoplasias	SIR (IC 95%)			Observaciones de interés
					Global	Mujeres	Hombres	
Duncan, (1979) ³⁹⁵	Rochester (EE.UU.)	2141 (N/D)	1959-1975	TOTAL: 87 Mama y linfoma.		N/D		Un 68% de los tumores identificados se desarrollaron en menos de 3 años respecto a la aparición de esclerodermia, especialmente cáncer de mama.
Black, (1982) ⁴⁰⁷	Australia	27 (20/7)	1968-80	No se analizaron subtipos más prevalentes	6,45 (0,78-23,29)	N/D		Analizan otras enfermedades reumáticas, identificando un mayor riesgo de cáncer asociado a polimiositis y enfermedad mixta de tejido conectivo.
Roumm, (1985) ⁴⁰⁸	Pittsburgh (EE.UU.)	262 (202/60)	1971-1982	TOTAL: 14 Pulmón: 4 Colon: 2 Hematológico: 2	1,81 (0,99-3,04)			El cáncer de pulmón sucedía en el contexto de fibrosis pulmonar pero no hubo asociación con tabaco. Intervalo ES-cáncer de mama significativamente menor que el de otras neoplasias.
Abu-Shakra (1993) ³⁹⁶	Ontario (Canadá)	248 (210/38)	1972-1992	TOTAL: 18 Pulmón: 7 Mama: 5	2,1 (1,52-2,91)	N/D	N/D	Edad > 50 años al diagnóstico de esclerodermia, principal factor de riesgo Fibrosis pulmonar y cáncer de pulmón.
Rosenthal, (1995) ³⁹⁷	Suecia	917 (630/287)	1965-1983	TOTAL: 69 Pulmón: 15 Hematológico: 7 Piel: 5 Hígado: 5	1,5 (1,2-1,9)	1,3 (1,0-1,8)	1,9 (1,3-2,7)	Se excluyeron los casos cuyo intervalo esclerodermia-cáncer fue menor a un año.
Higuchi, (2000) ³⁹⁸	Japon	43 (31/12)	1982-1996	TOTAL: 7 Estómago: 2 Pulmón: 2	5,1 (1,7-10,8)		N/D	Identifica anti-centrómero como factor de riesgo de cáncer.
Thomas, (2000) ⁴⁰⁹	Escocia	652 (N/D)	1981-1996	TOTAL: 36	1,15 (0,81-1,60)	1,23 (0,81-1,78)	0,95 (0,41-1,87)	Se analizaron también otras enfermedades reumáticas, especialmente Artritis Reumatoide, que se asoció a un aumento de riesgo de cáncer de pulmón y hematológico.

M: mujeres. H: Hombres; SIR: razón de incidencia estandarizada. N/D: datos no disponibles.

TABLA INT-9. Cáncer y esclerosis sistémica: principales estudios (II). Posteriores al año 2000

Autor, (año)	Localización	N (M/H)	Tiempo de seguimiento	Neoplasias	SIR (IC 95%)			Observaciones de interés
					Global	Mujeres	Hombres	
Hill, (2003) ⁴⁰⁰	Australia	441 (363/78)	1993-2000	TOTAL: 47 Pulmón: 12 Mama: 8 Melanoma: 5 Vejiga: 3	1,99 (1,46-2,65)	1,73 (1,18-2,46)	2,79 (1,59-4,53)	Excluidos casos anteriores a 1993 SIR para cáncer de pulmón alta en varones, pero no en mujeres. Mayor riesgo en formas difusas
Chatterjee, (2005) ⁴¹⁰	Detroit (EE.UU.)	538 (436/102)	1973-2004	TOTAL: 45 Pulmón: 10 Mama: 9 Próstata: 3 Cérvix: 3 Hígado: 3	0,91 (0,66-1,22)	1,01 (0,70-1,41)	1,13 (0,49-2,23)	El único tumor con SIR significativamente alta fue el cáncer primario de hígado en mujeres negras y con forma difusa de la enfermedad
Derk, (2006) ³⁹⁹	Filadelfia (EE.UU.)	769 (N/D)	1987-2002	TOTAL: 90 Mama: 25 Pulmón: 10 Oro-faringe: 12 Esófago: 7 Linfoma: 7	1,55 (1,16-1,193)	1,6 (1,12- 2,07)	1,88 (1,01-2,73)	Identificaron SIR altas para cáncer de esófago y orofaringe. Mama, pulmón y linfoma no alcanzaron significación estadística. Relacionaron mayor frecuencia de cáncer de pulmón con EPI
Siau (2011) ⁴⁴⁹	Bristol (Inglaterra)	68 (58/10)	ND	TOTAL: 15 Mama: 5 Hematológico: 5 Piel: 4	3,15* (1,77-5,20)	ND	ND	Mayor riesgo a mayor edad de presentación de la esclerosis Tabaco inversamente relacionado con el riesgo de cáncer
Olesen, (2010) ⁴⁰¹	Dinamarca	2040 (1586/454)	1977-2006	TOTAL: 186 Pulmón: 29 Piel-no melan.: 28 Mama: 26 Hematológico: 18	1,4 (1,2-1,6)	1,3 (1,1-1,6)	2,2 (1,7-2,8)	Alta frecuencia de cáncer asociado a alcohol y tabaco. Excluyen cáncer aparecido en menos de 12 meses en relación al diagnóstico de ES Sugieren relación de cáncer de pulmón con EPI y ATA
Kang, (2009) ⁴⁰²	Corea del Sur	112 (83/19)	1990-2007	TOTAL: 9 Pulmón: 4 Esófago: 1 Hígado: 1 Estómago: 1	4,20 (2,3-6,1)	3,7 (1,2-6,2)	6,4 (1,6-11,2)	Todos las neoplasias de pulmón, en mujeres no fumadoras con forma difusa de la enfermedad
Hashimoto, (2012) ⁴¹¹	Japón	405 (376/29)	1973-2008	TOTAL: 27 Pulmón: 10 Mama: 4 Estómago: 3	1,24 (0,77-1,71)	1,23 (0,75-1,71)	1,40 (0,54-3,35)	Compromiso cardiaco, como factor de riesgo de neoplasia de mama Relación cáncer de pulmón y EPI.
Kuo, (2012) ⁴⁰³	Taiwan	2053 (1581/472)	1996-2008	TOTAL: 83 Pulmón: 21 Mama: 11 Oro-faringe: 11 Gastrointestinal: 9 Hematológico: 7	1,63 (1,31-2,01)	1,51 (1,15-1,97)	1,88 (1,28)	SIR elevada para pulmón, carcinoma de orofaringe y hematológico.

M: mujeres; H: Hombres; SIR: razón de incidencia estandarizada. N/D: datos no disponibles. ES: esclerosis sistémica. EPI: enfermedad pulmonar intersticial; ATA: anti-topoisomerasa I. *Estimación del riesgo relativo.

Meta-análisis. Buscando resolver algunas contradicciones advertidas en los estudios, distintos grupos de investigación llevaron a cabo tres meta-análisis que fueron publicados a lo largo del año 2013. Las investigaciones primarias que formaron parte de cada uno de ellos se resumen en la **tabla INT-10**.

El primer meta-análisis, desarrollado por Onishi y colaboradores,⁴⁰⁴ incluyó 6641 pacientes procedentes de seis trabajos. El estudio encontró una SIR agrupada para cáncer global de 1,41 (IC95% 1,18-1,168), con un riesgo mayor en hombres (SIR=1,85; IC95% 1,49-2,31). También se encontró un mayor riesgo en los 12 primeros meses de evolución de la esclerodermia (SIR=2,79; IC95% 1,81-4,31). Sin embargo, los autores no encontraron diferencias entre subtipo difuso ni limitado de la enfermedad. Por tipo de tumor, se observó una elevación del riesgo para neoplasias de pulmón (SIR=3,18; IC95% 2,09-4,85), hígado (SIR=4,36; IC95% 2,00-9,51), hematológica (SIR=2,57; IC95% 1,79-3,68), y de vejiga (SIR=2,00; IC95% 1,06-3,77). Por el contrario, no se observó un mayor riesgo relacionado con el cáncer de mama, útero, cáncer de piel no melanoma ni ovario. Los investigadores constataron un alto nivel de heterogeneidad entre los diferentes trabajos, que se eliminaba al estratificar por sexos.

El segundo estudio, realizado por Zhang y colaboradores,⁴⁰⁵ tuvo en cuenta 7 trabajos que incluían un total de 7183 pacientes. También encontraron una heterogeneidad notable entre los diferentes estudios, en especial con respecto al cáncer de pulmón, para el que se observó una SIR de 3,14 (IC95% 2,02-4,89), apreciando un riesgo aún mayor en hombres. Los autores también encontraron una frecuencia mayor de la esperada respecto al cáncer hematológico (SIR=2,57; IC95%

1,79–3,68) pero no encontraron una asociación significativa con el cáncer de mama (SIR=1,09; IC95% 0,86–1,38).

El tercer trabajo pertenece a Bonifazi et al,⁴⁰⁶ quienes seleccionaron para su revisión 16 trabajos, diez de los cuales fueron incluidos para el análisis de riesgo global de cáncer. Éste se estimó en un 75% respecto a la población general (RR=1,75; IC95% 1,41-2,18), aunque nuevamente con una elevada heterogeneidad entre los diferentes estudios. También se observó un aumento de riesgo de cáncer de pulmón (RR=4,35; IC95% 2,08-9,09) y cáncer hematológico (RR=2,7; IC95% 1,93-3,76) pero no se observó mayor riesgo de cáncer de mama (RR=1,05; IC95% 0,86-1,29).

Tabla INT-10. Trabajos primarios incluidos en los meta-análisis sobre esclerodermia y cáncer.

	Onishi et al ⁴⁰⁴	Zhang et al ⁴⁰⁵	Bonifazi et al ⁴⁰⁶
<i>Black, 1982</i> ⁴⁰⁷			✓
<i>Roumm, 1985</i> ⁴⁰⁸			✓
<i>Rosenthal, 1995</i> ³⁹⁷	✓	✓	✓
<i>Thomas, 2000</i> ⁴⁰⁹	✓		
<i>Higuchi, 2000</i> ³⁹⁸			✓
<i>Hill, 2003</i> ⁴⁰⁰	✓	✓	✓
<i>Chatterjee, 2005</i> ⁴¹⁰	✓	✓	✓
<i>Derk, 2006</i> ³⁹⁹		✓	✓
<i>Kang, 2009</i> ⁴⁰²			✓
<i>Olesen, 2010</i> ⁴⁰¹	✓	✓	✓
<i>Kuo, 2012</i> ⁴⁰³	✓	✓	✓
<i>Hashimoto, 2012</i> ⁴¹¹		✓	

4.5. Factores de riesgo de cáncer en pacientes con esclerodermia.

Los datos procedentes de los diferentes estudios permiten clasificar los diferentes factores de riesgo del desarrollo de cáncer en las siguientes categorías: clínicos, serológicos, capilaroscópicos, relacionados con el tratamiento y relacionados con otros carcinógenos ambientales.

- Clínicos.

- **Edad.** Diversos estudios atribuyen mayor riesgo de aparición de neoplasia a aquellos pacientes con una edad de inicio de la esclerodermia más avanzada.^{396,413,449} También se ha observado que los pacientes mayores tienden a presentar más frecuentemente una agrupación temporal entre la aparición de la enfermedad autoinmune y el tumor.⁴⁴² En este sentido, se cree que los mecanismos de inmunovigilancia de los pacientes de mayor edad son de peor calidad, lo que aumentaría la probabilidad de aparición simultánea de cáncer y esclerodermia. Frente a ellos, el sistema inmune de los pacientes más jóvenes conseguiría montar una respuesta antitumoral más robusta, capaz de mantener el cáncer en una fase de estabilidad subclínica cuya duración se mantendría hasta la aparición de una nueva mutación que derivaría en la evasión definitiva del tumor del sistema de inmunovigilancia.

- **Sexo.** Aún con resultados dispares y no siempre reproducibles, la evidencia apunta a un mayor riesgo de cáncer en hombres con esclerodermia.^{397,400} Los argumentos para explicar este incremento del riesgo son también

diversos, destacando el mayor consumo de tabaco⁴⁰⁴ y la mayor exposición a determinados carcinógenos ocupacionales⁴³² observada en los varones con esta enfermedad autoinmune.

- **Fenotipo.** Los datos que relacionan el riesgo de neoplasia con las formas clínicas de la ES no son concluyentes y se han mostrado también contradictorios. Existen estudios que han observado SIR más altas en la variante difusa de la enfermedad,⁴⁰⁰ especialmente respecto al cáncer de pulmón, mientras que otros trabajos han estimado un riesgo mayor en la forma limitada de esclerodermia.^{410,449}

- **Afecciones por órganos y aparatos.**

- **Enfermedad pulmonar intersticial y cáncer de pulmón.**

Mientras que algunos autores han sugerido la posible relación entre EPI y cáncer de pulmón,^{396,399,408,411,450} otros estudios no han podido confirmar tal asociación.^{397,400,401,451,452} La observación de una mayor frecuencia de neoplasia pulmonar en las áreas subpleurales (característicamente involucradas en la afectación pulmonar intersticial) podría ser un indicio del posible vínculo con la fibrosis parenquimatosa. De hecho, en ella se han implicado algunas citoquinas como el factor de crecimiento transformante beta (TGF- β) o el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PGF), también involucrados en el proceso de

carcinogénesis.⁴⁵² No obstante, la interpretación de los vínculos entre EPI y cáncer de pulmón debe ser cautelosa y contemplar la posible participación de otras variables, como el uso de ciclofosfamida^{429,452}, de potencial oncogénico reconocido, o la dosis de radiación acumulada derivada de la estrecha monitorización radiológica a la que se ven sometidos algunos enfermos.

- **Afección esofágica y cáncer de esófago.** Se han sugerido posibles relaciones entre el reflujo gastroesofágico y el esófago de Barret (EB), así como entre este (especialmente cuando asocia displasia de alto grado) y el riesgo de adenocarcinoma de esófago.^{76,453} Sin embargo, los primeros estudios que determinaron la prevalencia de EB y adenocarcinoma de esófago en pacientes con ES ofrecieron resultados paradójicos.^{454,455} Más recientemente, Derk y colaboradores demostraron un elevado riesgo de cáncer de esófago, particularmente en varones (SIR=15,9; 95%CI 4,2-27,6)³⁹⁹. Por su parte, Wipff et al⁴²⁶ apreciaron un discreto incremento de la incidencia de carcinoma esofágico en la cohorte europea EUSTAR respecto a población general (0,75%-año vs 0,45%-año, respectivamente) tras seguir durante 36 meses a 50 enfermos afectados de ES con diagnóstico previo de EB. Cabe destacar que en este estudio ningún paciente

desarrolló adenocarcinoma si en el momento de diagnóstico del EB no se había identificado displasia, lo cual abre la puerta al concurso de otros agentes posiblemente implicados en el riesgo de cáncer esofágico, como es el caso de los inhibidores de la bomba de protones, señalados como factores protectores frente a la transformación maligna del EB.^{456,457}

- **Colangitis biliar primaria y hepatocarcinoma.** Algunos estudios han relacionado la esclerodermia con el incremento del riesgo de cáncer primario de hígado.^{293,410} Además del incierto papel que en estos pacientes puedan representar alcohol y virus hepatótrofos, una de las explicaciones posibles para este hallazgo puede encontrarse en la colangitis biliar primaria, factor reconocido para el desarrollo de cáncer hepático y que se sabe más prevalente en pacientes con ES (2%) respecto a población general (0,04%).^{404,458-460}
- **Tiroiditis y cáncer tiroideo.** Recientemente, Antonelli et al han observado una mayor prevalencia de cáncer papilar de tiroides (CPT) en pacientes con esclerodermia respecto a controles sanos procedentes de dos áreas geográficas distinguibles por existir suficiencia de yodo en la primera y ser la otra yodo-deficiente.⁴⁶¹ Los autores significaron la presencia de datos de autoinmunidad

tiroidea (ya fuera por anticuerpos circulantes o por la evidencia de infiltrado inflamatorio en examen histológico del tiroides) en la totalidad de los pacientes con ES y CPT frente a un 40% en los controles sanos ($p=0,004$). Dado que no se pudo demostrar ningún vínculo con los tratamientos utilizados, los autores reforzaron con sus resultados la hipótesis según la cual el estímulo inflamatorio crónico sobre el tejido tiroideo actuaría como predisponente para su degeneración maligna.

- **Fibrosis cutánea y cáncer.** La relación entre fibrosis cutánea y cáncer es compleja, bidireccional y ocasionalmente participada por agentes indirectos, como fármacos y/o radiación. Por un lado, la literatura alberga varios reportes de casos en los que la neoplasia cutánea surgió sobre áreas previas de morfea, especialmente en pacientes con formas de enfermedad generalizada.⁴⁶²⁻⁴⁶⁵ Estos hallazgos reforzarían la teoría que vincula transformación maligna con inflamación crónica y fibrosis, puesto que estos fenómenos promoverían una ablación linfática local, con la consecuente reducción de la inmunovigilancia sobre el tejido fibrótico. Por otro lado, y siguiendo los resultados obtenidos en otros modelos de inmunosupresión,^{430,466-468} el uso de algunos citotóxicos como micofenolato o metotrexato podría influir en la frecuencia de

presentación de neoplasias cutáneas de los pacientes con esclerodermia. También algunos trabajos han comunicado la aparición de morfea en campos de radioterapia prescrita para hacer frente a un cáncer de mama surgido con anterioridad.^{469,470} Incluso se ha descrito la extensión de las lesiones cutáneas más allá del área de radiación,⁴⁷¹ lo cual apunta al posible papel que la radioterapia podría tener induciendo la aparición de ES o exacerbando la enfermedad autoinmune ya existente.^{472,473}

- **Otros.** Se han descrito un mayor de riesgo de cáncer de mama en presencia de afección cardíaca⁴¹¹ o de fibrosis pulmonar previa.⁴⁷⁴ Tales asociaciones no han podido ser confirmadas por otros estudios, son de difícil explicación y emanan de trabajos cuyo tamaño muestral y diseño pueden haber ejercido de condicionantes metodológicos, por lo que se exige una interpretación prudente de las mismas.

- **Serología.** La tipificación serológica es de gran utilidad en el estudio de los pacientes con esclerodermia, pues tiene implicaciones demográficas, clínicas y pronósticas que amplían la visión que el clínico tiene de estos enfermos.¹³⁷ En este sentido, se han establecido relaciones entre determinados anticuerpos y el incremento del riesgo de cáncer.

Higuchi y colaboradores³⁹⁸ encontraron un mayor riesgo de cáncer asociado a la presencia de anti-centrómero, aunque el limitado número de pacientes analizados (cuarenta y tres) y la ausencia de reproducibilidad de esta observación en otros estudios impide extraer conclusiones robustas sobre tal asociación. También anti-topoisomerasa I se ha relacionado con un aumento del riesgo de cáncer,^{401,475} especialmente cuando éste tiene su origen en el pulmón, si bien se presumen otros factores implicados en el desarrollo del tumor, como la presencia de fibrosis pulmonar o el tratamiento con ciclofosfamida.

Como se ha comentado con anterioridad, la prevalencia de anti-RNA pol III en pacientes con esclerodermia y neoplasia es significativamente mayor que la encontrada en relación a otros anticuerpos, siendo un marcador de aquellos casos en los que existe un lapso de tiempo corto entre ambas enfermedades. Nikpour y colaboradores estimaron que el valor predictivo negativo de anti-RNA pol III en respecto de la aparición de cáncer se situaba en el 86,9%, ascendiendo al 96,1% cuando ES y neoplasia estaban separadas por menos de 5 años.⁴⁴⁴ Además de los vínculos con la aparición de cáncer, este anticuerpo ha sido relacionado con la forma difusa de esclerodermia, que algunos estudios han marcado como factor de riesgo específico para el desarrollo de neoplasia.^{441,444}

Recientemente se ha identificado otro anticuerpo relacionado con un intervalo de aparición estrecho entre esclerodermia y cáncer,⁴⁷⁶ de forma similar a lo descrito para anti-RNA pol III. Se trata de anti-RNPC3, también conocido como anti-U11/12 RNP, que se dirige contra una proteína de 65 kDa que forma parte del *esplíceosoma* menor, el cual es un complejo de ribonucleoproteínas destinado al

procesamiento del RNA mensajero. Anteriormente, este anticuerpo se había identificado en un 3% de los pacientes de la cohorte de Pittsburgh,⁴⁷⁷ habiéndose asociado su presencia a al desarrollo de fibrosis pulmonar, habitualmente grave.

- **Capilaroscópicos.** Hasta el momento no se han encontrado datos concluyentes que relacionen los hallazgos capilaroscópicos con un mayor riesgo de cáncer en pacientes con esclerodermia.
- **Farmacológicos-Tratamientos.** Al igual que en otras enfermedades reumáticas las terapias inmunosupresoras utilizadas para tratar la esclerodermia también pueden contribuir al riesgo de cáncer. La ciclofosfamida y el ácido micofenólico se usan a menudo para tratar la variante difusa de la enfermedad y están especialmente indicados ante determinadas complicaciones, como la enfermedad pulmonar intersticial.^{163,478} Está bien establecido que una dosis acumulada elevada de ciclofosfamida aumenta el riesgo de neoplasias vesicales y hematológicas.^{331,479} Los datos referentes al riesgo de cáncer atribuible a micofenolato emanan principalmente de la literatura que aborda el trasplante de órganos. No sin controversia, puesto que los pacientes trasplantados están a menudo bajo regímenes donde se combinan varios inmunosupresores, algunos estudios sugieren un mayor riesgo de linfomas y cáncer de piel no melanoma en pacientes tratados con micofenolato.^{466,467} Con todo, y como se ha comentado en relación a otras enfermedades autoinmunes, el efecto carcinógeno de estos medicamentos puede verse contrarrestado por el control que ejercen sobre algunos fenómenos

potencialmente inductores de cáncer, como la inflamación crónica y la progresión a fibrosis. Este planteamiento es aplicable a las terapias biológicas, de uso menos habitual en ES y a las que la evidencia más reciente otorga un papel neutro respecto al riesgo de cáncer, si bien esta procede mayoritariamente de lo observado en otras enfermedades autoinmunes.⁴⁸⁰

Por otra parte, y a excepción del beneficio potencial que los inhibidores de la bomba de protones podrían aportar respecto a la transformación maligna del esófago de Barret,⁴²⁶ el efecto sobre el riesgo de cáncer del resto de terapias no inmunosupresoras de uso común en esclerodermia apenas ha sido evaluado. Los datos procedentes de población general son asimismo heterogéneos respecto al riesgo de neoplasia relacionado con el uso de IECA, ARA, antagonistas de los canales de calcio, diuréticos o estatinas, entre otros.⁴⁸¹⁻⁴⁸³ La evidencia procedente de estudios poblacionales se muestra más consistente apuntando al descenso de la probabilidad de ciertas neoplasias con el uso de ácido-acetil-salicílico, aunque su papel exacto en pacientes con esclerodermia aún no ha sido explorado.^{267,484}

4.6. Mortalidad

Hoy en día se admite que el cáncer es una de las principales causas de reducción de la supervivencia en pacientes con esclerodermia, atribuyéndose entre un 5% y un 30% de los fallecimientos acontecidos en esta enfermedad.^{192,485} Como se ha señalado anteriormente, tanto en la cohorte europea EUSTAR como en el registro

español de esclerodermia (RESCLE) las neoplasias destacan como una de las principales causas de muerte no relacionadas directamente con la enfermedad autoinmune.^{190,191}

Sin embargo, no está claro que la mortalidad relacionada con la enfermedad neoplásica haya variado significativamente con el paso del tiempo; en este sentido, en la cohorte de Pittsburg puede observarse un 10% de fallecimientos por cáncer en el periodo de 1972-1976 y un 7% en el periodo 1997-2001.¹⁹³

JUSTIFICACIÓN DE LA TESIS. OBJETIVOS

JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

La evidencia sugiere la existencia de un incremento del riesgo de cáncer en pacientes con esclerodermia. Se reconoce además a la enfermedad neoplásica como un indicador de mal pronóstico en la evolución de esta enfermedad autoinmune. Por ello, la descripción de factores predictores de cáncer podría suponer una ayuda estimable en el estudio de los pacientes con esclerodermia y permitiría definir estrategias de cribado y seguimiento de la enfermedad tumoral en estos enfermos.

Tanto la identificación de factores de riesgo de cáncer en pacientes con esclerodermia como la adecuación de una estrategia de cribado y seguimiento de neoplasia forman parte del objetivo global de la presente tesis.

OBJETIVOS

1. Analizar la frecuencia y las características del cáncer en la cohorte histórica de pacientes con esclerodermia atendidos en el Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, España.
2. Describir los factores de riesgo clínicos, serológicos, capilaroscópicos y relacionados con el tratamiento (inmunosupresor y no-inmunosupresor) asociados a cáncer en esta cohorte de pacientes. Se buscarán factores predictores implicados tanto en el riesgo global de aparición de neoplasia como en, al menos, los tres tipos de tumores más prevalentes identificados en la cohorte.
3. Definir y adecuar una estrategia de cribado y seguimiento de cáncer en pacientes con esclerodermia, en función de los resultados del apartado anterior y la revisión sistemática de la literatura.

MATERIAL Y MÉTODOS

1. Estrategia de búsqueda bibliográfica.

Para facilitar la compilación de variables del estudio, se realizó una primera búsqueda en PubMed de artículos referentes a cáncer y ES que estuvieran publicados en inglés o castellano a fecha de 1 de noviembre de 2011. Para ello, se combinaron los siguientes términos, algunos de ellos con texto libre y otros recogidos en el sistema *Medical Subject Headings (MeSH)* de la National Library of Medicine (Estados Unidos)⁴⁸⁶: “systemic sclerosis”, “SSc”, “scleroderma”, “systemic scleroderma”, “cancer”, “carcinoma”, “adenocarcinoma”, “malignancy”, “neoplasia”, “neoplasm” y “tumor”. Si en los artículos seleccionados tras esa primera búsqueda se hacía referencia a otros que pudieran ser interés para los objetivos de la presente tesis, estos se consultaban a través de las plataformas habituales (*Science Direct, OVID, BMJ, ClinicalKey*, etc.) o bien directamente en las Bibliotecas del Hospital Universitario Vall d’Hebron, Hospital Universitario de Guadalajara y/o Hospital Universitario de Fuenlabrada.

Con una periodicidad aproximada de 3 meses y hasta la fecha de redacción de esta tesis, la bibliografía fue revisada con el fin de localizar y registrar nuevas evidencias en el estudio de la esclerodermia y el cáncer.

2. Pacientes, área del estudio y tiempos de seguimiento.

- Se incluyeron en el estudio todos aquellos pacientes mayores de 18 años a fecha 1 de noviembre de 2014 con diagnóstico de esclerodermia pertenecientes a la cohorte histórica del Hospital Universitario Vall d’Hebron

(Barcelona, España), cuyo seguimiento periódico se lleva a cabo en el Servicio de Medicina Interna-Enfermedades Autoinmunes sistémicas desde el inicio de los años 80. El Hospital Universitario Vall d'Hebron (HVH) es el complejo hospitalario más grande de Cataluña y uno de los de mayor capacidad del conjunto del Estado español, con más de 1.100 camas censadas. Si bien su área de influencia directa incluye la ciudad de Montcada i Reixac y los barrios de Horta-Guinardó, Nou Barris y Sant Andreu de la capital catalana (con una población de más de 600.000 habitantes), este centro es referencia nacional en procedimientos terciarios de alta complejidad.⁴⁸⁷

- El seguimiento ordinario de la cohorte de pacientes con esclerodermia se realiza fundamentalmente en el ámbito de Consulta Externa o, de precisarlo, en el de Hospitalización. De dicha actividad se recogen numerosas variables relativas al estatus clínico, analítico y terapéutico de los pacientes de la cohorte, que se incorporan y actualizan con regularidad en una base de datos informatizada (Microsoft Access) ejecutable en el entorno Windows. La exportación de los datos a un archivo de Microsoft Excel y su posterior adaptación (revisando retrospectivamente aquellos historiales médicos en los que se detectaban incoherencias o valores parciales) permitió adaptar las variables a los objetivos de la presente tesis.
- Con el fin de mantener una actitud estandarizada en la medición de plazos y tiempos de seguimiento, se consideró como **fecha de inicio de la esclerodermia** aquella en la que apareciera la primera manifestación clínica imputable a la enfermedad (habitualmente el fenómeno de Raynaud).

Asimismo, la **fecha de diagnóstico** fue aquella en la que se documentó el cumplimiento de los criterios clasificatorios de la enfermedad, ya fuera los del Colegio Americano de Reumatología de 1980,⁷ los propuestos por LeRoy,⁹ o bien la última clasificación ACR/EULAR disponible desde 2013.¹¹ Como **fecha de aparición del tumor** se consideró aquella en la que se estableció el diagnóstico de certeza de la enfermedad neoplásica, generalmente tras la constatación histológica del proceso.

3. Variables del estudio.

3.1. Variables demográficas

La identificación de los pacientes en la base de datos se preservó mediante el empleo del número de historia clínica que poseen en el Hospital, extraíble de la aplicación informática que gestiona la clínica en el hospital (*SAP*). El sexo, la edad al inicio y al diagnóstico de la ES, la edad al diagnóstico de neoplasia, la edad al fallecimiento (si este se hubiera producido) constituyeron variables a explorar dentro de este primer bloque.

3.2. Variables de esclerodermia.

3.2.1. Clínicas

En la descripción del compromiso cutáneo y visceral de la esclerodermia, se han aplicado los criterios previamente publicados por el Registro de Esclerodermia (RESCLE)^{66,191,488} desarrollado por el Grupo de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas

de la Sociedad Española de Medicina Interna (GEAS-SEMI), del que el HVH es centro coordinador.

3.2.1.1. Afección cutánea.

Previa comprobación de que no existían cambios en su situación clínica, los pacientes diagnosticados de pre-esclerodermia (fenómeno de Raynaud, alteraciones capilaroscópicas y positividad de anticuerpos específicos de ES) fueron excluidos del análisis final, con el objetivo de garantizar su realización en sujetos con formas establecidas de enfermedad, cuyas definiciones se han descrito en el apartado de Introducción de la presente tesis. Se incluyeron en consecuencia la forma cutánea limitada (fibrosis distal a codos y rodillas), la forma cutánea difusa (la fibrosis de la piel supera esos límites comprometiendo áreas más proximales) y la forma *sine esclerodermia* (fenómeno de Raynaud o equivalentes vasculares sin fibrosis cutánea pero sí asociados a la presencia de anticuerpos anti-nucleares positivos y a al menos una de las afecciones viscerales propias de la ES).

Asimismo, se registró la presencia de Fenómeno de Raynaud, úlceras digitales, telangiectasias y/o calcinosis.

3.2.1.2. Afección osteomuscular.

Definida por la presencia de artralgias, artritis, roces tendinosos, contracturas o fenómenos de osteolisis. También forma parte de este dominio la miopatía, ya sea inflamatoria o no inflamatoria (en este último caso, definida como debilidad muscular

asociada a elevación de enzimas musculares y un patrón miógeno en el electromiograma, con o sin biopsia muscular).

3.2.1.3. Afección digestiva.

Para su descripción se tuvieron en cuenta los siguientes compromisos, documentados por pruebas complementarias endoscópicas, radiológicas, manométricas, isotópicas o funcionales:

- **Esofágico:** definido por la presencia de hipomotilidad de los dos tercios inferiores del esófago y/o disminución de la peristalsis confirmadas en las pruebas complementarias dirigidas como TEGD, manometría o estudio isotópico, con o sin síntomas. También el reflujo gastroesofágico diagnosticado por TEGD o estudio endoscópico, la esofagitis o el esófago de Barret se consideran componentes de este compromiso.
- **Gástrico:** hipotonía gástrica detectada por estudio radiológico o isotópico, presencia de ectasia vascular o telangiectasias.
- **Intestinal:** presencia de disminución de peristaltismo intestinal o malabsorción, ya sea por sobrecrecimiento bacteriano u otros mecanismos.
- **Hepática:** definida por la presencia de colangitis biliar primaria (antigua cirrosis biliar primaria: criterios biológicos con AMA y/o biopsia), hiperplasia nodular regenerativa diagnosticada por biopsia o constatación de hepatitis autoinmune (alteración analítica con anticuerpos y/o biopsia).

3.2.1.4. Afeción renal.

Incluye la presencia de proteinuria > 500 mg/24h, insuficiencia renal (marcada por la elevación de creatinina y/o la disminución de la tasa de filtrado glomerular (TFG) a menos de 60 ml/min/1,73m²) o la aparición de crisis renal (CRE) según criterios de Traub^{489,490}. Asimismo, en el ámbito de esta afeción se identificó a los pacientes con diagnóstico de hipertensión arterial.

3.2.1.5. Síndrome seco

Manifestado por xeroftalmia, xerostomía, exploración ocular anormal o gammagrafía salivar alterada. Se valoró si el paciente cumplía criterios de Síndrome de Sjögren⁴⁹¹.

3.2.1.6. Afeción respiratoria.

En ella se contabilizada la existencia de los siguientes parámetros:

- Enfermedad pulmonar intersticial difusa (EPI), definida por un patrón radiológico intersticial en radiografía o TC y/o lavado bronquio-alveolar patológico y/o biopsia pulmonar diagnóstica de neumonía intersticial.
- Presencia de test de difusión de monóxido de carbono con resultado menor al 80% del valor teórico esperado (DLCO < 80%).

- Hipertensión arterial pulmonar, estimada por ecocardiograma Doppler (PAPs \geq 40 mm Hg) y/o diagnosticada por cateterismo cardíaco derecho (PAPm \geq 25 mm Hg)
 - Se identificaron también los pacientes con niveles *borderline* o limítrofe (PAPm= 21-24 mm Hg, medidos por cateterismo).
- Bronquiectasias
- Criterios clínicos de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) sin otras causas.

3.2.1.7. Afeción cardíaca y vascular.

Dentro de la afeción cardíaca se incluyeron el compromiso pericárdico (derrame, pericarditis), la presencia de cardiopatía isquémica sin factores de riesgo cardiovascular tradicionales, la existencia de miocardiopatía esclerodérmica, alteraciones de la conducción, defectos reversibles en la perfusión de Talio después de crioestimulación, fibrosis miocárdica diagnosticada por resonancia magnética, diagnóstico de valvulopatía (estenosis/insuficiencia tanto mitral como aórtica) u observación de disfunción diastólica en ecocardiografía-Doppler color, o bien función sistólica del ventrículo izquierdo menor del 50% o del ventrículo derecho menor de 40% por ecocardiograma o ventriculografía isotópica.

Asimismo se contabilizaron los casos diagnosticados de arteriopatía periférica y enfermedad cardiovascular.

3.2.2. Inmunológicas

Los anticuerpos anti-nucleares (ANA) fueron identificados por inmunofluorescencia indirecta (IIF) utilizando como sustrato la línea celular Hep-2, que también sirvió para identificar anti-centrómero (ACA). Se recogieron los principales patrones de IIF (centromérico, homogéneo, moteado, nucleolar). La identificación de anticuerpos frente a antígenos extraíbles del núcleo (RNP, Sm, Ro, La) se realizó con técnicas de ensayo de inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA). Los anticuerpos frente a Scl70 (o topoisomerasa I), Ro52, PM-Scl, Th/To, RNA III pol y Ku se detectaron por inmunoblotting, la mayoría de ellos a través del kit comercial EUROLINE, EUROINMMUN® (AG, Lübeck Alemania)

3.2.3. Relativas a otras pruebas complementarias: capilaroscopia y exposición radiológica.

Siguiendo a Maricq et al.¹⁴⁷ en el presente este estudio se distinguen dos patrones capilaroscópicos. Uno, denominado patrón **lento**, en el que predominantemente se observan capilares extremadamente dilatados (megacapilares) con escasa presencia de hemorragias y zonas avasculares. El otro patrón, denominado **activo**, se distingue por la extensa pérdida de capilares, asociada a desestructuración del lecho capilar y fenómenos de hemorragia.

También se midió la exposición a rayos X acumulada atribuible a la realización de exámenes radiológicos con fines diagnósticos a lo largo del seguimiento de los pacientes de la cohorte. Para ello se calculó la dosis equivalente expresada en

miliSievert (mSv) de cada uno de los exámenes realizados, en función de lo contemplado en las recomendaciones de exposición radiológica vigentes en el momento del estudio.⁴⁹² Tales datos se muestran de forma resumida en la **Tabla MM-1**. En los pacientes que desarrollaron cáncer, se registraron todas las pruebas radiológicas hasta la fecha de aparición del tumor, mientras que en aquellos que no desarrollaron enfermedad tumoral se contabilizaron aquellos exámenes llevados a cabo hasta el final del periodo de seguimiento (noviembre de 2014) o, en su caso, hasta la fecha del fallecimiento del paciente.

Tabla MM-1. Dosis efectivas características en radiodiagnóstico	
Procedimiento diagnóstico	Dosis efectiva característica (mSv)
Rx Tórax (simple, postero-anterior)	0,02
Rx Abdomen	0,7
Esofagograma	1,5
Esófago-gastro-duodenal	2,6
Tránsito intestinal	3
Enema opaco	7,2
TC de cabeza	2
TC de tórax	8
TC de abdomen o pelvis	10
Cateterismo cardiaco	3,1

3.2.4. De tratamiento.

Se recogieron todos aquellos con perfil citotóxico/inmunomodulador, así como aquellos no-inmunosupresores que los pacientes habían recibido durante el periodo de seguimiento, resumidos en la **Tabla MM-2**. Cualquier medicamento prescrito

después de la aparición del cáncer fue excluido del análisis con el propósito de preservar la secuencia temporal de la asociación y la consecuente plausibilidad biológica.

Tabla MM-2. Fármacos administrados en los pacientes con ES de la cohorte histórica motivo de estudio.	
Inmunomoduladores y biológicos.	No inmunosupresores.
- Corticoides	- Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina
- Ciclofosfamida (i.v/oral)	- Antagonistas del receptor de angiotensina
- Micofenolato (mofetilo/sódico)	- Antagonistas de los canales de calcio
- Azatioprina	- Antiagregantes (aspirina, clopidogrel, dipyridamol)
- Metotrexato	- Inhibidores de la bomba de protones
- Inhibidores de la calcineurina (ciclosporina, tacrolimus, everolimus)	- Estatinas
- Antipalúdicos (hidroxicloroquina)	- D- Penicilamina
- Antagonistas del Factor de Necrosis tumoral alfa (infliximab, etanercept, adalimumab)	- Pentoxifilina
- Rituximab	- Antagonistas del receptor de la endotelina
- Inmunoglobulinas.	- Inhibidores de la 5 fosfodiesterasa.
	- Análogos de prostaglandinas.

3.3. Variables de neoplasia.

En este apartado, se caracterizó el tipo de tumor a través del resultado histológico de la biopsia obtenida en cada caso. Además, se identificaron aquellos pacientes en los que hubo más de una neoplasia a lo largo del seguimiento. La existencia de antecedentes de cáncer en familiares de primer grado, la exposición al tabaco (activa o pasada), la posible diseminación del tumor (al diagnóstico o durante la evolución) y su relación cronológica con la ES también fueron consignadas.

Se identificó el tratamiento aplicado a neoplasia identificada (cirugía, radioterapia y/o quimioterapia de forma genérica), así como la evolución de ésta (curación, recidiva, fallecimiento o activa al cierre del estudio).

4. Análisis estadístico.

La descripción de las diferentes variables se ha realizado bajo las siguientes premisas:

- Las variables categóricas se presentan como recuentos y porcentajes.
- Las variables continuas se presentan con media y desviación estándar (DE) si muestran una distribución normal o como mediana y rango intercuartil (RIC) en caso de que no lo hiciesen. Para conocer la distribución de las variables se ha utilizado el test de Kolgomorov-Smirnov, al existir más de 50 valores en la muestra analizada.

La prueba exacta de Fisher o el test de Chi-cuadrado de Pearson (χ^2) se han utilizado, según procediese, en la comparación de frecuencias de variables categóricas, mientras que la prueba paramétrica t de Student para muestras independientes se empleó en el análisis de las variables continuas. De acuerdo a los estándares aceptados en investigación clínica, el nivel de significación estadística quedó establecido en un valor de $p < 0,05$.

Aquellas variables que mostraron diferencias estadísticamente significativas en el análisis univariante fueron introducidas en un modelo de regresión logística, que sirve para modular la probabilidad del resultado de una variable dependiente binaria

(en el presente estudio, la aparición de cáncer) en función de la ocurrencia de las diferentes variables predictoras o independientes introducidas en dicho modelo, cuya construcción respondió a dos estrategias analíticas diferentes: “por inclusión o hacia delante” (del inglés *forward stepwise*) y “por eliminación o hacia atrás” (*backward stepwise*). Con la primera se comienza por la variable con mayor coeficiente de correlación simple. Se calcula la F parcial para la inclusión de todas las demás, se elige la mayor de ellas y se contrasta con el nivel de significación elegido. Si dicho nivel es menor que el valor crítico, se para el proceso y se elige el modelo simple como mejor modelo, y si es mayor o igual que dicho valor crítico, esa variable se incluye en el modelo y se vuelve a calcular la F parcial para la inclusión de cada una de todas las restantes, repitiendo el proceso hasta que no se pueda incluir ninguna más. Por el contrario, en la estrategia *backward* se ajusta el modelo máximo y se calcula la F parcial para cada variable como si fuera la última, se elige la menor de ellas y se contrasta con el nivel de significación elegido. Si es mayor o igual que el valor considerado crítico, se asume este modelo como resultado del análisis y si es menor se elimina esa variable, volviéndose a reproducir el análisis hasta que no se pueda eliminar ninguna variable. Aquellas variables en las se observó significación estadística tras la aplicación de ambas estrategias de modelización se consideraron independientes y, en consecuencia, con comportamiento predictor sobre la variable dependiente.

Solución al fenómeno de separación de datos: regresión de Firth. Si una variable se viera afectada por el fenómeno de separación de datos, caracterizado por la ausencia del comportamiento binario que inicialmente se esperaba de ella (por

ejemplo, mostrando todos los casos solamente uno de los dos posibles valores), se contempla la aplicación del método de regresión de Firth, orientado al análisis de eventos infrecuentes y/o en los que se detecta este fenómeno, puesto que la realización de una regresión logística binaria no es posible en esta situación. La regresión de Firth explica cómo se modifica la variable dependiente en caso de ocurrir la independiente, presentando los resultados en forma de coeficientes y aplicando una penalización matemática que impide que ninguno de ellos crezca ilimitadamente.⁴⁹³

En la descripción del riesgo, se ha utilizado la razón de ventajas u *odds ratio* (OR) junto a su intervalo de confianza (IC) al 95% de cada una de las variables analizadas.

El tratamiento estadístico de los datos se realizó con la aplicación SPSS 23.0 para Windows

5. Aspectos ético-legales.

Debido a que la cohorte de pacientes del Hospital Vall d'Hebron forma parte del RESCLE, el diseño del estudio y subsiguiente recogida de datos fue sometida a la valoración del Comité Ético y de Investigación Clínica (CEIC) de dicho centro hospitalario, que aprobó el protocolo del estudio, con la obligación de recoger consentimiento informado desde el año 2011.

Se ha preservado el anonimato y la confidencialidad de los pacientes en el tratamiento estadístico de los datos, de acuerdo con lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999 de 13 de diciembre de Protección de Datos de Carácter Personal.

RESULTADOS

I. Análisis descriptivo de la cohorte de pacientes con esclerodermia

1. Características clínico-epidemiológicas (Tabla RES-1).

Entre los años 1980 y 2014, se siguió a un total de 432 pacientes con diagnóstico establecido de esclerodermia en la Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas del Servicio de Medicina Interna del Hospital Vall d'Hebron. El tiempo medio de seguimiento desde el diagnóstico de esclerodermia hasta el fin del estudio fue de $12,2 \pm 8,6$ años ($20,2 \pm 13,4$ años desde el primer síntoma atribuible a la enfermedad). Trescientos ochenta y tres pacientes (88,7%) eran mujeres y 49, hombres (11,3%) La edad media al diagnóstico de esclerodermia fue de $51,1 \pm 15,5$ años. El tiempo medio que separó el primer síntoma y el diagnóstico de ES fue de $7,7 \pm 10,2$ años. Por subgrupos cutáneos, 275 pacientes cumplían criterios de esclerodermia cutánea limitada (ESl: 63,7%), 92 lo hacían para esclerodermia cutánea difusa (ESd: 21,3%) y 65 se ajustaban a la forma *sine scleroderma* (ESss, 15%).

La incidencia de las principales afecciones en la cohorte así como su distribución en función del subtipo cutáneo se recoge en la Tabla **RES-1**. Tras el dominio cutáneo-vascular (en el que estaba incluido el fenómeno de Raynaud), las afecciones respiratoria y digestiva fueron las más prevalentes..

Ciento veintiocho pacientes (29,6%) habían fallecido en el momento del cierre del periodo de seguimiento. El tiempo medio entre el inicio de la enfermedad y el fallecimiento fue de $19,0 \pm 13,2$ años, mientras que el tiempo entre la fecha de diagnóstico de ES y el momento de la muerte fue de $10,1 \pm 8,1$ años. Respecto a las causas de fallecimiento directamente atribuibles a la esclerodermia, la combinación de hipertensión pulmonar (medida por ecocardiografía y/o cateterismo) y enfermedad pulmonar intersticial ocupa el primer lugar, siendo responsable del 46,9 % de todos los

fallecimientos registrados (HP 29,7%; EPI 17,2%). Se atribuyó un 10,2% de las muertes a la crisis renal esclerodérmica (CRE) y un 9,4% a la insuficiencia cardiaca. Dentro de las causas de muerte no directamente relacionadas con la ES, la neoplasia supuso el 15,6% de fallecimientos, por delante de la infección (3,9%).

Respecto a la distribución por subgrupo cutáneo de las diferentes afecciones agrupadas, en general todas ellas fueron más frecuentes en la forma cutánea difusa de la enfermedad, a excepción de la afección digestiva, más frecuente en los pacientes *sine scleroderma*. Específicamente, la presencia de úlceras, calcinosis, EPI, miopatía, afección intestinal, compromiso pericárdico y crisis renal destacaron por su frecuencia en la forma difusa, mientras que las telangiectasias, la hipertensión pulmonar y la alteración de la conducción cardiaca fueron más prevalentes en la forma limitada. El compromiso esofágico, gástrico y hepático, así como el síndrome seco se destacaron como más frecuentes en el subgrupo *sine scleroderma*.

El subgrupo cutáneo difuso presentó un mayor porcentaje de mortalidad (40,2%, vs. 29,6% de ESI y 16,9% del ESs; $p=0,015$) y una edad de muerte significativamente más precoz ($60,1 \pm 12,8$ años; $p<0,01$) que las otras formas de enfermedad, que tuvieron un comportamiento similar respecto a esta variable (ESI: $70,5 \pm 11,3$ años; ESs: $70,5 \pm 12,9$ años)

Tabla RES-1. Incidencia de las diferentes afecciones en pacientes con esclerodermia y distribución según subgrupo cutáneo (porcentajes respecto del total de pacientes de cada grupo). En negrita, porcentaje mayor.

