

UNIVERSIDAD DE SALAMANCA  
FACULTAD DE MEDICINA

TESIS DOCTORAL



CARACTERÍSTICAS DE LOS  
PACIENTES CON ESCLEROSIS  
SISTÉMICA Y CÁNCER

---

CRISTINA CARBONELL MUÑOZ

Salamanca, 2020



Antonio Javier Chamorro Fernández, doctor en Medicina y facultativo especialista en medicina interna del Hospital Universitario Clínico de Salamanca,

CERTIFICA:

Que el presente trabajo titulado “Características de los pacientes con esclerosis sistémica y cáncer” realizado por la doctoranda Cristina Carbonell Muñoz, y del cual es director, reúne todos los requisitos científicos y formales para proceder a su lectura y defensa como tesis y poder acceder al grado de Doctora en medicina.

Y para que conste a todos los efectos oportunos, firma el presente certificado en Salamanca a 1 de octubre de 2020.



Fdo.: Antonio Javier Chamorro Fernández



*“...Cuando estés estudiando cualquier tema o considerando cualquier filosofía, pregúntate a ti mismo: ¿cuáles son los hechos? ¿cuál es la verdad que los hechos revelan?. Nunca te dejes desviar, ya sea por lo que deseas creer... o por lo que crees te traería beneficio si así fuera creído. Observa única e indudablemente sobre cuáles son los hechos...”*

Bertrand Russell



# Agradecimientos





A todas las personas que me han acompañado a lo largo de este trabajo y me han transmitido sus ganas de enseñar y el entusiasmo por querer continuar aprendiendo.

En especial a mi director de tesis, Antonio Chamorro por compartir conmigo la ilusión e interés por el estudio de las enfermedades autoinmunes y guiarme en este proyecto.

A mis compañeros del grupo de trabajo del registro español de esclerodermia (RESCLE), por su labor e implicación en el conocimiento de la esclerodermia y particularmente a la Dra. Carmen Simeón, coordinadora del RESCLE, por quien siento una gran admiración por su valía científica y su incansable capacidad de trabajo.

A mi hermano, por su apoyo incondicional y por esa capacidad que tiene de contagiar la ilusión y energía en todo lo que hace. A mis padres, por estar ahí siempre.

A Miguel, por acompañarme en la vida, darme siempre el “poquito” de tranquilidad que tantas veces me falta y enseñarme a ver las cosas desde otro punto de vista. Y a Gonzalo, por volver mi mundo del revés y hacerlo con alegría.



# Índice de contenidos



<b>Introducción .....</b>	<b>19</b>
<b>1. La esclerosis sistémica: conceptos generales .....</b>	<b>21</b>
1.1. Breve reseña histórica .....	21
1.2. Etiopatogenia de la esclerosis sistémica.....	23
1.3. Características epidemiológicas.....	25
1.4. Manifestaciones clínicas .....	28
1.5. Criterios de clasificación y subtipos de esclerosis sistémica.....	35
1.6. Anticuerpos en esclerosis sistémica .....	41
1.7. Análisis de la mortalidad en la esclerosis sistémica.....	45
1.8. Supervivencia y pronóstico de los pacientes con esclerosis sistémica .....	47
<b>2. Epidemiología del cáncer en España .....</b>	<b>47</b>
2.1. Carcinogénesis y factores de riesgo de cáncer .....	47
2.2. Incidencia de cáncer en España .....	48
2.3. Prevalencia de cáncer en España.....	50
2.4. Mortalidad por cáncer en España.....	50
<b>3. Cáncer y enfermedades autoinmunes.....</b>	<b>52</b>
3.1. Inmunología del cáncer .....	52
3.2. Cáncer y enfermedades autoinmunes sistémicas .....	54
3.3. Incremento del riesgo de cáncer en las enfermedades autoinmunes sistémicas ...	56
<b>4. Cáncer y esclerosis sistémica .....</b>	<b>58</b>
4.1. Primeras descripciones de cáncer en pacientes con esclerosis sistémica .....	58
4.2. Análisis de los principales estudios de pacientes con esclerosis sistémica y cáncer	59
<b>Justificación y objetivos .....</b>	<b>75</b>
<b>Material y métodos .....</b>	<b>79</b>
<b>1. Características del estudio.....</b>	<b>81</b>