	N=432 (%)	ESl =275 (%)	ESd =92 (%)	ESss =65 (%)
Sexo (Mujeres, %)	383 (88,7)	245 (89,1)	78 (84,8)	60 (92,3)
Edad media primer síntoma ES (años)	43,0 ± 16,0	44,4 ± 16,1	40,4 ± 14,8	41,2 ± 17
> 65 años al diagnóstico ES (años)	88 (20,4)	69 (25,1)	6 (6,5)	13 (20)
Muerte	128 (29,6)	80 (29,1)	37 (40,2)	11 (16,9)
Edad media muerte	67,5 ± 12,7	70,5 ± 11,3	60,1 ± 12,8	70,5 ± 12,9
Cutáneo-vascular				
• Fenómeno de Raynaud	424 (98,1)	270 (98,2)	89 (96,7)	65 (100)
• Úlceras	218 (50,5)	135 (49,1)	71 (77,2)	12 (18,5)
• Telangiectasias	320 (74,1)	214 (77,8)	66 (71,7)	40 (61,5)
• Calcinosis	100 (23,1)	71 (25,8)	26 (28,3)	3 (4,6)
Osteomuscular	314 (72,7)	197 (71,6)	82 (89,1)	35 (53,8)
• Artralgias	261 (60,4)	164 (59,6)	65 (70,7)	32 (49,2)
• Artritis	86 (19,9)	51 (18,5)	29 (31,5)	6 (9,2)
• Osteolisis	38 (8,8)	22 (8)	16 (17,4)	0 (0)
• Miopatía	22 (5,1)	10 (3,6)	8 (8,7)	4 (6,2)
• Roces	16 (3,7)	1 (0,4)	15 (16,3)	0 (0)
• Contracturas	13 (3,0)	3 (1,1)	10 (10,9)	0 (0)
Digestivo	368 (85,2)	230 (83,6)	79 (85,9)	59 (90,8)
Afección Esofágica	340 (78,7)	213 (77,5)	72 (78,3)	55 (84,6)
• Esofagitis	65 (15)	39 (14,2)	14 (15,2)	12 (18,5)
• Esófago de Barrett	11 (2,5)	5 (1,8)	3 (3,3)	3 (4,6)
Afección gástrica	74 (17,1)	48 (17,5)	14 (15,2)	12 (18,5)
Afección intestinal	67 (15,5)	34 (12,4)	27 (29,3)	6 (9,2)
Afección hepática	38 (8,8)	29 (10,5)	1 (1,1)	8 (12,3)
Colangitis biliar primaria	9 (2,1)	4 (1,5)	1 (1,1)	4 (6,2)
Compromiso renal	37 (8,6)	20 (7,3)	15 (16,3)	2 (3,1)
• Insuficiencia renal	30 (6,9)	17 (6,2)	11 (12)	2 (3,1)
• Crisis renal esclerodérmica	17 (3,9)	4 (1,5)	12 (13)	1 (1,5)
• Proteinuria > 500 mg/24h	7 (1,6)	2 (0,7)	5 (5,4)	0 (0)
Compromiso respiratorio	371 (85,9)	234 (85,1)	82 (89,1)	55 (84,6)
• DLCO < 80%	282 (65,3)	181 (65,8)	67 (72,8)	34 (52,3)
• EPI	189 (43,8)	113 (41,1)	60 (65,2)	6 (9,2)
• Alteración de pequeña vía	174 (40,3)	106 (38,5)	34 (37)	34 (52,3)
• Bronquiectasias	159 (36,8)	103 (37,5)	37 (40,2)	19 (29,2)
• Hipertensión pulmonar	105 (24,3)	69 (25,1)	21 (22,8)	15 (23,1)
• EPOC	13 (3)	8 (2,9)	3 (3,3)	2 (3,1)
Compromiso cardíaco	166 (38,4)	112 (40,7)	39 (42,4)	15 (23,1)
• Alteraciones de la conducción	115 (26,6)	81 (29,5)	24 (26,1)	10 (15,4)
• Afección pericárdica	56 (13)	34 (12,4)	19 (20,7)	3 (4,6)
• Miocard. esclerodérmica	1 (0,2)	0 (0)	1 (1,1)	0 (0)
Otros				
• Síndrome seco	192 (44,4)	129 (46,9)	32 (34,8)	31 (47,7)
• HTA	161 (37,2)	115 (41,8)	28 (30,4)	18 (27,7)
• Tabaco	77 (17,8)	42 (15,3)	19 (20,7)	16 (24,6)

ESl: esclerodermia cutánea limitada; ESd; esclerodermia cutánea difusa; ESss: Esclerodermia sine esclerodermia. DLCO < 80%: difusión de monóxido de carbono menor del 80% del valor teórico, EPI: enfermedad pulmonar intersticial; HTA: hipertensión arterial

2. Serología

El perfil serológico de la cohorte, expresado como porcentaje en relación al total de determinaciones realizada para cada anticuerpo, se expone en la **tabla RES-2**.

Si bien anti-centrómero (ACA) y anti-topoisomerasa I (ATA) se han determinado en más del 90% de los pacientes de la cohorte, hay otros anticuerpos cuya determinación es inferior al 50% de los sujetos, como es el caso de anti-RNA pol-III, anti Th/To, anti-U3RNP (fibrilarina) o anti-NOR90. Los anticuerpos anti-PM/Scl se obtuvieron en aproximadamente dos tercios de los enfermos.

La positividad de anticuerpos anti-nucleares (ANA) fue prácticamente universal. El patrón de inmunofluorescencia más frecuente fue el moteado, seguido del centromérico. Respecto al total de determinaciones realizadas, anti-centrómero constituyó la especificidad antigénica más prevalente, seguida de anti-topoisomerasa I. Por su parte, anti-RNA pol III y anti-PM/Scl fueron positivos en menos del 15% de los pacientes.

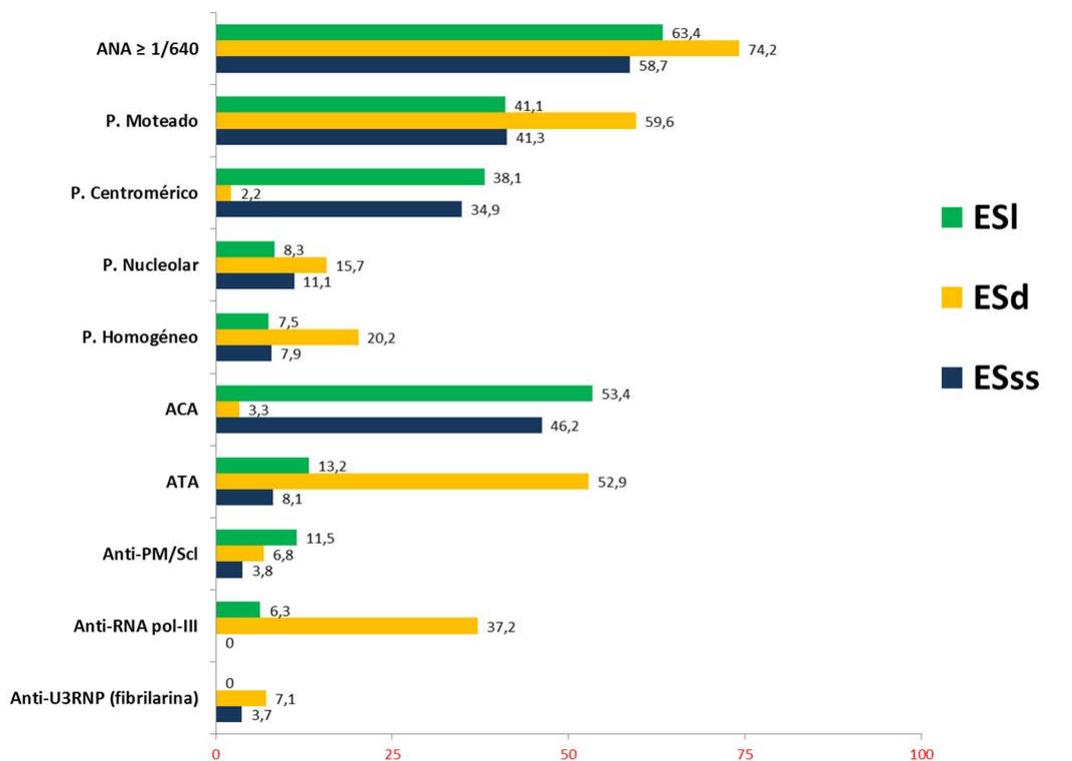
Respecto a otros anticuerpos que pueden detectarse con mayor probabilidad en otras enfermedades autoinmunes, la detección de anti-Sm en la serie fue anecdótica, no así la de factor reumatoide, presente en aproximadamente un tercio de los pacientes, y anti-Ro, que se describió en el 11,9%. Anti- β 2GPI fue el más frecuente de los anticuerpos anti-fosfolípido detectados. Por último, las prevalencias de los anticuerpos anti-citoplasma de neutrófilos (ANCA), los anti-célula parietal y los anticuerpos anti-mitocondriales fueron menores del 10%.

Tabla RES-2. Perfil serológico de los pacientes con esclerodermia de la cohorte. Se muestran los porcentajes respecto al total de determinaciones realizadas.

	N total válido	Positivos (% válidos)
Anticuerpos anti-nucleares	431	417 (96,8)
• Título \geq 1/640	417	271 (62,7)
Inmunofluorescencia: patrón		
• Moteado		188 (45,1)
• Centromérico		125 (30)
• Nucleolar	417	43 (10,3)
• Homogéneo		43 (10,3)
• Otros/Mixtos		18 (4,3)
Anti-centrómero	423	176 (41,6)
Anti-topoisomerasa I (Scl70)	407	85 (20,9)
Anti-RNP	396	9 (2,3)
Anti-Ro	404	48 (11,9)
Anti-La	399	7 (1,8)
Anti-Sm	399	3 (0,8)
Anti-PM/Scl	276	25 (9,1)
Anti-Ku	247	4 (1,6)
Anti-RNA pol-III	167	22 (13,2)
Anti-Jo1	264	1 (0,4)
Anti-Th/To	160	1 (0,6)
Anti-U3RNP (fibrilarina)	160	4 (2,5)
Anti-PDGFR	160	0 (0)
Anti-Nor90	160	0 (0)
Anti-citoplasma neutrófilos (ANCA)	208	9 (4,3)
Anticélulas parietales	427	26 (6,1)
Factor reumatoide	313	98 (31,3)
Anti-péptido cícl. citrulinado	183	8 (4,4)
Anti-mitocondriales.	427	29 (6,8)
Anti-cardiolipina	245	12 (4,9)
Anticoagulante lúpico	213	9 (4,2)
Anti-b2GPI	202	13 (6,4)

Respecto a la distribución de los anticuerpos en función de subgrupo cutáneo (**figura RES-1**), la esclerodermia cutánea limitada fue la forma más asociada al patrón centromérico en la inmunofluorescencia, mientras que el patrón moteado fue el más habitual de la forma difusa, que además destacó por una mayor proporción de pacientes en los que se detectó un título de anti-nucleares igual o superior a 1/640. Anti-centrómero y anti-PM/Scl fueron los más prevalentes en los pacientes con ESi, mientras que anti-topoisomerasa I y anti-RNA pol III lo fueron en la forma difusa de la enfermedad. Este último anticuerpo no se describió en enfermos con ESss. Por su parte, anti-fibrilarina no se describió en pacientes con ESi.

Figura RES-1. Principales anticuerpos relacionados con la esclerodermia en función del subgrupo cutáneo (porcentajes respecto al total de determinaciones realizadas para cada subconjunto).



ESi=esclerodermia cutánea limitada; ESd; esclerodermia cutánea difusa; ESss: Esclerodermia sine scleroderma. ACA: anti-centrómero; ATA: anti-topoisomerasa I

3. Capilaroscopia: patrones de Maricq.

En lo referente a la capilaroscopia, en la **tabla RES-3** se resume la distribución de los patrones activo y lento de Maricq, que pudieron establecerse en el 86,3% de los pacientes. También se muestra su presentación en función del subgrupo cutáneo. El patrón lento fue mayoritario en las tres formas de enfermedad, destacando su presencia en los pertenecientes al subgrupo de ES cutánea limitada. Por su parte el patrón activo fue más prevalente en la forma difusa, siendo su presencia marginal en el grupo de pacientes con ES *sine scleroderma*.

4. Exposición radiológica acumulada.

También la **tabla RES-3** incluye el promedio de radiación acumulada atribuible a procedimientos radiológicos con fines diagnósticos, expresado en miliSievert (mSv). La media para toda la cohorte se sitúa en $22,9 \pm 25,7$ mSv, siendo la ESd el subgrupo con mayor dosis de radiación y la *sine scleroderma* el subgrupo menos radiado.

Tabla RES-3. Patrones de capilaroscopia en la cohorte de pacientes con esclerodermia. Se muestra resultado global y para cada uno de los subtipos cutáneos.

	Total válido (%)	ESI N=242 (%)	ESd N=71 (%)	ESss N=60 (%)
Capilaroscopia. N=373				
Patrón Lento	265 (71)	187 (77,3)	39 (54,9)	39 (65)
Patrón Activo	57 (15,3)	28 (11,6)	27 (38)	2 (3,3)
Exposición radiológica (mSv). N=432				
Media acumulada mSv	$22,9 \pm 25,7$	$21,3 \pm 25,7$	$31,9 \pm 35,1$	$16,9 \pm 18,3$

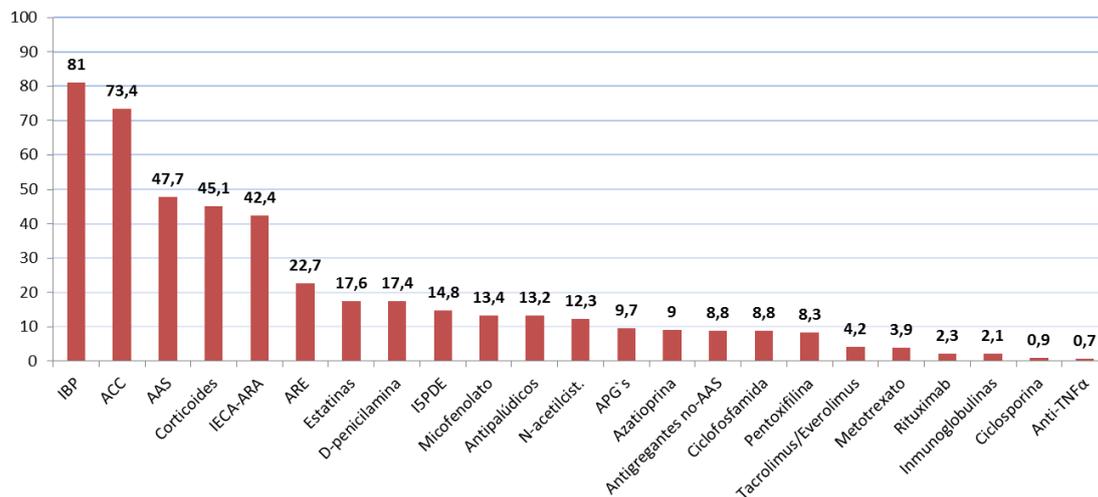
ESI=esclerodermia cutánea limitada; ESd; esclerodermia cutánea difusa; ESss: Esclerodermia sine scleroderma; mSv: miliSievert

5. Tratamientos prescritos en los pacientes con esclerodermia.

El consumo acumulado de fármacos en la cohorte ordenado de forma decreciente se refleja en **figura RES-2**.

Los fármacos más prescritos fueron los inhibidores de la bomba de protones y los antagonistas de canales de calcio. Les siguen, aunque con una presencia inferior al 50% de los pacientes, el ácido acetil-salicílico, los corticoides y la combinación IECA-ARA. El inmunosupresor más prescrito fue micofenolato. Azatioprina y ciclofosfamida se administraron en menos del 10% de los enfermos. El uso de biológicos fue mucho menos frecuente: entre ellos, rituximab fue el fármaco más administrado. Por su parte, la prescripción de estatinas, la D-penicilamina, la N-acetilcisteína y pentoxifilina fue realizada en menos del 20% de los enfermos de la cohorte.

Figura RES-2. Porcentaje acumulado de la administración de fármacos en pacientes con esclerodermia.



IBP: inhibidores de la bomba de protones; ACC: antagonistas de los canales de calcio; AAS: ácido-acetil salicílico; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; ARA: antagonistas del receptor de angiotensina; ARE: antagonistas de receptores de endotelina; ISPDE: inhibidores de la 5-fosfodiesterasa; APG's: análogos de las prostaglandinas; TNFα: factor de necrosis tumoral alfa

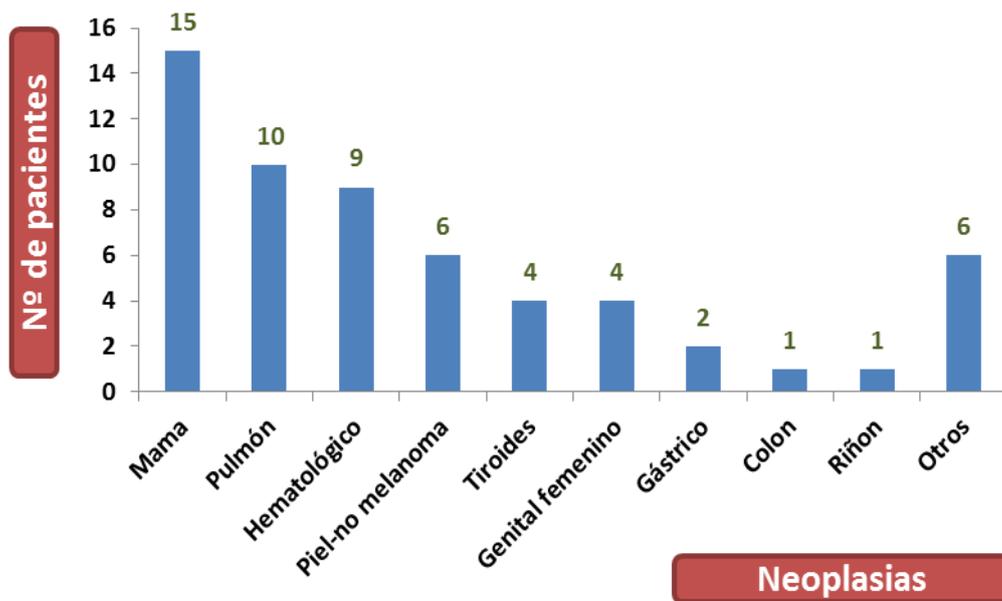
RESULTADOS

II. Estudio descriptivo de las neoplasias identificadas

1. Distribución y frecuencia

Se identificaron 53 pacientes (12,3%) en la cohorte con esclerodermia que desarrollaron 58 tumores, cuya distribución por orden de frecuencia se muestra en la figura RES-3. La categoría de cáncer genital femenino agrupa tres casos con neoplasia endometrial y un caso con cáncer de ovario. Dentro de la categoría “Otros” se encuentran 3 casos de carcinoma metastático de origen primario desconocido, un melanoma, un feocromocitoma y un schwannoma.

Figura RES-3. Distribución y frecuencia de los tumores detectados en pacientes con esclerodermia del Hospital Vall d’Hebron.



Se encontró más de un tumor en 4 pacientes: un caso presentó cáncer de tiroides y feocromocitoma en el contexto de un síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo MEN-IIa o *síndrome de Sipple*. Otro caso desarrolló una neoplasia hematológica y un carcinoma endometrial. Finalmente, dos pacientes presentaron más

de un tumor cutáneo no-melanoma (2 y 3 tumores). Doce pacientes (22,6%) tenían familiares de primer grado afectados por cáncer.

2. Anatomía patológica.

Dentro del subgrupo de cáncer de mama, el carcinoma ductal infiltrante fue el más habitualmente observado (10 casos, uno de ellos asociado además a enfermedad de Paget cutánea). Hubo un caso de carcinoma lobulillar. En el resto (4 pacientes) no se pudieron obtener datos histológicos sobre el tipo de tumor.

En el subgrupo de cáncer de pulmón, hubo tres casos con adenocarcinoma (uno de ellos pertenecía a la variante anteriormente denominada como *bronquioloalveolar*), 2 casos de carcinoma de células grandes, 2 pacientes con carcinoma escamoso, un paciente con tumor neuroendocrino de células grandes y dos pacientes en los que no se pudieron recuperar datos más precisos sobre la histología del tumor.

Las nueve hemopatías malignas se distribuyeron de la siguiente forma: 1 caso con síndrome mielodisplásico tipo citopenia refractaria con displasia multilínea, 5 casos de linfoma (un caso fue de linfocitos pequeños/leucemia linfática crónica, otro tuvo localización cutánea y otro caso fue un linfoma primario cerebral; no hubo pacientes con enfermedad de Hodgkin) y tres leucemias mieloides agudas (una de ellas mieloblástica M1-FAB, otra mielomonocítica M4-FAB; de la tercera no hay datos sobre el subtipo).

En los casos de cáncer de tiroides (4) se distinguieron 2 histologías compatibles con carcinoma papilar, un caso con histología mixta (folicular-papilar) y

una paciente con carcinoma medular. Este último caso desarrolló también el único feocromocitoma de la serie, por lo que se ajusta al patrón de presentación de neoplasia endocrina múltiple tipo MEN-IIa (se detectaron además familiares de primer grado afectados por cáncer).

En los tres pacientes que presentaron tumores digestivos, la neoplasia de colon fue compatible con adenocarcinoma, como también uno de los casos de neoplasia gástrica (adenocarcinoma pobremente diferenciado). El tercer paciente presentó un pólipo adenomatoso túbulo-velloso de localización gástrica antral con displasia de alto grado. Por otra parte, hubo tres casos de adenocarcinoma de endometrio (una de las pacientes paciente presentó también el linfoma de linfocitos pequeños/LLC) y un caso con carcinoma endometriode de ovario.

De los seis tumores cutáneos no-melanoma, el tipo más frecuentemente encontrado fue el basocelular (3 tumores) seguido del epidermoide (2 tumores). Se describió un carcinoma sarcomatoide cutáneo (carcinosarcoma) en un paciente que se había sometido a trasplante pulmonar.

Por último, el carcinoma renal fue de tipo células claras.

3. Evolución. Tratamiento. Mortalidad.

En 22 de los 53 pacientes (43,1%) se detectó enfermedad metastásica, bien en el momento del diagnóstico o bien durante el seguimiento. Se intervino quirúrgicamente el 68,8% de los casos, recibió quimioterapia un 40,4% y radioterapia un 34%.

Veintiséis pacientes con cáncer (49,1%) habían fallecido al finalizar el seguimiento, de los cuales 14 casos (26,4%) murieron en menos de un año tras el diagnóstico del tumor.

Por tipo de cáncer, había fallecido la totalidad de los pacientes con carcinoma de primario desconocido y neoplasia digestiva, el 70% con tumores pulmonares, el 66,7% con hemopatía maligna, el 40% de pacientes con cáncer de mama y el 20% de los pacientes con neoplasia endocrina. No hubo muertes en el grupo de pacientes con cáncer de piel (incluido el caso diagnosticado de melanoma). Los pacientes afectados por carcinoma renal y por schwannoma también estaban vivos en la fecha de fin de seguimiento del estudio.

RESULTADOS

III. Riesgo global de cáncer y esclerodermia

1. Características clínico-epidemiológicas (tabla RES-4.)

Se identificaron 53 pacientes con neoplasia dentro de la cohorte, con una ratio mujer:hombre de 12:1. Cuatro casos (7,5%, 3 mujeres, 1 hombre) desarrollaron más de una neoplasia a lo largo de su evolución.

Los pacientes con cáncer tuvieron una edad media al diagnóstico de esclerodermia de $54,5 \pm 14,9$ años. Veintiséis pacientes habían fallecido, con una edad media en el momento de la muerte de $67,2 \pm 11,8$ años.

Por subtipos cutáneos, la mayoría de enfermos (aproximadamente dos tercios) pertenecía a la forma limitada. Dos pacientes no presentaban fenómeno de Raynaud.

Tras la cutáneo-vascular, la respiratoria fue la afección más frecuente, seguida de la osteomuscular, la digestiva, la cardiaca y el compromiso renal. Específicamente, la afección esofágica alcanzó una prevalencia del 84,4% en los pacientes con cáncer. Si bien en 11 pacientes con neoplasia se describió esofagitis en la fibrogastroscopia, no se observó esófago de Barret en ninguno de ellos. Artralgias y telangiectasias tuvieron una prevalencia mayor del 60%. La EPI y la hipertensión pulmonar estuvieron presentes en la mitad y en un tercio de los enfermos con cáncer, respectivamente.

Con una frecuencia de presentación inferior al 10% se observaron la afección pericárdica, la afección hepática, la miopatía y la crisis renal. En ningún paciente con cáncer se identificó miocardiopatía esclerodérmica.

2. Serología, capilaroscopia y exposición radiológica.

El perfil serológico y el patrón capilaroscópico de los pacientes se ha resumido en las tablas **RES-5** y **RES-6**, respectivamente.

Treinta y uno de los 53 pacientes presentaba un título de ANA igual o superior a 1/640. El patrón moteado destacó como el más frecuente en inmunofluorescencia, seguido del centromérico, nucleolar y homogéneo.

El anticuerpo más frecuentemente encontrado en pacientes con neoplasia fue anti-centrómero. Le siguieron en frecuencia anti-RNA pol III y anti-PM/Scl (presentes en más del 20% de los enfermos), y ATA. La frecuencia de anti-RNP fue inferior al 5%.

No se detectó positividad de anti-Ku, anti-U3RNP (fibrilarina) ni anti-Th-To, si bien la tasa de realización de estos anticuerpos en los pacientes con cáncer (como también ocurrió con anti-RNA pol III) fue inferior al 50%.

Se validaron 373 capilaroscopias en el estudio, 45 de ellas en pacientes con cáncer. En el 84,4% de los pacientes con neoplasia se identificó el patrón lento de Maricq, frente al 8,9% de los pacientes cuyo patrón capilaroscópico fue clasificado como activo.

Por último, la tabla **RES-6** también recoge la media de exposición radiológica secundaria a procedimientos diagnósticos, que fue de $14,3 \pm 24,1$ mSv en pacientes con cáncer.

3. Tratamientos previos a la aparición del cáncer (tabla RES-7)

A fin de preservar la plausibilidad biológica y la correcta secuencia de la asociación, la descripción de este apartado hace referencia exclusivamente a aquellos tratamientos administrados con anterioridad a la aparición de la neoplasia.

Los cinco fármacos más prescritos en los pacientes que posteriormente desarrollaron cáncer fueron, en orden de frecuencia decreciente: inhibidores de la bomba de protones, antagonistas de los canales de calcio, IECA/ARA (variable combinada), corticoides y ácido acetil-salicílico.

Los antagonistas del receptor de la endotelina se habían prescrito en aproximadamente un 15% de los pacientes antes del debut de la neoplasia, mientras que los inhibidores de la 5-fosfodiesterasa se administraron en el 10% de los pacientes y los análogos de prostaglandinas en el 2%.

El inmunosupresor más prescrito fue la ciclofosfamida, seguido de micofenolato y azatioprina. Dos pacientes de los 53 pacientes habían recibido rituximab. Ningún caso recibió anti-TNF ni inmunoglobulinas con anterioridad a la aparición del tumor.

4. Análisis univariante: factores de riesgo global de cáncer.

4.1. Variables clínico-epidemiológicas

Como se puede apreciar en la tabla **RES-4**, la comparación de los pacientes con y sin cáncer ofrece diferencias significativas en las siguientes variables:

- Existe una mayor proporción de fallecimientos en pacientes con cáncer que en aquellos sin tumor. De hecho, la aparición de cáncer implica una mayor probabilidad de muerte en esta cohorte de pacientes con esclerodermia (OR=2,615; IC95% 1,458-4,691).
- El porcentaje de pacientes hipertensos en el grupo de cáncer fue significativamente más elevado que en los controles sin cáncer. El cálculo del riesgo mostró una OR=2,953; IC95% 1,637-5,327 para esta variable.
- La presencia de telangiectasias fue menor en pacientes con neoplasia que en los que no desarrollaron tumor. En el análisis de riesgo se encontró una asociación inversa entre telangiectasias y cáncer (OR=0,529; IC95% 0,289-0,967).
- El resto de factores analizados, no ofreció diferencias significativas, aunque se mostró tendencia a una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,10$) en la frecuencia de esofagitis, más habitual en pacientes con cáncer y en la exposición al tabaco, que sin embargo fue mayor en los pacientes sin neoplasia.

Tabla RES-4. Variables epidemiológicas y principales afecciones clínicas en pacientes con esclerodermia, distribuidos por la presencia o no de cáncer.

	Cáncer N=53 (%)	Sin cáncer N=379 (%)	p
Sexo (Mujeres)	49 (92,5)	334 (88,1)	0,352
Edad media primer síntoma ES (años)	45,2 ± 16,2	42,7 ± 15,9	0,293
> 65 años al diagnóstico ES	12 (22,6)	76 (20,2)	0,675
Muerte	26 (49,1)	102 (26,9)	0,001
Edad media muerte (años)	67,2 ± 11,8	67,5 ± 12,9	0,896
Subtipo cutáneo			
• ES limitada	34 (64,2)	241 (63,6)	0,936
• ES difusa	13 (24,5)	79 (20,8)	0,539
• ES sine scleroderma	6 (11,3)	59 (15,6)	0,418
Cutáneo-vascular			
• Fenómeno de Raynaud	51 (96,2)	373 (98,4)	0,268
• Úlceras	27 (50,9)	191 (50,4)	0,940
• Telangiectasias	33 (62,3)	287 (75,7)	0,036
• Calcinosis	11 (20,8)	89 (23,5)	0,659
Osteomuscular (N=348)	34/39 (87,2)	280/309 (90,6)	0,496
• Artralgias (N=346)	27/39 (69,2)	234/307 (76,2)	0,339
• Artritis (N=346)	10/39 (25,6)	76/307 (24,8)	0,904
• Osteolisis (N=346)	5/39 (12,5)	33/307 (10,7)	0,697
• Miopatía (N=346)	3/39 (7,7)	19/307 (6,2)	0,717
• Roces (N=346)	3/39 (7,7)	13/307 (4,2)	0,333
• Contracturas (N=346)	1/39 (2,6)	12/307 (3,9)	0,677
Digestivo	44 (83)	325 (85,8)	0,597
Afección Esofágica (N=384)	38/45 (84,4)	302/339 (89,1)	0,358
• Esofagitis (N=208)	11/23 (47,8)	54/185 (29,2)	0,069
• Esófago de Barrett (N=208)	0/23 (0)	11/185 (5,9)	0,230
Afección gástrica (N=360)	8/43 (18,6)	66/317 (20,8)	0,736
Afección intestinal (N=361)	10/43 (23,3)	57/318 (17,9)	0,399
Afección hepática	4 (7,5)	34 (9)	0,732
Colangitis biliar primaria (CBP) (N=426)	1 (1,9)	8 (2,1)	0,919
Compromiso renal (N=324)	6/36 (16,7)	35/288 (12,2)	0,442
• Insuficiencia renal (N=324)	6/36 (16,7)	28/288 (9,7)	0,200
• Crisis renal esclerodérmica (N=324)	2/36 (5,6)	15/288 (5,2)	0,930
Compromiso respiratorio (N=423)	47/53 (88,7)	324/370 (87,6)	0,818
• DLCO < 80% (N=355)	35/43 (81,4)	247/312 (79,2)	0,735
• EPI (N=417)	28/53 (52,8)	161/364 (44,2)	0,240
• Alteración de pequeña vía (N=420)	18/51 (35,3)	156/369 (42,3)	0,343
• Bronquiectasias (N=339)	23/47 (48,9)	136/292 (46,6)	0,763
• Hipertensión pulmonar (N=409)	16/49 (32,7)	89/360 (24,7)	0,233
• EPOC	2 (3,8)	11 (2,9)	0,728
Compromiso cardíaco (N=423)	23/51 (45,1)	143/372 (38,4)	0,361
• Alteraciones de la conducción (N=273)	18/40 (45)	97/233 (41,6)	0,690
• Afección pericárdica	5 (9,4)	51 (13,5)	0,414
• Miocardiopatía esclerodérmica	0 (0)	1 (0,3)	0,708
Otros:			
• Síndrome seco (N=286)	22/34 (64,7)	170/252 (67,5)	0,748
• HTA	32 (60,4)	129 (34)	<0,001
• Tabaco	5 (9,4)	72 (19)	0,088

DLCO < 80%: difusión de monóxido de carbono menor del 80% del valor teórico, EPI: enfermedad pulmonar intersticial; HTA: hipertensión arterial

4.2. Serología, capilaroscopia y exposición radiológica.

El análisis comparativo de los datos contenidos en las tablas **RES-5** (serología) y **RES-6** (capilaroscopia y radiación) muestra los siguientes resultados:

- Un resultado positivo en el test de anticuerpos anti-PM/Scl es significativamente más frecuente en pacientes con cáncer que en aquellos sin neoplasia. En consecuencia, se observa un mayor riesgo de cáncer en presencia de estos anticuerpos (OR=3,130; IC95% 1,137-8,621).
- No se han observado diferencias estadísticamente significativas en la comparación de patrones de inmunofluorescencia, positividad de anti-centrómero ni presencia de anti-topoisomerasa I.
- Anti-RNA pol III es más frecuente en pacientes con neoplasia pero la diferencia no alcanza significación estadística. Se estima una OR=2,707 (IC95% 0.779-9.408) para esta variable.
- También el patrón capilaroscópico lento está presente en una mayor proporción de pacientes con neoplasia que sin ella, con una diferencia estadísticamente significativa y una estimación de riesgo positiva (OR=2,415; IC95% 1,043-5,592).
- Existió una mayor exposición radiológica acumulada en el grupo sin cáncer que en los pacientes con neoplasia.

Tabla RES-5. Distribución de los principales anticuerpos relacionados con la esclerodermia, distribuidos por la presencia o no de cáncer.

	N válido	Cáncer	Sin cáncer	p
Título ANA de 1/640 o superior	417	31/50 (62)	240/367 (65,4)	0,637
Inmunofluorescencia: patrón				
• Moteado	417	24/50 (48)	164/367 (44,7)	0,659
• Centromérico		13/50 (26)	112/367 (30,5)	0,513
• Nucleolar		7/50 (14)	36/367 (9,8)	0,361
• Homogéneo		3/50 (6)	40/367 (10,9)	0,285
Anti-centrómero	423	21/53 (39,6)	155/370 (41,9)	0,754
Anti-topoisomerasa I (Scl70)	407	9/51 (17,6)	76/356 (21,3)	0,543
Anti-PM/Scl	276	6/29 (20,7)	19/247 (7,7)	0,021
Anti-RNA pol-III	167	4/15 (26,7)	18/152 (11,8)	0,105
Anti-RNP	396	2/50 (4)	7/346 (2)	0,381
Anti-Ku	247	0/24 (0)	4/223 (1,8)	0,508
Anti-U3RNP (fibrilarina)	160	0/14 (0)	4/146 (2,7)	0,531
Anti-Th/To	160	0/14 (0)	1/146 (0,7)	0,756

Se muestran los porcentajes respecto al número de determinaciones realizadas, considerado como N válido

Tabla RES-6. Patrones de capilaroscopia y dosis media acumulada de radiación atribuible a técnicas diagnósticas en pacientes con esclerodermia, distribuidos por la presencia o no de cáncer.

	N válido	Cáncer	Sin cáncer	p
Capilaroscopia				
Patrón Lento	373	38/45 (84,4)	227/328 (69,2)	0,035
Patrón Activo		4/45 (8,9)	53/328 (16,2)	0,204
Exposición radiológica (mSv)				
Media acumulada mSv	432	14,3 ± 23,4	24,1 ± 25,8	0,009

Se muestran los porcentajes respecto al número de determinaciones realizadas, considerado como N válido
mSv: milisievert

4.3. Factores relacionados con el tratamiento (tabla RES-7).

Excluyendo aquellos fármacos cuya administración fue posterior al debut de la neoplasia, los resultados más destacables fueron:

- No hubo diferencias estadísticamente significativas en los fármacos explorados en el estudio, salvo para la administración de ácido acetil-salicílico, que fue mayor en el grupo de pacientes sin neoplasia . Se estima que el uso de aspirina tiene un efecto inversamente relacionado con el desarrollo de cáncer en la cohorte (OR=0,484; IC95% 0,249-0,942).
- Aunque la administración de ciclofosfamida no ofreció diferencias significativas, se investigó la dosis acumulada de este fármaco en pacientes con y sin neoplasia. Se observó que la proporción de enfermos que había recibido más de 20 g de este fármaco era superior en el grupo de pacientes con cáncer, aunque la diferencia no alcanzó por poco el umbral de significación estadística (42,9% vs. 13,3%; p=0,073).
- Se observaron tres grupos de fármacos cuya administración mostró tendencia a la significación estadística, siendo mayor en pacientes sin cáncer. Se trata de los análogos de prostaglandinas, las estatinas y los antipalúdicos.

Tabla RES-7. Uso de fármacos en pacientes con esclerodermia, distribuidos por la presencia o no de cáncer.

	N válido	Cáncer	Sin cáncer	p
IECA-ARA	421	21/42 (50)	151/379 (39,8)	0,204
Antagonistas canales de calcio	421	30/42 (71,4)	275/379 (72,6)	0,847
Ácido-acetil-salicílico	423	14/44 (31,8)	186/379 (49,1)	0,030
Antigregantes no-AAS	423	2/44 (4,5)	32/379 (8,4)	0,368
Estatinas	426	3/47 (6,4)	67/379 (17,7)	0,059
Inhibidores bomba de protones	415	31/36 (86,1)	302/379 (79,7)	0,355
Antagonistas receptor endotelina	427	7/48 (14,6)	86/379 (22,7)	0,200
Inhibidores 5-fosfodiesterasa	429	5/50 (10)	54/379 (14,2)	0,412
Análogos de prostaglandina	430	1/51 (2)	39/379 (10,3)	0,055
Antipalúdicos	431	3/52 (5,8)	53/379 (14)	0,099
Azatioprina	431	4/52 (7,7)	34/379 (9)	0,760
Ciclofosfamida	431	6/52 (11,5)	31/379 (8,2)	0,417
Ciclosporina	429	1/53 (1,9)	0/376 (0)	0,124
Corticoides	421	16/42 (38,1)	168/379 (44,3)	0,440
Metotrexato	432	0/53 (0)	17/379 (4,5)	0,116
Micofenolato	428	4/49 (8,2)	50/379 (13,2)	0,318
Tacrolimus/Everolimus	431	2/52 (3,8)	15/379 (4,0)	0,969
Anti-TNF α	432	0/53 (0)	3/379 (0,8)	0,516
Inmunoglobulinas	432	0/53 (0)	9/379 (2,4)	0,257
Rituximab	432	2/53 (3,8)	8/379 (2,1)	0,451
D-penicilamina	431	11/52 (21,2)	63/379 (16,6)	0,417
N-acetilcisteína	429	4/50 (8)	46/379 (12,1)	0,391
Pentoxifilina	431	4/52 (7,7)	31/379 (8,2)	0,904

IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. ARA: antagonista del receptor de angiotensina II; AAS: ácido acetil-salicílico; TNF α : factor de necrosis tumoral alfa;

5. Análisis multivariante: factores predictores de la aparición de cáncer.

En la tabla RES-8 se muestra el resumen de los factores clínicos, serológicos, capilaroscópicos y relacionados con el tratamiento que mostraron significación estadística en el análisis univariante, así como aquellos que se mantienen como variables independientes para el riesgo de cáncer después de realizar la regresión logística con las estrategias *forward-hacia delante* and *backward-hacia atrás* (se muestran los resultados de la primera de ellas).

Según el modelo de regresión logística, la presencia de anticuerpos anti-PM/Scl se demuestra como una variable predictora asociada a mayor riesgo de cáncer (OR=3,847; IC 95% 1,228-11,773; p=0,018). También tiene ese comportamiento la hipertensión arterial (OR=3,239; IC 95% 1,228-11,773; p=0,018).

Por el contrario, el consumo previo de ácido acetil-salicílico se relaciona inversamente con el riesgo de cáncer (OR=0,329; IC 95% 0,118-0,915; p=0,033)

Tabla RES-8. Riesgo de cáncer (global) y esclerodermia: Variables que demuestran significación estadística en el análisis uni y multivariante

	Uni-variante		Multi-variante	
	OR (IC 95%)	p	OR (IC 95%)	p
Ácido acetil-salicílico	0,484 (0,249-0,942)	0,030	0,329 (0,118-0,915)	0,033
Telangiectasias	0,529 (0,289-0,967)	0,036	-	0,731
Patrón Lento (capilaroscopia)	2,415 (1,043-5,592)	0,035	-	0,057
HTA	2,953 (1,637-5,327)	<0,001	3,239 (1,228-8,543)	0,018
Anti-PM/Scl	3,130 (1,137-8,621)	0,021	3,847 (1,257-11,773)	0,018

RESULTADOS

IV. Cáncer de mama y esclerodermia

1. Características clínico-epidemiológicas (tabla RES-9)

Las 15 mujeres que desarrollaron cáncer de mama tuvieron una edad media al inicio de la enfermedad autoinmune de $44 \pm 16,1$ años, siendo dos de ellas (13,3%) mayores de 65 años al diagnóstico de ES. Seis pacientes habían fallecido al cierre del estudio, con una edad media al momento del fallecimiento de $63,9 \pm 8,5$ años.

Por subgrupos, la esclerodermia limitada fue el más prevalente. Precisamente a este subgrupo pertenecen las dos enfermas que no habían desarrollado fenómeno de Raynaud. Dentro de la afección cutáneo-vascular la frecuencia de telangiectasias y úlceras cutáneas fue superior que la de la calcinosis, aunque la prevalencia de ninguna de estas tres manifestaciones clínicas superó el 50% de las pacientes con ES y cáncer de mama.

La afección osteomuscular estaba presente en la totalidad de las enfermas. Tras ella se situaron los compromisos respiratorio, digestivo, renal y cardiaco. Las artralgias destacaron como síntoma más frecuente en el dominio osteomuscular, seguidas de artritis y, a mayor distancia, de osteolisis y miopatía.

El 84,6% de las pacientes tuvo una DLCO inferior al 80% respecto al valor teórico esperado en las pruebas de función respiratoria. Se identificó enfermedad pulmonar intersticial en 9 pacientes e hipertensión pulmonar (por ecocardiografía y/o cateterismo) en la mitad de los casos. Si bien la afección esofágica estuvo presente en más del 70% de las pacientes, la esofagitis documentada por gastroscopia solo se describió en una paciente y no hubo ningún caso de esófago de Barret. Las

alteraciones de la conducción cardíaca estuvieron presentes en 4 casos. Las afecciones hepática y pericárdica se presentaron en menos de la décima parte de los pacientes .

2. Serología, capilaroscopia y exposición radiológica.

Las tablas **RES-10** y **RES-11** reflejan los datos serológicos, el patrón de capilaroscopia y la radiación acumulada de las pacientes con esclerodermia y cáncer de mama.

El patrón moteado fue el más habitual. Tras él se situaron el centromérico y nucleolar. No se describió patrón homogéneo en este subgrupo de enfermas.

Por frecuencia, la especificidad antigénica más habitual fue anti-centrómero, presente en un tercio de las enfermas. El segundo y tercer lugar lo ocuparon anti-PM/Scl y anti anti-RNA pol III, si bien la tasa de realización de ambos anticuerpos en pacientes con cáncer de mama fue del 46,7% y del 26,7%, respectivamente. Por su parte, anti-topoisomerasa I sólo estuvo presente en 2 de las 15 pacientes.

No hubo reactividad frente a anti-RNP, anti-Ku, anti-U3RNP (fibrilarina) ni anti-Th-To. La tasa de realización de estos anticuerpos en los casos de neoplasia mamaria fue del 93%, 40%, 20% y 20%, respectivamente.

Se consideraron válidas las capilaroscopias de 14 pacientes. Once de ellas se clasificaron como patrón lento, una como patrón activo. En las dos restantes no pudo definirse con claridad el patrón capilaroscópico.

3. Tratamientos previos a la aparición de cáncer de mama (tabla RES-12).

Los fármacos más frecuentemente administrados fueron los inhibidores de la bomba de protones (los había recibido la totalidad de las enfermas) seguidos de los antagonistas de los canales de calcio (dos tercios de los casos). Tanto IECA/ARA, corticoides, D-penicilamina como ácido acetil-salicílico (siguientes en frecuencia de administración) se habían prescrito en menos de la mitad de los pacientes.

Una paciente había recibido ciclofosfamida antes de la aparición del tumor. También el micofenolato se había administrado en un solo caso. No hubo prescripción de azatioprina, metotrexato ni inhibidores de la calcineurina antes del diagnóstico del cáncer de mama.

Tanto los antagonistas del receptor de la endotelina como los inhibidores de la 5-fosfodiesterasa se habían prescrito en una paciente. Por otra parte, ninguna paciente recibió estatinas, pentoxifilina, análogos de las prostaglandinas, rituximab, anti-TNF α ni inmunoglobulinas.

4. Análisis univariante: factores de riesgo de cáncer de mama

4.1. Variables clínico-epidemiológicas (tabla RES-9)

Para realizar este análisis se han excluido los pacientes afectados por cáncer diferente al de mama.

- Tanto el fenómeno de Raynaud como las telangiectasias fueron significativamente menos frecuentes en el grupo de pacientes con cáncer de mama respecto al grupo de pacientes sin cáncer. Cabe recordar que sólo 8 mujeres del total de la cohorte (432) no tenían fR, desarrollando 2 de ellas cáncer de mama. El análisis de riesgo muestra una asociación inversa entre ambas variables y el riesgo de cáncer: fenómeno de Raynaud (OR=0,105; IC95% 0,019-0,568); telangiectasias (OR=0,280; IC95% 0,099-0,795).
- Por el contrario, la HTA, la hipertensión pulmonar, la afección renal y, dentro de ella, la insuficiencia renal fueron más prevalentes en el grupo de cáncer de mama. El cálculo de riesgo muestra una OR=3,876 (IC95% 1,298-11,578) para hipertensión arterial, una OR=2,851 (IC95% 1,006-8,081) para hipertensión pulmonar, una OR=5,613 (IC95% 1,805-17,456) para afección renal y una OR=7,396 (IC95% 2,341-23,366) para insuficiencia renal.

Tabla RES-9. Variables epidemiológicas y principales afecciones clínicas en pacientes con esclerodermia, distribuidos por la presencia o no de cáncer de mama.

	Cáncer de mama N=15 (%)	Sin cáncer N=379 (%)	P
Sexo (Mujeres, %)	15 (100)	334 (88,1)	0,156
Edad media primer síntoma ES (años)	44,0 ± 16,1	42,7 ± 15,9	0,769
> 65 años al diagnóstico ES	2 (13,3)	76 (20,2)	0,522
Muerte	6 (40)	102 (26,9)	0,265
Edad media muerte	63,9 ± 8,5	67,5 ± 12,9	0,503
Subtipo cutáneo			
• ES limitada	9 (60)	241 (63,6)	0,777
• ES difusa	4 (26,7)	79 (20,8)	0,588
• ES <i>sine scleroderma</i>	2 (13,3)	59 (15,6)	0,815
Cutáneo-vascular			
• Fenómeno de Raynaud	13 (86,7)	373 (98,4)	0,002
• Úlceras	7 (46,7)	191 (50,4)	0,777
• Telangiectasias	7 (46,7)	287 (75,7)	0,011
• Calcinosis	4 (26,7)	89 (23,5)	0,776
Osteomuscular (N=322)	13/13 (100)	280/309 (90,6)	0,247
• Artralgias (N=320)	10/13 (76,9)	234/307 (76,2)	0,954
• Artritis (N=320)	6/13 (46,2)	76/307 (24,8)	0,083
• Osteolisis (N=320)	2/13 (15,4)	33/307 (10,7)	0,600
• Miopatía (N=320)	2/13 (15,4)	19/307 (6,2)	0,190
• Roces (N=320)	1/13 (7,7)	13/307 (4,2)	0,550
• Contracturas (N=320)	1/13 (7,7)	12/307 (3,2)	0,499
Digestivo	11 (73,3)	325 (85,8)	0,183
Afección Esofágica (N=350)	8/11 (72,7)	302/339 (89,1)	0,093
• Esofagitis (N=191)	1/6 (16,7)	54/185 (29,2)	0,505
• Esófago de Barrett (N=191)	0/6 (0)	11/185 (5,9)	0,538
Afección gástrica (N=327)	2/10 (20)	66/317 (20,8)	0,950
Afección intestinal (N=328)	1/10 (10)	57/318 (17,9)	0,518
Afección hepática	1 (6,7)	34 (9)	0,758
Colangitis biliar primaria (CBP) (N=389)	0/15 (0)	8/374 (2,1)	0,567
Compromiso renal (N=300)	5/12 (41,7)	35/288 (12,2)	0,003
• Insuficiencia renal (N=300)	5/12 (41,7)	28/288 (9,7)	0,001
• Crisis renal esclerodérmica (N=300)	2/12 (16,7)	15/288 (5,2)	0,093
Compromiso respiratorio (N=385)	13/15 (86,7)	324/370 (87,6)	0,918
• DLCO < 80% (N=325)	11/13 (84,6)	247/312 (79,2)	0,634
• EPI (N=379)	9/15 (60)	161/364 (44,2)	0,229
• Alteración de pequeña vía (N=383)	5/14 (35,7)	156/369 (42,3)	0,625
• Bronquiectasias (N=305)	8/13 (61,5)	136/292 (46,6)	0,290
• Hipertensión pulmonar (N=374)	7/14 (50)	89/360 (24,7)	0,034
• EPOC	1 (6,7)	11 (2,9)	0,405
Compromiso cardíaco (N=386)	4/14 (28,6)	143/372 (28,4)	0,455
• Alt. de la conducción (N=244)	4/11 (36,4)	97/233 (41,6)	0,729
• Afección pericárdica	1 (6,7)	51 (13,5)	0,446
• Miocardiopatía esclerodérmica	0 (0)	1 (0,3)	0,842
Otros			
• Síndrome seco (N=263)	7/11 (63,6)	170/252 (67,5)	0,791
• HTA	10 (66,7)	129 (34)	0,009
• Tabaco	3 (20)	72 (19)	0,923

DLCO < 80%: difusión de monóxido de carbono menor del 80% del valor teórico, EPI: enfermedad pulmonar intersticial; HTA: hipertensión arterial

4.2. Serología, capilaroscopia y exposición radiológica.

La comparación de las variables serológicas así como las referentes a la capilaroscopia y exposición radiológica se muestra en las tablas **RES-10** y **RES-11**, respectivamente. Nuevamente se han excluido del análisis los pacientes afectados de enfermedad tumoral diferente al cáncer de mama.