<b>2. Características de los pacientes .....</b>	<b>81</b>
<b>3. Variables de estudio .....</b>	<b>82</b>
3.1. Variables demográficas relacionadas con la esclerosis sistémica.....	82
3.2. Variables relativas a la esclerosis sistémica .....	82
3.3. Variables relativas al cáncer .....	87
<b>4. Búsqueda bibliográfica .....</b>	<b>87</b>
<b>5. Análisis estadístico .....</b>	<b>88</b>
<b>6. Aspectos éticos del trabajo.....</b>	<b>89</b>
<b>Resultados.....</b>	<b>91</b>
<b>1. El cáncer en la esclerosis sistémica .....</b>	<b>93</b>
1.1. Localizaciones y tipos tumorales más frecuentes en los pacientes con esclerosis sistémica .....	93
<b>2. Características de los pacientes con esclerosis sistémica y cáncer .....</b>	<b>95</b>
2.1 Características demográficas y manifestaciones clínicas de los pacientes con esclerosis sistémica y cáncer .....	95
2.2. Clasificación de la esclerosis sistémica y patrón capilaroscópico en los pacientes con y sin diagnóstico de cáncer .....	99
2.3. Relación temporal entre el diagnóstico de cáncer y la esclerosis sistémica.....	100
2.4. Perfil serológico de los pacientes con esclerosis sistémica y cáncer .....	102
2.5. Tratamiento administrado a pacientes con esclerosis sistémica con y sin cáncer	104
2.6. Mortalidad y supervivencia de los pacientes con esclerosis sistémica y cáncer ...	106
2.7 Subanálisis de los casos de adenocarcinoma respecto a los pacientes sin cáncer y el resto de las variables histológicas .....	108
<b>2. Cáncer de mama y esclerosis sistémica.....</b>	<b>110</b>
2.1. Características demográficas y manifestaciones clínicas de los pacientes con esclerosis sistémica y cáncer de mama .....	110

2.2. Subtipos de esclerosis sistémica y patrón capilaroscópico en pacientes con esclerosis sistémica y cáncer mama .....	113
2.3. Secuencia temporal de la ES en pacientes con cáncer de mama .....	114
2.4. Perfil inmunológico de los pacientes con esclerosis sistémica y cáncer de mama	115
2.5. Tratamiento .....	117
2.6. Mortalidad y supervivencia .....	118
<b>3. Cáncer de pulmón y esclerosis sistémica.....</b>	<b>121</b>
3.1. Características demográficas y manifestaciones clínicas de los pacientes con esclerosis sistémica y cáncer de pulmón .....	121
3.2. Subtipos de esclerosis sistémica en cáncer pulmón .....	124
3.3. Secuencia temporal de la esclerosis sistémica en pacientes con cáncer de pulmón .....	125
3.4. Perfil serológico de los pacientes con esclerosis sistémica y cáncer de pulmón...	126
3.5. Tratamiento .....	128
3.6. Mortalidad y supervivencia .....	130
<b>4. Cáncer hematológico y esclerosis sistémica .....</b>	<b>133</b>
4.1 Características demográficas y manifestaciones clínicas de los pacientes con esclerosis sistémica y cáncer hematológico .....	133
4.2. Subtipos de esclerosis sistémica y patrón capilaroscópico en cáncer hematológico .....	135
4.3. Secuencia temporal de la ES en pacientes con cáncer de hematológico .....	136
4.4. Perfil serológico de los pacientes con esclerosis sistémica y cáncer de hematológico .....	138
4.5. Tratamiento .....	139
4.6. Mortalidad y supervivencia .....	141
<b>5. Cáncer colorrectal y esclerosis sistémica.....</b>	<b>143</b>

5.1 Características demográficas y manifestaciones clínicas de los pacientes con esclerosis sistémica y cáncer colorrectal .....	143
5.2. Subtipos de ES y patrón capilaroscópico en pacientes con cáncer colorrectal .....	145
5.3. Secuencia temporal de la ES en pacientes con cáncer colorrectal .....	146
5.4. Autoinmunidad .....	148
5.5 Tratamiento .....	149
5.6. Mortalidad y supervivencia .....	151
<b>Discusión .....</b>	<b>155</b>
<b>1. El cáncer y la esclerosis sistémica .....</b>	<b>157</b>
1.1. Localizaciones tumorales más prevalentes en esclerosis sistémica .....	157
1.2. Riesgo de cáncer en esclerosis sistémica.....	159
1.3. Posibles predictores del riesgo global de cáncer en esclerodermia .....	160
1.4. Prevalencia de adenocarcinomas en los pacientes con esclerodermia .....	168
1.5. Relación temporal entre el cáncer y la esclerosis sistémica .....	169
1.6. Neoplasia múltiple .....	172
1.7. Supervivencia y mortalidad .....	173
<b>2. Cáncer de mama en esclerodermia.....</b>	<b>174</b>
2.1. Análisis de los posibles predictores de riesgo de cáncer de mama en pacientes con esclerosis sistémica .....	174
2.2. Relaciones temporales entre cáncer de mama y esclerosis sistémica .....	179
<b>3. El cáncer de pulmón en la esclerosis sistémica.....</b>	<b>181</b>
3.1. Análisis de los posibles predictores de riesgo de cáncer de pulmón en pacientes con esclerosis sistémica. ....	181
3.2. Secuencia temporal .....	183
<b>4. Neoplasias hematológicas y esclerosis sistémica .....</b>	<b>185</b>