- No se han observado diferencias estadísticamente significativas en la comparación de porcentajes relativos al título de anticuerpos anti-nucleares ni a los diferentes patrones de inmunofluorescencia.
- Tampoco se han detectado diferencias estadísticamente significativas al comparar los diferentes anticuerpos. Mientras que anti-centrómero y anti-topoisomerasa I fueron más frecuentes en los pacientes sin neoplasia, el porcentaje de anti-PM/Scl y anti-RNA pol-III fue mayor en pacientes con cáncer de mama.
- Tampoco se encontraron diferencias en la distribución de los patrones capilaroscópicos en ambos grupos de estudio.
- El promedio de radiación acumulada fue significativamente mayor en pacientes sin cáncer que en las enfermas con neoplasia de mama.

Tabla RES-10, Distribución de los principales anticuerpos relacionados con la esclerodermia en función de la presencia o no de cáncer de mama.

	N válido	Cáncer de mama	Sin cáncer	p
Título ANA de 1/640 o superior	380	6/13 (46,2)	240/367 (65,4)	0,154
Inmunofluorescencia: patrón				
• Moteado	380	7/13 (53,8)	164/367 (44,7)	0,514
• Centromérico		3/13 (23,1)	112/367 (30,5)	0,566
• Nucleolar		2/13 (15,4)	36/367 (9,8)	0,510
• Homogéneo		0/13 (0)	40/367 (10,9)	0,208
Anti-centrómero	385	5/15 (33,3)	155/370 (41,9)	0,510
Anti-topoisomerasa I (Scl70)	371	2/15 (13,3)	76/356 (21,3)	0,456
Anti-PM/Scl	254	2/7 (28,6)	19/247 (7,7)	0,106
Anti-RNA pol-III	156	1/4 (25)	18/152 (11,8)	0,408
Anti-RNP	360	0/14 (0)	7/346 (2)	0,591
Anti-Ku	229	0/6 (0)	4/223 (1,8)	1,000
Anti-U3RNP (fibrilarina)	149	0/3 (0)	4/146 (2,7)	1,000
Anti-Th/To	149	0/3 (0)	1/146 (0,7)	1,000

Se han excluido los pacientes afectados por cáncer diferente al de mama. Se muestran los porcentajes respecto al número de determinaciones realizadas, considerado como N válido

Tabla RES-11, Patrones de capilaroscopia y dosis media acumulada de radiación atribuible a técnicas diagnósticas en pacientes con esclerodermia, distribuidos por la presencia o no de cáncer de mama.

	Total válido	Cáncer de mama	Sin cáncer	p
Capilaroscopia				
Patrón Lento	342	11/14 (78,6)	227/328 (69,2)	0,456
Patrón Activo		1/14 (7,1)	53/328 (16,2)	0,365
Exposición radiológica (mSv)				
Media acumulada mSv	394	9,3 ± 15,6	24,1 ± 25,8	0,028

Se muestran los porcentajes respecto al número de determinaciones realizadas, considerado como N válido
mSv: milisievert

4.3. Factores relacionados con el tratamiento (tabla RES-12)

Como se ha comentado con anterioridad, la comparación en este apartado se realiza considerando aquellos medicamentos administrados antes de aparecer el cáncer de mama. También se excluyeron los pacientes con enfermedad tumoral distinta de la neoplasia mamaria.

- El uso de corticoides, inmunosupresores y biológicos fue más frecuente en el grupo de pacientes sin cáncer, como también lo fue el de antagonistas de canales del calcio, antagonistas del receptor de endotelina, inhibidores de la 5-fosfodiesterasa, análogos de prostaglandinas y estatinas. Por el contrario, el uso de inhibidores de la bomba de protones y de IECA/ARA fue mayor en el subgrupo de enfermas con cáncer de mama. Sin embargo, no se demostraron diferencias estadísticamente significativas en los porcentajes de administración entre los dos grupos de comparación.
- El porcentaje de pacientes que había recibido más de 20 g de ciclofosfamida fue mayor en el grupo con cáncer de mama, aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa (50% vs. 13,3%; $p=0,292$).
- El ácido acetil-salicílico, cuya administración en los pacientes con cáncer de mama fue menor respecto al porcentaje observado en los pacientes sin cáncer, mostró tendencia a la significación estadística. La estimación del riesgo para esta variable devuelve un intervalo de confianza que, en consecuencia, contiene la unidad ($OR=0,231$; $IC95\% 0,049-1,081$).

Tabla RES-12, Uso de fármacos en pacientes con esclerodermia, distribuidos por la presencia o no de cáncer de mama,

	N válido	Cáncer de mama	Sin cáncer	p
IECA-ARA	389	4/10 (40)	151/379 (39,8)	0,992
Antagonistas canales de calcio	388	6/9 (66,7)	275/379 (72,6)	0,696
Ácido-acetil-salicílico	390	2/11 (18,2)	186/379 (49,1)	0,064
Antigregantes no-AAS	390	1/11 (9,1)	32/379 (8,4)	0,939
Estatinas	392	0/13 (0)	67/379 (17,7)	0,137
Inhibidores bomba de protones	386	7/7 (100)	302/379 (79,7)	0,183
Antagonistas receptor endotelina	391	1/12 (8,3)	86/379 (22,7)	0,239
Inhibidores 5-fosfodiesterasa	391	1/12 (8,3)	54/379 (14,2)	0,562
Análogos de prostaglandina	393	0/14 (0)	39/379 (10,3)	0,206
Antipalúdicos	394	2/15 (13,3)	53/379 (14)	0,943
Azatioprina	394	0/15 (0)	34/379 (9)	0,225
Ciclofosfamida	393	1/14 (7,1)	31/379 (8,2)	0,889
Ciclosporina	391	0/15	0/376	NA
Corticoides	389	3/10 (30)	168/379 (44,3)	0,368
Metotrexato	394	0/15 (0)	17/379 (4,5)	0,402
Micofenolato	392	1/13 (7,7)	50/379 (13,2)	0,562
Tacrolimus/Everolimus	393	0/14	15/379 (4)	0,448
Anti-TNF α	394	0/15 (0)	3/379 (0,8)	0,729
Inmunoglobulinas	394	0/15 (0)	9/379 (2,4)	0,546
Rituximab	394	0/15 (0)	8/379 (2,1)	0,570
D-penicilamina	393	4/14 (28,6)	63/379 (16,6)	0,243
N-acetilcisteína	393	1/14 (7,1)	46/379 (12,1)	0,572
Pentoxifilina	394	0/15 (0)	31/379 (8,2)	0,249

Se han excluidos los pacientes afectados por otros tumores (38) y aquellos casos en los que el fármaco no fue anterior al desarrollo de neoplasia. IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. ARA: antagonista del receptor de angiotensina II; AAS: ácido acetil-salicílico; TNF α : factor de necrosis tumoral alfa; NA: No aplicable.

5. Análisis multivariante: factores predictores de cáncer de mama.

La tabla RES-13 resume los factores con significación estadística en el análisis univariante, con sus *odds ratio* respectivas. También se muestran aquellos que se mantienen como predictores de la aparición de la variable dependiente (en este caso, cáncer de mama) una vez realizada la regresión logística binaria (sólo se muestran resultados para la estrategia analítica multivariante *forward-hacia adelante*).

Como se observa en la tabla, solo la existencia de hipertensión arterial (OR=6,102; IC95% 1,216-30,635) y de insuficiencia renal (OR=4,197; IC95% 1,131-15,570) se asocia independiente y positivamente a la ocurrencia de cáncer de mama en la serie de pacientes con esclerodermia.

Tabla RES-13. Riesgo de cáncer (global) y esclerodermia: Variables que demuestran significación estadística en el análisis uni y multivariante

	Uni-variante		Multi-variante	
	OR (IC 95%)	p	OR (IC 95%)	p
Fenómeno de Raynaud	0,105 0,019-0,568	0,002	-	0,253
Telangiectasias	0,280 (0,099-0,795)	0,011	-	0,054
Hipertensión pulmonar	3,045 (1,040-8,919)	0,034	-	0,580
Hipertensión arterial	3,876 1,298-11,578	0,009	6,102 1,216-30,635	0,028
Afección renal	6,586 (1,898-22,855)	0,001	-	0,617
Insuficiencia renal	8,750 (2,486-30,801)	<0,001	4,197 1,131-15,570	0,032

RESULTADOS

V. Cáncer de pulmón y esclerodermia.

1. Características clínico-epidemiológicas (tabla RES-14.)

De los 10 pacientes con neoplasia pulmonar, 8 eran mujeres y sólo 1 caso tenía más de 65 años de edad al diagnóstico de ES. La edad media al inicio de la esclerodermia fue de $41 \pm 19,5$ años. Siete pacientes habían fallecido. La edad media en el momento del fallecimiento fue $61,2 \pm 15$ años. Cinco pacientes se clasificaron como ES limitada, 4 como ES difusa y uno como ES *sine scleroderma*. El fR se presentó en todos los pacientes, mientras que telangiectasias y úlceras lo hicieron en más del 60%.

Todos los pacientes tuvieron afección respiratoria. Y en todos se estableció el diagnóstico de enfermedad pulmonar intersticial. Las bronquiectasias afectaron a la mitad de los casos y la hipertensión pulmonar se observó en la cuarta parte de los enfermos. Tras la respiratoria, la siguiente afección en frecuencia fue la osteomuscular, destacando en ella las artralgias, que se distanciaron ampliamente de otras manifestaciones como artritis y roces. No hubo casos de osteolisis, miopatía ni contracturas.

La afección digestiva estaba presente en más de dos tercios de los pacientes. El compromiso esofágico estuvo presente en todos los enfermos que se consideraron válidos para el análisis. La prevalencia de afección intestinal no llegó al 30%. No se describió compromiso gástrico y el hepático fue de baja prevalencia. Por su parte, la afección cardíaca comprometió a más de la mitad de los casos, destacando dentro de ella las alteraciones de la conducción cardíaca. No se detectó ningún paciente con cáncer de pulmón que asociara compromiso renal.

2. Serología, capilaroscopia y exposición radiológica.

La tabla **RES-15** muestra la distribución de los principales anticuerpos en pacientes con cáncer de pulmón y esclerodermia (se reflejan los porcentajes respecto al número de determinaciones realizadas, considerado como N válida).

Nueve de los 10 pacientes presentaba anticuerpos anti-nucleares a un título igual o superior a 1/640. Como ocurrió en cáncer global y en cáncer de mama, el patrón moteado fue el más frecuentemente encontrado también en cáncer de pulmón. Sin embargo, no se encontró patrón centromérico en pacientes con neoplasia pulmonar, ocupando el patrón homogéneo el segundo puesto en frecuencia de presentación.

Tampoco ningún paciente fue positivo para anti-centrómero. La especificidad antigénica más habitual fue anti-topoisomerasa I, presente en 5 de los 10 pacientes. Anti-RNA pol III también tuvo una frecuencia del 50% pero su determinación sólo pudo realizarse en 2 de los 10 enfermos. El 20% fue positivo para anti-PM/Scl y el 12,5% para anti-U1RNP.

Por otra parte, la tabla **RES-16** muestra los patrones capilaroscópicos descritos en los pacientes con cáncer de pulmón, así como el promedio de radiación acumulada medida en mSv. De siete capilaroscopias consideradas válidas, el patrón lento fue mayoritario. El promedio de radiación acumulada en este grupo de pacientes fue de $20,5 \pm 35,3$ mSv.

3. Tratamientos previos a la aparición del cáncer de pulmón (tabla RES-17).

Los inhibidores de la bomba de protones fueron los fármacos más prescritos en pacientes con cáncer de pulmón, seguidos de los corticoides, los antagonistas de los canales de calcio y el ácido acetil-salicílico.

El uso de inmunosupresores se distribuyó de la siguiente manera: ciclofosfamida fue el más utilizado (30%), seguido de azatioprina y micofenolato. Un paciente había recibido rituximab.

El 30% recibió inhibidores de la 5-fosfodiesterasa y el 22,2% antagonistas del receptor de la endotelina. No se identificó administración previa a la aparición del cáncer de pulmón de los siguientes fármacos: antiagregantes distintos del AAS, estatinas, análogos de prostaglandinas, metotrexato, inhibidores de la calcineurina, anti-TNF, inmunoglobulinas y pentoxifilina.

4. Análisis univariante: factores de riesgo de cáncer de pulmón.

4.1. Variables clínico-epidemiológicas.

Como se puede apreciar en la tabla **RES-14**, la comparación de los pacientes con y sin cáncer ofrece diferencias significativas en las siguientes variables:

- El porcentaje de fallecimientos en el grupo de pacientes con cáncer de pulmón fue mayor que en los pacientes sin neoplasia, alcanzando la diferencia significación estadística. En consecuencia, el análisis de riesgo estima que la presencia de neoplasia pulmonar en pacientes con esclerodermia implica una mayor probabilidad de fallecer (OR=6,337; IC95% 1,608-24,972).
- Se encontró asociación estadísticamente significativa entre la presencia de enfermedad pulmonar intersticial y la ocurrencia de cáncer de pulmón. Todos los pacientes con neoplasia tenían la EPI como antecedente, mientras que el porcentaje observado de esta entidad en los pacientes sin cáncer fue del 44,2%. Dados los resultados, el cálculo de OR para esta variable no es posible, si bien el análisis de riesgo estima que la ausencia de EPI implica un RR de 0,942 (IC95% 0,907-0,977) respecto al desarrollo de cáncer de pulmón.

Tabla RES-14. Variables epidemiológicas y principales afecciones clínicas en pacientes con esclerodermia, distribuidos por la presencia o no de cáncer de pulmón

	Cáncer de pulmón N=10 (%)	Sin cáncer N=379 (%)	P
Sexo (Mujeres, %)	8 (80)	334 (88,1)	0,436
Edad media primer síntoma ES (años)	41,5 ± 19,5	42,7 ± 15,91	0,810
> 65 años al diagnóstico ES (años)	1 (10)	76 (20,1)	0,431
Muerte	7 (70)	102 (26,9)	0,003
Edad media muerte	61,2 ± 15,0	67,5 ± 12,9	0,215
Subtipo cutáneo			
• ES limitada	5 (50)	241 (63,6)	0,379
• ES difusa	4 (40)	79 (20,8)	0,144
• ES sine scleroderma	1 (10)	59 (15,6)	0,630
Cutáneo-vascular			
• Fenómeno de Raynaud	10 (100)	373 (98,4)	0,688
• Úlceras	6 (60)	191 (50,4)	0,549
• Telangiectasias	7 (70)	287 (75,7)	0,677
• Calcinosis	2 (20)	89 (23,5)	0,797
Osteomuscular (N=316)	6/7 (85,7)	280/309 (90,6)	0,662
• Artralgias (N=314)	6/7 (85,7)	234/307 (76,2)	0,558
• Artritis (N=314)	1/7 (14,3)	76/307 (24,8)	0,524
• Osteolisis (N=314)	0/7 (0)	33/307 (10,7)	0,359
• Miopatía (N=314)	0/7 (0)	19/307 (6,2)	0,497
• Rocas (N=314)	1/7 (10)	13/307 (4,2)	0,203
• Contracturas (N=314)	0/7 (0)	12/307 (3,9)	0,594
Digestivo	7 (70)	325 (85,8)	0,164
Afección Esofágica (N=346)	7/7 (100)	302/339 (89,1)	0,355
• Esofagitis (N=186)	1/1 (100)	54/185 (29,2)	0,296
• Esófago de Barrett (N=186)	0/1 (0)	11/185 (5,9)	0,802
Afección gástrica (N=324)	0/7 (0)	66/317 (20,8)	0,176
Afección intestinal (N=325)	2/7 (28,6)	57/318 (17,9)	0,470
Afección hepática	1 (10)	34 (9)	0,911
Colangitis biliar primaria (CBP) (N=384)	0/10 (0)	8/374 (2,1)	0,640
Compromiso renal (N=295)	0/7 (0)	35/288 (12,2)	0,326
• Insuficiencia renal (N=295)	0/7 (0)	28/288 (9,7)	0,386
• Crisis renal esclerodérmica (N=295)	0/7 (0)	15/288 (5,2)	0,535
Compromiso respiratorio (N=380)	10/10 (100)	324/370 (87,6)	0,234
• DLCO < 80% (N=321)	8/9 (88,9)	247/312 (79,2)	0,477
• EPI (N=374)	10/10 (100)	161/364 (44,2)	<0,001
• Alteración de pequeña vía (N=379)	3/10 (30)	156/369 (42,3)	0,438
• Bronquiectasias (N=302)	5/10 (50)	136/292 (46,6)	0,831
• Hipertensión pulmonar (N=368)	2/8 (25)	89/360 (24,7)	0,986
• EPOC	1/10 (10)	11 (2,9)	0,200
Compromiso cardíaco (N=381)	5/9 (55,6)	143/372 (38,4)	0,298
• Alteraciones de la conducción (N=240)	3/7 (42,9)	97/233 (41,6)	0,948
• Afección pericárdica	1 (10)	51 (13,5)	0,751
• Miocardiopatía esclerodérmica	(0)	1 (0,3)	0,871
Otros			
• Síndrome seco (N=258)	4/6 (66,7)	17/252 (67,5)	0,967
• HTA	2 (20)	129 (34)	0,354
• Tabaco	2(20)	72 (19)	0,936

DLCO < 80%: difusión de monóxido de carbono menor del 80% del valor teórico, EPI: enfermedad pulmonar intersticial; HTA: hipertensión arterial

4.2. Serología, capilaroscopia y exposición radiológica

La comparación de las variables serológicas y capilaroscópicas ofrece los siguientes resultados (tablas RES-15 y RES-16):

- No se han observado patrón centromérico ni presencia de anti-centrómero en los pacientes con cáncer de pulmón. La diferencia de porcentajes respecto a pacientes sin cáncer muestra significación estadística. No es posible, por tanto, el cálculo de la OR, aunque se estima que la ausencia de patrón centromérico se asocia con mayor riesgo de cáncer de pulmón (RR =1,039; IC95% 1,015-1,064). En el mismo sentido, la ausencia de anti-centrómero ofrece un RR=1,017 (IC95% 1,017-1,076) para la ocurrencia de neoplasia pulmonar.
- Los anticuerpos anti-topoisomerasa I son significativamente más frecuentes en pacientes con cáncer de pulmón que en aquellos sin enfermedad tumoral, mostrándose como un factor positivamente asociado al riesgo de este tipo de neoplasia (OR=3,684; IC95% 1,040-13,057).
- No se han observado diferencias estadísticamente significativas en la comparación del resto de variables serológicas, capilaroscópicas ni relativas a la exposición radiológica, aunque la referente al patrón homogéneo de inmunofluorescencia, más habitual en pacientes con cáncer de pulmón, tendió a la significación estadística.

Tabla RES-15, Distribución de los principales anticuerpos relacionados con la esclerodermia en función de la presencia o no de cáncer de pulmón.

	N válido	Cáncer de pulmón	Sin cáncer	p
Título ANA de 1/640 o superior	377	9/10 (90)	240/367 (65,4)	0,105
Inmunofluorescencia: patrón				
• Moteado	377	5/10 (50)	164/367 (44,7)	0,739
• Centromérico		0/10 (0)	112/367 (30,5)	0,037
• Nucleolar		2/10 (20)	36/367 (9,8)	0,291
• Homogéneo		3/10 (30)	40/367 (10,9)	0,061
Anti-centrómero	380	0 /10 (0)	155/370 (41,9)	0,008
Anti-topoisomerasa I (Scl70)	366	5/10 (50)	76/356 (21,3)	0,031
Anti-PM/Scl	252	1/5 (20)	19/247 (7,7)	0,341
Anti-RNA pol-III	154	1/2 (50)	18/152 (11,8)	0,232
Anti-RNP	354	1/8 (12,5)	7/346 (2)	0,169
Anti-Ku	227	0/4 (0)	4/223 (1,8)	0,787
Anti-U3RNP (fibrilarina)	148	0/2 (0)	4/146 (2,7)	0,812
Anti-Th/To	148	0/2 (0)	1/146 (0,7)	0,907

Se muestran los porcentajes respecto al número de determinaciones realizadas, considerado como N válido

Tabla RES-16, Patrones de capilaroscopia y dosis media acumulada de radiación atribuible a técnicas diagnósticas en pacientes con esclerodermia, distribuidos por la presencia o no de cáncer de pulmón.

	N válido	Cáncer de pulmón	Sin cáncer	p
Capilaroscopia				
Patrón Lento	335	5/7 (71,4)	227/328 (69,2)	0,900
Patrón Activo		2/7 (28,6)	53/328 (16,2)	0,380
Exposición radiológica (mSv)				
Media acumulada mSv	389	20,5 ± 35,3	24,1 ± 25,8	0,670

Se muestran los porcentajes respecto al número de determinaciones realizadas, considerado como N válido
mSv: milisievert

4.3. Factores relacionados con el tratamiento (tabla RES-17).

Para el análisis de este apartado, se excluyeron aquellos fármacos cuya administración fuera posterior al desarrollo del tumor, así como todos aquellos pacientes con cáncer diferente al de pulmón.

- El uso de ciclofosfamida mostró una diferencia estadísticamente significativa entre los porcentajes de administración en los subgrupos del análisis, siendo su prescripción más frecuente en los pacientes con neoplasia pulmonar que en los que estaban libres de cáncer. Se estima que el uso de este inmunosupresor se relaciona positivamente con la aparición de cáncer de pulmón (OR=4,811; IC95% 1,185-19,539). Respecto a la dosis acumulada de este fármaco, no se demostró una diferencia estadísticamente significativa entre pacientes con cáncer de pulmón y pacientes sin neoplasia, si bien el porcentaje de sujetos que había recibido más de 20 g del inmunosupresor fue mayor en el grupo con neoplasia pulmonar (33,3% vs. 13,3%; p=0,400).
- No hubo diferencias estadísticamente significativas en la comparación del resto de fármacos incluidos en el estudio, aunque el uso de rituximab (mayor en el subgrupo de pacientes con cáncer de pulmón) mostró tendencia a la significación estadística.

Tabla RES-17. Uso de fármacos en pacientes con esclerodermia, distribuidos por la presencia o no de cáncer de pulmón

	N válido	Cáncer de pulmón	Sin cáncer	p
IECA-ARA	388	2/9 (22,2)	151/379 (39,8)	0,285
Antagonistas canales de calcio	388	6/9 (66,7)	275/379 (72,6)	0,696
Ácido-acetil-salicílico	388	4/9 (44,4)	186/379 (49,1)	0,784
Antigregantes no-AAS	388	0/9 (0)	32/379 (8,4)	0,363
Estatinas	387	0/8 (0)	67/379 (17,7)	0,191
Inhibidores bomba de protones	386	6/7 (85,7)	302/379 (79,7)	0,694
Antagonistas receptor endotelina	388	2/9 (22,2)	86/379 (22,7)	0,974
Inhibidores 5-fosfodiesterasa	389	3/10 (30)	54/377 (14,2)	0,164
Análogos de prostaglandina	388	0/9 (0)	39/379 (10,3)	0,310
Antipalúdicos	389	1/10 (10)	53/379 (14)	0,719
Azatioprina	389	2/10 (20)	34/379 (9)	0,235
Ciclofosfamida	389	3/10 (30)	31/379 (8,2)	0,016
Ciclosporina	386	-	-	-
Corticoides	387	6/8 (75)	168/379 (44,3)	0,147
Metotrexato	389	0/10 (0)	17/379 (4,5)	0,493
Micofenolato	387	1/8 (12,5)	50/379 (13,2)	0,954
Tacrolimus/Everolimus	389	0/10 (0)	15/379 (4)	0,521
Anti-TNF α	389	0/10 (0)	3/379 (0,8)	0,778
Inmunoglobulinas	389	0/10 (0)	9/379 (2,4)	0,622
Rituximab	389	1/10 (10)	8/379 (2,1)	0,101
D-penicilamina	389	2/10 (20)	63/379 (16,6)	0,778
N-acetilcisteína	387	2/8 (25)	46/379 (12,1)	0,260
Pentoxifilina	389	0/10 (0)	31/379 (8,2)	0,346

Se han excluidos los pacientes afectados por otros tumores (43) y aquellos casos en los que el fármaco no fue anterior al desarrollo de neoplasia. IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. ARA: antagonista del receptor de angiotensina II; AAS: ácido acetil-salicílico; TNF α : factor de necrosis tumoral alfa;

5. Análisis multivariante: factores predictores de cáncer de pulmón.

En la tabla **RES-18** se muestra el resumen de aquellos factores que el análisis univariante identificó como asociados al riesgo de cáncer de pulmón, fuera este positivo o inverso.

Regresión de Firth como solución a la separación de datos. Como se puede observar, tanto la variable EPI como anti-centrómero no tuvieron un comportamiento binario (EPI presente en el 100% de los pacientes con cáncer de pulmón y ACA en el 0%), que es necesario para el análisis mediante regresión logística binaria. Ante la aparición de este fenómeno, conocido como separación de datos, se contempla la aplicación de la técnica de regresión de Firth. Este modelo presenta los resultados en forma de coeficientes en los que se aplica una penalización que impide que ninguno de ellos crezca ilimitadamente, con el objetivo de explicar cómo se modifica la variable dependiente en caso de ocurrir la independiente.⁴⁹³

De la aplicación del método de Firth una vez incluidas las variables “EPI”, “Anti-centrómero”, “Anti-topoisomerasa I” y “Ciclofosfamida” se obtienen los coeficientes que también están recogidos en la tabla **RES-18**. Por su similitud con “anti-centrómero”, la variable “patrón centromérico” fue eliminada de este modelo de regresión.

La única variable que mantiene un coeficiente positivo y con significación estadística (intervalo de confianza no incluye el valor 0) es la presencia de enfermedad pulmonar intersticial (C=2,440; IC95% 0,190-7,335: p=0,031)

Tabla RES 18. Riesgo de cáncer de pulmón y esclerodermia: variables que demuestran significación estadística en el análisis uni y multivariante.

	Uni-variante		Multi-variante Regresión de Firth			
	Riesgo (IC 95%)	p	Coef.	IC 95% Inf.	IC 95% Sup.	p
Patrón centromérico (PC)*	"Ausencia de PC"* RR=1,039 (1,015-1,064)	0,037	-	-	-	NA
Anti-centrómero (ACA)*	"Ausencia de ACA"* RR=1,047 (1,017-1,076)	0,008	-1,868	-6,763	0,385	0,118
EPI*	"Ausencia de EPI" RR=0,942 (0,907-0,977)	<0.001	2,440	0,190	7,335	0,031
Anti-Topoisomerasa I (ATA)	OR=3,684 (1,040-13,057)	0,031	-0,013	-1,287	1,260	0,984
Ciclofosfamida	OR=4,811 (1,185-19,539)	0,016	0,455	-1,020	1,750	0,518

* Se muestra el riesgo relativo estimado para la ausencia de la variable y la ocurrencia de cáncer de pulmón, al no ser posible el cálculo de OR. Coef.=Coeficiente de regresión. IC95%=Intervalo de confianza del coeficiente, al 95%. NA:no aplicable.

RESULTADOS

VI. Cáncer hematológico y esclerodermia.

1. Características clínico-epidemiológicas (tabla RES-19.)

Nueve pacientes (8 mujeres, 1 hombre) desarrollaron cáncer hematológico. Ninguno tenía historia de tabaquismo. La edad media en el momento de diagnóstico de la esclerodermia fue de $55,4 \pm 14,9$ años. Seis pacientes habían fallecido, con una edad media en el momento de la muerte de $70,8 \pm 11,6$ años.

Todos los pacientes presentaron fenómeno de Raynaud, mientras que úlceras y telangiectasias se presentaron en dos tercios de los casos. No hubo pacientes pertenecientes a la forma *sine scleroderma* de la enfermedad: 6 pacientes pertenecían a la forma limitada y 3 pacientes a la forma difusa.

Las afecciones digestiva, respiratoria y osteomuscular superaron el 80% de prevalencia en los pacientes con hemopatía maligna. Por su parte el compromiso cardiaco se indentificó en el 67%. Dentro de la afección esofágica, la mitad de los pacientes desarrolló una esofagitis documentada por gastroscopia. El compromiso intestinal afectó a un cuarto de los pacientes.

Se documentó una DLCO inferior al 80% del valor teórico en tres de cada cuatro pacientes. La EPI estuvo presente en 5 enfermos y la hipertensión pulmonar, en 2. Las alteraciones de la conducción cardiaca y la hipertensión arterial alcanzaron el 66,7% de presentación. No se describieron casos con afección renal, miopatía, artritis ni esófago de Barret.

2. Serología, capilaroscopia y exposición radiológica.

Los anticuerpos y el patrón capilaroscópico de los pacientes con cáncer hematológico se recoge en las tablas **RES-20** y **RES-21**, respectivamente.

La mitad de los pacientes presentaba un título de ANA igual o superior a 1/640 y un patrón moteado en inmunofluorescencia, que se significó como el más frecuente. A este le siguieron el patrón centromérico y nucleolar. No hubo casos con patrón homogéneo.

El anticuerpo más habitual en pacientes con neoplasia hematológica fue anti-centrómero. Tras él se situaron anti-RNA pol III, anti-PM/Scl y ATA. La tasa de realización para estos cuatro anticuerpos fue del 100%, 33,3%, 55% y 88,9%, respectivamente.

No se detectó positividad frente a anti-RNP(U1), anti-Ku, anti-U3RNP (fibrilarina) ni anti-Th-To, con unos porcentajes de realización en los pacientes con cáncer hematológico del 100%, 44,4%, 33,3% y 33,3% respectivamente.

En siete de los 9 pacientes se consideró válida la capilaroscopia, en la que predominó el patrón lento (seis pacientes). Ningún caso se ajustó al patrón activo.

Finalmente, el promedio de radiación acumulada atribuible a procedimientos diagnósticos fue de $9,7 \pm 13,8$ mSv.

3. Tratamientos previos a la aparición del cáncer hematológico (tabla RES-22).

Los antagonistas del calcio supusieron la prescripción más frecuente. En segundo lugar se situaron los inhibidores de la bomba de protones y, tras ellos, la variable combinada IECA-ARA.

La administración del resto de fármacos evaluados se situó por debajo de la mitad de los pacientes. Los corticoides se administraron en un tercio de los enfermos. El uso de ácido acetil-salicílico se identificó en el la cuarta parte.

Tanto ciclofosfamida como azatioprina se administraron en un solo caso.

No hubo administración previa de estatinas, inhibidores de la 5-fosfodiesterasa, análogos de prostaglandinas, antipalúdicos, metotrexato, micofenolato, inhibidores de la calcineurina ni fármacos biológicos.

4. Análisis univariante: factores de riesgo de cáncer hematológico.

4.1. Variables clínico-epidemiológicas (tabla RES-19)

- Existe una mayor proporción de fallecimientos en pacientes con cáncer hematológico que en los controles sin tumor. La aparición de cáncer hematológico implica una mayor probabilidad de muerte en esta serie de pacientes con esclerodermia (OR=5,431; IC95% 1,334-22,122).
- El resto de factores clínico-epidemiológicos analizados no mostró diferencias significativas.
- No obstante, se identificó tendencia estadística a la diferencia ($p < 0,10$) en la presencia de hipertensión arterial y de compromiso cardiaco, ambas más frecuentes en los pacientes con cáncer.

Tabla RES-19. Variables epidemiológicas y principales afecciones clínicas en pacientes con esclerodermia, distribuidos por la presencia o no de cáncer de hematológico

	Cáncer hematológico N=9 (%)	Sin cáncer N=379 (%)	P
Sexo (Mujeres, %)	8 (88,9)	334 (88,1)	0,944
Edad media primer síntoma ES (años)	43,5 ± 16,9	42,72 ± 15,9	0,890
> 65 años al diagnóstico ES (años)	2 (22,2)	76 (20,1)	0,872
Muerte	6 (66,7)	102 (26,9)	0,009
Edad media muerte	70,8 ± 11,6	67,5 ± 12,9	0,548
Subtipo cutáneo			
• ES limitada	6 (66,7)	241 (63,6)	0,849
• ES difusa	3 (33,3)	79 (20,8)	0,364
• ES sine scleroderma	0 (0)	59 (15,6)	0,199
Cutáneo-vascular			
• Fenómeno de Raynaud	9 (100)	373 (98,4)	0,704
• Úlceras	6 (66,7)	191 (50,4)	0,335
• Telangiectasias	6 (66,7)	287 (75,7)	0,532
• Calcinosis	3 (33,3)	89 (23,5)	0,492
Osteomuscular (N=315)	5/6 (83,3)	280/309 (90,6)	0,547
• Artralgias (N=313)	5/6 (83,3)	234/307 (76,2)	0,685
• Artritis (N=313)	0/6 (0)	76/307 (24,8)	0,342
• Osteolisis (N=313)	1/6 (16,7)	33/307 (10,7)	0,645
• Miopatía (N=313)	0/6 (0)	19/307 (6,2)	0,530
• Roces (N=313)	1/6 (16,7)	13/307 (4,2)	0,145
• Contracturas (N=313)	0/6 (0)	12/307 (3,9)	0,621
Digestivo	8 (88,9)	325 (85,8)	0,790
Afección Esofágica (N=347)	7/8 (87,5)	302/339 (89,1)	0,887
• Esofagitis (N=189)	2/4 (50)	54/185 (29,2)	0,367
• Esófago de Barrett (N=189)	0/4 (0)	11/185 (5,9)	0,615
Afección gástrica (N=325)	1/8 (12,5)	66/317 (20,8)	0,566
Afección intestinal (N=326)	2/8 (25)	57/318 (17,9)	0,608
Afección hepática	0 (0)	34 (9)	0,347
Colangitis biliar primaria (CBP)	0 (0)	8 (2,1)	0,657
Compromiso renal (N=292)	0/4 (0)	35/288 (12,2)	0,457
• Insuficiencia renal	0/4 (0)	28/288 (9,7)	0,512
• Crisis renal esclerodérmica	0/4 (0)	15/288 (5,2)	0,639
Compromiso respiratorio (N=379)	8/9 (88,9)	324/370 (87,6)	0,905
• DLCO < 80% (N=320)	6/8 (75)	247/312 (79,2)	0,775
• EPI (N=373)	5/9 (55,6)	161/364 (44,2)	0,499
• Alteración de pequeña vía (N=378)	3/9 (33,3)	156/369 (42,3)	0,591
• Bronquiectasias (N=0,612)	3/8 (37,5)	136/292 (46,6)	0,612
• Hipertensión pulmonar (N=369)	2/9 (22,2)	89/360 (24,7)	0,864
• EPOC	0 (0)	11 (2,9)	0,604
Compromiso cardíaco (N=381)	6/9 (66,7)	143/372 (38,4)	0,086
• Alteraciones de la conducción (N=239)	4/6 (66,7)	97/233 (41,6)	0,220
• Afección pericárdica	1 (11,1)	51 (13,5)	0,838
• Miocard, esclerodérmica	0 (0)	1 (0,3)	0,877
Otros			
• Síndrome seco (N=255)	3/3 (100)	170/252 (67,5)	0,230
• HTA	6 (66,7)	129 (34)	0,070
• Tabaco	0 (0)	72 (19)	0,147

DLCO < 80%: difusión de monóxido de carbono menor del 80% del valor teórico, EPI: enfermedad pulmonar intersticial; HTA: hipertensión arterial

4.2. Serología, capilaroscopia y exposición radiológica (tablas RES-20 y RES-21)

- No se identificó asociación estadísticamente significativa entre factores serológicos, capilaroscópicos ni radiación acumulada con el desarrollo de cáncer hematológico en esta cohorte de pacientes con esclerodermia.

Tabla RES-20. Distribución de los principales anticuerpos relacionados con la esclerodermia en función de la presencia o no de cáncer hematológico.

	N válido	Cáncer hematológico	Sin cáncer	p
Título ANA de 1/640 o superior	375	4/8 (50)	240/367 (65,4)	0,366
Inmunofluorescencia: patrón				
• Moteado	375	4/8 (50)	164/367 (44,7)	0,765
• Centromérico		3/8 (37,5)	112/367 (30,5)	0,672
• Nucleolar		1/8 (12,5)	36/367 (9,8)	0,801
• Homogéneo		0/8 (0)	40/367 (10,9)	0,323
Anti-centrómero	379	4/9 (44,4)	155/370 (41,9)	0,878
Anti-topoisomerasa I (Scl70)	364	1/8 (12,5)	76/356 (21,3)	0,544
Anti-PM/Scl	252	1/5 (20)	19/247 (7,7)	0,313
Anti-RNA pol-III	155	1/3 (33,3)	18/152 (11,8)	0,261
Anti-RNP	355	0/9 (0)	7/346 (2)	0,666
Anti-Ku	227	0/4 (0)	4/223 (1,8)	0,787
Anti-U3RNP (fibrilarina)	149	0/3 (0)	4/146 (2,7)	0,771
Anti-Th/To	149	0/3 (0)	1/146 (0,7)	0,886

Se muestran los porcentajes respecto al número de determinaciones realizadas, considerado como N válido

Tabla RES-21. Patrones de capilaroscopia y dosis media acumulada de radiación atribuible a técnicas diagnósticas en pacientes con esclerodermia, distribuidos por la presencia o no de cáncer hematológico.

	N válido	Cáncer hematológico	Sin cáncer	p
Capilaroscopia				
Patrón Lento	335	6/7 (85,7)	227/328 (69,2)	0,348
Patrón Activo		0/7 (0)	53/328 (16,2)	0,246
Exposición radiológica (mSv)				
Media acumulada mSv	388	9,7 ± 13,8	24,1 ± 25,8	0,096

Se muestran los porcentajes respecto al número de determinaciones realizadas, considerado como N válido
mSv: milisievert

4.3. Factores relacionados con el tratamiento (tabla RES-22).

- No se observaron diferencias estadísticamente significativas en los fármacos explorados, aunque hubo tendencia a la significación estadística en la comparación de porcentajes respecto al uso de IECA-ARA y antagonistas de los canales de calcio, más frecuentes en grupo de los pacientes con cáncer hematológico.
- Ningún paciente con neoplasia hematológica recibió una dosis acumulada de ciclofosfamida superior a 20 g.

Tabla RES-22, Uso de fármacos en pacientes con esclerodermia, distribuidos por la presencia o no de cáncer hematológico.

	N válido	Cáncer hematológico	Sin cáncer	p
IECA-ARA	387	6/8 (75)	151/379 (39,8)	0,066
Antagonistas canales de calcio	386	7/7 (100)	275/379 (72,6)	0,105
Ácido-acetil-salicílico	387	2/8 (25)	186/379 (49,1)	0,178
Antigregantes no-AAS	387	1/8 (12,5)	32/379 (8,4)	0,684
Estatinas	387	0/8 (0)	67/379 (17,7)	0,191
Inhibidores bomba de protones	386	6/7 (85,7)	302/379 (79,7)	0,694
Antagonistas receptor endotelina	388	1/9 (11,1)	86/379 (22,7)	0,410
Inhibidores 5-fosfodiesterasa	388	0/9 (0)	54/379 (14,2)	0,222
Análogos de prostaglandina	388	0/9 (0)	39/379 (10,3)	0,310
Antipalúdicos	388	0/9 (0)	53/379 (14)	0,227
Azatioprina	388	1/9 (11,1)	34/379 (9)	0,825
Ciclofosfamida	388	1/9 (11,1)	31/379 (8,2)	0,752
Ciclosporina	385	-	-	-
Corticoides	388	3/9 (33,3)	168/379 (44,3)	0,511
Metotrexato	388	0/9 (0)	17/379 (4,5)	0,516
Micofenolato	388	0/9 (0)	50/379 (13,2)	0,243
Tacrolimus/Everolimus	388	0/9 (0)	15/379 (4)	0,543
Anti-TNF α	388	0/9 (0)	3/379 (0,8)	0,789
Inmunoglobulinas	388	0/9 (0)	9/379 (2,4)	0,640
Rituximab	388	0/9 (0)	8/379 (2,1)	0,660
D-penicilamina	388	3/9 (33,3)	63/379 (16,6)	0,187
N-acetilcisteína	388	0/9 (0)	46/379 (12,1)	0,266
Pentoxifilina	388	1/9 (11,1)	31/379 (8,2)	0,752

Se han excluidos los pacientes afectados por otros tumores y aquellos casos en los que el fármaco no fue anterior al desarrollo de neoplasia. IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. ARA: antagonista del receptor de angiotensina II; AAS: ácido acetyl-salicílico; TNF α : factor de necrosis tumoral alfa;

5. Análisis multivariante: factores predictores de cáncer hematológico.

La ausencia de identificación de factores clínico-epidemiológicos, serológicos, capilaroscópicos, relativos a la radiación acumulada y/o relacionados con el tratamiento que modulen el riesgo de cáncer hematológico en el análisis univariante hace impropio la realización de un modelo de regresión logística, limitado además por el bajo número de eventos a analizar.

RESULTADOS

VII. Riesgo de otros tumores y esclerodermia

1. Otros tumores: consideraciones previas.

Debido a que el número de pacientes que presentan cáncer genital, endocrino, digestivo y/o cutáneo es limitado, la validez de cualquier comparación con tan reducido tamaño muestral se ve comprometida, por lo que se presenta de manera resumida la descripción de las características clínico-epidemiológicas, serológicas, capilaroscópicas, exposición radiológica y relacionadas con el tratamiento para cada una de las mencionadas neoplasias. En consecuencia, el análisis de riesgo tanto uni como multivariante no es aplicable a estas neoplasias, aunque se mostrará la OR del primero si hubiera significación estadística en alguna comparación.

2. Cáncer genital femenino.

La mitad de las cuatro pacientes con neoplasia en el tracto genital tenía más de 65 años al diagnóstico de esclerodermia, y una de ellas había fallecido en el momento del cierre del estudio. Las cuatro eran hipertensas (100% vs. 34% en los controles sin neoplasia; $p=0,014$) y ninguna era fumadora/exfumadora.

La forma de enfermedad más frecuente fue la ES limitada (3 casos), sin que hubiera casos de forma difusa.

Todas presentaron fR, la mitad tuvo úlceras, sólo un caso tuvo telangiectasias (25% vs. 75,7% en los controles sin neoplasia; $p=0,05$) y no hubo casos de calcinosis.

En las cuatro pacientes se detectó afección respiratoria. Un caso padecía EPI y otro caso HP..

La afección digestiva estuvo presente en 3 de las 4 pacientes (75%), el mismo porcentaje que alcanzó la afección esofágica. La esofagitis se identificó en el 50% de los casos. No hubo esófago de Barret, afección esofágica ni intestinal. Una paciente (25%) tuvo afección hepática.

La afección osteomuscular se describió en el 50% de las pacientes con cáncer genital, manifestándose en forma de artritis (no hubo casos de artralgia, osteolisis, miopatía, roces ni contracturas). También la afección cardíaca se describió en la mitad de estas pacientes, aunque no hubo casos con compromiso pericárdico ni miocardiopatía esclerodérmica. Tampoco se describió afección renal en este subgrupo.

Las 4 tuvieron un título de ANA igual o superior a 1/640, con patrón centromérico predominante en la inmunofluorescencia (75%, 3 casos). Por anticuerpos específicos, 3 casos presentaron anti-centrómero positivo (75%) y una paciente anti-PM/Scl. No se detectó positividad para el resto de especificidades antigénicas.

El patrón capilaroscópico fue válido en 3 de las cuatro pacientes: todas ellas presentaron patrón lento de Maricq.

La dosis media acumulada de exposición radiológica en estas cuatro pacientes fue de $4,8 \pm 5,63$ mSv (significativamente menor que la de los controles sin cáncer, situada en $24,1 \pm 25,8$ mSv; $p=0,002$)

Respecto a los fármacos, todas las pacientes incluidas en el análisis habían consumido IECA/ARA e inhibidores de la bomba de protones antes de la aparición del tumor (sin diferencias estadísticamente significativas respecto a los controles sin cáncer), a la mitad se le había administrado antagonistas de los canales de calcio y un

caso había recibido bosentan. No hubo administración de inhibidores de la 5-fosfodiesterasa, corticoides, inmunosupresores, biológicos ni ácido acetil-salicílico.

3. Cáncer del sistema endocrino.

La mitad de las cuatro mujeres afectadas por cáncer de tenía más de 65 años en el momento del diagnóstico de la esclerodermia. La esclerodermia de la paciente que también presentó el síndrome MEN-IIa fue diagnosticada con 40 años de edad. Un caso había fallecido, sin establecerse con claridad la causa última de la muerte. Tres pacientes se ajustaron a la forma cutánea limitada y un caso a la forma *sine scleroderma*. Ninguna paciente tenía historia de tabaquismo. Tres enfermas padecía hipertensión arterial.

Todas las pacientes presentaron fR y telangiectasias, el 50% desarrolló úlceras y un caso (25%) calcinosis.

Las cuatro pacientes (100%) tuvieron afección digestiva, presentando todas ellas esofagiti. Por su parte los compromisos gástricos e intestinal se presentaron en el 50% y 25%, respectivamente. Hubo un caso con colangitis biliar primaria.

La afección osteomuscular se describió en dos pacientes, una con artralgias y la otra con miopatía. No hubo casos con artritis, osteolisis, roces ni contracturas.

La afección respiratoria estuvo presente en el 75%, describiéndose EPI e hipertensión pulmonar en el 25% (1 caso). No hubo casos con afección renal y la afección cardiaca sólo se describió en una de las 4 pacientes.

Una enferma tuvo un título de ANA igual o superior a 1/640. El patrón moteado fue el más habitual (3 casos), mientras que el centromérico se observó en el caso restante. A pesar de lo anterior, 3 pacientes tuvieron positividad para anti-centrómero (se incluye aquí el caso que tuvo miopatía asociada) y una para anti-RNP.

Las cuatro pacientes se ajustaron a un patrón capilaroscópico lento. La radiación media acumulada fue de $3,1 \pm 4,7$ mSv.

La mitad de las pacientes había consumido IECA/ARA, antagonistas de los canales de calcio e inhibidores de la bomba de protones antes de la aparición del tumor. Una paciente recibió ácido acetil-salicílico. No hubo administración previa del resto de fármacos considerado para el análisis antes de la aparición de la neoplasia endocrina.

4. Cáncer digestivo.

Sólo una de las tres pacientes afectadas por tumores digestivos era mayor de 65 años al diagnosticarse la esclerodermia. Las tres enfermas habían fallecido al final del estudio (100% vs. 26.9% de fallecimientos en los controles sin cáncer; $p=0,020$). No hubo forma cutánea difusa de la enfermedad (2 pacientes tuvieron ES limitada y un caso ES *sine scleroderma*).

Todas tuvieron fR. Dos de las tres pacientes presentaron úlceras y telangiectasias, aunque no se observó calcinosis en ninguna de ellas. Tanto la afección osteomuscular como la digestiva se observaron en las tres pacientes. La primera apareció en forma de artralgias y artritis, mientras que el compromiso digestivo fue

fundamentalmente esofágico (100%, con esofagitis en un caso), gástrico (un caso) y hepático (un caso). No hubo afección intestinal.

La afección respiratoria alcanzó el 66,7%, si bien no se observó EPI ni hipertensión pulmonar. El compromiso cardiaco se observó en un caso, que tuvo además alteraciones de la conducción en el electrocardiograma. No se describió afección renal.

Dos pacientes tuvieron un título de ANA superior o igual a 1/640. Un caso tuvo patrón moteado en la inmunofluorescencia, un caso patrón centromérico y el caso restante, patrón nucleolar. Dos pacientes fueron positivas para anti-centrómero, mientras que la tercera (patrón nucleolar) fue seronegativa para los anticuerpos testados (en este caso no se determinaron anti-RNA pol III ni anti-PM/Scl). Las tres pacientes mostraron un patrón lento en la capilaroscopia. La radiación media acumulada fue de $6,9 \pm 6,4$ mSv.

Las tres pacientes habían recibido antagonistas de los canales de calcio antes de la aparición del tumor. A dos casos se les había administrado IECA/ARA, inhibidores de la bomba de protones y corticoides, mientras que un paciente recibió ácido acetil-salicílico con anterioridad a la aparición de la enfermedad tumoral. No hubo prescripción de ninguno de los fármacos restantes incluidos en el estudio.

5. Cáncer cutáneo.

En este grupo de 4 pacientes, tres eran mujeres y un caso era mayor a 65 años en el momento del diagnóstico de la esclerodermia. No hubo fallecimientos. El 50% eran hipertensos y ninguno tenía antecedente de tabaquismo.

Un paciente pertenecía a la forma cutánea difusa, y el resto a la forma limitada. Todos presentaban fenómeno de Raynaud, el 75% mostraban telangiectasias y en la mitad se observaron úlceras. No hubo casos con calcinosis.

La afección osteomuscular estuvo presente en 2 pacientes, en forma de artralgia, artritis y osteolisis (presentes en un solo caso). No hubo pacientes con miopatía, roces ni contracturas.

El compromiso digestivo, y en concreto el esofágico, se observó en los 4 pacientes. Hubo un caso documentado de esofagitis. No hubo afección gástrica, intestinal ni hepática.

La afección respiratoria también se describió en los 4 enfermos, cumpliendo dos ellos criterios de enfermedad pulmonar intersticial. Hubo un caso con hipertensión pulmonar. La afección cardíaca se manifestó en un paciente, que presentó alteraciones de la conducción y enfermedad pericárdica. No se observó compromiso renal.

Tres de los cuatro pacientes tuvieron un título de ANA superior o igual a 1/640. El patrón predominante en la inmunofluorescencia fue el moteado (50%), seguido del centromérico (25%). Dos pacientes presentaron anti-centrómero positivo, un paciente anti-topoisomerasa I y un paciente anti-RNA pol III.

Respecto a la capilaroscopia, solo se pudieron validar las determinaciones de dos pacientes, que presentaron patrón lento. La radiación media acumulada para el subgrupo de pacientes con cáncer de piel fue de $44,8 \pm 41,2$ mSv (muy superior a los controles sin cáncer, pero sin significación estadística en la diferencia)

Los cuatro pacientes habían recibido IBP antes de la aparición del tumor cutáneo. El 75% había recibido IECA/ARA, antagonistas de los canales de calcio y ácido acetil-salicílico.

Micofenolato se administró en 2 de los 4 pacientes (50% vs. 13.2% en controles sin cáncer; $p=0,091$), al igual que los inhibidores de la calcineurina (50% vs. 4% en controles; $p=0,011$). Estos dos pacientes habían recibido un trasplante de pulmón, aunque la administración de micofenolato fue anterior al mismo.

Los antagonistas del receptor de la endotelina, los inhibidores de la 5-fosfodiesterasa, análogos de prostaglandinas, corticoides, ciclofosfamida, azatioprina y rituximab se administraron en un solo caso.

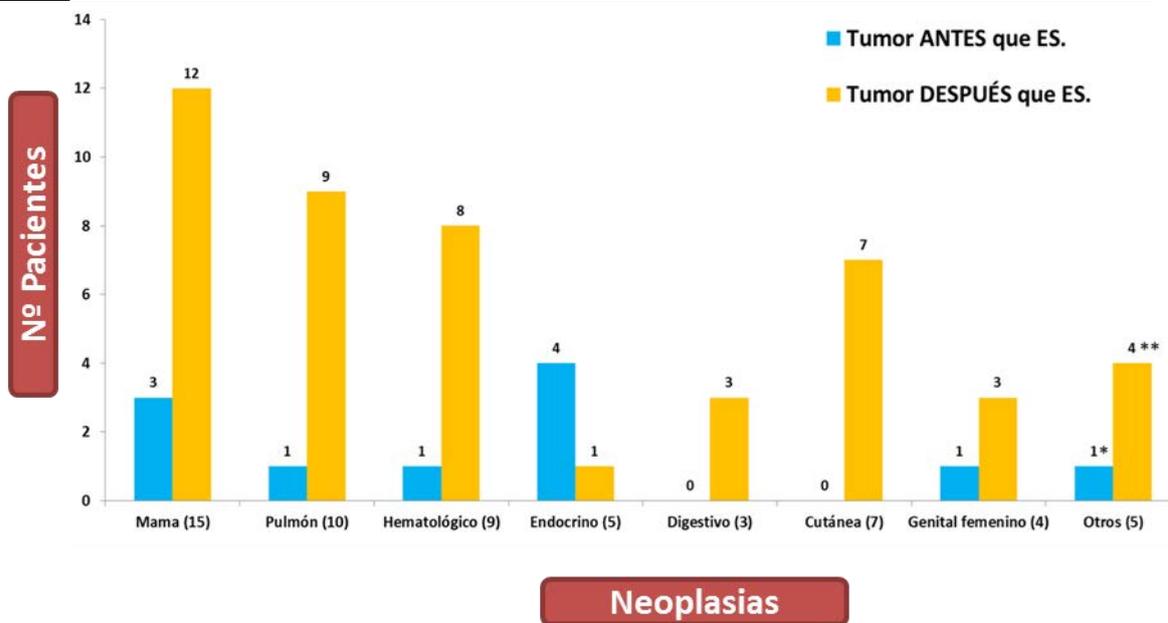
RESULTADOS

VIII. Agrupación temporal entre cáncer y esclerodermia.

1. Aparición de cáncer respecto al diagnóstico de esclerodermia.

Once tumores (19%) acontecieron antes de la esclerodermia y el resto (47 neoplasias, 81%) lo hicieron tras el diagnóstico de la enfermedad autoinmune (entre ellos, todos los cutáneos y los de origen de digestivo). La **figura RES-3** muestra la distribución temporal por tipo de tumor.

Figura RES-3. Distribución temporal entre esclerodermia y cáncer, por tipo de tumor.



ES: esclerodermia. * Riñón. ** Tres tumores de primario desconocido; 1 schwannoma

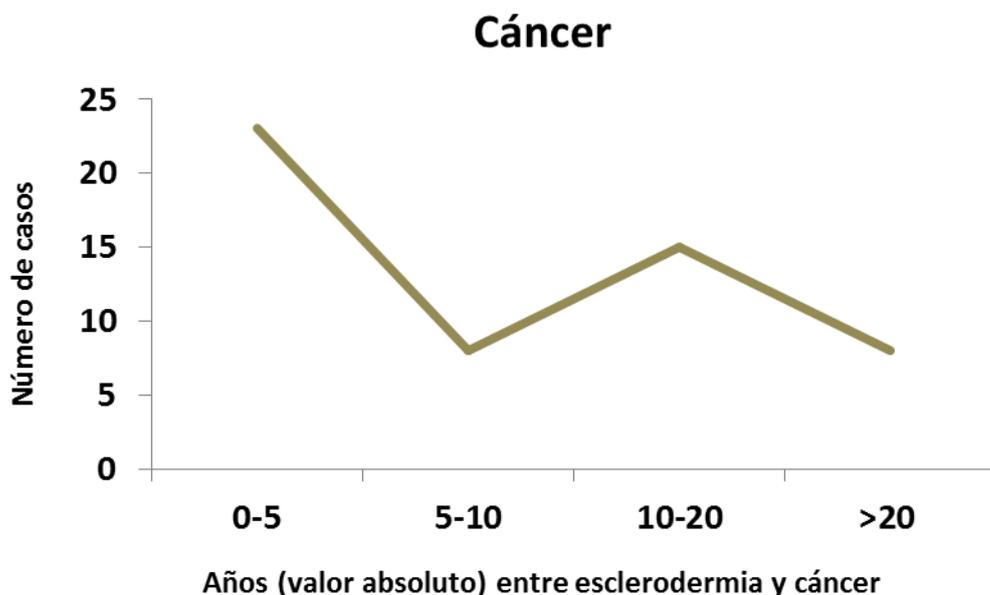
La media de tiempo entre el diagnóstico de esclerodermia y el de neoplasia, así como del tiempo transcurrido entre el la aparición de esta y el fallecimiento del paciente se resumen en la **tabla RES-23**.

Tabla RES-23. Media y desviación estándar (años) entre los momentos de diagnóstico de esclerodermia o neoplasia y el momento de la muerte en pacientes con cáncer. También se muestran los datos en función de la entidad que se diagnosticó en primer lugar.

	ES ↔ Neoplasia (años)	ES ↔ Muerte (años)	Neoplasia ↔ Muerte (años)
Global (N=58)	9,6 ± 8,5	12,3 ± 8,8	3,1 ± 6,2
ES ANTES que neoplasia (N=47)	10,4 ± 8,9	12,81 ± 9,08	1,55 ± 2,24
ES DESPUÉS de neoplasia (N=11)	5,91 ± 5,96	8,25 ± 5,37	15,19 ± 13,50

La **figura RES-4** representa el valor absoluto medido en años del intervalo temporal entre los diagnósticos de esclerodermia y cáncer, sin tener en cuenta qué patología se inició antes. Como puede apreciarse, existe una distribución bimodal, con una mayoría de tumores que aparecieron en un intervalo inferior a 5 años respecto al diagnóstico de la esclerodermia y un segundo pico en el que ambas dolencias estaban separadas por entre 10 y 20 años.

Figura RES-4. Distribución temporal entre esclerodermia y cáncer, por tipo de tumor.



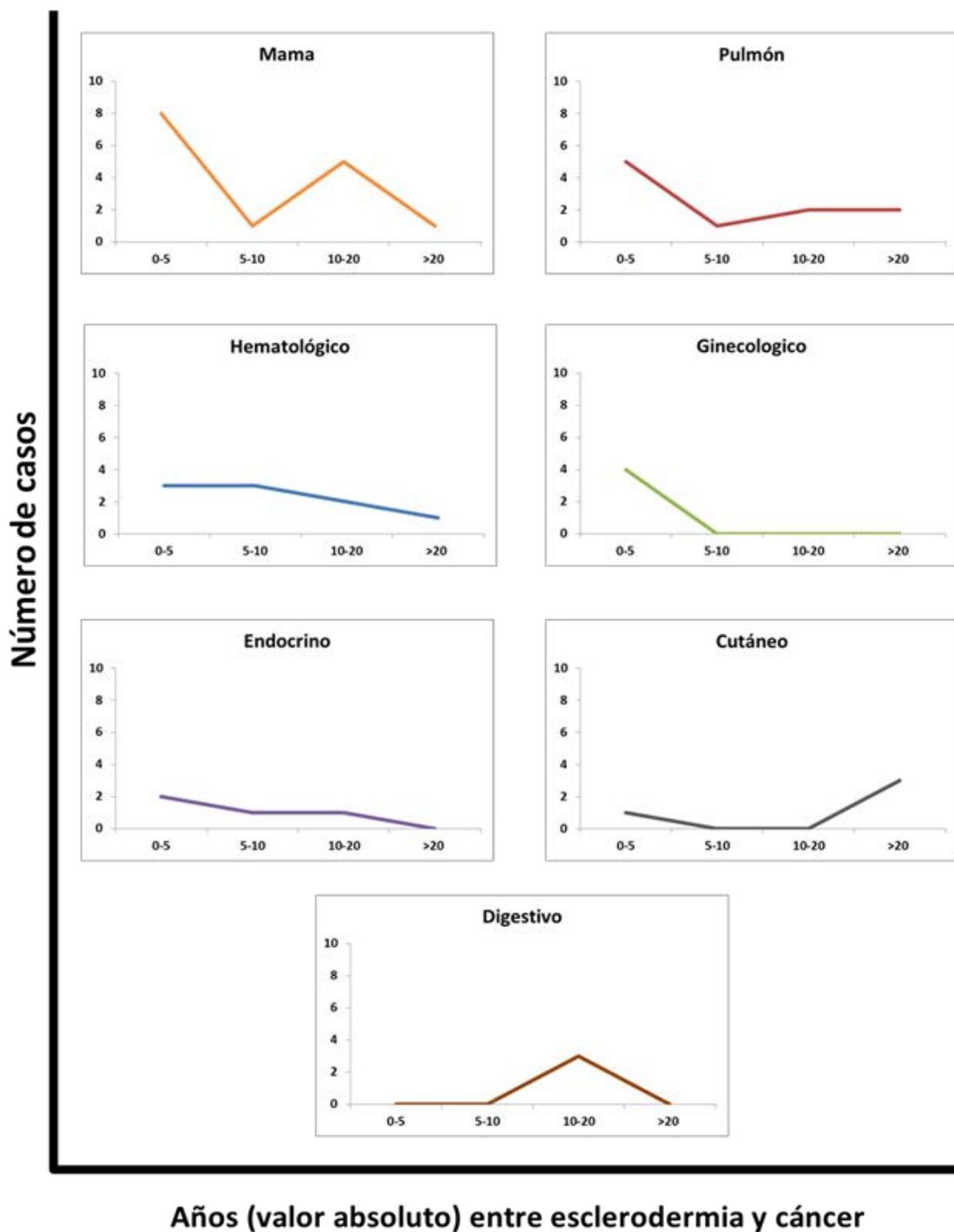
Por su parte la **figura RES-5** muestra este intervalo de tiempo por tipo de tumor. Nuevamente, el análisis contempla el valor absoluto en años entre ES y cáncer, independientemente de cuál de ellos fuera el evento inicial.

En la figura puede apreciarse que el tiempo transcurrido entre el diagnóstico de esclerodermia y la mayoría de casos de cáncer de mama, pulmón y ginecológicos es inferior a 5 años. Sin embargo, y a diferencia de lo observado en las neoplasias ginecológicas, tanto el cáncer de mama como el de pulmón experimentan un repunte posterior de casos cuya distancia temporal con el diagnóstico de esclerodermia se sitúa en el intervalo de 10-20 años. En el caso del cáncer de pulmón, además se describieron dos casos pacientes que desarrollaron el tumor 29 años después de establecido el diagnóstico de esclerodermia.

Por el contrario, el patrón de presentación de los tumores digestivos se situó preferentemente en el intervalo de 10-20 años, sin que se describiesen casos cuyo lapso de tiempo con respecto al diagnóstico de ES fuera inferior a 10 años. También los tumores cutáneos adoptaron una presentación distante respecto a la ES (superior a 10 años), aunque un paciente desarrolló cáncer de piel durante el primer año evolutivo de la enfermedad autoinmune.

Finalmente, en las curvas no se observan picos llamativos de casos de cáncer hematológico y/o endocrino, aunque estos tumores tienden a presentarse con menos de 10 años de distancia respecto a la fecha de diagnóstico de la esclerodermia.

Figura RES-5. Intervalo en años (valor absoluto) entre la esclerodermia y los diferentes tumores descritos en la cohorte del hospital Vall d'Hebron.



2. Pacientes con cáncer posterior al diagnóstico de esclerodermia frente a aquellos en los que la enfermedad tumoral fue diagnosticada primero: características diferenciales.

La comparación de las características clínico-epidemiológicas entre el subgrupo de pacientes en los que la esclerodermia fue diagnosticada antes que el cáncer respecto de los enfermos en los que el tumor se diagnosticó en primer lugar no devuelve resultados con diferencias estadísticamente significativas (tablas **RES-24, RES-25, RES-26 y RES-27**).

En ambos grupos la ES limitada fue la forma de afectación cutánea más frecuente. Es destacable que los pacientes en los que el cáncer fue el primer evento no desarrollaron la forma difusa de la enfermedad autoinmune. Además, este subgrupo tuvo más afección gástrica que el grupo de pacientes en los que la esclerodermia precedió al tumor, sin alcanzar la diferencia de los porcentajes el umbral establecido para la significación estadística.

Tampoco en el perfil serológico ni en el patrón capilaroscópico se establecen diferencias estadísticamente significativas. La dosis acumulada media de radiación procedente de pruebas diagnósticas fue mayor en el grupo en el que la ES fue anterior al cáncer.

Respecto al tratamiento, la administración de fármacos de uso común en esclerodermia fue testimonial en el grupo de pacientes donde esta enfermedad fue posterior al desarrollo de cáncer.

Tabla RES-24. Comparación de variables epidemiológicas y principales afecciones clínicas en pacientes con cáncer y esclerodermia, distribuidos por la enfermedad cuyo diagnóstico se estableció en primer lugar.

	ES antes que cáncer N=43	Cáncer antes que ES N=10	p
Sexo (Mujeres)	39 (90,7)	10 (100)	0,316
> 65 años al diagnóstico ES	8 (18,6)	4 (40)	0,145
Muerte	22 (51,2)	4 (40)	0,525
Edad media primer síntoma ES (años)	44,6 ± 16,6	47,7 ± 17,1	0,601
Edad media al diagnóstico de ES (años)	53 ± 15,2	60,9 ± 12,5	0,136
Edad media muerte (años)	66,8 ± 12,5	70 ± 4,3	0,668
Subtipo cutáneo			
• ES limitada	26 (60,5)	8 (80)	0,246
• ES difusa	13 (30,2)	0 (0)	0,096
• ES <i>sine scleroderma</i>	4 (9,3)	2 (20)	0,336
Cutáneo-vascular			
• Fenómeno de Raynaud	41 (95,3)	10 (100)	1,000
• Úlceras	24 (55,8)	3 (30)	0,141
• Telangiectasias	25 (58,1)	8 (80)	0,199
• Calcinosis	8 (18,6)	3 (30)	0,424
Osteomuscular (N=39)	27/31 (87,1)	7/8 (87,5)	0,976
• Artralgias (N=39)	23/31 (74,2)	4/8 (50)	0,186
• Artritis (N=39)	8/31 (25,8)	2/8 (25)	0,963
• Osteolisis (N=39)	4/31 (12,9)	1/8 (12,5)	1,000
• Miopatía (N=39)	2/31 (6,5)	1/8 (12,5)	0,508
• Roces (N=39)	3/31 (9,7)	0/8 (0)	0,360
• Contracturas (N=39)	1/31 (3,2)	0/8 (0)	1,000
Digestivo	37 (86)	7 (70)	0,223
Afección Esofágica (N=45)	32/38 (84,2)	6/7 (85,7)	0,920
• Esofagitis (N=23)	8/18 (44,4)	3/5 (60)	0,640
• Esófago de Barrett (N=23)	0/18	0/5	NA
Afección gástrica (N=43)	5/36 (13,9)	3/7 (42,9)	0,072
Afección intestinal (N=43)	8/36 (22,2)	2/7 (28,6)	0,716
Afección hepática	4 (9,3)	0 (0)	1,000
Colangitis biliar primaria (N=52)	0/42 (0)	1/10 (10)	0,192
Compromiso renal (N=36)	4/29 (13,8)	2/7 (28,6)	0,573
• Insuficiencia renal (N=36)	4/29 (13,8)	2/7 (28,6)	0,346
• Crisis renal esclerodérmica (N=36)	1/29 (3,4)	1/7 (14,3)	0,261
Compromiso respiratorio	38/43 (88,4)	9/10 (90)	1,000
• DLCO < 80% (N=43)	28/36 (77,8)	7/7 (100)	0,167
• EPI (N=)	23/43 (53,5)	5/10 (50)	0,842
• Alteración de pequeña vía (N=51)	13/41 (31,7)	5/10 (50)	0,278
• Bronquiectasias (N=47)	18/38 (47,4)	5/9 (55,6)	0,659
• Hipertensión pulmonar (N=49)	12/39 (30,8)	4/10 (40)	0,579
• EPOC	2/43 (4,7)	0 (10)	1,000
Compromiso cardíaco (N=51)	20/41 (48,8)	3/10 (30)	0,285
• Alteraciones de la conducción (N=40)	16/31 (51,6)	2/9 (22,2)	0,149
• Afección pericárdica	5/43 (11,6)	0/10 (0)	0,570
• Miocardiopatía esclerodérmica	0/43 (0)	0/10 (0)	NA
Otros:			
• Síndrome seco (N=34)	18/26 (69,2)	4/8 (50)	0,320
• HTA	25 (58,1)	7 (70)	0,490
• Tabaco	5 (11,6)	0 (0)	0,570

ES: esclerodermia. DLCO: difusión de monóxido de carbono; EPI: Enfermedad pulmonar intersticial. EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; HTA: hipertensión arterial; NA: no aplicable.

Tabla RES-25. Distribución de los principales anticuerpos en pacientes con cáncer y esclerodermia, distribuidos por la enfermedad cuyo diagnóstico se estableció en primer lugar.

	N válido	ES antes que cáncer	Cáncer antes que ES	p
Título ANA de 1/640 o superior	50	26/40 (65)	5/10 (50)	0,382
Inmunofluorescencia: patrón				
• Moteado	50	21/40 (52,5)	3/10 (30)	0,203
• Centromérico		9/40 (22,5)	4/10 (40)	0,259
• Nucleolar		6/40 (15)	1/10 (10)	0,684
• Homogéneo		3/40 (7,5)	0/10 (0)	0,372
Anti-centrómero	53	15/43 (34,9)	6/10 (60)	0,144
Anti-topoisomerasa I (Scl70)	51	8/42 (19)	1/9 (11,1)	0,571
Anti-PM/Scl	29	5/24 (20,8)	1/5 (20)	1,000
Anti-RNA pol-III	15	4/13 (30,8)	0/2 (0)	1,000
Anti-RNP	50	1/41 (2,4)	1/9 (11,1)	0,331
Anti-Ku	24	0/21	0/3	NA
Anti-U3RNP (fibrilarina)	14	0/12	0/2	NA
Anti-Th/To	14	0/12	0/2	NA

NA: No aplicable.

Tabla RES-26. Patrones de capilaroscopia y dosis media acumulada de radiación atribuible a técnicas diagnósticas en pacientes con esclerodermia, distribuidos por la enfermedad cuyo diagnóstico se estableció en primer lugar

	N válido	ES antes que cáncer	Cáncer antes que ES	p
Capilaroscopia				
Patrón Lento	45	30/37 (81,1)	8/8 (100)	0,181
Patrón Activo		4/37 (10,8)	0/8 (0)	1,000
Exposición radiológica (mSv)				
Media acumulada mSv	53	17,1 ± 25,1	2,3 ± 4,1	0,070

mSv: millisieverts

Tabla RES-27. Uso de fármacos en pacientes con cáncer y esclerodermia, distribuidos por la enfermedad cuyo diagnóstico se estableció en primer lugar.

	N válido	ES antes que cáncer	Cáncer antes que ES	p
IECA-ARA	42	21/37 (56,8)	0/5 (0)	0,048
Antagonistas canales de calcio	42	30/38 (78,9)	0/4 (0)	0,004
Ácido-acetil-salicílico	44	13/37 (35,1)	1/7 (14,3)	0,401
Antigregantes no-AAS	30	2/24 (8,3)	0/6 (0)	1,000
Estatinas	47	3/38 (7,9)	0/9 (0)	1,000
Inhibidores bomba de protones	36	30/34 (88,2)	1/2 (50)	0,262
Antagonistas receptor endotelina	48	7/40 (17,5)	0/8 (0)	0,200
Inhibidores 5-fosfodiesterasa	50	5/42 (11,9)	0/8 (0)	0,304
Análogos de prostaglandina	51	1/42 (2,49)	0/9 (0)	1,000
Antipalúdicos	52	3/43 (7)	0/9 (0)	0,414
Azatioprina	52	4/42 (9,5)	0/10 (0)	0,576
Ciclofosfamida	52	6/42 (14,3)	0/10 (0)	0,582
Ciclosporina	53	1/43 (2,3)	0/10	1,000
Corticoides	42	16/37 (43,2)	0/5 (0)	0,138
Metotrexato	53	0/43 (0)	0/10 0	NA
Micofenolato	49	4/40 (10)	0/9 (0)	1,000
Tacrolimus/Everolimus	52	2/42 (4,8)	0/10 (0)	1,000
Anti-TNF α	53	0/43 (0)	0/10 0	NA
Inmunoglobulinas	53	0/43 (0)	0/10 0	NA
Rituximab	53	2/43 (4,7)	0/10 (0)	1,000
D-penicilamina	52	11/42 (26,2)	0/10 (0)	0,096
N-acetilcisteína	50	4/40 (10)	0/10 (0)	0,571
Pentoxifilina	52	4/43 (9,3)	0/9 (0)	0,341

ES: esclerodermia; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. ARA: antagonista del receptor de angiotensina II; AAS: ácido acetil-salicílico; TNF α : factor de necrosis tumoral alfa; NA: No aplicable.

3. Pacientes con esclerodermia y cáncer: diferencias según el intervalo temporal entre ambas patologías.

En 10 de los 53 pacientes (18,9%) el intervalo de tiempo entre los diagnósticos de ES y cáncer fue inferior a un año, siendo 19 los pacientes en los que ese periodo fue menor a tres años (35,8%). Tomando en consideración este último periodo, se generaron dos subgrupos de análisis para identificar características diferenciales desde el punto de vista clínica-epidemiológico, serológico, capilaroscópico, relativo a la exposición radiológica y relacionado con el tratamiento entre aquellos pacientes con menos y más de tres años entre ambas dolencias (Tablas **RES-28, RES-29, RES-30 y RES-31**).

Entre las características de los pacientes con un intervalo entre ES y cáncer inferior a 3 años respecto de aquellos en los que ese lapso fue mayor destacaron una mayor edad al diagnóstico de esclerodermia, menor frecuencia de afección osteomuscular y mayor proporción de pacientes que mostraban disminución de la DLCO inferior al 80% del valor teórico. También hubo tendencia a presentar menos fR y telangiectasias aunque las diferencias no alcanzaron el umbral de significación estadística establecido.

Tabla RES-28. Variables epidemiológicas y principales afecciones clínicas en pacientes con cáncer y esclerodermia, distribuidos por la duración mayor o menor a 3 años entre ambas enfermedades.

	Cáncer y ES < 3 años N=19	Cáncer y ES > 3 años N=34	p
Sexo (Mujeres)	18 (94,7)	31 (91,2)	1,000
> 65 años al diagnóstico ES	6 (31,6)	6 (17,6)	0,245
Muerte	8 (42,1%)	18 (52,9)	0,449
Edad media primer síntoma ES (años)	49,1 ± 17,1	43 ± 16,1	0,201
Edad media al diagnóstico de ES (años)	59,9 ± 13,4	51,5 ± 15,1	0,049
Edad media muerte (años)	61,2 ± 7,8	69,5 ± 12,4	0,119
Subtipo cutáneo			
• ES limitada	12 (63,2)	22 (64,7)	0,910
• ES difusa	4 (21,1)	9 (26,5)	0,660
• ES sine scleroderma	3 (15,8)	3 (8,8)	0,655
Cutáneo-vascular			
• Fenómeno de Raynaud	17 (89,5)	34 (100)	0,124
• Úlceras	11 (57,9)	16 (47,1)	0,449
• Telangiectasias	9 (47,4)	24 (70,6)	0,094
• Calcinosis	4 (21,1)	7 (20,6)	0,968
Osteomuscular (N=39)	9/13 (69,2)	25/26 (96,2)	0,035
• Artralgias (N=39)	8/13 (61,5)	19/26 (73,1)	0,462
• Artritis (N=39)	5/13 (38,5)	5/26 (19,2)	0,195
• Osteolisis (N=39)	1/13 (7,7)	4/26 (15,4)	0,648
• Miopatía (N=39)	1/13 (7,7)	2/26 (7,7)	1,000
• Roces (N=39)	1/13 (7,7)	2/26 (7,7)	1,000
• Contracturas (N=39)	1/13 (7,7)	0/26 (0)	0,333
Digestivo	14 (73,7)	30 (88,2)	0,176
Afección Esofágica (N=45)	12/15 (80)	26/30 (86,7)	0,670
• Esofagitis (N=23)	2/5 (40)	9/18 (50)	1,000
• Esófago de Barrett (N=23)	0/5 (0)	0/18 (0)	NA
Afección gástrica (N=43)	3/14 (21,4)	5/29 (17,2)	0,741
Afección intestinal (N=43)	2/14 (14,3)	8/29 (27,6)	0,333
Afección hepática	1 (5,3)	3 (8,8)	1,000
Colangitis biliar primaria (N=52)	1/18 (5,6)	0/34 (0)	0,346
Compromiso renal (N=36)	1/14 (7,1)	5/22 (22,7)	0,370
• Insuficiencia renal (N=36)	1/14 (7,1)	5/22 (22,7)	0,370
• Crisis renal esclerodérmica (N=36)	1/14 (7,1)	1/22 (4,5)	1,000
Compromiso respiratorio	18 (94,7)	29 (85,3)	0,402
• DLCO < 80% (N=43)	15/15 (100)	20/28 (71,4)	0,022
• EPI	10 (52,6)	18 (52,9)	0,983
• Alteración de pequeña vía (N=51)	4/18 (22,2)	14/33 (42,4)	0,149
• Bronquiectasias (N=47)	10/18 (55,6)	13/29 (44,8)	0,474
• Hipertensión pulmonar (N=49)	6/15 (40)	10/34 (29,4)	0,466
• EPOC	1 (5,3)	1 (2,9)	1,000
Compromiso cardíaco (N=51)	7/17 (41,2)	16/34 (47,1)	0,691
• Alteraciones de la conducción (N=40)	5/13 (38,5)	13/27 (48,1)	0,564
• Afección pericárdica	1 (5,3)	4 (11,8)	0,643
• Miocardiopatía esclerodérmica	0 (0)	0 (0)	NA
Otros:			
• Síndrome seco (N=34)	9/13 (69,2)	13/21 (61,9)	0,664
• HTA	11 (57,9)	21 (61,8)	0,782
• Tabaco	3 (15,8)	2 (5,9)	0,336

ES: esclerodermia. DLCO: difusión de monóxido de carbono; EPI: Enfermedad pulmonar intersticial. EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; HTA: hipertensión arterial; NA: no aplicable.

No hubo diferencias estadísticamente significativas en la comparación de variables serológicas y capilaroscópicas entre ambos subgrupos. El grupo con intervalo entre esclerodermia y cáncer inferior a 3 años estuvo menos expuesto a radiación, si bien la diferencia respecto al otro subgrupo no alcanzó significación estadística.

Tabla RES-29. Distribución de los principales anticuerpos en pacientes con cáncer y esclerodermia, distribuidos por la duración mayor o menor a 3 años entre ambas enfermedades.

	N válido	Cáncer y ES < 3 años	Cáncer y ES > 3 años	p
Título ANA de 1/640 o superior	50	11/18 (61,1)	20/32 (62,5)	0,923
Inmunofluorescencia: patrón				
• Moteado	50	10/18 (55,6)	14/32 (43,8)	0,423
• Centromérico		6/18 (33,3)	7/32 (21,9)	0,375
• Nucleolar		2/18 (11,1)	5/32 (15,6)	1,000
• Homogéneo		0/18 (0)	3/32 (9,4)	0,544
Anti-centrómero	53	8/19 (42,1)	13/34 (38,2)	0,782
Anti-topoisomerasa I (Scl70)	51	4/18 (22,2)	5/33 (15,2)	0,527
Anti-PM/Scl	29	1/11 (9,1)	5/13 (27,8)	0,362
Anti-RNA pol-III	15	2/5 (40)	2/10 (20)	0,560
Anti-RNP	50	1/16 (6,3)	1/34 (2,9)	0,542
Anti-Ku	24	0/10 (0)	0/14 (0)	NA
Anti-U3RNP (fibrilarina)	14	0/4 (0)	0/10 (0)	NA
Anti-Th/To	14	0/4 (0)	0/10 (0)	NA

NA: No aplicable.

Tabla RES-30. Patrones de capilaroscopia y dosis media acumulada de radiación atribuible a técnicas diagnósticas en pacientes con esclerodermia, distribuidos por la duración mayor o menor a 3 años entre ambas enfermedades.

	N válido	Cáncer y ES < 3 años	Cáncer y ES > 3 años	p
Capilaroscopia				
Patrón Lento	45	12/16 (75)	26/29 (89,7)	0,225
Patrón Activo		2/16 (12,5)	2/29 (6,9)	0,608
Exposición radiológica (mSv)				
Media acumulada mSv	53	7,5 ± 13,3	18,1 ± 26,9	0,061

mSv: millisieverts

Tampoco se observó una diferencia con significación estadística en el empleo de los diferentes fármacos evaluados entre ambos subgrupos, si bien algunas variables mostraron tendencia a la misma, como la administración de ácido acetil-salicílico y de ciclofosfamida, mayor en el subgrupo en el que esclerodermia y cáncer se separaron por más de tres años.

Tabla RES-31. Uso de fármacos en pacientes con cáncer y esclerodermia, distribuidos por la duración mayor o menor a 3 años entre ambas enfermedades

	N válido	Cáncer y ES < 3 años	Cáncer y ES > 3 años	p
IECA-ARA	42	5/13 (38,5)	16/29 (55,2)	0,317
Antagonistas canales de calcio	42	8/14 (57,1)	22/28 (78,6)	0,147
Ácido-acetil-salicílico	44	1/14 (7,1)	12/30 (40)	0,068
Antigregantes no-AAS	30	2/12 (16,7)	0/18 (0)	0,152
Estatinas	47	2/18 (11,1)	1/29 (3,4)	0,549
Inhibidores bomba de protones	36	8/10 (80)	23/26 (88,5)	0,603
Antagonistas receptor endotelina	48	1/15 (6,7)	6/33 (18,2)	0,409
Inhibidores 5-fosfodiesterasa	50	1/18 (5,6)	4/32 (12,5)	0,642
Análogos de prostaglandina	51	0/18 (0)	1/32 (3)	1,000
Antipalúdicos	52	1/19 (5,3)	2/33 (6,1)	1,000
Azatioprina	52	0/18 (0)	4/34 (11,8)	0,285
Ciclofosfamida	52	0/19 (0)	6/33 (18,2)	0,075
Ciclosporina	53	0/19 (0)	1/34 (2,9)	1,000
Corticoides	42	3/12 (25)	13/30 (43,3)	0,269
Metotrexato	53	0/19 (0)	0/34 (0)	NA
Micofenolato	49	0/16 (0)	4/33 (12,1)	0,289
Tacrolimus/Everolimus	52	0/18 (0)	2/34 (5,9)	0,538
Anti-TNF α	53	0/19 (0)	0/34 (0)	NA
Inmunoglobulinas	53	0/19 (0)	0/34 (0)	NA
Rituximab	53	0/19 (0)	2/34 (5,9)	0,531
D-penicilamina	52	2/18 (11,1)	9/34 (26,5)	0,197
N-acetilcisteína	50	0/17 (0)	4/33 (12,1)	0,285
Pentoxifilina	52	2/18 (11,1)	2/34 (5,9)	0,602

IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. ARA: antagonista del receptor de angiotensina II; AAS: ácido acetil-salicílico; TNF α : factor de necrosis tumoral alfa; NA: No aplicable.

4. Pacientes con cáncer sincrónico vs. pacientes sin cáncer.

4.1. Análisis univariante: factores de riesgo de cáncer sincrónico.

En la tabla **RES-32** se muestra la comparación de las variables clínico-epidemiológicas entre los enfermos con ES y cáncer separados por un intervalo temporal inferior a 3 años (de aquí en adelante se utilizará el término “*cáncer sincrónico*” para referirse a este subgrupo) frente a pacientes sin cáncer.

- Se observó una mayor edad al inicio de la esclerodermia en el subgrupo de los pacientes con cáncer sincrónico.
- La presencia de fR y telangiectasias fue menor en pacientes con ES y cáncer sincrónico que en los que no desarrollaron tumor. En el análisis de riesgo se encontró una asociación inversa entre fR y cáncer sincrónico (OR=0,137; IC95% 0,026-0,728). La *odds ratio* estimada para telangiectasias y cáncer sincrónico fue de 0,289 (IC95% 0,114-0,732). También la afección osteomuscular fue significativamente menos frecuente en pacientes sin cáncer (OR=0,233; IC95% 0,068-0,804)
- Por el contrario, el porcentaje de hipertensión arterial en el grupo de cáncer sincrónico fue superior que en los controles sin cáncer. Se observó una OR=2,665 (IC95% 1,046-6,789) para esta variable.
- La disminución de la difusión de monóxido de carbono por debajo del 80% del valor teórico (DLCO<80%) mostró diferencias significativas entre ambos subgrupos de análisis. De hecho, la DLCO<80% se presentó el en la totalidad de los enfermos con cáncer sincrónico (fenómeno de separación de datos).

Tabla RES-32. Comparación de variables epidemiológicas y principales afecciones clínicas entre pacientes con cáncer y esclerodermia separados por menos de 3 años frente a pacientes sin enfermedad tumoral

	ES-Cáncer < 3 años N=19	Sin cáncer N=379	p
Sexo (Mujeres)	18 (94,7)	334 (88,1)	0,379
> 65 años al diagnóstico ES	6 (31,6)	76 (20,1)	0,225
Muerte	8 (42,1)	102 (26,9)	0,148
Edad media primer síntoma ES (años)	49,1 ± 17,1	42,7 ± 15,9	0,010
Edad media al diagnóstico de ES (años)	59,9 ± 13,4	50,6 ± 15,6	0,089
Edad media muerte (años)	61,2 ± 7,8	69,5 ± 12,4	0,119
Subtipo cutáneo			
• ES limitada	12 (63,2)	241 (63,6)	0,970
• ES difusa	4 (21,1)	79 (20,8)	0,983
• ES <i>sine scleroderma</i>	3 (15,8)	59 (15,6)	0,979
Cutáneo-vascular			
• Fenómeno de Raynaud	17 (89,5)	373 (98,4)	0,007
• Úlceras	11 (57,9)	191 (50,4)	0,640
• Telangiectasias	9 (47,4)	287 (75,7)	0,006
• Calcinosis	4 (21,1)	89 (23,5)	0,807
Osteomuscular (N=322)	9/13 (69,2)	280/309 (90,6)	0,013
• Artralgias (N=320)	8/13 (61,5)	234/307 (76,2)	0,227
• Artritis (N=320)	5/13 (38,5)	76/307 (24,8)	0,266
• Osteolisis (N=320)	1/13 (7,7)	33/307 (10,7)	0,726
• Miopatía (N=320)	1/13 (7,7)	19/307 (6,2)	0,826
• Roces (N=320)	1/13 (7,7)	13/307 (4,2)	0,550
• Contracturas (N=320)	1/13 (7,7)	12/307 (3,9)	0,499
Digestivo	14 (73,7)	325 (85,8)	0,149
Afección Esofágica (N=354)	12/15 (80)	302/339 (89,1)	0,277
• Esofagitis (N=190)	2/5 (40)	54/185 (29,2)	0,633
• Esófago de Barrett (N=190)	0/5 (0)	11/185 (5,9)	1,000
Afección gástrica (N=331)	3/14 (21,4)	66/317 (20,8)	0,956
Afección intestinal (N=332)	2/14 (14,3)	57/318 (17,9)	0,727
Afección hepática	1 (5,3)	34 (9)	0,578
Colangitis biliar primaria (N=392)	1/18 (5,6)	8/374 (2,1)	0,344
Compromiso renal (N=302)	1/14 (7,1)	35/288 (12,2)	0,572
• Insuficiencia renal (N=302)	1/14 (7,1)	28/288 (22,7)	0,749
• Crisis renal esclerodérmica (N=302)	1/14 (7,1)	15/288 (5,2)	0,752
Compromiso respiratorio (N=389)	18/19 (94,7)	324/370 (87,6)	0,350
• DLCO < 80% (N=327)	15/15 (100)	247/312 (79,2)	0,048
• EPI (N=383)	10/19 (52,6)	161/364 (44,2)	0,473
• Alteración de pequeña vía (N=387)	4/18 (22,2)	156/369 (42,3)	0,092
• Bronquiectasias (N=310)	10/18 (55,6)	136/292 (46,6)	0,459
• Hipertensión pulmonar (N=375)	6/15 (40)	89/360 (24,7)	0,183
• EPOC	1 (5,3)	11 (2,9)	0,557
Compromiso cardíaco (N=389)	7/17 (41,2)	143/372 (38,4)	0,821
• Alteraciones de la conducción (N=246)	5/13 (38,5)	97/233 (41,6)	0,821
• Afección pericárdica	1 (5,3)	51 (13,5)	0,301
• Miocardiopatía esclerodérmica	0 (0)	1 (0,3)	1,000
Otros:			
• Síndrome seco (N=265)	9/13 (69,2)	170/252 (67,5)	0,894
• HTA	11 (57,9)	129 (34)	0,034
• Tabaco	3 (15,8)	72 (19)	0,727

ES: esclerodermia. DLCO: difusión de monóxido de carbono; EPI: Enfermedad pulmonar intersticial. EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; HTA: hipertensión arterial; NA: no aplicable.

- No hubo diferencias estadísticamente significativas en la comparación de variables serológicas y capilaroscópicas (tablas RES-33 y RES-34) entre ambos subgrupos, aunque la diferencia de prevalencias de anti-RNA pol III mostro tendencia a la significación estadística. Respecto a la exposición radiológica, el subgrupo con cáncer sincrónico estuvo significativamente menos expuesto a la radiación.

Tabla RES-33. Distribución de los principales anticuerpos en pacientes con cáncer y esclerodermia separados por menos de 3 años frente a pacientes sin enfermedad tumoral.

	N válido	ES-Cáncer < 3 años	Sin cáncer	p
Título ANA de 1/640 o superior	385	11/18 (61,1)	240/367 (65,4)	0,710
Inmunofluorescencia: patrón				
• Moteado	385	10/18 (55,6)	164/367 (44,7)	0,366
• Centromérico		6/18 (33,3)	112/367 (30,5)	0,800
• Nucleolar		2/18 (11,1)	36/367 (9,8)	0,857
• Homogéneo		0/18 (0)	40/367 (10,9)	0,139
Anti-centrómero	389	8/19 (42,1)	155/370 (41,9)	0,985
Anti-topoisomerasa I (Scl70)	374	4/18 (22,2)	76/356 (21,3)	0,930
Anti-PM/Scl	258	1/11 (9,1)	19/247 (7,7)	0,865
Anti-RNA pol-III	157	2/5 (40)	18/152 (11,8)	0,122
Anti-RNP	362	1/16 (6,3)	7/346 (2)	0,261
Anti-Ku	233	0/10 (0)	4/223	1,000
Anti-U3RNP (fibrilarina)	150	0/4 (0)	4/146	1,000
Anti-Th/To	150	0/4 (0)	1/146	1,000

NA: No aplicable.

Tabla RES-34. Patrones de capilaroscopia y dosis media acumulada de radiación atribuible a técnicas diagnósticas en pacientes con cáncer y esclerodermia separados por menos de 3 años frente a pacientes sin enfermedad tumoral.

	N válido	ES-Cáncer < 3 años	Sin cáncer	p
Capilaroscopia				
Patrón Lento	344	12/16 (75)	227/328 (69,2)	0,623
Patrón Activo		2/16 (12,5)	53/328 (16,2)	0,697
Exposición radiológica (mSv)				
Media acumulada mSv	398	7,5 ± 13,3	24,1 ± 25,8	<0,01

mSv: millisieverts

- En relación con la medicación utilizada (tabla RES-35), el único fármaco cuya prescripción fue significativamente mayor en los pacientes sin cáncer fue el ácido acetil-salicílico, estimándose una OR=0,080 (IC95% 0,010-0,616) para esta variable.

Tabla RES-35. Uso de fármacos en pacientes con cáncer y esclerodermia separados por menos de 3 años frente a pacientes sin enfermedad tumoral.

	N válido	ES-Cáncer < 3 años	Sin cáncer	p
IECA-ARA	392	5/13 (38,5)	151/379 (55,2)	0,920
Antagonistas canales de calcio	393	8/14 (57,1)	276/379 (78,6)	0,198
Ácido-acetil-salicílico	393	1/14 (7,1)	186/379 (49,1)	0,002
Antigregantes no-AAS	218	2/12 (16,7)	32/206 (15,5)	0,916
Estatinas	397	2/18 (11,1)	67/379 (17,7)	0,473
Inhibidores bomba de protones	389	8/10 (80)	302/379 (79,7)	0,980
Antagonistas receptor endotelina	394	1/15 (6,7)	86/379 (22,7)	0,142
Inhibidores 5-fosfodiesterasa	395	1/18 (5,6)	54/377 (14,3)	0,294
Análogos de prostaglandina	397	0/18 (0)	39/379 (10,3)	0,152
Antipalúdicos	398	1/19 (5,3)	53/379 (14)	0,279
Azatioprina	397	0/18 (0)	34/379 (9)	0,184
Ciclofosfamida	398	0/19 (0)	31/379 (8,2)	0,194
Ciclosporina	395	0/19 (0)	0/376 (0)	NA
Corticoides	391	3/12 (25)	168/379 (44,3)	0,184
Metotrexato	398	0/19 (0)	17/379 (4,5)	0,345
Micofenolato	395	0/16 (0)	50/379 (13,2)	0,120
Tacrolimus/Everolimus	397	0/18 (0)	15/379 (4)	0,390
Anti-TNF α	398	0/19 (0)	3/379 (0,8)	0,697
Inmunoglobulinas	398	0/19 (0)	9/379 (2,4)	0,497
Rituximab	398	0/19 (0)	8/379 (2,1)	0,522
D-penicilamina	397	2/18 (11,1)	63/379 (16,6)	0,537
N-acetilcisteína	396	0/17 (0)	46/379 (12,1)	0,127
Pentoxifilina	397	2/18 (11,1)	31/379 (8,2)	0,660

IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. ARA: antagonista del receptor de angiotensina II; AAS: ácido acetil-salicílico; TNF α : factor de necrosis tumoral alfa; NA: No aplicable.

4.2. Análisis multivariante.

Dado que en la variable “DLCO<80%” nuevamente se produce el fenómeno de separación de datos se aplicó el método de Firth para la estimación de coeficientes. Para ello se incluyeron las variables con significación estadística en el análisis univariante, esto es, la variable continua “edad de inicio de esclerodermia” y las categóricas: “fenómeno de Raynaud”, “telangiectasias”, “afección muscular”, “DLCO <80% del valor teórico”, “hipertensión arterial” y “administración previa de ácido-acetil salicílico”. Los coeficientes correspondientes se muestran en la tabla **RES-36**.

Las variables que mantuvieron la significación estadística en el cálculo del coeficiente fueron “edad de inicio de esclerodermia” (coeficiente positivo, es decir, aumento del riesgo de cáncer sincrónico), “afección osteomuscular” y “administración previa de ácido acetil-salicílico” (estas últimas mostrando un coeficiente negativo, es decir, su presencia disminuye la probabilidad de desarrollar cáncer en el mencionado intervalo de tiempo).

Tabla RES 36. Riesgo de cáncer de pulmón y esclerodermia: Variables que demuestran significación estadística en el análisis uni y multivariante.

	Uni-variante		Multi-variante Regresión de Firth			
	Riesgo (IC 95%)	p	Coef.	IC 95% Inf.	IC 95% Sup.	p
Edad inicio de la esclerodermia	NA		0,066	0,006	0,142	0,028
Fenómeno de Raynaud	0,137 0,026-0,728	0,007	-1,509	-3,956	1,119	0,234
Telangiectasias	0,289 (0,114-0,732)	0,006	-0,397	-2,257	1,957	0,699
Afección osteomuscular	0,233 (0,068-0,804)	0,013	-2,498	-4,477	-0,737	0,006
DLCO <80%	"Ausencia de DLCO<80%" 0,943 0,912-0,971	0,048	1,643	-0,639	6,545	0,185
Hipertensión arterial	2,665 1,046-6,789	0,009	1,335	-0216	3,139	0,092
Ácido-acetil salicílico	0,080 (0,010-0,616)	0,002	-1,830	-4,4092	-0,139	0,033

NA=no aplicable al ser una variable no categórica.

* Se muestra el riesgo relativo estimado para la ausencia de la variable, al no ser posible el cálculo de OR.

Coef.=Coeficiente de regresión. IC95%=Intervalo de confianza del coeficiente, al 95%.

DISCUSIÓN (I)

La detección del cáncer constituye uno de los principales retos en la evaluación de pacientes con esclerodermia. La enfermedad tumoral condiciona el seguimiento de estos enfermos, modifica determinados aspectos de su tratamiento y tiene un indudable impacto en su pronóstico. Esta tesis doctoral, diseñada para identificar variables predictoras de aparición de neoplasia en pacientes con esclerodermia, pretende aumentar la evidencia en un escenario clínico de alta complejidad en el que la interacción entre autoinmunidad y cáncer se cree sujeta a múltiples factores, muchos de ellos aún por explorar y definir.

Para ello, se analizaron las características clínicas, serológicas, capilaroscópicas y relacionadas con el tratamiento de 432 pacientes de la cohorte histórica de esclerodermia atendidos en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario Vall d'Hebron de Barcelona (HVH). Los principales resultados obtenidos en esta investigación apuntan a un mayor riesgo de cáncer global en presencia de anticuerpos anti-PM/Scl. Por el contrario, se ha identificado una menor probabilidad de enfermedad tumoral en aquellos pacientes que recibieron ácido-acetil salicílico. Estas asociaciones no habían sido descritas con anterioridad en una cohorte amplia de pacientes con esclerodermia.

También son reseñables algunos resultados obtenidos al analizar específicamente determinadas neoplasias. Tanto la hipertensión arterial como la insuficiencia renal representan factores de riesgo independientes respecto al cáncer de mama, mientras que la EPI se relacionó con la aparición de cáncer de pulmón. En el resto de tumores analizados no se encontró ningún factor de riesgo que tuviera un comportamiento predictor de aparición de neoplasia.

1. Esclerodermia y riesgo global de cáncer.

1.1. Tumores más prevalentes.

Resumen de resultados:

La neoplasia más prevalente de la cohorte fue el cáncer de mama, con 15 casos. La siguen el cáncer de pulmón, con 10 tumores identificados, y el cáncer hematológico, con 9.