4.1 Posibles predictores de riesgo de los tumores hematológicos en la esclerosis sistémica .....	185
<b>5. Cáncer colorrectal y esclerosis sistémica.....</b>	<b>187</b>
5.1 Análisis de la prevalencia del cáncer colorrectal en pacientes con esclerosis sistémica .....	187
5.2. Posibles predictores de riesgo de cáncer colorrectal en esclerosis sistémica .....	188
5.3. Secuencia temporal del cáncer con respecto a la esclerosis sistémica .....	191
<b>6. Otras neoplasias descritas en la literatura .....</b>	<b>193</b>
<b>7. Limitaciones y reflexiones del trabajo .....</b>	<b>195</b>
<b>Conclusiones .....</b>	<b>197</b>
<b>Bibliografía .....</b>	<b>201</b>



# Introducción



## 1. La esclerosis sistémica: conceptos generales

### 1. 1. Breve reseña histórica

A lo largo de la historia han sido muchos los investigadores que han contribuido a definir lo que hoy conocemos como esclerosis sistémica (ES). La palabra “esclerodermia”, que comenzó a usarse en el siglo XIX, a partir del griego *sklēródermos*, “que tiene la piel dura”, hace referencia a la manifestación más característica de la enfermedad, la esclerosis cutánea.

En este punto hay que detallar que, si bien la esclerodermia hace alusión al endurecimiento cutáneo, hay que distinguir entre esclerodermia localizada también denominada morfea, cuya afectación se limita casi exclusivamente a la piel, y la ES que se caracteriza además por la implicación de órganos internos. La terminología utilizada de forma coloquial puede llevar a confusión, dado que habitualmente se hace referencia a la enfermedad sistémica tanto con el término de esclerodermia como con el de ES. A pesar de que este último en forma resulte más correcto -ya que la piel no es el único órgano en el que se produce la fibrosis y además existen formas de la enfermedad sin ese característico endurecimiento cutáneo-, se aceptan ambas terminologías para referirse a la enfermedad y en el presente trabajo se aludirá a ambas de forma indiferente.

Una de las primeras descripciones de una enfermedad con rasgos sugestivos de ES fue la realizada en 1753 por Carlo Curzio (1), quien describió el caso de una mujer de 17 años, Patrizia Galiera, que presentaba endurecimiento cutáneo, sobre todo en la zona de la frente y el cuello, además de síntomas digestivos. Sin embargo, la cura de la paciente se produjo tras 11 meses en tratamiento con baños de leche y sales de mercurio, lo que hace improbable que se tratara realmente de ES.

El Fenómeno de Raynaud (FR), una de las manifestaciones clínicas más frecuentes y precoces de la enfermedad, fue descrito en 1862 por Maurice Raynaud, quien retrata este signo en una paciente con "la piel blanca y dura, como parcheada". La esclerodactilia, otra manifestación característica, incluida en los actuales criterios de clasificación de ES, fue descrito por Ball en 1975, quien la utiliza para definir las alteraciones cutáneas que presentaban en los dedos algunos pacientes con FR (2). Una de las primeras referencias del compromiso sistémico de la enfermedad fue dado en 1892 por William Osler en su libro "*Principles and Practice of Medicine*", describiendo que "... patients are apt to succumb to pulmonary complaints or to nephritis...".

En los años posteriores el concepto de esclerodermia como enfermedad generalizada fue extendiéndose, y Goetz (3) realiza en 1945 una descripción histológica detallada de las lesiones viscerales de la enfermedad e introduce el término de esclerodermia sistémica progresiva. En 1964 se define el síndrome CRST (*Calcinosis, Raynaud's phenomenon, Sclerodactyly and Telangiectasia*) por Winterbauer, convirtiéndose más tarde en el síndrome CREST al añadirse la afección esofágica (4).

No es hasta 1980, cuando el Colegio Americano de Reumatología (ACR) tras un trabajo prospectivo de más de una década publicó los primeros criterios de clasificación para la ES (5). Previo a este momento, a pesar de no existir unos criterios estandarizados, se hace referencia a características epidemiológicas de la ES con la descripción de series de pacientes. Estos criterios, que se detallarán más adelante en este trabajo, han sido utilizados hasta el año 2013, momento en el que surgen los actuales criterios de clasificación y primeros validados en la historia de la ES (6).

## 1.2. Etiopatogenia de la esclerosis sistémica

La ES es una enfermedad del tejido conectivo en la que se produce un proceso multifocal crónico caracterizado por alteraciones vasculares y en la autoinmunidad. Dichas alteraciones provocan una acumulación progresiva de sustancias (colágeno, elastina, glicosaminoglicanos y fibronectina) en la matriz extracelular que va alterando la arquitectura normal del tejido y provocando la fibrosis del mismo (7).

El análisis de la etiopatogenia es complejo y en la actualidad no están claramente establecidos los mecanismos involucrados en la patogénesis de la enfermedad, aunque hay una creciente evidencia sobre el rol que tienen los factores medioambientales y genéticos en el desarrollo de la enfermedad (8, 9), al igual que ocurre en la mayoría de las enfermedades humanas. La ES supone otro ejemplo, por tanto, de la compleja interacción entre genética y ambiente.

De los factores medioambientales identificados, los más reconocidos son la exposición a la sílice y a algunos disolventes orgánicos (la trementina o aguarrás, disolventes aromáticos, disolventes clorados, tricloroetileno y cetonas). La exposición a estos compuestos además provoca formas más graves de la enfermedad (10, 11). Los agentes infecciosos, también ha sido objeto de estudio, fundamentalmente los virus. Entre ellos, se ha observado posibles asociaciones con la infección por el parvovirus, el virus de Epstein-Barr o el citomegalovirus. La infección por estos virus produciría por diferentes mecanismos que se desencadenarían respuestas inmunitarias de tipo inflamatorio sobre todo en las células endoteliales y monocitos, que podrían predisponer a la ES (12-14).

Así mismo, el uso de fármacos y terapias antitumorales como docetaxel, utilizado por ejemplo en el cáncer de mama u otros quimioterápicos como bleomicina o gemcitabina se han asociado a fibrosis y esclerodermia (15).

En cuanto a los factores genéticos en los últimos años los estudios de asociación del genoma (GWAS) han proporcionado datos muy reveladores y se ha demostrado el papel clave de los complejos HLA de clase I y II en susceptibilidad a ES. Recientes estudios genéticos mostraron que los complejos HLA de clase II presentan las regiones más significativas asociadas con ES. Así, HLA-DRB1\* 01, HLA-DRB1\* 11, HLA-A\* 30 y HLA-A\* 32 mostraron susceptibilidad al desarrollo de ES, mientras que HLA-DRB1\* 07, HLA-B\* 57 y HLA-Cw\* 14 fueron factores protectores. Además, los alelos HLA DRB1\* 0802 y DQA1\* 0501 están asociados con un aumento de la mortalidad (16, 17). Como ya hemos comentado, estos factores genéticos no son suficientes para explicar por sí solos el desarrollo de ES, sobretodo si se considera la baja concordancia de la ES en gemelos monocigóticos (18), lo que sugiere la participación de factores ambientales como los mencionados anteriormente y otros desconocidos. En definitiva, la etiopatogenia de la ES no esta del todo clara pero el proceso es multifactorial, esto dificulta la predicción del desarrollo de la enfermedad, pero puede ser de utilidad en la prevención de formas más graves o en la búsqueda de dianas terapéuticas.