Las dos neoplasias más prevalentes del presente estudio fueron también distinguidas como las más habituales por otros autores, aunque con resultados heterogéneos. En la literatura, el cáncer de pulmón fue el tumor más frecuente en 10 trabajos,^{396–398,400–403,408,410,411} mientras que el cáncer de mama lo fue en 2 estudios,^{395,399} aunque ocupó el segundo lugar en cuanto a prevalencia en 5 investigaciones.^{396,400,403,410,411} En este sentido, cabe recordar que los tres meta-análisis aparecidos en el año 2013 confirmaron a una mayor incidencia de cáncer de pulmón en enfermos con ES respecto a controles, que sin embargo no pudo demostrarse en relación al cáncer de mama.^{404–406}

También algunos autores han señalado una alta prevalencia de cáncer hematológico^{397,399,401,403,408} y de cáncer cutáneo^{397,400,401} en pacientes con esclerodermia. Estos tumores ocupan el tercer y cuarto lugar en frecuencia de presentación en nuestra cohorte. Por su parte, la representación del cáncer tiroides y de las neoplasias del aparato genital femenino es menor en nuestro estudio, en consonancia también con lo descrito por investigaciones previas.^{410,461}

A diferencia de lo observado por Derk et al en Filadelfia³⁹⁹ y por algunos trabajos asiáticos,^{402,403} en este estudio no se han identificado neoplasias de esófago ni

cáncer orofaríngeo. Tampoco se han identificado casos de cáncer primario de hígado, cuya prevalencia mayor a lo esperado fue destacada en el trabajo realizado en el área metropolitana de Detroit, EE.UU.⁴¹⁰

1.2. Análisis de factores de riesgo.

1.2.1. Variables clínicas.

Resumen de resultados:

- *No se encontraron asociaciones estadísticamente significativas entre la aparición de cáncer y el sexo, la edad, el hábito tabáquico o los distintos subgrupos de esclerodermia.*
- *La hipertensión arterial tiene un comportamiento independiente asociado a mayor riesgo de cáncer en el análisis multivariante.*

Estudios previos habían sugerido que el riesgo de cáncer podría ser mayor en hombres, fumadores, esclerodermia cutánea difusa o con una mayor edad al inicio de la enfermedad autoinmune.^{396,400,401,412} El presente estudio, en consonancia con lo observado por otros investigadores,^{408,410,494} no ha conseguido reproducir dichas observaciones.

A pesar de que la evidencia procedente de población general sugiere vínculos entre el cáncer y la hipertensión arterial⁴⁹⁵⁻⁴⁹⁷, el comportamiento predictor de esta variable respecto a la aparición de neoplasia en pacientes con esclerodermia exige una valoración cautelosa, motivada por varias razones. La primera de ellas es la ausencia de investigaciones previas que hayan observado este hallazgo en enfermos con esclerodermia, y que se describe por primera vez en este estudio. La segunda razón es la probable interferencia de otras variables que no alcanzaron significación estadística

en el análisis univariado y que, en general, perfilan un paciente complejo y probablemente polimedicado. Entre ellas pueden situarse los fármacos antihipertensivos, algunos de los cuales se han relacionado con una mayor probabilidad de desarrollar neoplasia,⁴⁸¹ o factores estrechamente asociados a la hipertensión arterial, como el tabaquismo o la administración de corticoides o algunos inmunosupresores. Por último, el análisis retrospectivo de la variable “hipertensión arterial” no siempre permitió establecer la relación temporal exacta entre ésta y la aparición de cáncer (por la falta de la fecha de inicio del estado hipertensivo en algunos pacientes). Por tanto, hay que considerar la posibilidad de una asociación bidireccional, esto es, que pacientes afectados por neoplasia desarrollaran ulteriormente hipertensión.

1.2.2. Serología.

Resumen de resultados:

- *No se encontraron asociaciones estadísticamente significativas entre la aparición de cáncer y la presencia de anti-centrómero o anti-topoisomerasa I.*
- *Anti-RNA pol III fue más prevalente en los pacientes con cáncer. Aunque la diferencia respecto al subgrupo de enfermos sin neoplasia no alcanzó el umbral de significación estadística, se demostró tendencia a la misma ($p=0,10$).*
- *Se ha observado un incremento del riesgo de neoplasia con anticuerpos anti-PM/Scl positivos.*

Los datos procedentes de la cohorte del HVH no confirman los resultados de trabajos previos que señalaban a anti-centrómero³⁹⁸ y a anti-topoisomerasa I^{475,498,499} como factores de riesgo de cáncer en pacientes con ES. Respecto al análisis de anti-RNA pol III, en nuestro estudio se ha identificado una mayor prevalencia en el

subgrupo de pacientes con cáncer, en línea con lo descrito por algunos trabajos que vincularon la presencia de este anticuerpo con el surgimiento de la enfermedad tumoral.⁴⁴²⁻⁴⁴⁵ No obstante, la ausencia de significación estadística en relación con anti-RNA pol III puede deberse al limitado porcentaje de determinación de este anticuerpo en la cohorte (38,6% del total de pacientes incluidos).

Uno de los hallazgos más destacables del presente estudio es la demostración de un incremento del riesgo de cáncer en presencia de anti-PM/Scl. Estos anticuerpos, que reconocen el exosoma o complejo PM/Scl, se describieron por primera vez en pacientes con síndrome de solapamiento entre polimiositis y esclerodermia, marcando formas de enfermedad en las que la calcinosis, la afectación muscular y la enfermedad intersticial pulmonar eran manifestaciones clínicas habituales.¹³⁸⁻¹⁴¹ Algunos estudios han examinado los correlatos clínicos de anti-PM/Scl y su relación con el pronóstico en pacientes con ES, aunque desafortunadamente su diseño no incluyó el cáncer como una variable a analizar.^{139,140,500,501} Esta es, por tanto, la primera vez que los anticuerpos anti-PM/Scl se identifican como un factor de riesgo independiente relacionado con la neoplasia en una cohorte amplia de enfermos con esclerodermia.⁵⁰²

- **Los exosomas como vínculo entre anti-PM/Scl y el cáncer en pacientes con esclerodermia: revisión de la literatura y propuesta.** Las investigaciones iniciales que incluyeron el cáncer en el análisis de las posibles asociaciones de los anti-PM/Scl sugirieron que no existía una conexión relevante entre aquel y la presencia de estos anticuerpos,^{503,504} si bien el reducido tamaño muestral y

los limitados tiempos de seguimiento pueden condicionar la interpretación de tales observaciones.

Por el contrario, se ha comunicado la presencia de anticuerpos anti-PM/Scl positivos en pacientes diagnosticados simultáneamente de cáncer y distintos trastornos autoinmunes. Marie y colaboradores⁵⁰⁵ documentaron la presencia de enfermedad tumoral en 3 de 20 pacientes afectados de miopatía inflamatoria idiopática (MII) que mostraban reactividad frente PM/Scl. Los autores señalaron que dicha reactividad podría constituir un marcador serológico de coexistencia de cáncer en MII, en especial en aquellos casos con una edad más avanzada, sugiriendo la necesidad de una actitud vigilante ante la eventual aparición de una neoplasia durante el seguimiento de estos enfermos. También Chinoy et al³⁸³ han comunicado 4 pacientes con solapamiento entre miopatía inflamatoria y ES que posteriormente desarrollaron cáncer. Dos de esos cuatro enfermos (afectados por un cáncer de colon y un tumor de páncreas, respectivamente) mostraron reactividad contra anti-PM/Scl. También en un estudio japonés que analizó 11 pacientes afectados por diversas dolencias autoinmunes asociadas a la presencia de anti-PM/Scl se encontró que dos de ellos (con diagnóstico de dermatomiositis) habían desarrollado neoplasias sólidas (carcinoma faríngeo y neoplasia de próstata).⁵⁰⁶ Por su parte, Bruni et al⁵⁰⁷ han revisado 70 pacientes positivos para anti-PM/Scl, 14 de los cuales estaban afectados por cáncer (5 de ellos con un intervalo entre ES y neoplasia inferior a 3 años). A tenor de sus resultados, estos autores consideraron los anticuerpos anti-

PM/Scl como un potencial marcador de agresividad basado en una mayor frecuencia de neoplasia y de crisis renal esclerodérmica. Los resultados de la presente tesis parecen sustentar esa hipótesis en lo concerniente al cáncer, aunque en nuestro trabajo no se ha conseguido demostrar un intervalo temporal estrecho entre ES y cáncer en presencia de anti-PM/Scl.

Siguiendo los hallazgos comunicados recientemente por Cabrera et al,⁵⁰⁸ los anti-PM/Scl podrían también sugerir la existencia de neoplasia en pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES). En esta investigación se compararon 28 pacientes con LES que mostraban un patrón de inmunofluorescencia nucleolar (dentro del cual se clasifica anti-PM/Scl) frente a 73 controles carentes de dicho patrón. Los autores encontraron un incremento significativo en la prevalencia de anti-PM/Scl en sujetos con el patrón nucleolar respecto a los controles ($p=0,02$), aunque no apreciaron diferencias en la frecuencia de otros autoanticuerpos analizados. Sorprendentemente, los casos con patrón nucleolar mostraron además un mayor riesgo de desarrollar cáncer respecto al grupo control ($OR=7,78$; IC 95% 1,85–32,75; $p=0,005$), incluyendo un caso de timoma positivo frente a anti-PM/Scl.

También la presencia de anti-PM/Scl puede ser indicativa de malignidad en pacientes sin enfermedad autoinmune establecida. En este sentido, Raijmakers et al⁵⁰⁹ demostraron la positividad de estos anticuerpos en el suero de 2 de 30 pacientes con melanoma mientras que Altintas et al⁵¹⁰ hicieron lo propio en pacientes con linfoma. En concreto, estos investigadores detectaron anti-PM/Scl en un 3,3% de sujetos con enfermedad de Hodgkin y

en un 6,7% de casos con linfoma no-Hodgkin. Ninguno de los pacientes analizados mostró reactividad frente a otras especificidades antigénicas incluidas en el estudio, entre las que se encontraban anti-Jo1, anti-Scl70, anti-Sm o anti-DNA.

Hoy en día se reconoce ampliamente que el complejo PM/Scl es el homólogo humano del exosoma de la levadura *Saccharomyces cerevisiae*.¹³⁸ Los exosomas son vesículas endocíticas compuestas por proteínas y distintos fragmentos de RNA⁵¹¹ que se localizan en varios compartimentos celulares, aunque más copiosamente en el núcleo celular, lugar del ensamblaje ribosomal.⁵¹² Los exosomas se relacionaron inicialmente con la eliminación de desechos celulares y el procesamiento del RNA. Datos más recientes los relacionan además con la respuesta inmune y los mecanismos de comunicación intercelular. En este sentido, se sabe que el complejo PM/Scl está compuesto por varias proteínas con actividad ribonucleasa que pueden actuar como autoantígenos, entre las que destacan PM/Scl-100 y PM/Scl-75 (nomenclatura basada en sus pesos moleculares).⁵¹²⁻⁵¹⁴

Se sabe que los exosomas desempeñan un papel destacable en el desarrollo de la enfermedad tumoral,^{515,516} ya sea instigando la transformación de células sanas⁵¹⁷ o manteniendo un microambiente favorable para la proliferación neoplásica y el desarrollo de metástasis.⁵¹⁸ Además, estas vesículas participan directamente en la promoción de fenómenos de angiogénesis,⁵¹⁹ favorecen el escape tumoral de los mecanismos de

inmunovigilancia e influyen en la interacción tumor-estroma,⁵²⁰ circunstancias que se consideran críticas para el desarrollo y propagación de la neoplasia.

Los exosomas procedentes de células tumorales tienen una composición diferente comparados con los de células sanas, conteniendo una cantidad considerable de microRNAs capaces de influir en la expresión genética post-transcripcional.⁵¹⁷ Como se ha demostrado para otro componente del exosoma sobre-expresado en ciertos tumores,⁵¹⁴ los cambios conformacionales acontecidos en los exosomas debido a la transformación maligna de la célula podrían exponer al sistema de inmunovigilancia antígenos que habitualmente permanecen encubiertos, rompiendo con ello la tolerancia inmunológica y reconociéndose dichos antígenos como inmunogénicos. En opinión de nuestro grupo de investigación, este fenómeno podría acontecer también en relación con anti-PM/Scl, que puede desempeñar un papel aún no aclarado en la respuesta inmune frente al cáncer.

Con el objeto de reforzar este planteamiento, conviene reseñar las últimas evidencias que abordan los vínculos de anti-PM/Scl con el cáncer desde un punto de vista molecular. Bruni y colaboradores⁵⁰⁷ han descrito la remisión clínica de una mujer anti-PM/Scl positiva, diagnosticada de solapamiento (*overlap*) entre ES y polimiositis tras el hallazgo y posterior resección de un cáncer de páncreas, sincrónico a la enfermedad autoinmune. El análisis inmunohistoquímico del tejido tumoral reveló una mayor expresión nuclear de EXOSC10 (PM/Scl-100) en comparación con el tejido pancreático normal, reproduciendo un modelo que, años atrás, se había demostrado respecto a la

expresión nuclear de RNA pol III en neoplasias procedentes de pacientes con esclerodermia.⁴⁴²

En este sentido, se ha descrito que EXOCS10 experimenta un fenómeno de reclutamiento en aquellas áreas nucleares en las que existe daño de DNA, participando directamente en su reparación.⁵²¹ Como se ha comentado con anterioridad, este daño genético se sabe más frecuente en la ES y puede predisponer al desarrollo de cáncer.⁴¹⁸⁻⁴²¹ No es descartable, por tanto, que la implicación del exosoma en la reparación del material genético dañado sea en ocasiones reconocible por el sistema inmune. En la misma línea se han descrito interacciones del exosoma con otras estructuras moleculares implicadas en el procesamiento transcripcional de RNA que podrían ser de interés para una mejor comprensión del papel de los anticuerpos como marcadores de la coexistencia de cáncer. Los exosomas pueden tener una influencia reguladora en el *esplíceosoma* menor (en el que se encuentra RNPC3, proteína contra la que se han identificado anticuerpos que a su vez han sido relacionados con algunos casos de esclerodermia paraneoplásica),⁴⁷⁶ modulando la degradación de los transcritos que contienen intrones de tipo U12.⁵²² Del mismo modo se han atribuido al exosoma elevadas tasas de eliminación de transcritos sintetizados por la RNA polimerasa III,^{523,524} contra la que se dirige anti-RNA pol III, ampliamente reconocido como marcador de esclerodermia asociada a cáncer.

En resumen, dado que este trabajo es el primero en señalar a los anticuerpos anti-PM/Scl como factor de riesgo independiente relacionado con la aparición

de cáncer en una serie amplia de enfermos con ES, y en vista de los posibles vínculos clínicos y moleculares descritos por la literatura, los sujetos portadores de estos anticuerpos podrían beneficiarse de una estrategia exhaustiva de cribado y seguimiento de cáncer, como se ha sugerido recientemente para los pacientes portadores de anti-RNA pol III.²²⁰

1.2.3. Capilaroscopia y radiación.

Resumen de resultados:

- *El patrón lento capilaroscópico de Maricq se asoció a mayor riesgo de cáncer en el análisis univariante, aunque no alcanzó significación estadística en el modelo multivariante.*
- *La media de exposición radiológica acumulada fue significativamente mayor en el subgrupo de pacientes sin neoplasia.*

Aunque algunos autores han analizado la correlación de los patrones de capilaroscopia con diversas manifestaciones clínicas de la esclerodermia,⁵²⁵ apenas se ha explorado la posible relación entre aquellos y el riesgo de cáncer en presencia de esta enfermedad autoinmune. Por tanto, los datos que vinculan la probabilidad de neoplasia con el patrón lento de Maricq observados en la cohorte del HVH son de difícil interpretación.

Una posible explicación para la asociación encontrada en nuestro trabajo es el efecto potencial de algunos factores reguladores de la angiogénesis, que participan en la configuración microvascular tanto del cáncer como de la ES. Entre estos agentes se encuentran la endogлина y el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF),⁵²⁶⁻⁵²⁹ cuyos niveles en sangre se han relacionado con determinados patrones

capilaroscópicos.⁵³⁰ Por tanto, no es descartable que la capilaroscopia pueda ser útil para reconocer formas de esclerodermia asociada a cáncer, aunque esta apasionante posibilidad deberá ser esclarecida con nuevas observaciones.

Por otra parte, se ha sugerido que la exposición radiológica podría aumentar la probabilidad de cáncer durante la evolución de una enfermedad autoinmune,⁴³⁸ aunque la evidencia procedente de los estudios que incluían sujetos afectados de esclerodermia puede considerarse testimonial y es a todas luces insuficiente para emitir una conclusión firme al respecto.⁵³¹ En nuestro estudio, el hallazgo de una dosis de radiación acumulada significativamente superior en el grupo sin neoplasia puede deberse a la mayor supervivencia de este grupo respecto a la de los enfermos con tumor, lo que derivó en un mayor número de exploraciones radiológicas durante el seguimiento.

1.2.4. Variables relacionadas con el tratamiento.

Resumen de resultados:

- *No se encontró asociación entre los diferentes inmunosupresores utilizados y el riesgo de cáncer global.*

Una parte de literatura sugiere que el tratamiento inmunosupresor podría facilitar la aparición de determinados tumores. La ciclofosfamida se ha asociado con un incremento del riesgo de linfoma, cáncer de pulmón y tumores de vejiga.^{326,479,532} También se cree que micofenolato puede influir en la aparición de cáncer de piel no-melanoma y algunos linfomas.^{427,430,466} Los resultados del presente estudio no han

podido reproducir, sin embargo, asociación alguna entre la administración de inmunosupresores y el riesgo global de neoplasia aunque nuestros datos sugieren una asociación entre ciclofosfamida y cáncer de pulmón.

Resumen de resultados:

- *Tampoco se encontró asociación entre los diferentes tratamientos no inmunosupresores y la probabilidad de desarrollar enfermedad tumoral, exceptuando el caso del ácido acetil-salicílico, que se relacionó inversamente con el riesgo de cáncer.*

La disminución del riesgo de cáncer global en los sujetos que habían recibido ácido-acetil-salicílico (AAS) es otro de los hallazgos destacables de esta tesis. Las plaquetas, que recientemente se han revelado como agentes emergentes en la patogenia de la ES,^{533,534} también tienen vínculos con el escape tumoral y los fenómenos de angiogénesis que acontecen durante la progresión de la enfermedad neoplásica.⁵³⁵ En este sentido, una creciente evidencia señala las propiedades protectoras del AAS frente a la patología tumoral: los datos más consistentes se han observado asociados a cáncer colorrectal, aunque también se han descrito beneficios en otras neoplasias.^{269,536-539} Con todo, el posible papel quimiopreventivo del AAS ha sido escasamente explorado en las enfermedades reumáticas,^{267,271} siendo el presente estudio el primero que lo comunica en pacientes con esclerodermia.

La acción protectora de la aspirina es biológicamente plausible, aunque los mecanismos por los que este fármaco ejerce su acción no están completamente dilucidados. El bloqueo de la ciclooxigenasa-2 atribuible al fármaco podría conllevar un descenso en la producción de prostaglandinas que participan en el desarrollo del

tumor.⁴⁸⁴ El AAS también podría inhibir otras vías de eicosanoides, resultando en una liberación disminuida de factores de crecimiento como la esfingosina 1-fosfato, estrechamente implicada en los fenómenos de apoptosis y proliferación celular.⁵⁴⁰ Dados los resultados obtenidos, es recomendable que el AAS sea incluido como variable de estudio en futuros proyectos que traten de aclarar la compleja relación entre esclerodermia y cáncer.

1.3. Mortalidad.

Resumen de resultados:

- *La aparición de cáncer implica una mayor probabilidad de muerte en la cohorte del Hospital Vall d'Hebron.*

El incremento estadísticamente significativo de la mortalidad en relación con la aparición de cáncer se sitúa en línea con lo descrito previamente por otros autores.^{192,411,485,541,542} En la cohorte europea EUSTAR, el cáncer es responsable del 13% de muertes,¹⁹⁰ mientras que en la cohorte española RESCLE se atribuyó un 11,6% de fallecimientos a la enfermedad tumoral.¹⁹¹ Por tanto, las implicaciones pronósticas que se desprenden de la aparición de neoplasia en pacientes con esclerodermia conforman un argumento sólido para establecer programas de cribado de cáncer en estos enfermos.

2. Esclerodermia y riesgo de cáncer de mama.

Algunos autores han sugerido un incremento del riesgo de cáncer de mama en pacientes con ES.^{396,494,531,543,544} Sin embargo, estas observaciones no han podido ser confirmadas por otros grupos de investigación^{397,398,400–403,410,411,449,474} ni por los tres meta-análisis publicados en el 2013,^{404–406} por lo que la confusa relación entre el cáncer de mama y la esclerodermia sigue siendo en la actualidad motivo de controversia.

Resumen de resultados:

- *La histología más frecuentemente encontrada en nuestro estudio fue el carcinoma ductal infiltrante.*
- *En ocho de las 15 pacientes analizadas en la cohorte del Hospital Vall d'Hebron el intervalo de tiempo entre esclerodermia y cáncer de mama fue inferior a 3 años.*

El predominio histológico de la variante ductal infiltrante se muestra en consonancia con lo ya publicado por otros autores^{474,531,543} y no dista, por otra parte, de lo observado en población general.

La sincronía existente entre la ES y más de la mitad de los tumores de mama identificados en la cohorte del HVH es también consistente con observaciones previas que apuntan a una etiopatogenia compartida por ambas dolencias.^{395,396,408,545–547} En este sentido, el posible vínculo entre cáncer de mama y ES se ve reforzado con la comunicación de casos en los que se produjo mejoría de la enfermedad autoinmune al recibir la neoplasia tratamiento específico, así como el empeoramiento de la esclerodermia con la recurrencia del tumor.^{395,396}

2.1. Análisis de factores de riesgo.

2.1.1. Variables clínicas.

Nuestros datos no han podido reproducir algunas observaciones previas que relacionaban el riesgo de cáncer de mama con determinadas afecciones de la esclerodermia, como el compromiso cardiaco advertido por Hashimoto et al⁴¹¹ o la fibrosis pulmonar documentada por Derk y colaboradores.⁴⁷⁴ Estos autores no consiguieron explicar el significado exacto de tales hallazgos, que no han podido confirmarse tampoco en otros estudios.⁵³¹

Resumen de resultados:

- *En el análisis univariante el fenómeno de Raynaud y las telangiectasias fueron significativamente menos frecuentes en el grupo de pacientes con cáncer de mama, al contrario que la hipertensión pulmonar. Sin embargo, la significación estadística de estas asociaciones se perdió al realizar el análisis multivariante.*

Resulta complejo valorar la menor incidencia de fenómeno de Raynaud encontrada en el subgrupo de pacientes con cáncer de mama y esclerodermia. Sin embargo, el resultado tiene similitudes con lo observado previamente por Schneeberger et al en la cohorte EUSTAR.⁵⁴⁸ Estos autores encontraron 12 pacientes (de un total de 5390) con el diagnóstico cierto de ES que no habían presentado fenómeno de Raynaud ni ANA circulantes durante su evolución. Sorprendentemente, cuatro de las doce enfermas habían sido diagnosticadas de cáncer. En dos casos el tumor fue de origen mamario, considerándose un caso sincrónico al engrosamiento cutáneo.

Los pacientes de la cohorte del HVH no son completamente equiparables a los descritos por Schneeberger, pues a diferencia de estos mostraron positividad para anticuerpos anti-nucleares: en una paciente se detectó un patrón de inmunofluorescencia (IFI) moteado, si bien no se encontró positiva ninguna especificidad antigénica. El otro caso mostró un patrón de IFI nucleolar, resultando también positivo anti-PM/Scl. En ambas pacientes el intervalo temporal entre ES y cáncer fue inferior a 3 años.

También Kikuchi y colaboradores habían comunicado 5 casos con cáncer y cambios escleróticos en la piel, que los autores denominaron *pseudoesclerodermia*, la cual estaba caracterizada, entre otros, por una menor prevalencia de fenómeno de Raynaud.⁵⁴⁹ Uno de los casos estaba diagnosticado de un cáncer de mama metastásico. Estos autores hipotetizaron con la posibilidad de que detrás de los cambios escleróticos observados en la piel de estos pacientes estuvieran algunas citocinas como el factor de crecimiento de fibroblastos básico (bFGF) secretado por células tumorales, y que participa en la neoformación vascular y en la estimulación de fibroblastos de la piel.⁵⁵⁰

Las asociaciones encontradas en el análisis univariante respecto a la prevalencia de telangiectasias e hipertensión pulmonar no han sido descritas con anterioridad, lo que complica su explicación. No obstante, y como se ha mencionado con anterioridad al discutir los posibles nexos entre patrones capilaroscópicos y riesgo global de cáncer, se propone la posible intermediación de factores angiogénicos en relación a este hallazgo.^{531,551} No en vano, el perfil de paciente con esclerodermia y cáncer de mama que muestran los resultados de esta tesis es el de una mujer cuyas

frecuencias de fenómeno de Raynaud, telangiectasias e hipertensión pulmonar (manifestaciones cuya fisiopatología tiene vínculos directos con la angiogénesis) difieren significativamente de la encontrada en pacientes que no desarrollan neoplasia.

Resumen de resultados:

- *El análisis multivariante señala a la HTA y la insuficiencia renal como variables independientes, asociadas ambas a un mayor riesgo de cáncer de mama*

A pesar de la presentación de estos factores como independientes en el modelo multivariante, deben recordarse las consideraciones realizadas en el apartado inicial de esta Discusión respecto al establecimiento de posibles vínculos etiopatogénicos entre variables cuya relación temporal no es posible establecer con exactitud. El diseño retrospectivo del estudio hace que tanto la variable “hipertensión arterial” como “insuficiencia renal” ofrezcan únicamente una visión histórica del antecedente, lo cual puede tener un impacto sustancial en el establecimiento de causalidad respecto al riesgo de cáncer de mama. En este sentido, el hallazgo que relaciona la insuficiencia renal con las neoplasias mamarias debe ser examinado con precaución, puesto que la prevalencia de insuficiencia renal en pacientes diagnosticados de cáncer se sabe elevada,⁵⁵² fundamentalmente por la mayor nefrotoxicidad de los fármacos empleados en el paciente oncológico, expuesto también a un mayor número de complicaciones clínicas que conducen al fallo renal.

Por otra parte, los estudios observacionales que examinaron la relación entre hipertensión arterial y riesgo de cáncer de mama en población general han presentado

hallazgos contradictorios. En un reciente meta-análisis⁴⁹⁶ que incluyó un total de 11.643 pacientes, se observó una asociación positiva entre el estado hipertensivo y la probabilidad de aparición de cáncer de mama (RR=1,15; IC95% 1,08-1,22), especialmente en el subgrupo de pacientes posmenopáusicas. Se han propuesto varias hipótesis para explicar la compleja relación entre HTA y tumores mamarios, como la de una vía fisiopatológica común que tendría que ver con el estímulo inflamatorio crónico, favorecedor de ambas enfermedades^{553,554} y presente en pacientes con esclerodermia. También se ha sugerido que determinados antihipertensivos podrían estar detrás del incremento de la probabilidad de neoplasia mamaria, aunque nuevamente los datos son controvertidos.^{482,555,556} En este sentido, los antagonistas de los canales de calcio (ACC) se han asociado recientemente con un mayor riesgo de carcinoma mamario en población general: el uso a largo plazo (más de diez años) de estos fármacos mostró una OR=2,4 (IC95% 1,2-4,9; p =0,04) para cáncer ductal y una OR=2,6 (IC95% 1,3-5,3; p=0,01) para carcinoma lobulillar.⁴⁸¹ La extrapolación de estos hallazgos a los enfermos con esclerodermia podría resultar de interés, puesto que en esta enfermedad autoinmune el uso de ACC es frecuente y habitualmente prolongado. No obstante, los resultados procedentes de la cohorte del HVH no han conseguido confirmar el potencial rol de los ACC en el desarrollo de neoplasia, aunque sería recomendable la incorporación de estos fármacos como variable a analizar en próximos estudios.⁴³¹

2.1.2. Serología.

Resumen de resultados:

- *No se observó una asociación estadísticamente significativa entre riesgo de cáncer de mama y los diferentes anticuerpos analizados en el estudio.*

En línea con trabajos previos,^{543,557,558} las pacientes con cáncer de mama y ES de nuestra serie pertenecen mayoritariamente a la forma limitada de la enfermedad y presentan anti-centrómero como especificidad antigénica más frecuente. También destaca la prevalencia de anti-PM/Scl, superior a las encontradas para anti-RNA pol III y anti-topoisomerasa I. Con todo, no es posible contextualizar esta elevada frecuencia de anti-PM/Scl en pacientes con ES y cáncer de mama, dado que hasta ahora no había sido motivo de estudio, por lo que para su discusión nos remitimos a las consideraciones desarrolladas en la sección de “Esclerodermia y riesgo global de cáncer”.

Por su parte, anti-RNA pol III sólo se realizó en 4 de las 15 pacientes con neoplasia de mama, identificándose un solo caso con resultado positivo, lo cual pudo impedir, como en el resto de anticuerpos analizados, que se alcanzase el umbral de significación estadística. Cabe mencionar que la paciente con anti-RNA pol III desarrolló la enfermedad autoinmune y el tumor mamario en un intervalo de tiempo inferior a 3 años, por lo que se ajusta al perfil de presentación reportado por Moinzadeh et al,⁴⁴⁵ quienes observaron una estrecha relación temporal entre ES y cáncer de mama en presencia de anti-RNA pol III.

2.1.3. Capilaroscopia y radiación.

Resumen de resultados:

- *No hubo diferencias estadísticamente significativas respecto al patrón capilaroscópico entre los pacientes con y sin cáncer de mama.*
- *El promedio de radiación acumulada fue significativamente mayor en las pacientes sin cáncer en comparación con las enfermas con neoplasia de mama.*

No existen estudios que hayan mostrado asociación entre riesgo de cáncer de mama y patrón capilaroscópico en pacientes con esclerodermia. En nuestro caso tampoco hemos encontrado pruebas de dicha asociación, si bien el limitado tamaño muestral impide extraer conclusiones definitivas al respecto.

La relación entre radiación acumulada y cáncer de mama es superponible a la encontrada en cáncer global comentado previamente, si bien cabe reseñar que Colaci et al⁵³¹ tampoco lograron atribuir a la radiación un mayor riesgo de cáncer de mama en una cohorte italiana de pacientes con esclerodermia.

2.1.4. Variables relacionadas con el tratamiento.

Resumen de resultados:

- *No hubo significación estadística respecto a los tratamientos utilizados, aunque el uso de aspirina mostró tendencia a la misma, siendo su administración mayor en pacientes sin cáncer de mama.*

Como se ha mencionado con anterioridad, el papel quimiopreventivo del AAS respecto a la aparición de cáncer no había sido explorado en pacientes con esclerodermia. Tampoco los resultados observados en población general contribuyen a dilucidar firmemente la existencia de un posible vínculo entre el uso de AAS y la

aparición de neoplasia mamaria. En un meta-análisis reciente⁵⁵⁹ que incluyó 17 estudios de cohortes y 15 estudios de casos y controles se demostró que el uso de aspirina disminuía el riesgo de cáncer de mama (RR=0,90; IC95% 0,85-0,95) aunque la asociación desapareció después de la corrección aplicada frente a la heterogeneidad de los diferentes trabajos. Teniendo presente todo lo anterior, se necesitan más estudios para esclarecer y caracterizar la participación exacta del AAS en la aparición de cáncer de mama en pacientes con esclerodermia.

2.2. Mortalidad

Resumen de resultados:

- *Seis de las 15 pacientes con cáncer de mama habían fallecido en el momento de finalización del estudio.*

La mortalidad del cáncer de mama, del 40% en nuestro estudio, es superior a la comunicada con anterioridad por Lee et al en 1983,⁵⁴⁷ Launay et al en 2004⁵⁵⁸ (ambas con un 25% de fallecimientos) y Colaci et al en el año 2014 (17% de mortalidad),⁵³¹ aunque claramente inferior a la reportada por Duncan y colaboradores³⁹⁵ a finales de los años 70 del siglo pasado (75% de las pacientes con ES y cáncer de mama concurrente habían fallecido al final del periodo de seguimiento en este estudio).

3. Esclerodermia y riesgo de cáncer de pulmón

Resumen de resultados:

- *El adenocarcinoma fue la variante histológica más frecuente.*

La distinción del adenocarcinoma como variante histológica más frecuente es consistente con los hallazgos de otros grupos de investigación.^{400,408,452} Algunas observaciones iniciales plantearon una mayor presencia de variantes infrecuentes de este tipo histológico en pacientes con esclerodermia (entonces agrupadas bajo la terminología de *carcinoma de células alveolares*),^{448,560,561} hallazgo que no ha podido confirmarse en la cohorte de pacientes del HVH.

3.1. Análisis de factores de riesgo.

3.1.1. Variables clínicas

Resumen de resultados:

- *Los resultados del estudio no han podido relacionar un mayor riesgo de cáncer de pulmón con la edad, el sexo o el consumo de tabaco*

En contra de lo sugerido por algunas observaciones previas nuestro estudio no ha podido imputar una mayor probabilidad de cáncer de pulmón al sexo masculino^{404,405} o a una mayor edad de presentación de la ES.³⁹⁶

Por su parte, aunque la evidencia que conecta tabaquismo y cáncer de pulmón se considera robusta en población general,⁵⁶² los datos han mostrado ciertas contradicciones en pacientes con esclerodermia.^{401,402,425,449,450,452} Tras el análisis de los

datos procedentes de la cohorte del HVH no puede excluirse la implicación del tabaco en el desarrollo del cáncer pulmonar de algunos pacientes, si bien se intuye la intervención de otros factores específicamente relacionados con la enfermedad autoinmune en la transformación maligna del tejido pulmonar.

Resumen de resultados:

- *Se encontró asociación estadísticamente significativa entre la presencia de enfermedad pulmonar intersticial y el cáncer de pulmón. La EPI mantuvo su comportamiento predictor en el análisis multivariante tras aplicar la regresión de Firth.*

Aunque el meta-análisis de Onishi et al⁴⁰⁴ no encontró una asociación entre fibrosis pulmonar y cáncer de pulmón, varios estudios sí han señalado a esta afección visceral como fenómeno inductor de tumores pulmonares.^{396,399,408,411,450} En este sentido, la fisiopatología de la relación entre neoplasia pulmonar y EPI parece sustentarse en varios factores. A la ya mencionada capacidad transformadora del estímulo inflamatorio crónico sobre el tejido pulmonar^{397,401} se suman otros fenómenos de interés, entre los que destacan la disrupción de la circulación linfática provocada por la fibrosis (con repercusión directa sobre la eficacia de los mecanismos de inmunovigilancia que actúan sobre el tejido afectado)⁴²³ o la desestructuración del sistema de cilios del epitelio bronquial, encargados del lavado y eliminación de sustancias con potencial cancerígeno, esencial para la homeostasis del parénquima pulmonar.⁵⁶³

Con todo, el comportamiento independiente de la variable “EPI” en el análisis multivariante merece un comentario metodológico. Dado que todos los casos de

cáncer tenían como antecedente a la enfermedad pulmonar intersticial (fenómeno conocido como separación de datos), no fue posible la implementación del modelo de regresión logística binaria que inicialmente estaba previsto para el análisis del riesgo de cáncer. Esto obligó a buscar un modelo de regresión que aplicase una penalización matemática para evitar que los coeficientes de las asociaciones encontradas experimentasen un crecimiento ilimitado, difícil de interpretar. Con dicha penalización se consigue añadir una determinada cantidad de escepticismo, prefijada por el algoritmo de la regresión, que permite salvar el problema de la separación de datos pero que es variable según el modelo analítico escogido. Esto quiere decir que la estimación del coeficiente podría variar respecto al obtenido en esta tesis de haberse aplicado otro modelo de regresión con diferente grado de penalización, por lo que el número absoluto del coeficiente en relación a la EPI (2,44) debe interpretarse con cautela.

3.1.2. Serología

Resumen de resultados:

- *La presencia de anti-topoisomerasa I y la ausencia de anti-centrómero se distinguieron como asociaciones positivas con el riesgo de cáncer pulmón en el análisis univariante, aunque la significación estadística de estas variables se perdió al aplicar el modelo multivariante de Firth.*

Existen antecedentes en la literatura que describen tanto un incremento de la frecuencia de ATA como la escasez de ACA en pacientes con esclerodermia y cáncer de pulmón.^{452,475} A pesar de que algunas evidencias vinculan el surgimiento de ATA con determinados antígenos tumorales (como las descritas por Kuwana et al demostrando

un incremento notable en los niveles séricos de este anticuerpo tras la aparición de cáncer de pulmón),⁴⁹⁹ su rol etiopatogénico es controvertido. En consecuencia, cabe interpretar estas asociaciones como epifenómenos relacionados con la presencia de afección visceral a nivel pulmonar, fundamentalmente en forma de EPI, con la que los ATA se saben frecuentemente asociados. En este sentido, la ausencia significación estadística en el análisis multivariante (en el que se incluyó también la EPI y el uso de ciclofosfamida) vendría a reforzar este planteamiento, si bien se necesitan más estudios para clarificar el sentido exacto de la asociación “EPI-ATA-ciclofosfamida” respecto a la probabilidad de cáncer de pulmón.

3.1.3. Capilaroscopia y radiación.

Resumen de resultados:

- *No hubo diferencias estadísticamente significativas respecto al patrón capilaroscópico ni a la dosis de radiación acumulada entre los pacientes con y sin cáncer de pulmón*

La ausencia de significación estadística en nuestro estudio y de referencias previas en la literatura con las que poder correlacionar los hallazgos impide introducir elementos de discusión relacionados con estas variables de análisis.

3.1.4. Variables relacionadas con el tratamiento.

Resumen de resultados:

- *La administración de ciclofosfamida se relaciona positivamente con la aparición de cáncer de pulmón en el análisis univariante, aunque la significación estadística se perdió al aplicar el modelo multivariante de Firth.*

La ciclofosfamida se ha relacionado con la aparición de tumores vesicales y cáncer hematológico, especialmente cuando la dosis acumulada del fármaco ha sido elevada. Estas evidencias han permitido inferir su posible concurso en la carcinogénesis de la neoplasia pulmonar, puesto que este inmunosupresor ha constituido, hasta la publicación del estudio SLSII en 2016,¹⁸³ la primera línea de tratamiento de la EPI, también relacionada con el riesgo del cáncer de pulmón. Sin embargo, los estudios en pacientes con esclerodermia no han conseguido demostrar la implicación directa de la ciclofosfamida en el desarrollo esta neoplasia.^{452,564} Los resultados de nuestra investigación son consistentes con estas observaciones, atenuando la importancia de este fármaco tras el análisis multivariante.

A pesar de lo anterior, los datos establecen un perfil de alto riesgo para cáncer de pulmón que debe ser tenido en cuenta en el seguimiento clínico de los enfermos con ES. Este paciente de alto riesgo se vería afectado por la presencia de EPI, estaría marcado por anti-topoisomerasa I y habría sido tratado con ciclofosfamida, probablemente a dosis altas. En este sentido, cabe hipotetizar si el uso de determinados inmunosupresores en el tratamiento de la EPI resulta en una modulación de la inmunovigilancia con consecuencias paradójicas, reportando inicialmente beneficios en el control del deterioro respiratorio, pero con efectos contraproducentes a más largo plazo al facilitar la ulterior aparición de neoplasia. Por todo ello, establecer con exactitud el peso de EPI, ATA y ciclofosfamida en el riesgo de cáncer pulmonar es uno de los fascinantes retos a los que la investigación deberá responder con nuevos estudios.

3.2. Mortalidad

Resumen de resultados:

- *El porcentaje de fallecimientos en el grupo de pacientes con cáncer de pulmón fue significativamente superior que el encontrado en los pacientes sin neoplasia.*

El hecho de que el cáncer de pulmón fuera uno de los tumores con mayor mortalidad asociada en nuestra serie (70%) no difiere de lo publicado con anterioridad por otros autores,^{452,494} por lo que el establecimiento de esta enfermedad tumoral debe considerarse un indicador de mal pronóstico en pacientes con esclerodermia.

4. Esclerodermia y riesgo de cáncer hematológico.

Resumen de resultados:

- *El linfoma fue la neoplasia más frecuentemente observada en esta categoría.*

Nuestros resultados son consistentes con los datos de una revisión reciente en la que se analizaron 130 casos con ES y cáncer hematológico publicados desde 1954 hasta 2017 y según la cual el linfoma es la neoplasia hematológica más prevalente, seguida por la leucemia y el mieloma múltiple.⁵⁶⁵ Conviene reseñar que no se habían descrito casos de esta última hemopatía en la cohorte del HVH al final del seguimiento del presente estudio.

4.1. Análisis de factores de riesgo.

Resumen de resultados:

- *No se encontraron asociaciones estadísticamente significativas entre riesgo de cáncer hematológico y las diferentes variables clínicas, serológicas, capilaroscópicas, relacionadas con la radiación o con la administración de tratamientos previos.*

La ausencia de significación estadística entre las variables del estudio y el riesgo de cáncer hematológico se sitúa en línea con lo observado por otros autores, que no han podido definir un perfil de riesgo específicamente asociado a la aparición de estos tumores en pacientes con esclerodermia.^{395,397,401,404,565} Las diferentes investigaciones, han recurrido, por tanto, a evidencias indirectas para sugerir potenciales favorecedores de cáncer hematológico, entre los que se encuentran algunos

inmunosupresores o la superposición con ciertas enfermedades autoinmunes (como el síndrome de Sjögren) donde el riesgo de linfoma está mejor caracterizado.^{260,566}

Asimismo, se ha sugerido un posible papel facilitador del desarrollo de neoplasia atribuible a la fragilidad cromosómica presente en linfocitos de pacientes con esclerodermia.⁴¹⁹

4.2. Mortalidad.

Resumen de resultados:

- *Existe una mayor proporción de fallecimientos en pacientes con cáncer hematológico que en los controles sin tumor*

Colaci et al⁵⁶⁵ han postulado que el curso clínico de los pacientes con esclerodermia y cáncer hematológico podría dividirse en 2 patrones pronósticos. Por un lado existiría una mejoría rápida de la enfermedad tumoral, consiguiéndose su remisión y conllevando a menudo beneficios en el control de la actividad de la esclerodermia. Frente a este curso benigno existiría otra evolución, marcada por el deterioro clínico que conduce rápidamente hasta la muerte, generalmente por causa infecciosa. Aunque nuestro estudio no ha profundizado en las causas específicas de fallecimiento en los pacientes con cáncer hematológico, los resultados refuerzan esta segunda evolución, permitiendo entrever cómo la aparición de cáncer hematológico incide negativamente en el pronóstico de los enfermos con ES.

5. Esclerodermia y riesgo de otras neoplasias.

Resumen de resultados:

- *Se describió un caso de esclerodermia asociada a síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo MEN-IIa*
- *Aunque se observaron 3 casos de adenocarcinoma de endometrio, no se documentaron tumores de cérvix ni vulva.*
- *La administración de inhibidores de la calcineurina y micofenolato podría aumentar el riesgo de cáncer cutáneo en pacientes con esclerodermia.*
- *Hubo dos casos con neoplasia gástrica. No se describieron casos con cáncer esofágico, hepático ni vesical.*

Sistema endocrino. Un reciente estudio llevado a cabo en la Toscana⁴⁶¹ ha investigado la prevalencia y las características clínicas relacionadas con el cáncer papilar de tiroides en pacientes con esclerodermia. Los autores apreciaron fenómenos de autoinmunidad tiroidea en la totalidad de los pacientes afectados por cáncer tiroideo y esclerodermia, planteando la hipótesis de que el estímulo inflamatorio crónico habría contribuido a la degeneración maligna del tejido tiroideo, en consonancia con lo descrito previamente en pacientes sin enfermedad autoinmune sistémica subyacente⁵⁶⁷ o afectados por lupus.⁵⁶⁸ Esta observación no ha podido reproducirse en nuestro estudio, aunque los datos están condicionados por el reducido número de pacientes: 3 de los 4 enfermos con cáncer de tiroides no presentaron anticuerpos anti-tiroideos circulantes (el caso con carcinoma medular, el caso con histología mixta y una de las pacientes con carcinoma papilar). En el cuarto paciente no se realizó la determinación de estos anticuerpos.

La presencia de un paciente afectado por un carcinoma medular de tiroides y un feocromocitoma en el contexto del síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo MEN-IIa (síndrome de *Sipple*) es un hecho destacable en este estudio, dado que no se habían documentado hasta ahora casos similares, por lo que puede considerarse la presente tesis como la primera comunicación de un paciente con esclerodermia afectado por esta dolencia.

Cáncer genital femenino. Dentro de los tumores de tracto genital femenino detectados en nuestra serie de pacientes destaca la frecuencia de adenocarcinoma de endometrio (con 3 casos) cuya presencia en estudios previos ha sido señalada como testimonial.^{396,397,401,569} En este sentido, el presente estudio no ha revelado casos de carcinoma de cérvix uterino ni de vulva, de incidencia también baja en observaciones previas,^{400,410,443,451} si bien un estudio italiano reciente advierte que ésta puede haberse infraestimado.⁵⁷⁰ En relación al cáncer de cérvix conviene significar un hecho recogido en el trabajo de Duncan y colaboradores,³⁹⁵ y no reproducido posteriormente, según el cual el 50% de los tumores de cérvix se diagnosticó en el primer año de seguimiento de la enfermedad autoinmune, sugiriendo que la aparición de la ES obedecía a una causa paraneoplásica.

Piel. Algunas evidencias han relacionado el uso de micofenolato e inhibidores de la calcineurina con el riesgo de cáncer de piel.^{467,571} Los datos procedentes de nuestro estudio apuntan también a esta posible asociación si bien el tratamiento con estos inmunosupresores se administró en un número limitado de pacientes. De hecho, dos de los enfermos con cáncer de piel se habían sometido a trasplante pulmonar, por lo que recibían regímenes combinados de inmunosupresión, en los que no es fácil

evaluar la responsabilidad de cada uno de los fármacos por separado en relación al riesgo de cáncer. En ambos casos, micofenolato se administró con anterioridad al trasplante, mientras que los inhibidores de la calcineurina se prescribieron después.

Neoplasias digestivas. La frecuencia de cáncer de colon (del que hay un solo caso descrito en nuestro estudio), es similar a la encontrada en los estudios de nuestro entorno más inmediato.^{397,401,451,494} Por el contrario, el hallazgo de 2 neoplasias gástricas en la cohorte del HVH es un matiz diferencial entre esta serie de pacientes y los estudios previos realizados en Europa, en los que no se describieron tumores de estómago. Esta neoplasia si se documentó en los trabajos asiáticos,^{402,403} adquiriendo especial relevancia en los trabajos realizados en Japón, donde la prevalencia del cáncer gástrico en población general se sabe también alta.^{398,411} No obstante, a diferencia del trabajo de Hashimoto et al,⁴¹¹ en el que se estimó un mayor riesgo de cáncer gástrico en varones, los dos casos con neoplasia gástrica de la cohorte del HVH fueron mujeres. Alcanzar a esclarecer las razones de estas diferencias es una tarea compleja a tenor del escaso número de pacientes analizados.

En nuestro estudio no se han encontrado casos de neoplasia de esófago, cuya aparición se ha relacionado por algunos autores con la presencia previa de esofagitis y esófago de Barret (EB).⁴²⁶ En la cohorte se detectaron 11 pacientes con diagnóstico de EB: todos ellos habían sido tratados con inhibidores de la bomba de protones, lo cual podría haber limitado la progresión a adenocarcinoma, como se ha sugerido en estudios previos.^{456,457,572} Sin embargo, la ausencia de tumores esofágicos también podría ser consistente con las últimas evidencias que ponen en cuestión los vínculos entre EB y cáncer, reforzando el papel de la displasia (ausente en los pacientes de

nuestro estudio) como único elemento verdaderamente asociado al riesgo de transformación maligna del parénquima esofágico.⁵⁷³

La presente investigación tampoco ha revelado casos de cáncer primario de hígado, a diferencia de algunas investigaciones que demostraron una mayor incidencia de este tumor en pacientes con ES respecto a lo observado en población general.^{397,410} Los autores de tales estudios atribuyeron a la colangitis biliar primaria, cuya prevalencia se ha descrito superior en pacientes con ES respecto controles.^{220,410,460} En la cohorte del HVH se describieron 9 pacientes afectados por CBP, ocho de ellos sin cáncer. El caso que desarrolló la neoplasia lo hizo a nivel tiroideo.

Otras neoplasias. La incidencia del resto de tumores analizados puede considerarse residual y se correlaciona con lo publicado con anterioridad^{397,401}. Finalmente, es necesario indicar que no ha habido casos de cáncer vesical en la cohorte del Hospital Vall d'Hebron, por lo que nuestro estudio es inconsistente con los resultados del meta-análisis de Onishi et al, en los que se apreció un aumento del riesgo de esta neoplasia en pacientes con esclerodermia, fenómeno que los autores atribuyeron al posible tratamiento con ciclofosfamida de los pacientes afectados⁴⁰⁴.

6. Agrupación temporal entre esclerodermia y cáncer.

Resumen de resultados:

- *Los casos de cáncer tuvieron dos picos preferentes de presentación respecto al momento de diagnóstico de la esclerodermia. El primero se sitúa en el intervalo 0-5 años y el segundo a 10-20 años de la enfermedad autoinmune.*

La distribución bimodal de los casos de cáncer respecto al momento de diagnóstico de la esclerodermia hace pensar en dos posibles vías de transformación maligna en estos pacientes. La primera, representada por aproximadamente el 40% de las neoplasias de la cohorte, estaría definida por la aparición del cáncer cercana al diagnóstico de la enfermedad autoinmune, sugiriendo implicaciones etiopatogénicas en el ámbito de la paraneoplasia.^{220,395} La segunda tendría que ver con formas de esclerodermia de más largo recorrido, y por tanto bajo la influencia de otros factores tales como la decadencia del sistema de inmunovigilancia con el paso de los años, el estímulo inflamatorio crónico o la acción de determinados carcinógenos, entre los que podrían encontrarse algunos fármacos.