En cualquier caso, la combinación de factores genéticos y ambientales termina determinado la ruptura de la tolerancia inmunológica y el desarrollo de ES con una serie de alteraciones del sistema inmune que determinan la predisposición a la enfermedad. Estas alteraciones están asociadas fundamentalmente con una inmunorregulación anormal de las células T, incluyendo diversas subpoblaciones (citotóxicas, reguladoras, etc.) (19, 20). Aunque escapa al objetivo de este trabajo realizar una revisión exhaustiva de la inmunología de la esclerodermia, se ha visto que linfocitos T CD8 + supresores no específicos de antígeno inhiben la proliferación de células T CD4 + específicas de antígeno y la citotoxicidad celular a través de la secreción de citocinas como interferón (IFN)- $\gamma$ , interleucina (IL)-6 e IL-10. La función de las células supresoras CD8 + se ve afectada también en pacientes con otras enfermedades autoinmunes, como el lupus eritematoso sistémico (LES) en recaída y se ha visto en pacientes con ES con enfermedad en



progresión. En relación con las células T-colaboradoras o T-helper (Th), las células Th-2 están sobrerrepresentadas en tejidos en los pacientes con ES y vinculado a la actividad de la enfermedad en lugar de células Th1, ya que IL-4, IL-6 e IL-13 conducen a la fibrosis tisular. Se ha visto que otras citocinas como las Th17 también contribuyen a la progresión en las lesiones cutáneas tempranas de la ES así como la participación de células T reguladoras (Tregs) (16, 20). Recientemente, y como muestra de la complejidad de la respuesta inmune asociada con la ES, se ha visto que los linfocitos CD4+ citotóxicos también pueden desempeñar un papel relevante en la patogenia induciendo apoptosis de las células endoteliales (19).

Además, en cada órgano existe una fisiopatología característica que determina la afectación en dicho órgano. De esta forma, en la fisiopatología de la enfermedad pulmonar intersticial (EPI) en la ES intervienen, entre otros factores, la activación de diferentes tipos de células autorreactivas como células T, células B y macrófagos alveolares; b) la hiperplasia de fibroblastos con capacidad para producir colágeno; c) una disminución de la eliminación del colágeno; d) y los autoanticuerpos específicos de la enfermedad. En las primeras fases se afecta el tejido endotelial, con la consiguiente infiltración de células inflamatorias, fibrosis de la capa íntima y engrosamiento de las paredes arteriolares. Se asocian también cambios en la ultraestructura capilar y una disminución de capilares (21). Los macrófagos de localización alveolar en pacientes con esclerodermia producen más factores proinflamatorios (como el factor de necrosis tumoral alfa [TNF- $\alpha$ ]) y las citocinas que favorecen la fibrosis, como el factor de crecimiento similar a la insulina 1 o la proteína quimioatrayente de monocitos. Estas citosinas pueden inducir la liberación de especies reactivas de oxígeno (ROS) que a su vez activan las células endoteliales y fibroblastos (22).

### **1.3. Características epidemiológicas**

Las primeras descripciones epidemiológicas de la ES proceden de trabajos anglosajones. Uno de los primeros estudios fue el realizado por Roumm y Medger (23) que analizó los pacientes con ES que precisaron ingreso hospitalario en diferentes periodos temporales, mostrando como la incidencia se duplicaba entre el primer y tercer intervalo del estudio. Años más tarde en el estudio de Steen (24) además de corroborar el incremento de incidencia progresivo, se informó de la predilección de la ES por el sexo femenino, con una ratio 3:1, así como un predominio en las mujeres de raza negra que presentaban, adicionalmente, un diagnóstico de la ES a una edad más temprana. En estudios recientes, aunque la ratio mujer/hombre varía de unos trabajos a otros, se reafirma el predominio del sexo femenino y diferencias epidemiológicas entre ambos sexos (25). También se ha ratificado el diagnóstico a edad más temprana, así como el peor pronóstico de la ES en pacientes de raza negra respecto a la raza blanca (26, 27).

La ES puede aparecer a cualquier edad, aunque es menos frecuente en niños y ancianos. Su incidencia aumenta con la edad y el pico máximo se estima en la quinta década de vida. Como ya se ha comentado, en mujeres de raza negra se ha observado una edad de diagnóstico más temprana (9, 24). El comienzo de la ES en la infancia es poco común, se estima que el 3% de los pacientes con ES se han iniciado en la infancia y los pacientes con cuyo diagnóstico está en las edades comprendidas entre los 10 y 20 años únicamente representan del 1,2 al 9% de los casos (28). A diferencia de las ES en la edad adulta, en la esclerodermia juvenil la afectación de órganos internos es poco frecuente y la mortalidad a causa de la enfermedad es extremadamente rara, sin embargo el impacto de la enfermedad es importante debido sobre todo a desfiguraciones y pérdida funcional secundarias a la esclerosis y afectación osteoarticular (29).

La estimación de la prevalencia e incidencia de la enfermedad en la población general es una cuestión compleja, debido principalmente a la evolución temporal de los criterios de la ES y diferencias metodológicas de los trabajos. A este respecto se dispone de dos meta-análisis que analizan estas cuestiones:

El primero de ellos llevado a cabo por Chiffot y cols. (30), en el que se analizaron 32 estudios publicados entre los años 1969 y 2006, donde se incluían países de todos los continentes, salvo África. Este trabajo mostró la gran variabilidad de las características de la ES entre diferentes zonas geográficas, así como el aumento progresivo de la prevalencia de la enfermedad. En cuanto a las diferencias territoriales, en Estados Unidos y Australia se observó una mayor prevalencia respecto a Europa o Japón. Así mismo, las tasas de incidencia registradas en Europa fueron más bajas que en Estados Unidos o Australia. Al comparar los estudios europeos, se observó que los trabajos que utilizaron los criterios del ACR estimaron una incidencia en torno a 3,8 casos por millón de habitantes/año, mientras que en estudios más recientes que contaban con los criterios del ACR y Leroy/Medsger estimaron de 11 a 23 casos por millón de habitantes/año (9, 31). El incremento progresivo de la incidencia de la enfermedad parece claramente marcado por el mayor conocimiento de la ES y aumento del diagnóstico tras la aparición de criterios de clasificación de la enfermedad.

El segundo meta-análisis llevado a cabo por Zhong y cols. (32) incluyó los datos de 18 estudios entre los años 2006 a 2016. La prevalencia estimada en este trabajo fue de 23 casos por cada 100 000 en una muestra combinada de 11 574 individuos. Este trabajo, que continuaba el artículo realizado por Chiffot, establece también diferencias entre las diferentes zonas geográficas estudiadas. La prevalencia y la incidencia fueron más altas en poblaciones europeas comparadas con asiáticas, lo que coincide con los hallazgos previos; en este sentido los estudios realizados en Japón comunicaron una baja prevalencia comparado con los países europeos. Por otro lado, se ha encontrado una prevalencia más elevada en los nativos

americanos, hasta el punto de que la prevalencia más elevada que se ha encontrado en esta revisión sistemática fue en población indígena de Canadá. Este trabajo informó de un rango de prevalencia que varía entre 3,8 casos por cada 100 000 habitantes en Taiwán y 50 por 100 000 en los EEUU.. La tasa de incidencia de la ES osciló entre 0,77 por 100 000 personas-año en los Países Bajos a 5,6 por 100 000 personas-año en los EE. UU.

Dejando de lado las discrepancias derivadas de las diferencias metodológicas de los diferentes estudios, se puede concluir que las tasas de prevalencia e incidencia han aumentado a lo largo de los años, fundamentalmente debido al incremento en el diagnóstico sin poder descartar que existan factores que hayan provocado una mayor incidencia y que varían según la localización geográfica, lo que justificaría la existencia de factores epidemiológicos y ambientales. De todo esto se deriva la importancia de realizar estudios epidemiológicos por territorios y grupo poblacionales dada la variabilidad existente por razones étnicas, genéticas y geográficas de la enfermedad.

#### **1.4. Manifestaciones clínicas**

La ES es una entidad muy heterogénea y con diversas en manifestaciones clínicas. Dichas manifestaciones difieren entre los diferentes subtipos de la enfermedad, así como dentro de un mismo subtipo, y además existe gran variabilidad de un individuo a otro. La diversidad de manifestaciones clínicas y la variabilidad junto al hecho de que la enfermedad no siga un curso lineal y que no dispongamos actualmente de biomarcadores específicos, complica la realización de un diagnóstico temprano y suele determinar un retraso en el inicio del manejo y seguimiento de la enfermedad.

Como se ha mencionado anteriormente, a pesar de que la manifestación más característica de la enfermedad sea la fibrosis producida a nivel cutáneo, la afectación más grave se produce de forma sistémica, teniendo especial predilección por el aparato digestivo, los pulmones, el corazón y los riñones. De hecho, la induración cutánea no es una condición *sine qua non* de la enfermedad. A continuación, se hará un breve repaso de las manifestaciones clínicas de la enfermedad.

#### **1.4.1. Manifestaciones cutáneas**

En la piel las manifestaciones más relevantes, adicionales a la esclerosis, incluyen el FR, las úlceras digitales (UD), la calcinosis cutis, las telangiectasias, el prurito y las alteraciones pigmentarias (hiper y despigmentación) (7) .