Para explicar el incremento de riesgo de cáncer en los primeros años de evolución de la esclerodermia puede recurrirse a algunos fundamentos descritos previamente en las miopatías inflamatorias idiopáticas (MII), en las que existe una disminución del riesgo de neoplasia conforme avanza el tiempo evolutivo de la patología autoinmune.^{346,347,354,363} Como se ha comentado con anterioridad, la constatación en algunos pacientes de la existencia de un vínculo temporal entre miopatía y neoplasia permitió la acuñación del término “*miositis asociada a cáncer*”, el

cual reforzó la idea de realizar un cribado de cáncer exhaustivo a todo paciente con diagnóstico reciente de miopatía inflamatoria. Este despistaje adquiere especial relevancia ante la presencia de algunos marcadores serológicos, como anti-TIF1γ, íntimamente relacionados con el riesgo de cáncer en las miopatías inflamatorias.^{387,388} Las similitudes existentes entre estos principios y los hallazgos observados en pacientes con esclerodermia permiten establecer algunas consideraciones relativas al diagnóstico y seguimiento de estos enfermos. Por un lado, fortalecen la conveniencia del término *“esclerodermia asociada a cáncer”*⁴¹² para referirse a aquellos casos que muestran una agrupación temporal con la enfermedad neoplásica. Por otro lado, convierten a los pacientes con diagnóstico reciente de esclerodermia en potenciales beneficiarios de un programa de cribado de neoplasia igual de minucioso que el planteado en MII.

No obstante, conviene realizar algunos matices respecto de la neoplasia esperable en los primeros años de evolución de la esclerodermia, a tenor de los datos de esta tesis y su comparación con la literatura. En este sentido, nuestros resultados han mostrado una acumulación de casos de cáncer de mama y del tracto genital femenino en los primeros años de evolución de la esclerodermia, lo cual es congruente con los precedentes publicados.^{445,531,570} En línea con los resultados de este estudio, también se ha observado una presentación preferente de cáncer hematológico en los en ese primer tramo evolutivo.⁵⁶⁵ Por el contrario, los datos relativos al cáncer de pulmón (la mitad de los casos estuvieron separados por menos de 3 años del diagnóstico de ES) no son del todo consistentes con lo advertido por algunos autores,

para los que esta neoplasia es un fenómeno esperable en formas de esclerodermia de más larga evolución.^{397,408,452}

Resumen de resultados:

- *Existen características diferenciales en la expresión clínica de los pacientes con ES y cáncer separados por menos de 3 años comparada con la de los enfermos en los que ambas dolencias estaban separadas por más de 3 años.*
- *También hay diferencias entre los pacientes con esclerodermia y cáncer sincrónico respecto a los pacientes sin neoplasia. El análisis multivariante mostró mayor riesgo de cáncer sincrónico en relación con una mayor edad al inicio de la esclerodermia, mientras que la afección osteomuscular y la administración de aspirina se relacionaron inversamente con la probabilidad de neoplasia.*
- *La prevalencia de anti-RNA pol en el grupo de cáncer sincrónico fue mayor que la encontrada en los pacientes sin cáncer, aunque la diferencia no alcanzó el umbral de significación estadística.*

Los resultados de esta tesis revelan el incremento del riesgo de neoplasia sincrónica en aquellos pacientes con una mayor edad en el momento de inicio de la enfermedad autoinmune. Este hallazgo había sido reseñado también por varios investigadores.^{396,412,444,449} Para explicarlo, Shah et al²²⁰ han propuesto que los pacientes de mayor edad desarrollarían una respuesta inmune de peor calidad frente al tumor, la cual resultaría en dos hechos temporalmente agrupados: la aparición de fenómenos autoinmunes propios de la esclerodermia y la evasión definitiva del cáncer del sistema de inmunovigilancia.

Aunque los resultados no alcanzan la significación estadística, la mayor prevalencia de anti-RNA pol III descrita en el subgrupo de cáncer sincrónico de nuestro estudio está en consonancia con la creciente evidencia que distingue a estos anticuerpos como marcadores de *esclerodermia asociada a cáncer*.⁴⁴²⁻⁴⁴⁵ En este sentido, un trabajo reciente realizado en la cohorte EUSTAR ha observado que los pacientes con anti-RNA pol III afectados por un cáncer sincrónico tienen una edad de

aparición de esclerodermia significativamente mayor que aquellos enfermos sin cáncer sincrónico que también presentan esta especificidad antigénica,⁴⁴¹ perfilando un paciente de alto riesgo para la aparición de neoplasia sincrónica, caracterizado por una mayor edad al diagnóstico de esclerodermia y marcado serológicamente por la presencia de anti-RNA pol III.

Un hallazgo destacable de la presente investigación es la menor incidencia de afección osteomuscular (que además mantuvo su comportamiento predictor en el análisis multivariante), de fenómeno de Raynaud y de telangiectasias en los pacientes con *esclerodermia asociada a cáncer*. Sin embargo, la interpretación de estos resultados nuevamente está condicionada por el reducido número de pacientes analizados y la práctica ausencia de referencias previas en la literatura. En este sentido, Schneeberger et al reportaron un caso procedente de la cohorte EUSTAR caracterizado por una esclerodermia asociada a un cáncer de mama de aparición simultánea. Esta paciente se caracterizó por la ausencia de fenómeno de Raynaud, aunque sí existió clínica osteoarticular en forma de artralgias y contracturas.⁵⁴⁸ Por otra parte, en el trabajo de Kikuchi et al sobre *pseudoesclerodermia* asociada a cáncer se describe el caso de una paciente con cambios esclerodermiformes y cáncer de mama.⁵⁴⁹ Aunque la enferma estaba libre de afección osteomuscular y fenómeno de Raynaud, la neoplasia mamaria se había diagnosticado 10 años antes de la aparición de los cambios cutáneos por lo que no puede considerarse un caso de cáncer sincrónico equiparable a los resultados de nuestro estudio.

Por último, el posible efecto protector de la aspirina respecto a la aparición de cáncer ha sido discutido con anterioridad en la presente tesis, por lo que nos

remitimos al apartado correspondiente para caracterizar los posibles vínculos entre este fármaco y la disminución de probabilidad de neoplasia. Sin embargo, no hay que perder de vista que la identificación de una asociación inversa entre el ácido-acetil salicílico y el riesgo de cáncer sincrónico abre la puerta a otras explicaciones distintas del potencial efecto quimiopreventivo del fármaco. En este sentido, cabe plantear la hipótesis de que la evolución del subgrupo con ES y cáncer sincrónico se caracterizara por un deterioro clínico más acusado (como sugiere que el 26% de los enfermos de este subgrupo falleciera en menos de 3 años tras el diagnóstico de la neoplasia), en el que quizá no hubo lugar al desarrollo de otras complicaciones cuyo tratamiento necesitara de la prescripción de aspirina. Por el contrario, el subgrupo de enfermos sin neoplasia habría tenido la posibilidad de desarrollar afecciones a más largo plazo que requieran del uso de AAS, una vez superado el periodo de riesgo inicial para cáncer sincrónico.

7. Limitaciones del estudio.

Entre las limitaciones de esta investigación conviene señalar el diseño retrospectivo del estudio, que obliga a interpretar con prudencia cualquier vínculo patogénico sugerente de causalidad, pues es susceptible de sesgo. En este sentido, la revisión retrospectiva de algunas variables analizadas ha impedido definir con precisión la secuencia temporal entre el factor de exposición y la aparición de cáncer, comprometiendo con ello la plausibilidad biológica de la posible asociación.

Hay que considerar también la inclusión de un número limitado de pacientes. Siendo la esclerodermia una enfermedad de baja prevalencia, una serie de 432

enfermos con esta patología puede considerarse amplia y supera a muchos de los estudios sobre esclerodermia y cáncer publicados con anterioridad.^{396,398,402,407,408,411}

Sin embargo, la presencia de cáncer se identificó en cincuenta y tres enfermos, lo que limita la interpretación de los resultados. Además, si se analiza por tipo de tumor, disminuye aún más el número de eventos evaluados (quince tumores de mama, diez tumores de pulmón, nueve neoplasias hematológicas, etc.), limitando la validez de algunos resultados. De ahí que se procediera exclusivamente al análisis de los factores de riesgo de los tres tipos de tumor más prevalentes acaecidos en la cohorte.

Existen además algunos sesgos que podrían condicionar la interpretación de los resultados. Entre ellos debe destacarse la fuente de error que se deriva de la realización del estudio en un único centro hospitalario. Como ocurre en otras enfermedades reumáticas,⁵⁷⁴ los enfermos más graves y con una peor capacidad funcional tienden a ser remitidos a centros terciarios de referencia de mayor especialización en la asistencia de dichas dolencias. De ello puede derivarse una sobre-representación de formas más graves de la enfermedad objeto de análisis.

Tampoco es descartable la influencia del sesgo de detección en el estudio. Esta fuente de error se produce cuando el diagnóstico de una enfermedad conduce a una extensa investigación clínica y de laboratorio que acaba revelando más comorbilidad, aumentando con ello su incidencia.

Por último, hay que tener en consideración los valores perdidos y las tasas de realización de algunas pruebas complementarias, especialmente las serológicas, que no pudieron obtenerse de forma sistemática en todos los pacientes incluidos en el análisis.

DISCUSION (II)

Cribado de cáncer en pacientes con esclerodermia

1. Antecedentes.

El objetivo de todo cribado de cáncer es detectar la enfermedad tumoral en fase preclínica y permitir instaurar un tratamiento precoz que logre reducir la mortalidad o aumentar la calidad de vida⁵⁷⁵.

Los resultados de los estudios que han evaluado la presencia de cáncer en pacientes con esclerodermia han subrayado la conveniencia de una evaluación exhaustiva para descartar la presencia de un tumor concomitante, haciendo especial hincapié en los primeros años de seguimiento. No obstante, la estrategia de cribado de cáncer aún no ha sido completamente definida en estos pacientes y existen diversos aspectos que dificultan su concreción. Entre ellos, se sitúan el coste-beneficio de las pruebas, su capacidad de invasión diagnóstica, la disponibilidad de las técnicas, o las preferencias y temores del paciente respecto a ser sometido a un programa de detección precoz de cáncer. A esto se suman otros aspectos propios de la esclerodermia, como la incertidumbre a la hora de definir subgrupos de pacientes de alto riesgo para el desarrollo de cáncer o una presentación clínica heterogénea, que puede dificultar la búsqueda del tumor.

A pesar de lo anterior, se han podido realizar algunas aproximaciones teóricas al cribado de cáncer en pacientes con esclerodermia, si bien los escasos trabajos publicados hasta el momento están fundamentados en “opiniones de expertos”, por lo que adolecen de un alto nivel de evidencia científica. En este sentido, Shah y colaboradores han elaborado un algoritmo de actuación en función del sexo, la edad, la presencia de factores de riesgo y/o de algunos datos de alarma (“*red flags*”) cuya

aparición elevaría el riesgo de neoplasia concurrente, demandando un seguimiento más estrecho de estos pacientes(**tabla DIS-1**).²²⁰

Tabla DIS-1. Signos de alarma que justifican un cribado de cáncer más amplio que el planteado para todos los pacientes con esclerodermia. Adaptado de Shah et al²²⁰.

- *Positividad para anti-RNA pol III.*
 - *Edad de aparición de esclerodermia superior a 65 años.*
 - *Forma de enfermedad agresiva, atípica o con mala respuesta al tratamiento.*
 - *Pérdida de peso importante u otros síntomas propios del síndrome constitucional que no se interpretaran como proporcionales a la gravedad de la enfermedad autoinmune.*
 - *Antecedentes personales o familiares de neoplasia.*
-

También el grupo EUSTAR ha compilado recientemente la opinión de 82 expertos en relación al cribado de cáncer en pacientes con esclerodermia y anticuerpos anti-RNA pol III positivos.⁴⁴¹ En este trabajo se desarrolló un ejercicio tipo *Delphi* que permitió redactar una serie de propuestas para que fueran valoradas por los expertos a través de una escala de 10 puntos, donde el valor máximo marcaba un acuerdo total con la proposición emitida. Las recomendaciones que obtuvieron mayor grado de consenso se presentan en la **tabla DIS-2**. Entre ellas destacó un alto nivel de acuerdo entre encuestados respecto a la realización de un despistaje de cáncer sincrónico en los pacientes anti-RNA pol III, especialmente dirigido a descartar la presencia de una neoplasia mamaria subyacente.

Tabla DIS-2. Valoración de los expertos EUSTAR de las recomendaciones para cribado de cáncer de mama en pacientes con ES y anti-RNA pol III positivos. Adaptado de Lazzaroni et al. (2017)⁴⁴¹

Recomendación	Puntuación (media ± DE)*
<i>Se necesitan estudios prospectivos para aclarar cuánto tiempo debe durar la vigilancia estricta y cuáles son los exámenes más indicados para la detección del cáncer en estos pacientes</i>	9,56 ± 1,04
<i>Se recomienda la detección de cáncer de mama sincrónico con mamografía (o ultrasonidos/ resonancia magnética cuando sea necesario)</i>	9,02 ± 1,35
<i>Se recomienda la detección de tumores malignos sincrónicos</i>	8,73 ± 1,70
<i>La detección de otras neoplasias malignas debe guiarse por la sospecha clínica y la edad del paciente. Las pruebas no invasivas (por ejemplo, sangre oculta en heces, evaluación ginecológica, antígeno prostático específico) son recomendables en todos los pacientes.</i>	8,63 ± 1,48
<i>Los marcadores tumorales séricos NO son útiles para el cribado de cáncer</i>	8,59 ± 2,18
<i>Se recomienda un período de 2-5 años de vigilancia estricta ante el eventual desarrollo de cáncer</i>	8,26 ± 2,01
<i>La PET/TC puede ser considerada cuando los signos sistémicos sugieran la posible presencia de neoplasias</i>	8,00 ± 2,02
<i>Si las pruebas de detección para el cáncer realizadas en el diagnóstico de esclerodermia son negativas, deben repetirse las pruebas para realizar el despistaje de cáncer de mama (por ejemplo, anualmente). Otras pruebas deben repetirse condicionadas por la sospecha clínica.</i>	7,90 ± 2,14
<i>No se recomienda una vigilancia más estrecha contra el cáncer después de un período de 2-5 años</i>	7,10 ± 2,27

DE: desviación estándar, PET/TC: tomografía por emisión de positrones/tomografía computarizada
* escala 1-10 (10= completamente de acuerdo)

2. Cribado convencional vs. PET/TC. Experiencia en miopatías inflamatorias

A falta de estudios de coste-beneficio que establezcan cuál es la mejor estrategia de cribado de cáncer en pacientes con esclerodermia, ésta podría llevarse a cabo mediante un estudio convencional o bien a través de la realización de una tomografía por emisión de positrones con fluorodesoxiglucosa y tomografía computarizada (FDG-PET/TC), siguiendo el modelo descrito para las miopatías inflamatorias.³⁶⁶ En este sentido, resulta interesante el trabajo de Selva et al en el que se compararon de forma prospectiva ambas estrategias de cribado en 55 pacientes con diagnóstico reciente de miopatía inflamatoria.⁵⁷⁶ El cribado convencional incluía una

historia clínica y examen físico completo, analítica general (hemograma y bioquímica básica), marcadores tumorales (Ca 125, Ca 19.9, antígeno carcinoembrionario –CEA- y antígeno prostático específico –PSA-), una TC toraco-abdominal y un examen ginecológico en mujeres, incluyendo ecografía ginecológica y mamografía. Tras un seguimiento de tres años, los valores predictivos positivo (VPP), negativo (VPN) y global (VPG) de ambas estrategias permitieron concluir que la basada en la FDG-PET/TC es equiparable al cribado convencional de cáncer en estos pacientes (**tabla DIS-3**).

Tabla DIS-3. Cribado de cáncer en pacientes con diagnóstico de miopatía inflamatoria: comparación de una estrategia de cribado convencional vs. otra basada en el uso de FDG-PET/TC. Adaptado de Selva et al⁵⁷⁶

	FDG-PET/TC (IC95%)	Cribado convencional (IC95%)
VPP	85,7 (42,1-99,6)	77,8 (40,0-97,2)
VPN	93,8 (82,2-98,7)	95,7 (85,2-99,5)
VPG	92,7 (82,4-98,0)	92,7 (82,4-98,0)
Sensibilidad	66,7 (29,9-92,5)	77,8 (40,0-97,2)
Especificidad	97,7 (88,5-99,4)	95,7 (85,2-99,5)

FDG-PET/TC: tomografía por emisión de positrones con fluorodesoxiglucosa y tomografía computarizada, VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo; VPG: valor predictivo global.

No obstante, estos autores advierten de algunos condicionantes que pueden influir en el número de falsos resultados negativos como positivos y que obligarán al clínico a realizar exámenes adicionales con el fin de aclarar los hallazgos. En concreto, la FDG-PET/TC no logró detectar una neoplasia vaginal que sí fue identificada mediante el examen ginecológico incluido en el cribado convencional, por lo quizás convendría la realización de éste a pesar de la realización de tomografía por emisión de positrones. También existen otras limitaciones de la FDG-PET/TC para detectar neoplasias en

aquellos territorios donde la captación del marcador se muestra fisiológicamente elevada, como en el tracto urinario o las gónadas, o ante la presencia de tumores que muestran baja avidéz por el trazador. Por el contrario, no toda hipercaptación ha de interpretarse como una neoplasia maligna, ya que también puede ser la expresión de distintos procesos de naturaleza no tumoral.

3. Pacientes con alto riesgo de cáncer.

El uso consciente, explícito y juicioso de la mejor evidencia científica disponible facilita la toma de decisiones en el actividad clínica cotidiana.⁵⁷⁷ Por tanto, el establecimiento de perfiles clínicos de alto riesgo de cáncer en pacientes con esclerodermia puede contribuir a la orientación de un estudio dirigido e individualizado para descartar la posibilidad de una neoplasia subyacente.

A tenor de los resultados de esta tesis y de la revisión de la literatura, se proponen unos perfiles clínicos de mayor riesgo de cáncer en estos enfermos, que se resumen en la **tabla DIS-4**.

Riesgo de cáncer sincrónico (*esclerodermia asociada a cáncer*). Tanto los enfermos con una edad mayor edad al inicio de la esclerodermia como los positivos frente a anti-RNA pol III deben ser considerados pacientes de alto riesgo de cáncer sincrónico.

Tabla DIS-4. Perfiles de riesgo asociados a riesgo de cáncer en pacientes con esclerodermia.	
Neoplasia	Perfil de riesgo.
Cáncer (global)	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Edad de inicio de esclerodermia > 60 años.</i> • <i>Presencia de anti-RNA pol III o anti-PM/Scl.</i> • <i>Patrón capilaroscópico lento</i> • <i>Ausencia de telangiectasias.</i> • <i>Hipertensión arterial</i>
Mama	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Ausencia de fenómeno de Raynaud y/o telangiectasias.</i> • <i>Presencia de hipertensión pulmonar, insuficiencia renal y/o HTA.</i>
Pulmón	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Enfermedad pulmonar intersticial</i> • <i>Positividad para anti-topoisomerasa I. Ausencia de anti-centrómero</i> • <i>Tratamiento con ciclofosfamid</i> • <i>Consumo de tabaco</i>
Esófago	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Esófago de Barrett, especialmente cuando va asociado a rasgos displásicos.</i>
Hepatocarcinoma	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Colangitis biliar primaria</i>
Tiroideo	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Fenómenos de autoinmunidad tiroidea.</i>
Piel	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Tratamiento con inhibidores de la calcineurina y/o micofenolato.</i>
Cuello uterino	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Infección previa por virus papiloma humano con capacidad oncogénica</i>
Vejiga	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Tratamiento con ciclofosfamida.</i>

Nuestros datos sugieren además que la ausencia de fenómeno de Raynaud, telangiectasias y/o afección osteomuscular podría ser sospechosa de una forma paraneoplásica de esclerodermia, si bien la relevancia de esta observación debe interpretarse con reservas. Por el contrario, nuestro estudio no ha demostrado que la presencia de anti-PM/Scl esté asociada a un vínculo temporal definitivo de *esclerodermia asociada a cáncer*. No obstante, dado que esta es la primera vez que se describe el comportamiento predictor de estos anticuerpos respecto al riesgo global de neoplasia, no puede excluirse su implicación como marcador serológico de esta forma de enfermedad autoinmune. De hecho, Bruni et al han advertido que 5 de sus 14 pacientes con cáncer y esclerodermia positivos frente a anti-PM/Scl habían desarrollado ambas dolencias en un intervalo de tiempo inferior a 3 años.⁵⁰⁷

4. Propuesta de cribado de esclerodermia asociada a cáncer (figura DIS-1)

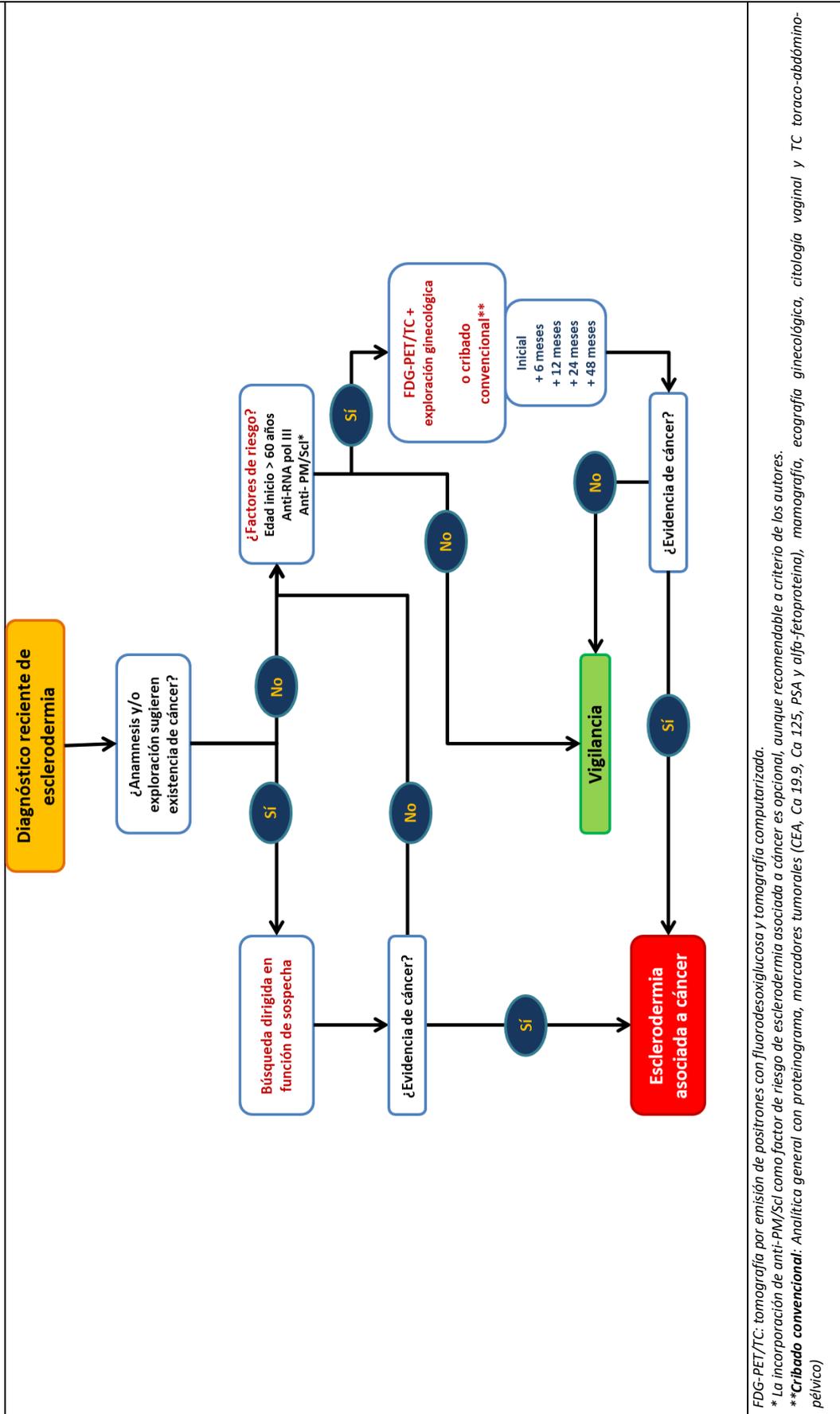
La evaluación de todo paciente con diagnóstico reciente de esclerodermia debe contemplar una anamnesis y una exploración física rigurosas, con el objeto de detectar cualquier síntoma o signo que oriente hacia la existencia del tumor concomitante. A diferencia de las miopatías inflamatorias, donde se sugiere cribar desde un inicio la presencia de neoplasia en todo paciente que recibe por primera vez el diagnóstico de miositis, la realización sistemática y universal de este cribado en enfermos con esclerodermia es controvertida, en vista de la prevalencia de cáncer sincrónico (4,4%) en nuestro estudio, equiparable a la de otras observaciones recientes.⁴⁴¹ Sin embargo, si en la valoración inicial se detecta la presencia de factores de riesgo para el desarrollo de cáncer (edad de inicio de la ES superior a los 60 años y/o positividad de anti-RNA pol III), sería recomendable la realización de un cribado dirigido a demostrar la presencia de un tumor oculto. A la espera de nuevas evidencias que aclaren el papel de anti-PM/Scl, consideramos como opcional la consideración de estos anticuerpos dentro del perfil de alto riesgo de esclerodermia asociada a cáncer.

También el tipo de estrategia a utilizar debiera suponer un motivo de reflexión para el clínico, teniendo en cuenta la accesibilidad a determinadas técnicas diagnósticas en su entorno asistencial, el coste de las mismas y los deseos del enfermo, del que es esperable que opte por un menor número de pruebas a realizar. En esta propuesta de cribado, la preferencia por la estrategia basada en la FDG-PET/TC con exploración física ginecológica frente el cribado convencional (que contemplaría la realización de una analítica general con proteinograma, marcadores tumorales, mamografía, ecografía ginecológica, citología vaginal y TC toraco-abdomino-

pélvico) está fundamentalmente motivada por la extrapolación de la evidencia procedente de las miopatías inflamatorias (ausencia de diferencias en la capacidad predictiva) y un criterio de comodidad, al simplificarse el despistaje en un número menor de pruebas complementarias.

De reconocerse la presencia de una neoplasia, podría emitirse el diagnóstico de *esclerodermia asociada a cáncer (EAC)*. Por el contrario, un resultado negativo del cribado inicial no debe descartar la existencia de un cáncer oculto, aunque puede asumirse un descenso en su probabilidad de aparición. Por ello, se recomienda la reevaluación clínica de síntomas y/o signos de neoplasia así como la realización de una FDG-PET/TC a los 6 meses del cribado inicial. De ser esta negativa, se repetirá al año y a los 2 años del cribado inicial. Si siguen sin objetivarse datos sospechosos de neoplasia, se realizará una última FDG-PET/TC cumplido el cuarto año de seguimiento.

Figura DIS-1. Propuesta de cribado de esclerodermia asociada a cáncer.



FDG-PET/TC: tomografía por emisión de positrones con fluorodesoxiglucosa y tomografía computarizada.

* La incorporación de anti-PM/Sci como factor de riesgo de esclerodermia asociada a cáncer es opcional, aunque recomendable a criterio de los autores.

**Cribado convencional: Analítica general con proteinograma, marcadores tumorales (CEA, Ca 125, PSA y alfa-fetoproteína), mamografía, ecografía ginecológica, citología vaginal y TC toraco-abdomino-pélvico)

CONCLUSIONES

1. *Las neoplasias más prevalentes entre los enfermos con esclerodermia de la cohorte del Hospital Vall d'Hebrón fueron, por este orden: cáncer de mama, cáncer de pulmón y tumores hematológicos. Estos hallazgos son consistentes con lo descrito previamente por otros autores.*
2. *Se ha observado, por primera vez en una cohorte amplia de pacientes con esclerodermia, que el incremento del riesgo de neoplasia se asocia a la presencia de anticuerpos anti-PM/Scl. Estos anticuerpos se han vinculado a la respuesta inmunitaria frente al cáncer mediada por el complejo exosoma*
3. *El uso de ácido acetilsalicílico en pacientes con esclerodermia se asocia con una reducción del riesgo de desarrollar cáncer. Por otra parte, la presencia de hipertensión arterial se asoció de manera independiente a un mayor riesgo global de neoplasia, aunque la relevancia clínica de esta observación exige una interpretación prudente.*
4. *Existe una tendencia a una mayor prevalencia de anti RNA pol III en el subgrupo con esclerodermia y cáncer y, por tanto, se sugiere una asociación entre su aparición y el desarrollo de neoplasia, especialmente durante los primeros años de evolución de la enfermedad autoinmune.*
5. *La esclerodermia asociada sincrónicamente a cáncer tiene una expresión clínica diferenciada de los pacientes sin neoplasia y de aquellos en los que el tumor y la enfermedad autoinmune están separados por más de 3 años. Estos hallazgos sugieren la existencia de un vínculo patogénico compartido entre ambas patologías y demandan la elaboración de una estrategia de cribado de cáncer.*
6. *Ante todo paciente con diagnóstico reciente de esclerodermia se debe establecer un cribado de neoplasia si se detectan algunos factores de riesgo de cáncer sincrónico, como son la edad avanzada al inicio de la esclerodermia, la presencia de los anticuerpos anti-RNA pol III o la positividad frente a anti-PM/Scl.*

ANEXO

Publicaciones.

ARTÍCULOS EN REVISTAS INTERNACIONALES

1. **Bernal-Bello D**, García de Tena J, Simeón-Aznar C, Fonollosa-Pla V. Systemic sclerosis, breast cancer and calcium channel blockers: a new player on the scene? *Autoimmun Rev* 2014;13:880-1
 - doi: 10.1016/j.autrev.2014.03.003.
2. **Bernal-Bello D**, de Tena JG, Guillén-Del Castillo A, Selva-O'Callaghan A, Callejas-Moraga EL, Marín-Sánchez AM, Fonollosa-Pla V, Simeón-Aznar CP. Novel risk factors related to cancer in scleroderma. *Autoimmun Rev* 2017;16:461-8
 - doi: 10.1016/j.autrev.2017.03.012.
3. **Bernal-Bello D**, Guillén-Del Castillo A, Selva-O'Callaghan A, García de Tena J, Fonollosa-Pla V, Simeón-Aznar CP. Understanding the role of antibodies as markers of cancer coexistence in systemic sclerosis: Comment on the Article by Shah et al. *Arthritis Rheumatol* 2017 [Epub ahead of print].
 - doi: 10.1002/art.40129.

BIBLIOGRAFÍA

- 1 Gamarra AI, Arroyave DJ, Quintana G, Herrera FR, Matucci-Cerinic M. Historia del compromiso cutáneo de la esclerosis sistémica. *Rev Colomb Reumatol* 2013; 20: 155–70.
- 2 Runge MS, Patterson C. *Principles of Molecular Medicine*. Springer Science & Business Media, 2007 <http://books.google.com/books?id=WsPmXyGCAZ4C&pgis=1> (accessed Nov 1, 2014).
- 3 Curzio C. *Discussioni Anatomico-Pratiche di un raro e stravagante morbo cutaneo in una giovane Donna felicemente curato in questo grande Ospedale degl' Incurabili.*, Giovanni d. Napoli., 1753.
- 4 Fonollosa-Plá V, Simeón-Aznar CP. Esclerodermia. *Med Clin (Barc)* 2004; 122: 418–9.
- 5 Laborde HA, Young P. Historia de la esclerosis sistémica. *Gac Med Mex* 2012; 148: 201–8.
- 6 LeRoy EC, Black C, Fleischmajer R, et al. Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. *J Rheumatol* 1988; 15: 202–5.
- 7 Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). Subcommittee for scleroderma criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee. *Arthritis Rheum* 1980; 23: 581–90.
- 8 Walker JG, Pope J, Baron M, et al. The development of systemic sclerosis classification criteria. *Clin Rheumatol* 2007; 26: 1401–9.
- 9 LeRoy EC, Medsger TA. Criteria for the classification of early systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2001; 28: 1573–6.
- 10 Arias-Nuñez MC, Llorca J, Vazquez-Rodriguez TR, et al. Systemic sclerosis in northwestern Spain: a 19-year epidemiologic study. *Medicine (Baltimore)* 2008; 87: 272–80.
- 11 van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis* 2013; 65: 1747–55.
- 12 Andréasson K, Saxne T, Bergknut C, Hesselstrand R, Englund M. Prevalence and incidence of systemic sclerosis in southern Sweden: population-based data with case ascertainment using the 1980 ARA criteria and the proposed ACR-EULAR classification criteria. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 1788–92.
- 13 Chandran G, Smith M, Ahern MJ, Roberts-Thomson PJ. A study of scleroderma in South Australia: prevalence, subset characteristics and nailfold capillaroscopy. *Aust N Z J Med* 1995; 25: 688–94.
- 14 Ranque B, Mouthon L. Geoepidemiology of systemic sclerosis. *Autoimmun Rev* 2010; 9: A311-8.
- 15 Lo Monaco A, Bruschi M, La Corte R, Volpinari S, Trotta F. Epidemiology of systemic sclerosis in a district of northern Italy. *Clin Exp Rheumatol*; 29: S10-4.
- 16 Chiffrot H, Fautrel B, Sordet C, Chatelus E, Sibia J. Incidence and prevalence of systemic sclerosis: a systematic literature review. *Semin Arthritis Rheum* 2008; 37: 223–35.
- 17 Rosa JE, Soriano ER, Narvaez-Ponce L, del Cid CC, Imamura PM, Catoggio LJ. Incidence and prevalence of systemic sclerosis in a healthcare plan in Buenos Aires. *J Clin Rheumatol* 2011; 17: 59–63.
- 18 Gottschalk P, Vásquez R, López PD, Then J, Tineo C, Loyo E. Scleroderma in the Caribbean: Characteristics in a Dominican case series. *Reumatol Clin* 2014; published online April 6. DOI:10.1016/j.reuma.2014.01.011.
- 19 Steen VD, Oddis C V, Conte CG, Janoski J, Casterline GZ, Medsger TA. Incidence of systemic sclerosis in Allegheny County, Pennsylvania. A twenty-year study of hospital-diagnosed cases, 1963-1982. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 441–5.
- 20 Arnett FC, Howard RF, Tan F, et al. Increased prevalence of systemic sclerosis in a Native American tribe in Oklahoma. Association with an Amerindian HLA haplotype. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 1362–70.

- 21 Silman A, Jannini S, Symmons D, Bacon P. An epidemiological study of scleroderma in the West Midlands. *Br J Rheumatol* 1988; 27: 286–90.
- 22 Englert H, Joyner E, Bade R, et al. Systemic scleroderma: a spatiotemporal clustering. *Intern Med J* 2005; 35: 228–33.
- 23 Medsger TA, Masi AT. Epidemiology of systemic sclerosis (scleroderma). *Ann Intern Med* 1971; 74: 714–21.
- 24 Michet CJ, McKenna CH, Elveback LR, Kaslow RA, Kurland LT. Epidemiology of systemic lupus erythematosus and other connective tissue diseases in Rochester, Minnesota, 1950 through 1979. *Mayo Clin Proc* 1985; 60: 105–13.
- 25 Maricq HR, Weinrich MC, Keil JE, et al. Prevalence of scleroderma spectrum disorders in the general population of South Carolina. *Arthritis Rheum* 1989; 32: 998–1006.
- 26 Laing TJ, Gillespie BW, Toth MB, et al. Racial differences in scleroderma among women in Michigan. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 734–42.
- 27 Mayes MD, Lacey J V, Beebe-Dimmer J, et al. Prevalence, incidence, survival, and disease characteristics of systemic sclerosis in a large US population. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 2246–55.
- 28 Eason RJ, Tan PL, Gow PJ. Progressive systemic sclerosis in Auckland: a ten year review with emphasis on prognostic features. *Aust N Z J Med* 1981; 11: 657–62.
- 29 Englert H, Small-McMahon J, Davis K, O'Connor H, Chambers P, Brooks P. Systemic sclerosis prevalence and mortality in Sydney 1974-88. *Aust N Z J Med* 1999; 29: 42–50.
- 30 Roberts-Thomson PJ, Walker JG, Lu TY-T, et al. Scleroderma in South Australia: further epidemiological observations supporting a stochastic explanation. *Intern Med J* 2006; 36: 489–97.
- 31 Tamaki T, Mori S, Takehara K. Epidemiological study of patients with systemic sclerosis in Tokyo. *Arch Dermatol Res* 1991; 283: 366–71.
- 32 Geirsson AJ, Steinsson K, Guthmundsson S, Sigurthsson V. Systemic sclerosis in Iceland. A nationwide epidemiological study. *Ann Rheum Dis* 1994; 53: 502–5.
- 33 Kaipainen-Seppänen O, Aho K. Incidence of rare systemic rheumatic and connective tissue diseases in Finland. *J Intern Med* 1996; 240: 81–4.
- 34 Le Guern V, Mahr A, Mouthon L, Jeanneret D, Carzon M, Guillemin L. Prevalence of systemic sclerosis in a French multi-ethnic county. *Rheumatology (Oxford)* 2004; 43: 1129–37.
- 35 Alamanos Y, Tsifetaki N, Voulgari P V, et al. Epidemiology of systemic sclerosis in northwest Greece 1981 to 2002. *Semin Arthritis Rheum* 2005; 34: 714–20.
- 36 Hoffmann-Vold A-M, Midtvedt Ø, Molberg Ø, Garen T, Gran JT. Prevalence of systemic sclerosis in south-east Norway. *Rheumatology (Oxford)* 2012; 51: 1600–5.
- 37 El Adssi H, Cirstea D, Virion J-M, Guillemin F, de Korwin J-D. Estimating the prevalence of systemic sclerosis in the Lorraine region, France, by the capture-recapture method. *Semin Arthritis Rheum* 2013; 42: 530–8.
- 38 Arnett FC, Cho M, Chatterjee S, Aguilar MB, Reveille JD, Mayes MD. Familial occurrence frequencies and relative risks for systemic sclerosis (scleroderma) in three United States cohorts. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 1359–62.
- 39 Englert H, Small-McMahon J, Chambers P, et al. Familial risk estimation in systemic sclerosis. *Aust N Z J Med* 1999; 29: 36–41.
- 40 Feghali-Bostwick C, Medsger TA, Wright TM. Analysis of systemic sclerosis in twins reveals low concordance for disease and high concordance for the presence of antinuclear antibodies. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 1956–63.

- 41 Luo Y, Wang Y, Wang Q, Xiao R, Lu Q. Systemic sclerosis: genetics and epigenetics. *J Autoimmun* 2013; 41: 161–7.
- 42 Frech T, Khanna D, Markewitz B, Mineau G, Pimentel R, Sawitzke A. Heritability of vasculopathy, autoimmune disease, and fibrosis in systemic sclerosis: a population-based study. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 2109–16.
- 43 Gladman DD, Keystone EC, Baron M, Lee P, Cane D, Mervert H. Increased frequency of HLA-DR5 in scleroderma. *Arthritis Rheum* 1981; 24: 854–6.
- 44 Reveille JD, Fischbach M, McNearney T, et al. Systemic sclerosis in 3 US ethnic groups: a comparison of clinical, sociodemographic, serologic, and immunogenetic determinants. *Semin Arthritis Rheum* 2001; 30: 332–46.
- 45 Favalli E, Ingegnoli F, Zeni S, Faré M, Fantini F. HLA typing in systemic sclerosis. *Reumatismo* 2001; 53: 210–4.
- 46 Simeón CP, Fonollosa V, Tolosa C, et al. Association of HLA class II genes with systemic sclerosis in Spanish patients. *J Rheumatol* 2009; 36: 2733–6.
- 47 Beretta L, Rueda B, Marchini M, et al. Analysis of Class II human leucocyte antigens in Italian and Spanish systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2012; 51: 52–9.
- 48 Ferri C, Valentini G, Cozzi F, et al. Systemic sclerosis: demographic, clinical, and serologic features and survival in 1,012 Italian patients. *Medicine (Baltimore)* 2002; 81: 139–53.
- 49 Al-Dhaher FF, Pope JE, Ouimet JM. Determinants of morbidity and mortality of systemic sclerosis in Canada. *Semin Arthritis Rheum* 2010; 39: 269–77.
- 50 Medsger TA, Masi AT. The epidemiology of systemic sclerosis (scleroderma) among male U.S. veterans. *J Chronic Dis* 1978; 31: 73–85.
- 51 McNeilage LJ, Youngchaiyud U, Whittingham S. Racial differences in antinuclear antibody patterns and clinical manifestations of scleroderma. *Arthritis Rheum* 1989; 32: 54–60.
- 52 Nietert PJ, Mitchell HC, Bolster MB, Shaftman SR, Tilley BC, Silver RM. Racial variation in clinical and immunological manifestations of systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2006; 33: 263–8.
- 53 Roberts-Thomson PJ, Jones M, Hakendorf P, et al. Scleroderma in South Australia: epidemiological observations of possible pathogenic significance. *Intern Med J*; 31: 220–9.
- 54 Diot E, Lesire V, Guilmet JL, et al. Systemic sclerosis and occupational risk factors: a case-control study. *Occup Environ Med* 2002; 59: 545–9.
- 55 Englert H, Small-McMahon J, Davis K, O'Connor H, Chambers P, Brooks P. Male systemic sclerosis and occupational silica exposure—a population-based study. *Aust N Z J Med* 2000; 30: 215–20.
- 56 Nietert PJ, Silver RM. Systemic sclerosis: environmental and occupational risk factors. *Curr Opin Rheumatol* 2000; 12: 520–6.
- 57 Janowsky EC, Kupper LL, Hulka BS. Meta-analyses of the relation between silicone breast implants and the risk of connective-tissue diseases. *N Engl J Med* 2000; 342: 781–90.
- 58 Perkins LL, Clark BD, Klein PJ, Cook RR. A meta-analysis of breast implants and connective tissue disease. *Ann Plast Surg* 1995; 35: 561–70.
- 59 Palmer KT, Griffin MJ, Syddall H, Pannett B, Cooper C, Coggon D. Prevalence of Raynaud's phenomenon in Great Britain and its relation to hand transmitted vibration: a national postal survey. *Occup Environ Med* 2000; 57: 448–52.
- 60 Bassel M, Hudson M, Taillefer SS, Schieir O, Baron M, Thombs BD. Frequency and impact of symptoms experienced by patients with systemic sclerosis: results from a Canadian National Survey. *Rheumatology (Oxford)* 2011; 50: 762–7.
- 61 Sandusky SB, McGuire L, Smith MT, Wigley FM, Haythornthwaite JA. Fatigue: an overlooked

- determinant of physical function in scleroderma. *Rheumatology (Oxford)* 2009; 48: 165–9.
- 62 van Lankveld WGJM, Vonk MC, Teunissen H, van den Hoogen FHJ. Appearance self-esteem in systemic sclerosis--subjective experience of skin deformity and its relationship with physician-assessed skin involvement, disease status and psychological variables. *Rheumatology (Oxford)* 2007; 46: 872–6.
- 63 Wigley FM, Flavahan NA. Raynaud's Phenomenon. *N Engl J Med* 2016; 375: 556–65.
- 64 Bowling JCR, Dowd PM. Raynaud's disease. *Lancet* 2003; 361: 2078–80.
- 65 Fraenkel L. Raynaud's phenomenon: epidemiology and risk factors. *Curr Rheumatol Rep* 2002; 4: 123–8.
- 66 Simeón-Aznar CP, Fonollosa-Plá V, Tolosa-Vilella C, et al. Registry of the Spanish network for systemic sclerosis: clinical pattern according to cutaneous subsets and immunological status. *Semin Arthritis Rheum* 2012; 41: 789–800.
- 67 Shand L, Lunt M, Nihtyanova S, et al. Relationship between change in skin score and disease outcome in diffuse cutaneous systemic sclerosis: application of a latent linear trajectory model. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 2422–31.
- 68 Sukenik S, Kleiner-Baumgarten A, Horowitz J. Hyperpigmentation along tendons in progressive systemic sclerosis. *J Rheumatol* 1986; 13: 474–5.
- 69 Baron M, Lee P, Keystone EC. The articular manifestations of progressive systemic sclerosis (scleroderma). *Ann Rheum Dis* 1982; 41: 147–52.
- 70 Akesson A, Fiori G, Krieg T, van den Hoogen FH, Seibold JR. Assessment of skin, joint, tendon and muscle involvement. *Clin Exp Rheumatol* 2003; 21: S5–8.
- 71 Steen VD, Medsger TA. The palpable tendon friction rub: an important physical examination finding in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 1146–51.
- 72 Medsger TA, Rodnan GP, Moossy J, Vester JW. Skeletal muscle involvement in progressive systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum* 1968; 11: 554–68.
- 73 Clements PJ, Furst DE, Champion DS, et al. Muscle disease in progressive systemic sclerosis: diagnostic and therapeutic considerations. *Arthritis Rheum*; 21: 62–71.
- 74 Ranque B, Authier F-J, Berezne A, Guillevin L, Mouthon L. Systemic sclerosis-associated myopathy. *Ann N Y Acad Sci* 2007; 1108: 268–82.
- 75 Akesson A, Wollheim FA. Organ manifestations in 100 patients with progressive systemic sclerosis: a comparison between the CREST syndrome and diffuse scleroderma. *Br J Rheumatol* 1989; 28: 281–6.
- 76 Ebert EC. Esophageal disease in progressive systemic sclerosis. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2008; 11: 64–9.
- 77 Ebert EC. Gastric and enteric involvement in progressive systemic sclerosis. *J Clin Gastroenterol* 2008; 42: 5–12.
- 78 Kaye SA, Seifalian AM, Lim SG, Hamilton G, Black CM. Ischaemia of the small intestine in patients with systemic sclerosis: Raynaud's phenomenon or chronic vasculopathy? *QJM* 1994; 87: 495–500.
- 79 Treacy WL, Baggenstoss AH, Slocumb CH, Code CF. Scleroderma of the esophagus. A correlation of histologic and physiologic findings. *Ann Intern Med* 1963; 59: 351–6.
- 80 Zamost BJ, Hirschberg J, Ippoliti AF, Furst DE, Clements PJ, Weinstein WM. Esophagitis in scleroderma. Prevalence and risk factors. *Gastroenterology* 1987; 92: 421–8.
- 81 Ntoumazios SK, Voulgari P V, Potsis K, Koutis E, Tsifetaki N, Assimakopoulos DA. Esophageal involvement in scleroderma: gastroesophageal reflux, the common problem. *Semin Arthritis*

- Rheum* 2006; 36: 173–81.
- 82 Koufman JA. The otolaryngologic manifestations of gastroesophageal reflux disease (GERD): a clinical investigation of 225 patients using ambulatory 24-hour pH monitoring and an experimental investigation of the role of acid and pepsin in the development of laryngeal injury. *Laryngoscope* 1991; 101: 1–78.
- 83 Hershovici T, Jha LK, Johnson T, et al. Systematic review: the relationship between interstitial lung diseases and gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34: 1295–305.
- 84 Ghrénassia E, Avouac J, Khanna D, et al. Prevalence, correlates and outcomes of gastric antral vascular ectasia in systemic sclerosis: a EUSTAR case-control study. *J Rheumatol* 2014; 41: 99–105.
- 85 Cohen S. The gastrointestinal manifestations of scleroderma: pathogenesis and management. *Gastroenterology* 1980; 79: 155–66.
- 86 Chatterjee S. Pulmonary hypertension in systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum* 2011; 41: 19–37.
- 87 Phung S, Strange G, Chung LP, et al. Prevalence of pulmonary arterial hypertension in an Australian scleroderma population: screening allows for earlier diagnosis. *Intern Med J* 2009; 39: 682–91.
- 88 Badesch DB, Champion HC, Sanchez MAG, et al. Diagnosis and assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: S55-66.
- 89 Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: D34-41.
- 90 Kuwana M, Okazaki Y, Yasuoka H, Kawakami Y, Ikeda Y. Defective vasculogenesis in systemic sclerosis. *Lancet*; 364: 603–10.
- 91 M. Hassoun P. Lung involvement in systemic sclerosis. *Presse Med* 2011; 40: e25–39.
- 92 Marie I, Dominique S, Levesque H, et al. Esophageal involvement and pulmonary manifestations in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2001; 45: 346–54.
- 93 Ing AJ. Interstitial lung disease and gastroesophageal reflux. *Am J Med* 2001; 111 Suppl: 41S–44S.
- 94 Allanore Y, Meune C, Kahan A. Outcome measures for heart involvement in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2008; 47 Suppl 5: v51-3.
- 95 Desai CS, Lee DC, Shah SJ. Systemic sclerosis and the heart: current diagnosis and management. *Curr Opin Rheumatol* 2011; 23: 545–54.
- 96 Champion HC. The heart in scleroderma. *Rheum Dis Clin North Am* 2008; 34: 181–90; viii.
- 97 Steen VD, Follansbee WP, Conte CG, Medsger TA. Thallium perfusion defects predict subsequent cardiac dysfunction in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 677–81.
- 98 Smith JW, Clements PJ, Levisman J, Furst D, Ross M. Echocardiographic features of progressive systemic sclerosis (PSS). Correlation with hemodynamic and postmortem studies. *Am J Med* 1979; 66: 28–33.
- 99 Dunne J V., Chou JP, Viswanathan M, Wilcox P, Huang SH. Cardiac tamponade and large pericardial effusions in systemic sclerosis. *Clin Rheumatol* 2011; 30: 433–8.
- 100 Shanmugam VK, Steen VD. Renal disease in scleroderma: an update on evaluation, risk stratification, pathogenesis and management. *Curr Opin Rheumatol* 2012; 24: 669–76.
- 101 Anders HJ, Wiebecke B, Haedeker C, Sanden S, Combe C, Schlöndorff D. MPO-ANCA-Positive crescentic glomerulonephritis: a distinct entity of scleroderma renal disease? *Am J Kidney Dis*