Respecto a la esclerosis cutánea se pueden identificar diferentes fases que tienen su traducción histopatológica. Inicialmente se produce un edema e inflamación perivascular, que marca la fase edematosa -*puffy hand/puffy fingers*-. Posteriormente debido al depósito de sustancias como colágeno en la matriz extracelular produce la fibrosis dérmica, dando paso a la fase indurada con fibrosis dérmica que precede a la fase de atrofia (33). Los cambios histopatológicos observados en la piel, lesión endotelial y fibrosis tienen un curso similar a lo que ocurre en el resto órganos afectados por la enfermedad (22). De ahí que exista cierta correlación entre el grado de afectación cutánea y el riesgo de daño visceral, aunque estemos en una fase asintomática (34).

La extensión y localización de esclerosis cutánea permite distinguir dos tipos de esclerodermia: la ES cutánea limitada y la ES cutánea difusa, cuyas características se describirán más adelante en el apartado de clasificación de la ES. La ES difusa tiene una mayor afectación cutánea (calculado por el *score* de Rodnan modificado), progresión más rápida y peor pronóstico respecto al subtipo limitado y otras presentaciones de ES (35).

Respecto al FR, se encuentra en más del 95% de los pacientes con ES y con mayor frecuencia es el dato inicial más temprano de enfermedad (36). El FR secundario es menos frecuente que el primario y entre sus causas se encuentran fundamentalmente las conectivopatías como la ES. Se desarrolla sobre todo en la edad adulta, pasada la tercera década de la vida (37). El inicio temprano del FR se ha relacionado con el desarrollo de más UD, mientras que un inicio tardío se ha asociado con una mayor prevalencia de manifestaciones más graves de la enfermedad, como la fibrosis pulmonar y la hipertensión arterial pulmonar (HAP) (35).

Las UD son una manifestación clínica frecuente que afecta en torno a un tercio de los pacientes con ES. Se producen por alteraciones isquémicas vasculares, son favorecidas por traumatismos y también se asocian con calcinosis subyacente (36). Suelen aparecer en las yemas o zona extensora de los dedos, tanto de las manos como de los pies y se pueden complicar con infecciones crónicas debido a que requieren un tiempo prolongado de curación. Se relacionan con un importante deterioro funcional y disminución de la calidad de vida. El inicio de esta afección suele ser más precoz en pacientes con ES difusa que limitada y se asocian, además, con mayor afectación cutánea y pulmonar (38).

Las telangiectasias son otra manifestación cutánea común, afectando en torno al 40-70% de los pacientes. Aparecen por la dilatación de vénulas postcapilares superficiales, es de naturaleza no inflamatoria y suele asociarse a la fase atrófica de la afectación histológica epidermis. Aparece tanto en la forma limitada como difusa (37).

La calcinosis se observa en el 10-25% de los pacientes, es el resultado del depósito de cristales de hidroxapatita dentro de la matriz extracelular de la dermis y del tejido subcutáneo. Suelen

localizarse en los pulpejos de los dedos y provocan importante afectación por el dolor, ulceración, infección o contracturas articulares (37).

#### **1.4.2. Manifestaciones digestivas**

Es la afectación visceral más frecuente de la enfermedad autoinmune, afectando hasta al 90% de los pacientes. El esófago es la porción más frecuentemente involucrada, aunque cualquier segmento del aparato digestivo puede estar afectado por la enfermedad. La dismotilidad esofágica se caracteriza por disminución del peristaltismo y relajación del esfínter esofágico inferior (35, 39). Los mecanismos etiopatogénicos implicados incluyen afectación nerviosa, vascular y fibrosis que acaba produciendo atrofia de la musculatura, perdiendo esta su función provocando disfagia, reflujo gastroesofágico, odinofagia, etc. Otras manifestaciones clínicas digestivas son la gastroparesia, ectasias vasculares gástricas, pseudo obstrucciones intestinales, neumatosis intestinal o disfunción anorrectal, aunque la enfermedad puede afectar cualquier parte del aparato digestivo, desde la boca al ano (40).

#### **1.4.3. Manifestaciones pulmonares**

La fibrosis y la hipertensión pulmonar (HP) asociada a la ES constituyen las principales causas de morbimortalidad en estos pacientes (34). La fibrosis pulmonar se observa más frecuentemente en pacientes con la forma difusa de la enfermedad mientras que la HP aislada (sin fibrosis) parece observarse más en la forma limitada (35).