- 1999; 33: e3.
- 102 Chan PT, Mok CC. Pauci-immune crescentic glomerulonephritis in limited cutaneous systemic sclerosis. *Clin Rheumatol* 2012; 31: 1273–7.
- 103 Amaral TN, Peres FA, Lapa AT, Marques-Neto JF, Appenzeller S. Neurologic involvement in scleroderma: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum* 2013; 43: 335–47.
- 104 Foocharoen C, Tyndall A, Hachulla E, et al. Erectile dysfunction is frequent in systemic sclerosis and associated with severe disease: a study of the EULAR Scleroderma Trial and Research group. *Arthritis Res Ther* 2012; 14: R37.
- 105 Domsic RT, Medsger TA. Disease Subsets in Clinical Practice. In: *Scleroderma*. Boston, MA: Springer US, 2012 DOI: 10.1007/978-1-4419-5774-0.
- 106 Johnson SR, Feldman BM, Hawker GA. Classification criteria for systemic sclerosis subsets. *J Rheumatol* 2007; 34: 1855–63.
- 107 Winterbauer RH. Multiple telangiectasia, Raynaud's phenomenon, sclerodactyly, and subcutaneous calcinosis: a syndrome mimicking hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Bull Johns Hopkins Hosp* 1964; 114: 361–83.
- 108 Wollheim FA. Classification of systemic sclerosis. Visions and reality. *Rheumatology (Oxford)* 2005; 44: 1212–6.
- 109 Hachulla E, Launay D. Diagnosis and classification of systemic sclerosis. *Clin Rev Allergy Immunol* 2011; 40: 78–83.
- 110 Valentini G, Cuomo G, Abignano G, et al. Early systemic sclerosis: assessment of clinical and pre-clinical organ involvement in patients with different disease features. *Rheumatology (Oxford)* 2011; 50: 317–23.
- 111 Denton CP, Black CM, Korn JH, de Crombrughe B. Systemic sclerosis: current pathogenetic concepts and future prospects for targeted therapy. *Lancet* 1996; 347: 1453–8.
- 112 Okano Y. Antinuclear antibody in systemic sclerosis (scleroderma). *Rheum Dis Clin North Am* 1996; 22: 709–35.
- 113 Hamaguchi Y. Autoantibody profiles in systemic sclerosis: predictive value for clinical evaluation and prognosis. *J Dermatol* 2010; 37: 42–53.
- 114 Makinen D, Fritzler M, Davis P, Sherlock S. Anticentromere antibodies in primary biliary cirrhosis. *Arthritis Rheum* 1983; 26: 914–7.
- 115 Tan EM, Rodnan GP, Garcia I, Moroi Y, Fritzler MJ, Peebles C. Diversity of antinuclear antibodies in progressive systemic sclerosis. Anti-centromere antibody and its relationship to CREST syndrome. *Arthritis Rheum* 1980; 23: 617–25.
- 116 Hesselstrand R, Scheja A, Shen GQ, Wiik A, Akesson A. The association of antinuclear antibodies with organ involvement and survival in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2003; 42: 534–40.
- 117 Kallenberg CG, Wouda AA, Hoet MH, van Venrooij WJ. Development of connective tissue disease in patients presenting with Raynaud's phenomenon: a six year follow up with emphasis on the predictive value of antinuclear antibodies as detected by immunoblotting. *Ann Rheum Dis* 1988; 47: 634–41.
- 118 Trampusch HD, Smith CD, Senecal JL, Rothfield N. A long-term longitudinal study of anticentromere antibodies. *Arthritis Rheum* 1984; 27: 121–4.
- 119 Vázquez-Abad D, Russell CA, Cusick SM, Earnshaw WC, Rothfield NF. Longitudinal study of anticentromere and antitopoisomerase-I isotypes. *Clin Immunol Immunopathol* 1995; 74: 257–70.
- 120 Reveille JD, Solomon DH, American College of Rheumatology Ad Hoc Committee of Immunologic

- Testing Guidelines. Evidence-based guidelines for the use of immunologic tests: anticentromere, Scl-70, and nucleolar antibodies. Arthritis Rheum 2003; 49: 399–412.*
- 121 Heijnen IAFM, Foocharoen C, Bannert B, et al. Clinical significance of coexisting antitopoisomerase I and anticentromere antibodies in patients with systemic sclerosis: a EUSTAR group-based study. *Clin Exp Rheumatol*; 31: 96–102.
 - 122 Dick T, Mierau R, Bartz-Bazzanella P, et al. Coexistence of antitopoisomerase I and anticentromere antibodies in patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 121–7.
 - 123 Ho KT, Reveille JD. The clinical relevance of autoantibodies in scleroderma. *Arthritis Res Ther* 2003; 5: 80–93.
 - 124 Kuwana M, Kaburaki J, Mimori T, Tojo T, Homma M. Autoantibody reactive with three classes of RNA polymerases in sera from patients with systemic sclerosis. *J Clin Invest* 1993; 91: 1399–404.
 - 125 Okano Y, Steen VD, Medsger TA. Autoantibody reactive with RNA polymerase III in systemic sclerosis. *Ann Intern Med* 1993; 119: 1005–13.
 - 126 Kuwana M, Okano Y, Pandey JP, Silver RM, Fertig N, Medsger TA. Enzyme-linked immunosorbent assay for detection of anti-RNA polymerase III antibody: analytical accuracy and clinical associations in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 2425–32.
 - 127 Gündüz OH, Fertig N, Lucas M, Medsger TA. Systemic sclerosis with renal crisis and pulmonary hypertension: a report of eleven cases. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 1663–6.
 - 128 Van Eenennaam H, Vogelzangs JHP, Bisschops L, et al. Autoantibodies against small nucleolar ribonucleoprotein complexes and their clinical associations. *Clin Exp Immunol* 2002; 130: 532–40.
 - 129 Cepeda EJ, Reveille JD. Autoantibodies in systemic sclerosis and fibrosing syndromes: clinical indications and relevance. *Curr Opin Rheumatol* 2004; 16: 723–32.
 - 130 Ceribelli A, Cavazzana I, Franceschini F, et al. Anti-Th/To are common antinucleolar autoantibodies in Italian patients with scleroderma. *J Rheumatol* 2010; 37: 2071–5.
 - 131 Tormey VJ, Bunn CC, Denton CP, Black CM. Anti-fibrillarin antibodies in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2001; 40: 1157–62.
 - 132 Sharif R, Fritzler MJ, Mayes MD, et al. Anti-fibrillarin antibody in African American patients with systemic sclerosis: immunogenetics, clinical features, and survival analysis. *J Rheumatol* 2011; 38: 1622–30.
 - 133 Dagher JH, Scheer U, Voit R, et al. Autoantibodies to NOR 90/hUBF: longterm clinical and serological followup in a patient with limited systemic sclerosis suggests an antigen driven immune response. *J Rheumatol* 2002; 29: 1543–7.
 - 134 Fujii T, Mimori T, Akizuki M. Detection of autoantibodies to nucleolar transcription factor NOR 90/hUBF in sera of patients with rheumatic diseases, by recombinant autoantigen-based assays. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 1313–8.
 - 135 Gunnarsson R, Hetlevik SO, Lilleby V, Molberg Ø. Mixed connective tissue disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2016; 30: 95–111.
 - 136 Lundberg I, Hedfors E. Clinical course of patients with anti-RNP antibodies. A prospective study of 32 patients. *J Rheumatol* 1991; 18: 1511–9.
 - 137 Steen VD. The many faces of scleroderma. *Rheum Dis Clin North Am* 2008; 34: 1–15; v.
 - 138 Mahler M, Rajmakers R. Novel aspects of autoantibodies to the PM/Scl complex: clinical, genetic and diagnostic insights. *Autoimmun Rev* 2007; 6: 432–7.
 - 139 Koschik RW, Fertig N, Lucas MR, Domsic RT, Medsger TA. Anti-PM-Scl antibody in patients with systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol*; 30: S12-6.
 - 140 Wodkowski M, Hudson M, Proudman S, et al. Clinical correlates of monospecific anti-PM75 and

- anti-PM100 antibodies in a tri-nation cohort of 1574 systemic sclerosis subjects. Autoimmunity 2015; 48: 542–51.*
- 141 Guillen-Del Castillo A, Pilar Simeón-Aznar C, Fonollosa-Pla V, et al. Good outcome of interstitial lung disease in patients with scleroderma associated to anti-PM/Scl antibody. *Semin Arthritis Rheum 2014; 44: 331–7.*
- 142 Cavazzana I, Fredi M, Taraborelli M, Quinzanini M, Tincani A, Franceschini F. A subset of systemic sclerosis but not of systemic lupus erythematosus is defined by isolated anti-Ku autoantibodies. *Clin Exp Rheumatol; 31: 118–21.*
- 143 Cutolo M, Sulli A, Secchi ME, Olivieri M, Pizzorni C. The contribution of capillaroscopy to the differential diagnosis of connective autoimmune diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol 2007; 21: 1093–108.*
- 144 Cutolo M, Pizzorni C, Tuccio M, et al. Nailfold videocapillaroscopic patterns and serum autoantibodies in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford) 2004; 43: 719–26.*
- 145 Murray AK, Moore TL, Manning JB, Taylor C, Griffiths CEM, Herrick AL. Noninvasive imaging techniques in the assessment of scleroderma spectrum disorders. *Arthritis Rheum 2009; 61: 1103–11.*
- 146 Cutolo M, Pizzorni C, Secchi ME, Sulli A. Capillaroscopy. *Best Pract Res Clin Rheumatol 2008; 22: 1093–108.*
- 147 Maricq HR, Spencer-Green G, LeRoy EC. Skin capillary abnormalities as indicators of organ involvement in scleroderma (systemic sclerosis), Raynaud's syndrome and dermatomyositis. *Am J Med 1976; 61: 862–70.*
- 148 Cutolo M, Sulli A, Pizzorni C, Accardo S. Nailfold videocapillaroscopy assessment of microvascular damage in systemic sclerosis. *J Rheumatol 2000; 27: 155–60.*
- 149 Kowal-Bielecka O, Landewe R, Avouac J, et al. EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials and Research group (EUSTAR). *Ann Rheum Dis 2009; 68: 620–8.*
- 150 Thompson AE, Shea B, Welch V, Fenlon D, Pope JE. Calcium-channel blockers for Raynaud's phenomenon in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum 2001; 44: 1841–7.*
- 151 Pope J, Fenlon D, Thompson A, et al. Iloprost and cisaprost for Raynaud's phenomenon in progressive systemic sclerosis. In: Pope J, ed. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd, 1998. DOI:10.1002/14651858.CD000953.
- 152 Scorza R, Caronni M, Mascagni B, et al. Effects of long-term cyclic iloprost therapy in systemic sclerosis with Raynaud's phenomenon. A randomized, controlled study. *Clin Exp Rheumatol; 19: 503–8.*
- 153 Rademaker M, Cooke ED, Almond NE, et al. Comparison of intravenous infusions of iloprost and oral nifedipine in treatment of Raynaud's phenomenon in patients with systemic sclerosis: a double blind randomised study. *BMJ 1989; 298: 561–4.*
- 154 Hughes M, Ong VH, Anderson ME, et al. Consensus best practice pathway of the UK Scleroderma Study Group: digital vasculopathy in systemic sclerosis. *Rheumatology 2015; 54: 2015–24.*
- 155 Roustit M, Blaise S, Allanore Y, Carpentier PH, Caglayan E, Cracowski J-L. Phosphodiesterase-5 inhibitors for the treatment of secondary Raynaud's phenomenon: systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Ann Rheum Dis 2013; 72: 1696–9.*
- 156 Wigley FM, Seibold JR, Wise RA, McCloskey DA, Dole WP. Intravenous iloprost treatment of Raynaud's phenomenon and ischemic ulcers secondary to systemic sclerosis. *J Rheumatol 1992; 19: 1407–14.*
- 157 Hachulla E, Hatron P-Y, Carpentier P, et al. Efficacy of sildenafil on ischaemic digital ulcer healing in systemic sclerosis: the placebo-controlled SEDUCE study. *Ann Rheum Dis 2016; 75: 1009–15.*

- 158 Tingey T, Shu J, Smuczek J, Pope J. Meta-analysis of healing and prevention of digital ulcers in systemic sclerosis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2013; 65: 1460–71.
- 159 Korn JH, Mayes M, Matucci Cerinic M, et al. Digital ulcers in systemic sclerosis: Prevention by treatment with bosentan, an oral endothelin receptor antagonist. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 3985–93.
- 160 Matucci-Cerinic M, Denton CP, Furst DE, et al. Bosentan treatment of digital ulcers related to systemic sclerosis: results from the RAPIDS-2 randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 32–8.
- 161 van den Hoogen FH, Boerbooms AM, Swaak AJ, Rasker JJ, van Lier HJ, van de Putte LB. Comparison of methotrexate with placebo in the treatment of systemic sclerosis: a 24 week randomized double-blind trial, followed by a 24 week observational trial. *Br J Rheumatol* 1996; 35: 364–72.
- 162 Pope JE, Bellamy N, Seibold JR, et al. A randomized, controlled trial of methotrexate versus placebo in early diffuse scleroderma. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 1351–8.
- 163 Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, et al. Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. *N Engl J Med* 2006; 354: 2655–66.
- 164 Le EN, Wigley FM, Shah AA, Boin F, Hummers LK. Long-term experience of mycophenolate mofetil for treatment of diffuse cutaneous systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 1104–7.
- 165 Mendoza FA, Nagle SJ, Lee JB, Jiménez SA. A prospective observational study of mycophenolate mofetil treatment in progressive diffuse cutaneous systemic sclerosis of recent onset. *J Rheumatol* 2012; 39: 1241–7.
- 166 Nihtyanova SI, Brough GM, Black CM, Denton CP. Mycophenolate mofetil in diffuse cutaneous systemic sclerosis—a retrospective analysis. *Rheumatology (Oxford)* 2007; 46: 442–5.
- 167 Takehara K, Ihn H, Sato S. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial: intravenous immunoglobulin treatment in patients with diffuse cutaneous systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol*; 31: 151–6.
- 168 Rice LM, Padilla CM, McLaughlin SR, et al. Fresolimumab treatment decreases biomarkers and improves clinical symptoms in systemic sclerosis patients. *J Clin Invest* 2015; 125: 2795–807.
- 169 Desbois AC, Cacoub P. Systemic sclerosis: An update in 2016. *Autoimmun Rev* 2016; 15: 417–26.
- 170 Steen VD, Costantino JP, Shapiro AP, Medsger TA. Outcome of renal crisis in systemic sclerosis: relation to availability of angiotensin converting enzyme (ACE) Inhibitors. *Ann Intern Med* 1990; 113: 352.
- 171 Steen VD. Kidney involvement in systemic sclerosis. *Presse Med* 2014; 43: e305–14.
- 172 Walker KM, Pope J, participating members of the Scleroderma Clinical Trials Consortium (SCTC), Canadian Scleroderma Research Group (CSRG). Treatment of systemic sclerosis complications: what to use when first-line treatment fails—a consensus of systemic sclerosis experts. *Semin Arthritis Rheum* 2012; 42: 42–55.
- 173 Girgis RE, Mathai SC, Krishnan JA, et al. Long-term outcome of bosentan treatment in idiopathic pulmonary arterial hypertension and pulmonary arterial hypertension associated with the scleroderma spectrum of diseases. *J Hear Lung Transplant* 2005; 24: 1626–31.
- 174 Murdaca G, Spanò F, Puppo F. Current therapies for the treatment of systemic sclerosis-related pulmonary arterial hypertension: efficacy and safety. *Expert Opin Drug Saf* 2014; 13: 295–305.
- 175 Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, et al. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2013; 369: 809–18.
- 176 Galiè N, Brundage BH, Ghofrani HA, et al. Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2009; 119: 2894–903.

- 177 Humbert M, Coghlan JG, Ghofrani H-A, et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease: results from PATENT-1 and PATENT-2. *Ann Rheum Dis* 2016; published online July 25. DOI: 10.1136/annrheumdis-2015-209087.
- 178 Badesch DB, Tapson VF, McGoon MD, et al. Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease. *Ann Intern Med* 2000; 132: 425.
- 179 Sitbon O, Channick R, Chin KM, et al. Selexipag for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2015; 373: 2522–33.
- 180 Paul GA, Gibbs JSR, Boobis AR, Abbas A, Wilkins MR. Bosentan decreases the plasma concentration of sildenafil when coprescribed in pulmonary hypertension. *Br J Clin Pharmacol* 2005; 60: 107–12.
- 181 Hoyles RK, Ellis RW, Wellsbury J, et al. A multicenter, prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of corticosteroids and intravenous cyclophosphamide followed by oral azathioprine for the treatment of pulmonary fibrosis in scleroderma. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 3962–70.
- 182 Nannini C, West CP, Erwin PJ, et al. Effects of cyclophosphamide on pulmonary function in patients with scleroderma and interstitial lung disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials and observational prospective cohort studies. *Arthritis Res Ther* 2008; 10: R124.
- 183 Tashkin DP, Roth MD, Clements PJ, et al. Mycophenolate mofetil versus oral cyclophosphamide in scleroderma-related interstitial lung disease (SLS II): a randomised controlled, double-blind, parallel group trial. *Lancet Respir Med* 2016; 4: 708–19.
- 184 Dheda K, Laloo UG, Cassim B, Mody GM. Experience with azathioprine in systemic sclerosis associated with interstitial lung disease. *Clin Rheumatol* 2004; 23: 306–9.
- 185 Giuggioli D, Lumetti F, Colaci M, Fallahi P, Antonelli A, Ferri C. Rituximab in the treatment of patients with systemic sclerosis. Our experience and review of the literature. *Autoimmun Rev* 2015; 14: 1072–8.
- 186 Daoussis D, Lioussis S-NC, Tsamandas AC, et al. Effect of long-term treatment with rituximab on pulmonary function and skin fibrosis in patients with diffuse systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol*; 30: S17-22.
- 187 Trang G, Steele R, Baron M, Hudson M. Corticosteroids and the risk of scleroderma renal crisis: a systematic review. *Rheumatol Int* 2012; 32: 645–53.
- 188 van Laar JM, Farge D, Sont JK, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation vs intravenous pulse cyclophosphamide in diffuse cutaneous systemic sclerosis: a randomized clinical trial. *JAMA* 2014; 311: 2490–8.
- 189 Simeon C-P, Armadans L, Fonollosa V, et al. Survival prognostic factors and markers of morbidity in Spanish patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 1997; 56: 723–8.
- 190 Tyndall AJ, Bannert B, Vonk M, et al. Causes and risk factors for death in systemic sclerosis: a study from the EULAR Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) database. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 1809–15.
- 191 Simeón-Aznar CP, Fonollosa-Plá V, Tolosa-Vilella C, et al. Registry of the Spanish network for systemic sclerosis: survival, prognostic factors, and causes of death. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94: e1728.
- 192 Elhai M, Meune C, Avouac J, Kahan A, Allanore Y. Trends in mortality in patients with systemic sclerosis over 40 years: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Rheumatology (Oxford)* 2012; 51: 1017–26.
- 193 Steen VD, Medsger TA. Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972-2002. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 940–4.

- 194 Sweiss NJ, Hushaw L, Thenappan T, et al. *Diagnosis and management of pulmonary hypertension in systemic sclerosis*. *Curr Rheumatol Rep* 2010; 12: 8–18.
- 195 Steen V, Medsger TA. *Predictors of isolated pulmonary hypertension in patients with systemic sclerosis and limited cutaneous involvement*. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 516–22.
- 196 MacGregor AJ, Canavan R, Knight C, et al. *Pulmonary hypertension in systemic sclerosis: risk factors for progression and consequences for survival*. *Rheumatology* 2001; 40: 453–9.
- 197 Assassi S, Sharif R, Lasky RE, et al. *Predictors of interstitial lung disease in early systemic sclerosis: a prospective longitudinal study of the GENISOS cohort*. *Arthritis Res Ther* 2010; 12: R166.
- 198 Real Academia Española. *Diccionario de la lengua española (23a ed.)*. 2014. Madrid. Consultado en <http://www.rae.es>.
- 199 (OMS) AI para la I del C (IARC). *OM de la S. GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 201*. 2012. n: <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>.
- 200 Nielsen FC, van Overeem Hansen T, Sørensen CS. *Hereditary breast and ovarian cancer: new genes in confined pathways*. *Nat Rev Cancer* 2016; 16: 599–612.
- 201 Stoffel EM. *Heritable gastrointestinal cancer syndromes*. *Gastroenterol Clin North Am* 2016; 45: 509–27.
- 202 Strate LL, Syngal S. *Hereditary colorectal cancer syndromes*. *Cancer Causes Control* 2005; 16: 201–13.
- 203 Shield KD, Parkin DM, Whiteman DC, et al. *Population attributable and preventable fractions: cancer risk factor surveillance, and cancer policy projection*. *Curr Epidemiol reports* 2016; 3: 201–11.
- 204 Inoue M, Sawada N, Matsuda T, et al. *Attributable causes of cancer in Japan in 2005--systematic assessment to estimate current burden of cancer attributable to known preventable risk factors in Japan*. *Ann Oncol* 2012; 23: 1362–9.
- 205 Castellsagué X, Alemany L, Quer M, et al. *HPV involvement in head and neck cancers: Comprehensive Assessment of Biomarkers in 3680 Patients*. *J Natl Cancer Inst* 2016; 108: djv403.
- 206 Baeissa HM, Benstead-Hume G, Richardson CJ, Pearl FMG. *Mutational patterns in oncogenes and tumour suppressors*. *Biochem Soc Trans* 2016; 44: 925–31.
- 207 Liu H, Xing Y, Yang S, Tian D. *Remarkable difference of somatic mutation patterns between oncogenes and tumor suppressor genes*. *Oncol Rep* 2011; 26: 1539–46.
- 208 Burnet FM. *The concept of immunological surveillance*. *Prog Exp Tumor Res* 1970; 13: 1–27.
- 209 Finn OJ. *Cancer immunology*. *N Engl J Med* 2008; 358: 2704–15.
- 210 Mittal D, Gubin MM, Schreiber RD, Smyth MJ. *New insights into cancer immunoediting and its three component phases--elimination, equilibrium and escape*. *Curr Opin Immunol* 2014; 27: 16–25.
- 211 Kanaji N, Watanabe N, Kita N, et al. *Paraneoplastic syndromes associated with lung cancer*. *World J Clin Oncol* 2014; 5: 197–223.
- 212 Braik T, Evans AT, Telfer M, McDunn S. *Paraneoplastic neurological syndromes: unusual presentations of cancer. A practical review*. *Am J Med Sci* 2010; 340: 301–8.
- 213 Pelosof LC, Gerber DE. *Paraneoplastic syndromes: an approach to diagnosis and treatment*. *Mayo Clin Proc* 2010; 85: 838–54.
- 214 Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC). *Organización Mundial de la Salud (OMS). EUCAN [Internet]. Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC)*.
- 215 Galceran J, Ameijide A, Carulla M, Mateos A, Quirós JR, Aleman A et al. *Estimaciones de la*

- Incidencia y la supervivencia del cáncer en España y su situación en Europa. Informe de la Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN). 2014*
https://www.google.es/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=0ahUKEwjQI-zq1enOAhXJHxoKHeBeBkcQFggeMAA&url=http%3A%2F%2Fmedecan.org%2Fes%2Fdownload_file.cfm%3Ffile%3D257%26area%3D196&usg=AFQjCNHUOFTrUfnC_FbIYyAHSRPxnh5Ejw&sig2=Ul-9QW59IjmCNm1jJNRckw&
- 216 De Angelis R, Sant M, Coleman MP, et al. Cancer survival in Europe 1999-2007 by country and age: results of EUROCARE--5-a population-based study. *Lancet Oncol* 2014; 15: 23–34.
- 217 Mandal S, Pile K, Chacko RT, Danda D. Malignancy and autoimmunity: causally or casually related? *Int J Rheum Dis* 2014; 17: 601–5.
- 218 Egiziano G, Bernatsky S, Shah AA. Cancer and autoimmunity: Harnessing longitudinal cohorts to probe the link. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2016; 30: 53–62.
- 219 Shah AA, Casciola-Rosen L, Rosen A. Review: cancer-induced autoimmunity in the rheumatic diseases. *Arthritis Rheumatol (Hoboken, NJ)* 2015; 67: 317–26.
- 220 Shah AA, Casciola-Rosen L. Cancer and scleroderma: a paraneoplastic disease with implications for malignancy screening. *Curr Opin Rheumatol* 2015; 27: 563–70.
- 221 Chakravarty EF, Genovese MC. Associations between rheumatoid arthritis and malignancy. *Rheum Dis Clin North Am* 2004; 30: 271–84.
- 222 Höftberger R, Rosenfeld MR, Dalmau J. Update on neurological paraneoplastic syndromes. *Curr Opin Oncol* 2015; 27: 489–95.
- 223 Graus F, Saiz A, Dalmau J. Antibodies and neuronal autoimmune disorders of the CNS. *J Neurol* 2010; 257: 509–17.
- 224 Petit-Pedrol M, Armangue T, Peng X, et al. Encephalitis with refractory seizures, status epilepticus, and antibodies to the GABAA receptor: a case series, characterisation of the antigen, and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol* 2014; 13: 276–86.
- 225 Planagumà J, Leypoldt F, Mannara F, et al. Human N-methyl D-aspartate receptor antibodies alter memory and behaviour in mice. *Brain* 2015; 138: 94–109.
- 226 Gultekin SH, Rosenfeld MR, Voltz R, Eichen J, Posner JB, Dalmau J. Paraneoplastic limbic encephalitis: neurological symptoms, immunological findings and tumour association in 50 patients. *Brain* 2000; 123: 1481–94.
- 227 Camdessanché J-P, Antoine J-C, Honnorat J, et al. Paraneoplastic peripheral neuropathy associated with anti-Hu antibodies. A clinical and electrophysiological study of 20 patients. *Brain* 2002; 125: 166–75.
- 228 Byrne KT, Turk MJ. New perspectives on the role of vitiligo in immune responses to melanoma. *Oncotarget* 2011; 2: 684–94.
- 229 González R, Torres-López E. Bases inmunológicas de la hipopigmentación vitiligoide asociada a melanoma. *Actas Dermosifiliogr* 2014; 105: 122–7.
- 230 Nordlund JJ, Kirkwood JM, Forget BM, Milton G, Albert DM, Lerner AB. Vitiligo in patients with metastatic melanoma: a good prognostic sign. *J Am Acad Dermatol* 1983; 9: 689–96.
- 231 Bystryn JC, Rigel D, Friedman RJ, Kopf A. Prognostic significance of hypopigmentation in malignant melanoma. *Arch Dermatol* 1987; 123: 1053–5.
- 232 Quaglino P, Marengo F, Osella-Abate S, et al. Vitiligo is an independent favourable prognostic factor in stage III and IV metastatic melanoma patients: results from a single-institution hospital-based observational cohort study. *Ann Oncol* 2010; 21: 409–14.
- 233 Smith JL, Stehlin JS. Spontaneous regression of primary malignant melanomas with regional metastases. *Cancer* 1965; 18: 1399–415.

- 234 Happle R, Schotola I, Macher E. Spontaneous regression and leukoderma in malignant melanoma. *Der Hautarzt; Zeitschrift für Dermatologie, Venerol und verwandte Gebiete* 1975; 26: 120–3.
- 235 Hua C, Boussemart L, Mateus C, et al. Association of vitiligo with tumor response in patients with metastatic melanoma treated with pembrolizumab. *JAMA dermatology* 2016; 152: 45–51.
- 236 Boasberg PD, Hoon DSB, Piro LD, et al. Enhanced survival associated with vitiligo expression during maintenance biotherapy for metastatic melanoma. *J Invest Dermatol* 2006; 126: 2658–63.
- 237 Becker JC, Guldborg P, Zeuthen J, et al. Accumulation of identical t cells in melanoma and vitiligo-like leukoderma. *J Invest Dermatol* 1999; 113: 1033–8.
- 238 Le Gal F-A, Lefebvre P, Deschemin J-C, et al. Direct evidence to support the role of antigen-specific cd8+ t cells in melanoma-associated vitiligo. *J Invest Dermatol* 2001; 117: 1464–70.
- 239 Mandelcorn-Monson RL, Shear NH, Yau E, et al. Cytotoxic t lymphocyte reactivity to gp100, MelanA/MART-1, and tyrosinase, in HLA-A2-positive vitiligo patients. *J Invest Dermatol* 2003; 121: 550–6.
- 240 Moschos SJ, Mandic M, Kirkwood JM, Storkus WJ, Lotze MT. Focus on FOCIS: Interleukin 2 treatment associated autoimmunity. *Clin Immunol* 2008; 127: 123–9.
- 241 Bassiouny DA, Shaker O. Role of interleukin-17 in the pathogenesis of vitiligo. *Clin Exp Dermatol* 2011; 36: 292–7.
- 242 Merimsky O, Shoenfeld Y, Fishman P. The clinical significance of antityrosinase antibodies in melanoma and related hypopigmentary lesions. *Clin Rev Allergy Immunol* 1998; 16: 227–36.
- 243 Simon TA, Thompson A, Gandhi KK, Hochberg MC, Suissa S. Incidence of malignancy in adult patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Arthritis Res Ther* 2015; 17: 212.
- 244 Chen Y-J, Chang Y-T, Wang C-B, Wu C-Y. The risk of cancer in patients with rheumatoid arthritis: a nationwide cohort study in Taiwan. *Arthritis Rheum* 2011; 63: 352–8.
- 245 Dreyer L, Mellekjær L, Andersen AR, et al. Incidences of overall and site specific cancers in TNF α inhibitor treated patients with rheumatoid arthritis and other arthritides - a follow-up study from the DANBIO Registry. *Ann Rheum Dis* 2013; 72: 79–82.
- 246 Hemminki K, Li X, Sundquist K, Sundquist J. Cancer risk in hospitalized rheumatoid arthritis patients. *Rheumatology (Oxford)* 2008; 47: 698–701.
- 247 Mercer LK, Lunt M, Low ALS, et al. Risk of solid cancer in patients exposed to anti-tumour necrosis factor therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register for Rheumatoid Arthritis. *Ann Rheum Dis* 2015; 74: 1087–93.
- 248 Parikh-Patel A, White RH, Allen M, Cress R. Risk of cancer among rheumatoid arthritis patients in California. *Cancer Causes Control* 2009; 20: 1001–10.
- 249 Yamada T, Nakajima A, Inoue E, et al. Incidence of malignancy in Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 2011; 31: 1487–92.
- 250 Smitten AL, Simon TA, Hochberg MC, Suissa S. A meta-analysis of the incidence of malignancy in adult patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2008; 10: R45.
- 251 Yu K-H, Kuo C-F, Huang LH, Huang W-K, See L-C. Cancer risk in patients with inflammatory systemic autoimmune rheumatic diseases: a nationwide population-based dynamic cohort study in taiwan. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95: e3540.
- 252 Llorca J, Lopez-Diaz MJ, Gonzalez-Juanatey C, Ollier WER, Martin J, Gonzalez-Gay MA. Persistent chronic inflammation contributes to the development of cancer in patients with rheumatoid arthritis from a defined population of northwestern Spain. *Semin Arthritis Rheum* 2007; 37: 31–8.
- 253 Gridley G, Klippel JH, Hoover RN, Fraumeni JF. Incidence of cancer among men with the Felty

- syndrome. *Ann Intern Med* 1994; 120: 35–9.
- 254 Askling J. Malignancy and rheumatoid arthritis. *Curr Rheumatol Rep* 2007; 9: 421–6.
- 255 Lopez-Olivo MA, Siddhanamatha HR, Shea B, Tugwell P, Wells GA, Suarez-Almazor ME. Methotrexate for treating rheumatoid arthritis. *Cochrane database Syst Rev* 2014; CD000957.
- 256 Kamel OW, van de Rijn M, Weiss LM, et al. Brief report: reversible lymphomas associated with Epstein-Barr virus occurring during methotrexate therapy for rheumatoid arthritis and dermatomyositis. *N Engl J Med* 1993; 328: 1317–21.
- 257 Salloum E, Cooper DL, Howe G, et al. Spontaneous regression of lymphoproliferative disorders in patients treated with methotrexate for rheumatoid arthritis and other rheumatic diseases. *J Clin Oncol* 1996; 14: 1943–9.
- 258 Bachman TR, Sawitzke AD, Perkins SL, Ward JH, Cannon GW. Methotrexate-associated lymphoma in patients with rheumatoid arthritis: report of two cases. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 325–9.
- 259 Moder KG, Tefferi A, Cohen MD, Menke DM, Luthra HS. Hematologic malignancies and the use of methotrexate in rheumatoid arthritis: a retrospective study. *Am J Med* 1995; 99: 276–81.
- 260 Mariette X, Cazals-Hatem D, Warszawski J, et al. Lymphomas in rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate: a 3-year prospective study in France. *Blood* 2002; 99: 3909–15.
- 261 Wolfe F, Michaud K. Lymphoma in rheumatoid arthritis: the effect of methotrexate and anti-tumor necrosis factor therapy in 18,572 patients. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 1740–51.
- 262 Beauparlant P, Papp K, Haraoui B. The incidence of cancer associated with the treatment of rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1999; 29: 148–58.
- 263 Starkebaum G. Rheumatoid arthritis, methotrexate, and lymphoma: risk substitution, or cat and mouse with Epstein-Barr virus? *J Rheumatol* 2001; 28: 2573–5.
- 264 Brown SL, Greene MH, Gershon SK, Edwards ET, Braun MM. Tumor necrosis factor antagonist therapy and lymphoma development: twenty-six cases reported to the Food and Drug Administration. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 3151–8.
- 265 de La Forest Divonne M, Gottenberg JE, Salliot C. Safety of biologic DMARDs in RA patients in real life: A systematic literature review and meta-analyses of biologic registers. *Jt Bone Spine* 2016. DOI:10.1016/j.jbspin.2016.02.028.
- 266 Buchbinder R, Van Doornum S, Staples M, Lassere M, March L. Malignancy risk in Australian rheumatoid arthritis patients treated with anti-tumour necrosis factor therapy: analysis of the Australian Rheumatology Association Database (ARAD) prospective cohort study. *BMC Musculoskelet Disord* 2015; 16: 309.
- 267 Kauppi M, Pukkala E, Isomäki H. Low incidence of colorectal cancer in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*; 14: 551–3.
- 268 Cibere J, Sibley J, Haga M. Rheumatoid arthritis and the risk of malignancy. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 1580–6.
- 269 Bosco JLF, Palmer JR, Boggs DA, Hatch EE, Rosenberg L. Regular aspirin use and breast cancer risk in US Black women. *Cancer Causes Control* 2011; 22: 1553–61.
- 270 Tian G, Liang J-N, Wang Z-Y, Zhou D. Breast cancer risk in rheumatoid arthritis: an update meta-analysis. *Biomed Res Int* 2014; 2014: 453012.
- 271 Bernatsky S, Ramsey-Goldman R, Labrecque J, et al. Cancer risk in systemic lupus: an updated international multi-centre cohort study. *J Autoimmun* 2013; 42: 130–5.
- 272 Chen Y-J, Chang Y-T, Wang C-B, et al. Malignancy in systemic lupus erythematosus: a nationwide cohort study in taiwan. *Am J Med* 2010; 123: 1150.e1-1150.e6.

- 273 Dey D, Kenu E, Isenberg DA. Cancer complicating systemic lupus erythematosus--a dichotomy emerging from a nested case-control study. *Lupus* 2013; 22: 919–27.
- 274 Parikh-Patel A, White RH, Allen M, Cress R. Cancer risk in a cohort of patients with systemic lupus erythematosus (SLE) in California. *Cancer Causes Control* 2008; 19: 887–94.
- 275 Dreyer L, Faurschou M, Mogensen M, Jacobsen S. High incidence of potentially virus-induced malignancies in systemic lupus erythematosus: a long-term followup study in a Danish cohort. *Arthritis Rheum* 2011; 63: 3032–7.
- 276 Mao S, Shen H, Zhang J. Systemic lupus erythematosus and malignancies risk. *J Cancer Res Clin Oncol* 2016; 142: 253–62.
- 277 Ni J, Qiu L-J, Hu L-F, et al. Lung, liver, prostate, bladder malignancies risk in systemic lupus erythematosus: evidence from a meta-analysis. *Lupus* 2014; 23: 284–92.
- 278 Cao L, Tong H, Xu G, et al. Systemic lupus erythematosus and malignancy risk: a meta-analysis. *PLoS One* 2015; 10: e0122964.
- 279 Yurkovich M, Vostretsova K, Chen W, Aviña-Zubieta JA. Overall and cause-specific mortality in patients with systemic lupus erythematosus: a meta-analysis of observational studies. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2014; 66: 608–16.
- 280 Thomas G, Mancini J, Jourde-Chiche N, et al. Mortality associated with systemic lupus erythematosus in France assessed by multiple-cause-of-death analysis. *Arthritis Rheumatol (Hoboken, NJ)* 2014; 66: 2503–11.
- 281 Lee YH, Choi SJ, Ji JD, Song GG. Overall and cause-specific mortality in systemic lupus erythematosus: an updated meta-analysis. *Lupus* 2016; 25: 727–34.
- 282 Bernatsky S, Ramsey-Goldman R, Joseph L, et al. Lymphoma risk in systemic lupus: effects of disease activity versus treatment. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 138–42.
- 283 Tessier-Cloutier B, Clarke AE, Ramsey-Goldman R, Gordon C, Hansen JE, Bernatsky S. Systemic Lupus Erythematosus and Malignancies: A Review Article. *Rheum Dis Clin North Am* 2014; 40: 497–506.
- 284 Ruiz-Irastorza G, Ugarte A, Egurbide M V, et al. Antimalarials may influence the risk of malignancy in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 815–7.
- 285 Björnådal L, Löfström B, Yin L, Lundberg IE, Ekblom A. Increased cancer incidence in a Swedish cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *Scand J Rheumatol* 2002; 31: 66–71.
- 286 Kiss E, Kovacs L, Szodoray P. Malignancies in systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev* 2010; 9: 195–9.
- 287 Goobie GC, Bernatsky S, Ramsey-Goldman R, Clarke AE. Malignancies in systemic lupus erythematosus: a 2015 update. *Curr Opin Rheumatol* 2015; 27: 454–60.
- 288 Ali YM, Urowitz MB, Ibanez D, Gladman DD. Monoclonal gammopathy in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2007; 16: 426–9.
- 289 Mellekjær L, Andersen V, Linet MS, Gridley G, Hoover R, Olsen JH. Non-Hodgkin's lymphoma and other cancers among a cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 761–8.
- 290 Bin J, Bernatsky S, Gordon C, et al. Lung cancer in systemic lupus erythematosus. *Lung Cancer* 2007; 56: 303–6.
- 291 Ekblom-Kullberg S, Kautiainen H, Alha P, Leirisalo-Repo M, Julkunen H. Smoking and the risk of systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol* 2013; 32: 1219–22.
- 292 Montes RA, Mocarzel LO, Lanzieri PG, Lopes LM, Carvalho A, Almeida JR. Smoking and Its Association With Morbidity in Systemic Lupus Erythematosus Evaluated by the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index:

- Preliminary Data and Systematic Review. Arthritis Rheumatol (Hoboken, NJ) 2016; 68: 441–8.*
- 293 Castro FA, Liu X, Försti A, et al. Increased Risk of Hepatobiliary Cancers After Hospitalization for Autoimmune Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12: 1038–45.e7.
- 294 Zard E, Arnaud L, Mathian A, et al. Increased risk of high grade cervical squamous intraepithelial lesions in systemic lupus erythematosus: A meta-analysis of the literature. *Autoimmun Rev* 2014; 13: 730–5.
- 295 Zhang M, Li X-M, Wang G-S, et al. Thyroid cancer in systemic lupus erythematosus: a meta analysis. *Int J Clin Exp Pathol* 2014; 7: 6270–3.
- 296 Noble PW, Bernatsky S, Clarke AE, Isenberg DA, Ramsey-Goldman R, Hansen JE. DNA-damaging autoantibodies and cancer: the lupus butterfly theory. *Nat Rev Rheumatol* 2016; 12: 429–34.
- 297 Weisbart RH, Chan G, Jordaan G, et al. DNA-dependent targeting of cell nuclei by a lupus autoantibody. *Sci Rep* 2015; 5: 12022.
- 298 Noble PW, Young MR, Bernatsky S, Weisbart RH, Hansen JE. A nucleolytic lupus autoantibody is toxic to BRCA2-deficient cancer cells. *Sci Rep* 2014; 4: 5958.
- 299 Rai R, Chauhan SK, Singh VV, Rai M, Rai G. Heat shock protein 27 and its regulatory molecules express differentially in SLE patients with distinct autoantibody profiles. *Immunol Lett* 2015; 164: 25–32.
- 300 Wei L, Liu T-T, Wang H-H, et al. Hsp27 participates in the maintenance of breast cancer stem cells through regulation of epithelial-mesenchymal transition and nuclear factor- κ B. *Breast Cancer Res* 2011; 13: R101.
- 301 Lee SW, Lee JW, Chung JH, Jo JK. Expression of heat shock protein 27 in prostate cancer cell lines according to the extent of malignancy and doxazosin treatment. *World J Mens Health* 2013; 31: 247–53.
- 302 Kassin SS, Thomas TL, Moutsopoulos HM, et al. Increased risk of lymphoma in sicca syndrome. *Ann Intern Med* 1978; 89: 888–92.
- 303 Solans-Laqué R, López-Hernandez A, Angel Bosch-Gil J, Palacios A, Campillo M, Vilardell-Tarres M. Risk, Predictors, and Clinical Characteristics of Lymphoma Development in Primary Sjögren's Syndrome. *Semin Arthritis Rheum* 2011; 41: 415–23.
- 304 Baimpa E, Dahabreh IJ, Voulgarelis M, Moutsopoulos HM. Hematologic manifestations and predictors of lymphoma development in primary Sjögren syndrome: clinical and pathophysiologic aspects. *Medicine (Baltimore)* 2009; 88: 284–93.
- 305 Pariante D, Anaya JM, Combe B, et al. Non-Hodgkin's lymphoma associated with primary Sjögren's syndrome. *Eur J Med* 1992; 1: 337–42.
- 306 Liang Y, Yang Z, Qin B, Zhong R. Primary Sjogren's syndrome and malignancy risk: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 1151–6.
- 307 Routsias JG, Goules JD, Charalampakis G, Tzima S, Papageorgiou A, Voulgarelis M. Malignant lymphoma in primary Sjögren's syndrome: an update on the pathogenesis and treatment. *Semin Arthritis Rheum* 2013; 43: 178–86.
- 308 Nocturne G, Mariette X. Sjögren Syndrome-associated lymphomas: An update on pathogenesis and management. *Br J Haematol* 2015; 168: 317–27.
- 309 Royer B, Cazals-Hatem D, Sibilia J, et al. Lymphomas in patients with Sjogren's syndrome are marginal zone B-cell neoplasms, arise in diverse extranodal and nodal sites, and are not associated with viruses. *Blood* 1997; 90: 766–75.
- 310 Moleiro J, Ferreira S, Lage P, Dias Pereira A. Gastric malt lymphoma: Analysis of a series of consecutive patients over 20 years. *United Eur Gastroenterol J* 2016; 4: 395–402.
- 311 Ponzoni M, Ferreri AJM, Guidoboni M, et al. Chlamydia infection and lymphomas: association

- beyond ocular adnexal lymphomas highlighted by multiple detection methods. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 5794–800.
- 312 Voulgarelis M, Dafni UG, Isenberg DA, Moutsopoulos HM. Malignant lymphoma in primary Sjögren's syndrome: a multicenter, retrospective, clinical study by the European Concerted Action on Sjögren's Syndrome. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 1765–72.
- 313 Ioannidis JPA, Vassiliou VA, Moutsopoulos HM. Long-term risk of mortality and lymphoproliferative disease and predictive classification of primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 741–7.
- 314 Theander E, Henriksson G, Ljungberg O, Mandl T, Manthorpe R, Jacobsson LTH. Lymphoma and other malignancies in primary Sjögren's syndrome: a cohort study on cancer incidence and lymphoma predictors. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 796–803.
- 315 Theander E, Vasaitis L, Baecklund E, et al. Lymphoid organisation in labial salivary gland biopsies is a possible predictor for the development of malignant lymphoma in primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 1363–8.
- 316 Brito-Zerón P, Ramos-Casals M, Bove A, Sentis J, Font J. Predicting adverse outcomes in primary Sjögren's syndrome: identification of prognostic factors. *Rheumatology (Oxford)* 2007; 46: 1359–62.
- 317 Nishishinya MB, Pereda CA, Muñoz-Fernández S, et al. Identification of lymphoma predictors in patients with primary Sjögren's syndrome: A systematic literature review and meta-analysis. *Rheumatol Int* 2015; 35: 17–26.
- 318 Liozon E, Loustaud V, Fauchais A-L, et al. Concurrent temporal (giant cell) arteritis and malignancy: report of 20 patients with review of the literature. *J Rheumatol* 2006; 33: 1606–14.
- 319 Haga HJ, Eide GE, Brun J, Johansen A, Langmark F. Cancer in association with polymyalgia rheumatica and temporal arteritis. *J Rheumatol* 1993; 20: 1335–9.
- 320 Ji J, Liu X, Sundquist K, Sundquist J, Hemminki K. Cancer risk in patients hospitalized with polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis: a follow-up study in Sweden. *Rheumatology (Oxford)* 2010; 49: 1158–63.
- 321 Myklebust G, Wilsgaard T, Jacobsen BK, Gran JT. No increased frequency of malignant neoplasms in polymyalgia rheumatica and temporal arteritis. A prospective longitudinal study of 398 cases and matched population controls. *J Rheumatol* 2002; 29: 2143–7.
- 322 Hill CL, Cole A, Rischmueller M, et al. Risk of cancer in patients with biopsy-proven giant cell arteritis. *Rheumatology (Oxford)* 2010; 49: 756–9.
- 323 Ungprasert P, Sanguankeo A, Upala S, Knight EL. Risk of malignancy in patients with giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: A systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum* 2014; 44: 366–70.
- 324 Heijl C, Harper L, Flossmann O, et al. Incidence of malignancy in patients treated for antineutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis: follow-up data from European Vasculitis Study Group clinical trials. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 1415–21.
- 325 Silva F, Seo P, Schroeder DR, et al. Solid malignancies among etanercept-treated patients with granulomatosis with polyangiitis (Wegener's): long-term followup of a multicenter longitudinal cohort. *Arthritis Rheum* 2011; 63: 2495–503.
- 326 Knight A, Askling J, Ekblom A. Cancer incidence in a population-based cohort of patients with Wegener's granulomatosis. *Int J cancer* 2002; 100: 82–5.
- 327 Pankhurst T, Savage COS, Gordon C, Harper L. Malignancy is increased in ANCA-associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford)* 2004; 43: 1532–5.
- 328 Holle JU, Gross WL, Latza U, et al. Improved outcome in 445 patients with Wegener's granulomatosis in a German vasculitis center over four decades. *Arthritis Rheum* 2011; 63: 257–

- 66.
- 329 Faurischou M, Mellemkjaer L, Sorensen IJ, Thomsen BS, Dreyer L, Baslund B. Cancer preceding Wegener's granulomatosis: a case-control study. *Rheumatology (Oxford)* 2009; 48: 421–4.
- 330 Travis LB, Curtis RE, Glimelius B, et al. Bladder and Kidney Cancer Following Cyclophosphamide Therapy for Non-Hodgkin's Lymphoma. *JNCI J Natl Cancer Inst* 1995; 87: 524–31.
- 331 Pedersen-Bjergaard J, Ersbøll J, Hansen VL, et al. Carcinoma of the urinary bladder after treatment with cyclophosphamide for non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1988; 318: 1028–32.
- 332 Mahr A, Heijl C, Le Guenno G, Faurischou M. ANCA-associated vasculitis and malignancy: Current evidence for cause and consequence relationships. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2013; 27: 45–56.
- 333 Matz EL, Hsieh MH. Review of Advances in Uroprotective Agents for Cyclophosphamide- and Ifosfamide-induced Hemorrhagic Cystitis. *Urology* 2016; published online Aug 24. DOI:10.1016/j.urology.2016.07.030.
- 334 Monach PA, Arnold LM, Merkel PA. Incidence and prevention of bladder toxicity from cyclophosphamide in the treatment of rheumatic diseases: A data-driven review. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 9–21.
- 335 Westman KW, Bygren PG, Olsson H, Ranstam J, Wieslander J. Relapse rate, renal survival, and cancer morbidity in patients with Wegener's granulomatosis or microscopic polyangiitis with renal involvement. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 842–52.
- 336 Hemminki K, Liu X, Ji J, Sundquist J, Sundquist K. Effect of autoimmune diseases on risk and survival in histology-specific lung cancer. *Eur Respir J* 2012; 40: 1489–95.
- 337 Faurischou M, Sorensen IJ, Mellemkjaer L, et al. Malignancies in Wegener's granulomatosis: incidence and relation to cyclophosphamide therapy in a cohort of 293 patients. *J Rheumatol* 2008; 35: 100–5.
- 338 Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY, et al. Wegener granulomatosis: an analysis of 158 patients. *Ann Intern Med* 1992; 116: 488–98.
- 339 Stertz G. Polymyositis. *Berl Klin Wochenschr* 1916; 53: 489.
- 340 Bezeccny R. Dermatomyositis. *Arch Dermatology Syph* 1935; 171.
- 341 Barnes BE, Mawr B. Dermatomyositis and malignancy. A review of the literature. *Ann Intern Med* 1976; 84: 68–76.
- 342 Callen JP. Myositis and malignancy. *Clin Rheum Dis* 1984; 10: 117–30.
- 343 Almirante Gragera B, Matías-Guiu Guía J, Boada Rovira M. Polymyositis associated with carcinoma of the vulva. *Rev Clin Esp* 1984; 175: 43–4.
- 344 Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts). *N Engl J Med* 1975; 292: 344–7.
- 345 Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (second of two parts). *N Engl J Med* 1975; 292: 403–7.
- 346 Airio A, Pukkala E, Isomäki H. Elevated cancer incidence in patients with dermatomyositis: a population based study. *J Rheumatol* 1995; 22: 1300–3.
- 347 Chow WH, Gridley G, Mellemkjaer L, McLaughlin JK, Olsen JH, Fraumeni JF. Cancer risk following polymyositis and dermatomyositis: a nationwide cohort study in Denmark. *Cancer Causes Control* 1995; 6: 9–13.
- 348 Buchbinder R, Forbes A, Hall S, Dennett X, Giles G. Incidence of malignant disease in biopsy-proven inflammatory myopathy. A population-based cohort study. *Ann Intern Med* 2001; 134:

- 1087–95.
- 349 Callen JP, Hyla JF, Bole GG, Kay DR. The relationship of dermatomyositis and polymyositis to internal malignancy. *Arch Dermatol* 1980; 116: 295–8.
- 350 Bohan A, Peter JB, Bowman RL, Pearson CM. Computer-assisted analysis of 153 patients with polymyositis and dermatomyositis. *Medicine (Baltimore)* 1977; 56: 255–86.
- 351 Henriksson KG, Sandstedt P. Polymyositis--treatment and prognosis. A study of 107 patients. *Acta Neurol Scand* 1982; 65: 280–300.
- 352 Hill CL, Zhang Y, Sigurgeirsson B, et al. Frequency of specific cancer types in dermatomyositis and polymyositis: a population-based study. *Lancet (London, England)* 2001; 357: 96–100.
- 353 Zantos D, Zhang Y, Felson D. The overall and temporal association of cancer with polymyositis and dermatomyositis. *J Rheumatol* 1994; 21: 1855–9.
- 354 Stockton D, Doherty VR, Brewster DH. Risk of cancer in patients with dermatomyositis or polymyositis, and follow-up implications: a Scottish population-based cohort study. *Br J Cancer* 2001; 85: 41–5.
- 355 Levine SM. Cancer and myositis: new insights into an old association. *Curr Opin Rheumatol* 2006; 18: 620–4.
- 356 Zampieri S, Valente M, Adami N, et al. Polymyositis, dermatomyositis and malignancy: a further intriguing link. *Autoimmun Rev* 2010; 9: 449–53.
- 357 Sigurgeirsson B, Lindelöf B, Edhag O, Allander E. Risk of cancer in patients with dermatomyositis or polymyositis. A population-based study. *N Engl J Med* 1992; 326: 363–7.
- 358 Gerami P, Schope JM, McDonald L, Walling HW, Sontheimer RD. A systematic review of adult-onset clinically amyopathic dermatomyositis (dermatomyositis sine myositis): a missing link within the spectrum of the idiopathic inflammatory myopathies. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54: 597–613.
- 359 Whitmore SE, Watson R, Rosenshein NB, Provost TT. Dermatomyositis sine myositis: association with malignancy. *J Rheumatol* 1996; 23: 101–5.
- 360 Udkoff J, Cohen PR. Amyopathic dermatomyositis: a concise review of clinical manifestations and associated malignancies. *Am J Clin Dermatol* 2016; published online June 2. DOI: 10.1007/s40257-016-0199-z.
- 361 Leow YH, Goh CL. Malignancy in adult dermatomyositis. *Int J Dermatol* 1997; 36: 904–7.
- 362 Chen YJ, Wu CY, Shen JL. Predicting factors of malignancy in dermatomyositis and polymyositis: a case-control study. *Br J Dermatol* 2001; 144: 825–31.
- 363 Qiang JK, Kim WB, Baibergenova A, Alhusayen R. Risk of malignancy in dermatomyositis and polymyositis: a systematic review and meta-analysis. *J Cutan Med Surg* 2016; published online Aug 17. DOI: 10.1177/1203475416665601.
- 364 Amato AA, Barohn RJ. Evaluation and treatment of inflammatory myopathies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009; 80: 1060–8.
- 365 Sparsa A, Liozon E, Herrmann F, et al. Routine vs extensive malignancy search for adult dermatomyositis and polymyositis: a study of 40 patients. *Arch Dermatol* 2002; 138: 885–90.
- 366 Selva-O'Callaghan A, Trallero-Araguás E, Grau-Junyent JM, Labrador-Horrillo M. Malignancy and myositis: novel autoantibodies and new insights. *Curr Opin Rheumatol* 2010; 22: 627–32.
- 367 Cox NH, Lawrence CM, Langtry JA, Ive FA. Dermatomyositis. Disease associations and an evaluation of screening investigations for malignancy. *Arch Dermatol* 1990; 126: 61–5.
- 368 Selva-O'Callaghan A, Mijares-Boeckh-Behrens T, Solans-Laqué R, et al. The neural network as a predictor of cancer in patients with inflammatory myopathies. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 2547–8.

- 369 Antiochos BB, Brown LA, Li Z, Tosteson TD, Wortmann RL, Rigby WFC. Malignancy is associated with dermatomyositis but not polymyositis in Northern New England, USA. *J Rheumatol* 2009; 36: 2704–10.
- 370 Callen JP. Dermatomyositis and malignancy. *Clin Rheum Dis* 1982; 8: 369–81.
- 371 Till SH, Jones AC. Dermatomyositis--how far to go! *Ann Rheum Dis* 1998; 57: 198–200.
- 372 Gallais V, Crickx B, Belaich S. Prognostic factors and predictive signs of malignancy in adult dermatomyositis. *Ann Dermatol Venereol* 1996; 123: 722–6.
- 373 Hunger RE, Dürr C, Brand CU. Cutaneous leukocytoclastic vasculitis in dermatomyositis suggests malignancy. *Dermatology* 2001; 202: 123–6.
- 374 Feldman D, Hochberg MC, Zizic TM, Stevens MB. Cutaneous vasculitis in adult polymyositis/dermatomyositis. *J Rheumatol* 1983; 10: 85–9.
- 375 András C, Ponyi A, Constantin T, et al. Dermatomyositis and polymyositis associated with malignancy: a 21-year retrospective study. *J Rheumatol* 2008; 35: 438–44.
- 376 Fardet L, Dupuy A, Gain M, et al. Factors associated with underlying malignancy in a retrospective cohort of 121 patients with dermatomyositis. *Medicine (Baltimore)* 2009; 88: 91–7.
- 377 Jakubaszek M, Kwiatkowska B, Maślińska M. Polymyositis and dermatomyositis as a risk of developing cancer. *Reumatologia* 2015; 53: 101–5.
- 378 Basset-Seguin N, Roujeau JC, Gherardi R, Guillaume JC, Revuz J, Touraine R. Prognostic factors and predictive signs of malignancy in adult dermatomyositis. A study of 32 cases. *Arch Dermatol* 1990; 126: 633–7.
- 379 Shy GM, Silverstein I. A study of the effects upon the motor unit by remote malignancy. *Brain* 1965; 88: 515–28.
- 380 Lu X, Yang H, Shu X, et al. Factors predicting malignancy in patients with polymyositis and dermatomyositis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2014; 9: e94128.
- 381 Targoff IN, Mamyrova G, Trieu EP, et al. A novel autoantibody to a 155-kd protein is associated with dermatomyositis. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 3682–9.
- 382 Kaji K, Fujimoto M, Hasegawa M, et al. Identification of a novel autoantibody reactive with 155 and 140 kDa nuclear proteins in patients with dermatomyositis: an association with malignancy. *Rheumatology (Oxford)* 2007; 46: 25–8.
- 383 Chinoy H, Fertig N, Oddis C V, Ollier WER, Cooper RG. The diagnostic utility of myositis autoantibody testing for predicting the risk of cancer-associated myositis. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 1345–9.
- 384 Gunawardena H, Wedderburn LR, North J, et al. Clinical associations of autoantibodies to a p155/140 kDa doublet protein in juvenile dermatomyositis. *Rheumatology (Oxford)* 2008; 47: 324–8.
- 385 Trallero-Araguás E, Labrador-Horrillo M, Selva-O'Callaghan A, et al. Cancer-associated myositis and anti-p155 autoantibody in a series of 85 patients with idiopathic inflammatory myopathy. *Medicine (Baltimore)* 2010; 89: 47–52.
- 386 Fujikawa K, Kawakami A, Kaji K, et al. Association of distinct clinical subsets with myositis-specific autoantibodies towards anti-155/140-kDa polypeptides, anti-140-kDa polypeptides, and anti-aminoacyl tRNA synthetases in Japanese patients with dermatomyositis: a single-centre, cross-sectional study. *Scand J Rheumatol* 2009; 38: 263–7.
- 387 Trallero-Araguás E, Rodrigo-Pendás JÁ, Selva-O'Callaghan A, et al. Usefulness of anti-p155 autoantibody for diagnosing cancer-associated dermatomyositis: A systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum* 2012; 64: 523–32.
- 388 Benveniste O, Stenzel W, Allenbach Y. Advances in serological diagnostics of inflammatory

- myopathies. *Curr Opin Neurol* 2016; 29: 662–73.
- 389 Ichimura Y, Matsushita T, Hamaguchi Y, et al. Anti-NXP2 autoantibodies in adult patients with idiopathic inflammatory myopathies: possible association with malignancy. *Ann Rheum Dis* 2012; 71: 710–3.
- 390 Fiorentino DF, Chung LS, Christopher-Stine L, et al. Most patients with cancer-associated dermatomyositis have antibodies to nuclear matrix protein NXP-2 or transcription intermediary factor 1 γ . *Arthritis Rheum* 2013; 65: 2954–62.
- 391 Milone M. Diagnosis and management of immune-mediated myopathies. *Mayo Clin Proc* 2017; 92: 826–37.
- 392 Paik JJ, Wigley FM, Lloyd TE, et al. Spectrum of muscle histopathologic findings in forty-two scleroderma patients with weakness. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2015; 67: 1416–25.
- 393 Allenbach Y, Keraen J, Bouvier A-M, et al. High risk of cancer in autoimmune necrotizing myopathies: usefulness of myositis specific antibody. *Brain* 2016; 139: 2131–5.
- 394 Kadoya M, Hida A, Hashimoto Maeda M, et al. Cancer association as a risk factor for anti-HMGCR antibody-positive myopathy. *Neurol Neuroimmunol neuroinflammation* 2016; 3: e290.
- 395 Duncan SC, Winkelmann RK. Cancer and scleroderma. *Arch Dermatol* 1979; 115: 950.
- 396 Abu-Shakra M, Guillemin F, Lee P. Cancer in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1993; 36: 460–4.
- 397 Rosenthal AK, McLaughlin JK, Gridley G, Nyrén O. Incidence of cancer among patients with systemic sclerosis. *Cancer* 1995; 76: 910–4.
- 398 Higuchi M, Horiuchi T, Ishibashi N, Yoshizawa S, Niho Y, Nagasawa K. Anticentromere antibody as a risk factor for cancer in patients with systemic sclerosis. *Clin Rheumatol* 2000; 19: 123–6.
- 399 Derk CT, Rasheed M, Artlett CM, Jimenez S a. A cohort study of cancer incidence in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2006; 33: 1113–6.
- 400 Hill CL, Nguyen A-M, Roder D, Roberts-Thomson P. Risk of cancer in patients with scleroderma: a population based cohort study. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 728–31.
- 401 Olesen AB, Svaerke C, Farkas DK, Sørensen HT. Systemic sclerosis and the risk of cancer: a nationwide population-based cohort study. *Br J Dermatol* 2010; 163: 800–6.
- 402 Kang KY, Yim HW, Kim I, et al. Incidence of cancer among patients with systemic sclerosis in Korea: results from a single centre. *Scand J Rheumatol* 2009; 38: 299–303.
- 403 Kuo C-F, Luo S-F, Yu K-H, et al. Cancer risk among patients with systemic sclerosis: a nationwide population study in Taiwan. *Scand J Rheumatol* 2012; 41: 44–9.
- 404 Onishi A, Sugiyama D, Kumagai S, Morinobu A. Cancer incidence in systemic sclerosis: meta-analysis of population-based cohort studies. *Arthritis Rheum* 2013; 65: 1913–21.
- 405 Zhang J-Q, Wan Y-N, Peng W-J, et al. The risk of cancer development in systemic sclerosis: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol* 2013; 37: 523–7.
- 406 Bonifazi M, Tramacere I, Pomponio G, et al. Systemic sclerosis (scleroderma) and cancer risk: systematic review and meta-analysis of observational studies. *Rheumatology (Oxford)* 2013; 52: 143–54.
- 407 Black KA, Zilko PJ, Dawkins RL, Armstrong BK, Mastaglia GL. Cancer in connective tissue disease. *Arthritis Rheum* 1982; 25: 1130–3.
- 408 Roumm AD, Medsger TA. Cancer and systemic sclerosis. An epidemiologic study. *Arthritis Rheum* 1985; 28: 1336–40.
- 409 Thomas E, Brewster DH, Black RJ, Macfarlane GJ. Risk of malignancy among patients with rheumatic conditions. *Int J Cancer* 2000; 88: 497–502.

- 410 Chatterjee S, Dombi GW, Severson RK, Mayes MD. Risk of malignancy in scleroderma: A population-based cohort study. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 2415–24.
- 411 Hashimoto A, Arinuma Y, Nagai T, et al. Incidence and the risk factor of malignancy in Japanese patients with systemic sclerosis. *Intern Med* 2012; 51: 1683–8.
- 412 Shah AA, Hummers LK, Casciola-Rosen L, Visvanathan K, Rosen A, Wigley FM. Examination of autoantibody status and clinical features associated with cancer risk and cancer-associated scleroderma. *Arthritis Rheumatol (Hoboken, NJ)* 2015; 67: 1053–61.
- 413 Shah AA, Casciola-Rosen L. Cancer and scleroderma. *Curr Opin Rheumatol* 2015; 27: 563–70.
- 414 Shah AA, Rosen A. Cancer and systemic sclerosis: novel insights into pathogenesis and clinical implications. *Curr Opin Rheumatol* 2011; 23: 530–5.
- 415 Galceran J, Ameijide A, Carulla M, et al. Cancer incidence in Spain, 2015. *Clin Transl Oncol* 2017; published online Jan 16. DOI: 10.1007/s12094-016-1607-9.
- 416 Bray F, Ren J-S, Masuyer E, Ferlay J. Global estimates of cancer prevalence for 27 sites in the adult population in 2008. *Int J Cancer* 2013; 132: 1133–45.
- 417 Smedby KE, Baecklund E, Askling J. Malignant lymphomas in autoimmunity and inflammation: a review of risks, risk factors, and lymphoma characteristics. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15: 2069–77.
- 418 Emerit I, Levy A, Housset E. [Generalized scleroderma and chromosome breakage. Demonstration of a breaking factor in patients serum]. *Ann Genet* 1973; 16: 135–8.
- 419 Takeuchi F, Nakano K, Yamada H, et al. Chromosome abnormalities in peripheral lymphocytes from patients with progressive systemic sclerosis. *Rheumatol Int* 1993; 12: 243–6.
- 420 Artlett CM, Black CM, Briggs DC, Stephens C, Welsh KI. DNA allelic alterations within VNTR loci of scleroderma families. *Br J Rheumatol* 1996; 35: 1216–22.
- 421 Wolff DJ, Needleman BW, Wasserman SS, Schwartz S. Spontaneous and clastogen induced chromosomal breakage in scleroderma. *J Rheumatol* 1991; 18: 837–40.
- 422 Pan SF, Rodnan GP, Deutsch M, Wald N. Chromosomal abnormalities in progressive systemic sclerosis (scleroderma) with consideration of radiation effects. *J Lab Clin Med* 1975; 86: 300–8.
- 423 Zeineddine N, Khoury L El, Mosak J. Systemic sclerosis and malignancy: A Review of Current Data. *J Clin Med Res* 2016; 8: 625–32.
- 424 ZATUCHNI J, CAMPBELL WN, ZARAFONETIS CJ. Pulmonary fibrosis and terminal bronchiolar (alveolar-cell) carcinoma in scleroderma. *Cancer* 1953; 6: 1147–58.
- 425 Pontifex EK, Hill CL, Roberts-Thomson P. Risk factors for lung cancer in patients with scleroderma: a nested case-control study. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 551–3.
- 426 Wipff J, Coriat R, Masciocchi M, et al. Outcomes of Barrett's oesophagus related to systemic sclerosis: a 3-year EULAR Scleroderma Trials and Research prospective follow-up study. *Rheumatology* 2011; 50: 1440–4.
- 427 Gulamhusein A, Pope JE. Squamous cell carcinomas in 2 patients with diffuse scleroderma treated with mycophenolate mofetil. *J Rheumatol* 2009; 36: 460–2.
- 428 Fauschou M, Mellekjær L, Voss A, Keller KK, Hansen IT, Baslund B. Prolonged risk of specific malignancies following cyclophosphamide therapy among patients with granulomatosis with polyangiitis. *Rheumatology (Oxford)* 2015; 54: 1345–50.
- 429 Radis CD, Kahl LE, Baker GL, et al. Effects of cyclophosphamide on the development of malignancy and on long-term survival of patients with rheumatoid arthritis. A 20-year followup study. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 1120–7.
- 430 DePry JL, Reed KB, Cook-Norris RH, Brewer JD. Iatrogenic immunosuppression and cutaneous

- malignancy. *Clin. Dermatol.* 2011; 29: 602–13.
- 431 Bernal-Bello D, García de Tena J, Simeón-Aznar C, Fonollosa-Pla V. Systemic sclerosis, breast cancer and calcium channel blockers: A new player on the scene? *Autoimmun Rev* 2014; 13:880-1
- 432 Nietert PJ, Sutherland SE, Silver RM, et al. Is occupational organic solvent exposure a risk factor for scleroderma? *Arthritis Rheum* 1998; 41: 1111–8.
- 433 Dospinescu P, Jones GT, Basu N. Environmental risk factors in systemic sclerosis. *Curr Opin Rheumatol* 2013; 25: 179–83.
- 434 Rubio-Rivas M, Moreno R, Corbella X. Occupational and environmental scleroderma. Systematic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol* 2017; 36: 569–82.
- 435 Brandt L. Exposure to organic solvents and risk of haematological malignancies. *Leuk Res* 1992; 16: 67–70.
- 436 Glass DC, Heyworth J, Thomson AK, Peters S, Saunders C, Fritschi L. Occupational exposure to solvents and risk of breast cancer. *Am J Ind Med* 2015; 58: 915–22.
- 437 Peplonska B, Stewart P, Szeszenia-Dabrowska N, et al. Occupational exposure to organic solvents and breast cancer in women. *Occup Environ Med* 2010; 67: 722–9.
- 438 Picano E, Semelka R, Ravenel J, Matucci-cerinic M. Rheumatological diseases and cancer: the hidden variable of radiation exposure. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 2065–8.
- 439 Eisenberg MJ, Afilalo J, Lawler PR, Abrahamowicz M, Richard H, Pilote L. Cancer risk related to low-dose ionizing radiation from cardiac imaging in patients after acute myocardial infarction. *Can Med Assoc J* 2011; 183: 430–6.
- 440 Council NR. Health risks from exposure to low levels of ionizing radiation. Washington, D.C.: National Academies Press, 2006 DOI:10.17226/11340.
- 441 Lazzaroni M-G, Cavazzana I, Colombo E, et al. Malignancies in patients with anti-RNA polymerase III antibodies and systemic sclerosis: Analysis of the EULAR Scleroderma Trials and Research Cohort and Possible Recommendations for Screening. *J Rheumatol* 2017; 44: 639–47.
- 442 Shah AA, Rosen A, Hummers L, Wigley F, Casciola-Rosen L. Close temporal relationship between onset of cancer and scleroderma in patients with RNA polymerase I/III antibodies. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 2787–95.
- 443 Airo' P, Ceribelli A, Cavazzana I, Taraborelli M, Zingarelli S, Franceschini F. Malignancies in Italian patients with systemic sclerosis positive for anti-RNA polymerase III antibodies. *J Rheumatol* 2011; 38: 1329–34.
- 444 Nikpour M, Hissaria P, Byron J, et al. Prevalence, correlates and clinical usefulness of antibodies to RNA polymerase III in systemic sclerosis: a cross-sectional analysis of data from an Australian cohort. *Arthritis Res Ther* 2011; 13: R211.
- 445 Moinzadeh P, Fonseca C, Hellmich M, et al. Association of anti-RNA polymerase III autoantibodies and cancer in scleroderma. *Arthritis Res Ther* 2014; 16: R53.
- 446 Joseph CG, Darrah E, Shah AA, et al. Association of the autoimmune disease scleroderma with an immunologic response to cancer. *Science* 2014; 343: 152–7.
- 447 Lin RH, Mamula MJ, Hardin JA, Janeway CA. Induction of autoreactive B cells allows priming of autoreactive T cells. *J Exp Med* 1991; 173: 1433–9.
- 448 Zatuchni J, Campbell WN, Zarafonitis CJD. Pulmonary fibrosis and terminal bronchiolar ('alveolar-cell') carcinoma in scleroderma. *Cancer* 1953; 6: 1147–58.
- 449 Siau K, Laversuch CJ, Creamer P, O'Rourke KP. Malignancy in scleroderma patients from south west England: A population-based cohort study. *Rheumatol Int* 2011; 31: 641–5.

- 450 Peters-Golden M, Wise RA, Hochberg M, Stevens MB, Wigley FM. Incidence of lung cancer in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 1985; 12: 1136–9.
- 451 Kyndt X, Hebbar M, Queyrel V, Hachulla E, Hatron PY, Devulder B. Systemic scleroderma and cancer. Search for predictive factors of cancer in 123 patients with scleroderma. *La Rev Med interne* 1997; 18: 528–32.
- 452 Colaci M, Giuggioli D, Sebastiani M, et al. Lung cancer in scleroderma: Results from an Italian rheumatologic center and review of the literature. *Autoimmun Rev* 2013; 12: 374–9.
- 453 Heath EI, Limburg PJ, Hawk ET, Forastiere AA. Adenocarcinoma of the esophagus: risk factors and prevention. *Oncology (Williston Park)* 2000; 14: 507-14-20, 522–3.
- 454 Segel MC, Campbell WL, Medsger TA, Roumm AD. Systemic sclerosis (scleroderma) and esophageal adenocarcinoma: Is increased patient screening necessary? *Gastroenterology* 1985; 89: 485–8.
- 455 Katzka DA, Reynolds JC, Saul SH, et al. Barrett's metaplasia and adenocarcinoma of the esophagus in scleroderma. *Am J Med* 1987; 82: 46–52.
- 456 El-Serag HB, Aguirre T V, Davis S, Kuebel M, Bhattacharyya A, Sampliner RE. Proton pump inhibitors are associated with reduced incidence of dysplasia in Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 1877–83.
- 457 Kastelein F, Spaander MCW, Steyerberg EW, et al. Proton pump inhibitors reduce the risk of neoplastic progression in patients with Barrett's esophagus. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11: 382–8.
- 458 Cavazzana I, Ceribelli A, Taraborelli M, et al. Primary biliary cirrhosis-related autoantibodies in a large cohort of Italian patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2011; 38: 2180–5.
- 459 Imura-Kumada S, Hasegawa M, Matsushita T, et al. High prevalence of primary biliary cirrhosis and disease-associated autoantibodies in Japanese patients with systemic sclerosis. *Mod Rheumatol* 2012; 22: 892–8.
- 460 Assassi S, Fritzler MJ, Arnett FC, et al. Primary biliary cirrhosis (PBC), PBC autoantibodies, and hepatic parameter abnormalities in a large population of systemic sclerosis patients. *J Rheumatol* 2009; 36: 2250–6.
- 461 Antonelli A, Ferri C, Ferrari SM, et al. Increased risk of papillary thyroid cancer in systemic sclerosis associated with autoimmune thyroiditis. *Rheumatology (Oxford)* 2016; 55: 480–4.
- 462 Wollina U, Buslau M, Heinig B, et al. Disabling pansclerotic morphea of childhood poses a high risk of chronic ulceration of the skin and squamous cell carcinoma. *Int J Low Extrem Wounds* 2007; 6: 291–8.
- 463 Gréco M, Kupfer-Bessagnet L, Delahaye JF, Plantin P. Multiple cutaneous squamous cell carcinomas arising in a patient with generalized morphea. *Eur J Dermatol*; 16: 90–1.
- 464 Parodi PC, Riberti C, Draganic Stinco D, Patrone P, Stinco G. Squamous cell carcinoma arising in a patient with long-standing pansclerotic morphea. *Br J Dermatol* 2001; 144: 417–9.
- 465 Saleh DB, Williams AM, Smith IM. Cutaneous squamous cell carcinoma arising within generalised morphea. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2011; 64: e149–52.
- 466 O'Neill JO, Edwards LB, Taylor DO. Mycophenolate mofetil and risk of developing malignancy after orthotopic heart transplantation: analysis of the transplant registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2006; 25: 1186–91.
- 467 Piponniau L, Kittleson M, Patel J, et al. Mycophenolate not azathioprine is associated with increased risk for skin cancer after heart transplant. *J Hear Lung Transplant* 2013; 32: S199.
- 468 Scott FI, Mamtani R, Brensinger CM, et al. Risk of nonmelanoma skin cancer associated with the use of immunosuppressant and biologic agents in patients with a history of autoimmune disease

- and nonmelanoma skin cancer. *JAMA Dermatology* 2016; 152: 164.
- 469 Schaffer J V, Carroll C, Dvoretzky I, Huether MJ, Girardi M. Postirradiation morphea of the breast presentation of two cases and review of the literature. *Dermatology* 2000; 200: 67–71.
- 470 Bleasel NR, Stapleton KM, Commens C, Ahern VA. Radiation-induced localized scleroderma in breast cancer patients. *Australas J Dermatol* 1999; 40: 99–102.
- 471 Colver GB, Rodger A, Mortimer PS, Savin JA, Neill SM, Hunter JA. Post-irradiation morphoea. *Br J Dermatol* 1989; 120: 831–5.
- 472 Darras-Joly C, Wechsler B, Blétry O, Piette JC. De novo systemic sclerosis after radiotherapy: a report of 3 cases. *J Rheumatol* 1999; 26: 2265–7.
- 473 Abu-Shakra M, Lee P. Exaggerated fibrosis in patients with systemic sclerosis (scleroderma) following radiation therapy. *J Rheumatol* 1993; 20: 1601–3.
- 474 Derk CT. Associations of breast cancer development in patients with systemic sclerosis: an exploratory study. *Clin Rheumatol* 2007; 26: 1615–9.
- 475 Rothfield N, Kurtzman S, Vazques-Abad D, Charron C, Daniels L, Greenberg B. Association of anti-topoisomerase I with cancer. *Arthritis Rheum* 1992; 35: 724.
- 476 Shah AA, Xu G, Rosen A, et al. Anti-RNPC3 antibodies as a marker of cancer-associated scleroderma. *Arthritis Rheumatol* 2017; published online Feb 19. DOI:10.1002/art.40065.
- 477 Fertig N, Domsic RT, Rodriguez-Reyna T, et al. Anti-U11/U12 RNP antibodies in systemic sclerosis: a new serologic marker associated with pulmonary fibrosis. *Arthritis Rheum* 2009; 61: 958–65.
- 478 Koutroumpas A, Ziogas A, Alexiou I, Barouta G, Sakkas LI. Mycophenolate mofetil in systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Clin Rheumatol* 2010; 29: 1167–8.
- 479 Bernatsky S, Clarke AE, Suissa S. Hematologic malignant neoplasms after drug exposure in rheumatoid arthritis. *Arch Intern Med* 2008; 168: 378–81.
- 480 Seror R, Mariette X. Malignancy and the risks of biologic therapies. *Rheum Dis Clin North Am* 2017; 43: 43–64.
- 481 Li C, Daling JR, Tang M-TC, Haugen KL, Porter PL, Malone KE. Use of antihypertensive medications and breast cancer risk among women aged 55 to 74 years. *JAMA Intern Med* 2013; 173: 1629.
- 482 Chen Q, Zhang Q, Zhong F, et al. Association between calcium channel blockers and breast cancer: a meta-analysis of observational studies. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2014; 23: 711–8.
- 483 Bonovas S, Filioussi K, Tsavaris N, Sitaras NM. Statins and cancer risk: a literature-based meta-analysis and meta-regression analysis of 35 randomized controlled trials. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4808–17.
- 484 Patrignani P, Patrono C. Aspirin and cancer. *J Am Coll Cardiol* 2016; 68: 967–76.
- 485 Rubio-Rivas M, Royo C, Simeón CP, Corbella X, Fonollosa V. Mortality and survival in systemic sclerosis: systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum* 2014; 44: 208–19.
- 486 U.S. National Library of Medicine. MeSH Browser - 2016 [Internet]. <https://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html> <https://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html> (accessed Aug 1, 2016).
- 487 Gerencia y Unidad de Comunicación. Hospital Universitario Vall d’Hebron. Dossier corporativo. Barcelona. 2013.
- 488 Alba MA, Velasco C, Simeón CP, et al. Early- versus late-onset systemic sclerosis: differences in clinical presentation and outcome in 1037 patients. *Medicine (Baltimore)* 2014; 93: 73–81.
- 489 Traub Y, Boner G. Scleroderma renal crisis. *Harefuah* 1985; 108: 491–3.

- 490 Traub YM, Shapiro AP, Rodnan GP, et al. Hypertension and renal failure (scleroderma renal crisis) in progressive systemic sclerosis. Review of a 25-year experience with 68 cases. *Medicine (Baltimore)* 1983; 62: 335–52.
- 491 Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, et al. Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 554–8.
- 492 European Commission. Radiation Protection 118. Referral guidelines for imaging. Guidelines for healthcare professionals who prescribe imaging investigations involving ionising radiation. 2008. [http://www.mlsi.gov.cy/mlsi/dli/dliup.nsf/All/815A41AAFA78D0D1C2257E29004188B9/\\$file/RP118.pdf](http://www.mlsi.gov.cy/mlsi/dli/dliup.nsf/All/815A41AAFA78D0D1C2257E29004188B9/$file/RP118.pdf) (accessed Aug 25, 2016).
- 493 Firth D. Bias reduction of maximum likelihood estimates. *Biometrika* 1993; 80: 27–38.
- 494 Szekanecz É, Szamosi S, Horváth Á, et al. Malignancies associated with systemic sclerosis. *Autoimmun Rev* 2012; 11: 852–5.
- 495 Stocks T, Van Hemelrijck M, Manjer J, et al. Blood pressure and risk of cancer incidence and mortality in the metabolic syndrome and cancer project. *Hypertension* 2012; 59: 802–10.
- 496 Han H, Guo W, Shi W, et al. Hypertension and breast cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2017; 7: 44877.
- 497 Aune D, Sen A, Vatten LJ. Hypertension and the risk of endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis of case-control and cohort studies. *Sci Rep* 2017; 7: 44808.
- 498 Weiner ES, Earnshaw WC, SeneAcal J-L, Bordwell B, Johnson P, Rothfield NF. Clinical associations of anticentromere antibodies and antibodies to topoisomerase α . A study of 355 patients. *Arthritis Rheum* 1988; 31: 378–85.
- 499 Kuwana M, Fujii T, Mimori T, Kaburaki J. Enhancement of anti-DNA topoisomerase I autoantibody response after lung cancer in patients with systemic sclerosis. A report of two cases. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 686–91.
- 500 D'Aoust J, Hudson M, Tatibouet S, et al. Clinical and serologic correlates of anti-pm/scl antibodies in systemic sclerosis: A multicenter study of 763 patients. *Arthritis Rheumatol* 2014; 66: 1608–15.
- 501 Maes L, Blockmans D, Verschueren P, et al. Anti-PM/Scl-100 and anti-RNA-polymerase III antibodies in scleroderma. *Clin Chim Acta* 2010; 411: 965–71.
- 502 Bernal-Bello D, de Tena JG, Guillén-del Castillo A, et al. Novel risk factors related to cancer in scleroderma. *Autoimmun Rev* 2017; 16: 461-8
- 503 Vandergheynst F, Ocmant A, Sordet C, et al. Anti-pm/scl antibodies in connective tissue disease: Clinical and biological assessment of 14 patients. *Clin Exp Rheumatol*; 24: 129–33.
- 504 Selva-O'Callaghan A, Labrador-Horrillo M, Solans-Laque R, Simeon-Aznar CP, Martínez-Gómez X, Vilardell-Tarrés M. Myositis-specific and myositis-associated antibodies in a series of eighty-eight Mediterranean patients with idiopathic inflammatory myopathy. *Arthritis Rheum* 2006; 55: 791–8.
- 505 Marie I, Lahaxe L, Benveniste O, et al. Long-term outcome of patients with polymyositis/dermatomyositis and anti-PM-Scl antibody. *Br J Dermatol* 2010; 162: 337–44.
- 506 Muro Y, Hosono Y, Sugiura K, Ogawa Y, Mimori T, Akiyama M. Anti-PM/Scl antibodies are found in Japanese patients with various systemic autoimmune conditions besides myositis and scleroderma. *Arthritis Res Ther* 2015; 17: 1–10.
- 507 Bruni C, Lages A, Patel H, et al. Resolution of paraneoplastic PM/Scl-positive systemic sclerosis after curative resection of a pancreatic tumour. *Rheumatology* 2017; 56: 317-318.
- 508 Cabrera CM, Fernández-Grande E, Urra JM. Serological profile and clinical features of nucleolar antinuclear pattern in patients with systemic lupus erythematosus from southwestern Spain.

- Lupus* 2016; 25: 961203316629557.
- 509 Rajmakers R, Renz M, Wiemann C, et al. PM-Scl-75 is the main autoantigen in patients with the polymyositis/scleroderma overlap syndrome. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 565–9.
- 510 Altintas A, Cil T, Pasa S, et al. Clinical significance of elevated antinuclear antibody test in patients with Hodgkin's and Non-Hodgkin's lymphoma: a single center experience. *Minerva Med* 2008; 99: 7–14.
- 511 van den Boorn JG, Dassler J, Coch C, Schlee M, Hartmann G. Exosomes as nucleic acid nanocarriers. *Adv Drug Deliv Rev* 2013; 65: 331–5.
- 512 Brouwer R, Pruijn GJ, van Venrooij WJ. The human exosome: an autoantigenic complex of exoribonucleases in myositis and scleroderma. *Arthritis Res* 2001; 3: 102–6.
- 513 Schilders G, van Dijk E, Rajmakers R, Pruijn GJM. Cell and molecular biology of the exosome: how to make or break an RNA. *Int Rev Cytol* 2006; 251: 159–208.
- 514 Yang X-F, Wu CJ, Chen L, et al. CML28 is a broadly immunogenic antigen, which is overexpressed in tumor cells. *Cancer Res* 2002; 62: 5517–22.
- 515 Staals RHJ, Pruijn GJM. The human exosome and disease. *Adv Exp Med Biol* 2011; 702: 132–42.
- 516 Azmi AS, Bao B, Sarkar FH. Exosomes in cancer development, metastasis, and drug resistance: a comprehensive review. *Cancer Metastasis Rev* 2013; 32: 623–42.
- 517 Melo SA, Sugimoto H, O'Connell JT, et al. Cancer exosomes perform cell-independent microRNA biogenesis and promote tumorigenesis. *Cancer Cell* 2014; 26: 707–21.
- 518 Grange C, Tapparo M, Collino F, et al. Microvesicles released from human renal cancer stem cells stimulate angiogenesis and formation of lung premetastatic niche. *Cancer Res* 2011; 71: 5346–56.
- 519 Kucharzewska P, Christianson HC, Welch JE, et al. Exosomes reflect the hypoxic status of glioma cells and mediate hypoxia-dependent activation of vascular cells during tumor development. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013; 110: 7312–7.
- 520 Fu H, Yang H, Zhang X, Xu W. The emerging roles of exosomes in tumor–stroma interaction. *J Cancer Res Clin Oncol* 2016; 142: 1897–907.
- 521 Marin-Vicente C, Domingo-Prim J, Eberle AB, Visa N. RRP6/EXOSC10 is required for the repair of DNA double-strand breaks by homologous recombination. *J Cell Sci* 2015; 128: 1097–107.
- 522 Niemelä EH, Oghabian A, Staals RHJ, Greco D, Pruijn GJM, Frilander MJ. Global analysis of the nuclear processing of transcripts with unspliced U12-type introns by the exosome. *Nucleic Acids Res* 2014; 42: 7358–69.
- 523 Turowski TW, Tollervey D. Transcription by RNA polymerase III: insights into mechanism and regulation. *Biochem Soc Trans* 2016; 44: 1367–75.
- 524 Schneider C, Tollervey D. Threading the barrel of the RNA exosome. *Trends Biochem Sci* 2013; 38: 485–93.
- 525 Ingegnoli F, Gualtierotti R. A systematic overview on the use and relevance of capillaroscopy in systemic sclerosis. *Expert Rev Clin Immunol* 2013; 9: 1091–7.
- 526 Manetti M, Guiducci S, Romano E, et al. Decreased expression of the endothelial cell-derived factor EGFL7 in systemic sclerosis: potential contribution to impaired angiogenesis and vasculogenesis. *Arthritis Res Ther* 2013; 15: R165.
- 527 Manetti M, Guiducci S, Romano E, et al. Increased plasma levels of the VEGF165b splice variant are associated with the severity of nailfold capillary loss in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2013; 72: 1425–7.
- 528 Maring JA, Trojanowska M, ten Dijke P. Role of Endoglin in Fibrosis and Scleroderma. In:

- International review of cell and molecular biology.* 2012: 295–308.
- 529 Burrows FJ, Derbyshire EJ, Tazzari PL, et al. Up-regulation of endoglin on vascular endothelial cells in human solid tumors: implications for diagnosis and therapy. *Clin Cancer Res* 1995; 1: 1623–34.
- 530 Avouac J, Vallucci M, Smith V, et al. Correlations between angiogenic factors and capillaroscopic patterns in systemic sclerosis. *Arthritis Res Ther* 2013; 15: R55.
- 531 Colaci M, Giuggioli D, Vacchi C, et al. Breast cancer in systemic sclerosis: results of a cross-linkage of an Italian Rheumatologic Center and a population-based Cancer Registry and review of the literature. *Autoimmun Rev* 2014; 13: 132–7.
- 532 Kinlen LJ. Incidence of cancer in rheumatoid arthritis and other disorders after immunosuppressive treatment. *Am J Med* 1985; 78: 44–9.
- 533 Ramirez GA, Franchini S, Rovere-Querini P, Sabbadini MG, Manfredi AA, Maugeri N. The role of platelets in the pathogenesis of systemic sclerosis. *Front Immunol* 2012; 3: 160.
- 534 Pattanaik D, Brown M, Postlethwaite BC, Postlethwaite AE. Pathogenesis of systemic sclerosis. *Front Immunol* 2015; 6: 272.
- 535 Santilli F, Boccatonda A, Davì G. Aspirin, platelets, and cancer: The point of view of the internist. *Eur J Intern Med* 2016; 34: 11–20.
- 536 Lim W-Y, Chuah KL, Eng P, et al. Aspirin and non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drug use and risk of lung cancer. *Lung Cancer* 2012; 77: 246–51.
- 537 Famenini S, Young LC. Aspirin use and melanoma risk: A review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 2014; 70: 187–91.
- 538 Zhang D, Bai B, Xi Y, Wang T, Zhao Y. Is aspirin use associated with a decreased risk of ovarian cancer? A systematic review and meta-analysis of observational studies with dose-response analysis. *Gynecol Oncol* 2016. DOI:10.1016/j.ygyno.2016.04.543.
- 539 Singh Ranger G. The role of aspirin in colorectal cancer chemoprevention. *Crit Rev Oncol Hematol* 2016; 104: 87–90.
- 540 Ulrych T, Böhm A, Polzin A, et al. Release of sphingosine-1-phosphate from human platelets is dependent on thromboxane formation. *J Thromb Haemost* 2011; 9: 790–8.
- 541 Hachulla E, Carpentier P, Gressin V, et al. Risk factors for death and the 3-year survival of patients with systemic sclerosis: The French ItinérAIR-Sclérodemie study. *Rheumatology* 2009; 48: 304–8.
- 542 Jacobsen S, Halberg P, Ullman S. Mortality and causes of death of 344 Danish patients with systemic sclerosis (scleroderma). *Br J Rheumatol* 1998; 37: 750–5.
- 543 Scope A, Sadetzki S, Sidi Y, et al. Breast cancer and scleroderma. *Skinmed* 2006; 5: 18–24.
- 544 Lu TY-T, Hill CL, Pontifex EK, Roberts-Thomson PJ. Breast cancer and systemic sclerosis: a clinical description of 21 patients in a population-based cohort study. *Rheumatol Int* 2008; 28: 895–9.
- 545 Talbott JH, Barrocas M. Progressive systemic sclerosis (PSS) and malignancy, pulmonary and non-pulmonary. *Medicine (Baltimore)* 1979; 58: 182–207.
- 546 Forbes AM, Woodrow JC, Verbov JL, Graham RM. Carcinoma of breast and scleroderma: four further cases and a literature review. *Br J Rheumatol* 1989; 28: 65–9.
- 547 Lee P, Alderdice C, Wilkinson S, Keystone EC, Urowitz MB, Gladman DD. Malignancy in progressive systemic sclerosis--association with breast carcinoma. *J Rheumatol* 1983; 10: 665–6.
- 548 Schneeberger D, Tyndall A, Kay J, et al. Systemic sclerosis without antinuclear antibodies or Raynaud's phenomenon: A multicentre study in the prospective EULAR scleroderma trials and research (EUSTAR) database. *Rheumatol (United Kingdom)* 2013; 52: 560–7.

- 549 Kikuchi K, Hoashi T, Yazawa N, Tamaki K. Pseudoscleroderma associated with cancer. *Clin Exp Dermatol* 2006; 31: 381–3.
- 550 Ueno K, Inoue Y, Kawaguchi T, Hosoe S, Kawahara M. Increased serum levels of basic fibroblast growth factor in lung cancer patients: relevance to response of therapy and prognosis. *Lung Cancer*; 31: 213–9.
- 551 Trojanowska M. Cellular and molecular aspects of vascular dysfunction in systemic sclerosis. *Nat Rev Rheumatol* 2010; 6: 453–60.
- 552 Janus N, Launay-Vacher V, Byloos E, et al. Cancer and renal insufficiency results of the BIRMA study. *Br J Cancer* 2010; 103: 1815–21.
- 553 Li J-J, Fang C-H, Hui R-T. Is hypertension an inflammatory disease? *Med Hypotheses* 2005; 64: 236–40.
- 554 Savoia C, Schiffrin EL. Inflammation in hypertension. *Curr Opin Intern Med* 2006; 5: 245–51.
- 555 Azoulay L, Soldera S, Yin H, Bouganim N. Use of calcium channel blockers and risk of breast cancer. *Epidemiology* 2016; 27: 594–601.
- 556 Wilson LE, D'Aloisio AA, Sandler DP, Taylor JA. Long-term use of calcium channel blocking drugs and breast cancer risk in a prospective cohort of US and Puerto Rican women. *Breast Cancer Res* 2016; 18: 61.
- 557 Ferri C, Sebastiani M, Lo Monaco A, et al. Systemic sclerosis evolution of disease pathomorphosis and survival. Our experience on Italian patients' population and review of the literature. *Autoimmun Rev* 2014; 13: 1026–34.
- 558 Launay D, Le Berre R, Hatron P-Y, et al. Association between systemic sclerosis and breast cancer: eight new cases and review of the literature. *Clin Rheumatol* 2004; 23: 516–22.
- 559 Zhong S, Chen L, Zhang X, Yu D, Tang J, Zhao J. Aspirin use and risk of breast cancer: systematic review and meta-analysis of observational studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2015; 24: 1645–55.
- 560 Talbott JH, Barrocas M. Carcinoma of the lung in progressive systemic sclerosis: a tabular review of the literature and a detailed report of the roentgenographic changes in two cases. *Semin Arthritis Rheum* 1980; 9: 191–217.
- 561 Cavazzini L, Bearzi I, Fabris G. Bronchiolo-alveolar carcinoma in the lung with scleroderma. *Riv Patol Clin Sper*; 11: 109–22.
- 562 Wakai K, Inoue M, Mizoue T, et al. Tobacco smoking and lung cancer risk: an evaluation based on a systematic review of epidemiological evidence among the Japanese population. *Jpn J Clin Oncol* 2006; 36: 309–24.
- 563 Button B, Okada SF, Frederick CB, Thelin WR, Boucher RC. Mechanosensitive ATP release maintains proper mucus hydration of airways. *Sci Signal* 2013; 6. <http://stke.sciencemag.org/content/6/279/ra46> (accessed May 21, 2017).
- 564 Hesselstrand R, Scheja A, Akesson A. Mortality and causes of death in a Swedish series of systemic sclerosis patients. *Ann Rheum Dis* 1998; 57: 682–6.
- 565 Colaci M, Giuggioli D, Vacchi C, Ferri C. Haematological malignancies in systemic sclerosis patients: case reports and review of the world literature. *Case Rep Rheumatol* 2017; 2017: 1–12.
- 566 Routsias JG, Goules JD, Charalampakis G, Tzima S, Papageorgiou A, Voulgarelis M. Malignant lymphoma in primary Sjögren's syndrome: An update on the pathogenesis and treatment. *Semin Arthritis Rheum* 2013; 43: 178–86.
- 567 Boi F, Lai ML, Marziani B, Minerba L, Faa G, Mariotti S. High prevalence of suspicious cytology in thyroid nodules associated with positive thyroid autoantibodies. *Eur J Endocrinol* 2005; 153: 637–42.

- 568 Antonelli A, Mosca M, Fallahi P, et al. Thyroid cancer in systemic lupus erythematosus: a case-control study. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 314–8.
- 569 Androutsopoulos G, Adonakis G, Tsamandas A, Andonopoulos A, Decavalas G. Systemic sclerosis and multiple cancers of the female genital tract: prolonged survival following current treatment strategies. *Case Rep Rheumatol* 2011; 2011: 392068.
- 570 Colaci M, Giuggioli D, Cassone G, et al. Gynaecological screening for cervical and vulvar malignancies in a cohort of systemic sclerosis patients: our experience and review of the literature. *Int J Rheumatol* 2015; 2015: 761867.
- 571 Kuschal C, Thoms K-M, Schubert S, et al. Skin cancer in organ transplant recipients: effects of immunosuppressive medications on DNA repair. *Exp Dermatol* 2012; 21: 2–6.
- 572 Hillman LC, Chiragakis L, Shadbolt B, Kaye GL, Clarke AC. Proton-pump inhibitor therapy and the development of dysplasia in patients with Barrett's oesophagus. *Med J Aust* 2004; 180: 387–91.
- 573 Golger D, Probst A, Messmann H. Barrett's esophagus: lessons from recent clinical trials. *Ann Gastroenterol* 2016; 29: 417–23.
- 574 Reina Sanz D, del Blanco J, Bonet M, et al. Capacidad funcional en la artropatía psoriásica: análisis de 343 pacientes. *Med Clin (Barc)* 2007; 129: 201–4.
- 575 Marzo-Castillejo M, Bellas-Beceiro B, Vela-Vallespín C, et al. Recomendaciones de prevención del cáncer. Actualización 2016. *Aten primaria* 2016; 48 Suppl 1: 39–59.
- 576 Selva-O'Callaghan A, Grau JM, Gámez-Cenzano C, et al. Conventional cancer screening versus PET/CT in dermatomyositis/polymyositis. *Am J Med* 2010; 123: 558–62.
- 577 Evidence-Based Medicine Working Group. Evidence-based medicine. A new approach to teaching the practice of medicine. *JAMA* 1992; 268: 2420–5.