La HP es muy heterogénea, debido fundamentalmente a que hay diversos los mecanismos que pueden conducir a HP y diferentes fenotipos clínicos en la ES. En la ES pueden coexistir diferentes subtipos de HP:

- a) La vasculopatía característica de la enfermedad que provoca la afectación de las pequeñas arterias pulmonares, la HAP (o HP del grupo 1). El término HAP engloba a un grupo de entidades, entre las que se encuentra las conectivopatías, que afectan de forma similar a las arterias pulmonares asociando una disfunción endotelial que acaba provocando un desequilibrio en la distensibilidad vascular con predominio de la vasoconstricción y caracterizados hemodinámicamente como una HP precapilar. La prevalencia de la HAP es de alrededor del 10%, y estos pacientes asocian un peor pronóstico, con una mediana de supervivencia de tres años (41)
- b) La fibrosis pulmonar intersticial (HP del grupo 3)
- c) La fibrosis miocárdica que conduce a disfunción ventricular sistólica o diastólica (HP por cardiopatía izquierda crónica o grupo 2)
- d) Finalmente, la enfermedad venooclusiva no es infrecuente en la ES y también puede causar HP en algunos pacientes (HP grupo 1). Puede ser difícil determinar la causa debido a la superposición de mecanismos en un mismo paciente, sin embargo, es importante su identificación de cara al manejo terapéutico (42, 43).

Inicialmente la HP suele ser silenciosa, sin expresar manifestaciones clínicas, posteriormente el síntoma predominante será la disnea primero de esfuerzo, donde el descenso de la capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO) con un cociente capacidad vital forzada (CVF)/DLCO > 1,6-1,8 es un signo de alarma debido a que indica una ocupación del lecho vascular pulmonar. Otra sintomatología asociada es la presencia de síncope, tos, palpitaciones o dolor torácico (44).

El diagnóstico de la HP se confirma mediante la técnica de cateterismo del corazón derecho al hallar una presión arterial pulmonar (PAP) media >20 mmHg tanto para la HP pre como postcapilar, además se requiere de una resistencia vascular pulmonar (RVP)  $\geq 3$  UW para ser



clasificada como precapilar, según los últimos criterios de HP definidos en 2018. La definición previa, limitaba la PAP media  $\geq 25$  mmHg, la nueva definición elimina espacio del límite superior de la normalidad y este cambio es especialmente relevante para los pacientes de riesgo de la ES. Como se ha comentado previamente la HAP se considera una HP precapilar, por tanto, en el caso de que la presión de enclavamiento pulmonar (PEP) sea  $\leq 15$  mmHg habrá que valorar de que se trate de HAP, habiendo descartado otras causas de HP precapilar, y si la PCP  $\geq 15$  mmHg, el origen de la HP se debería busca a nivel cardiaco, cardiopatía izquierda (45).

Diferentes factores como: una mayor edad en el momento del diagnóstico de la ES, el diagnóstico de reflujo gastroesofágico o disfagia, una DLCO menor del 55%, la presencia de ARNp III, anti-U3RNP y ATA I, se han asociado a la presencia de HP (46).

Respecto a la EPI, la disnea y la tos seca junto a la presencia de crepitantes secos en la auscultación pulmonar es lo más característico. La prevalencia de la EPI en pacientes con ES depende del método de diagnóstico: mientras que mediante TCAR se ha observado en torno al 90% de los casos, en las pruebas de función respiratoria esta prevalencia suele descender en torno al 40-75% (46). Se considera que los factores predictores de la presencia de EPI son: la etnia afroamericana, puntuación de Rodnan elevada, CVF menos del 65% y DLCO menor o igual al 55%, la presencia de ATA y anti-células endoteliales, así como el subtipo difuso de la enfermedad (46).

#### **1.4.4. Manifestaciones renales**

El espectro de la afectación renal varía desde la proteinuria a la insuficiencia renal. La crisis renal esclerodérmica (CRE) es la entidad renal más mortal, aunque por suerte poco frecuente,

afectando a menos 10% de los pacientes (47). Se presenta con mayor frecuencia en el subtipo difuso de la ES (35) en pacientes con la forma difusa de la enfermedad rápidamente progresiva dentro de los primeros 3-5 años. Se caracteriza por una hipertensión arterial sintomática, el aumento de los niveles de creatinina sérica, oliguria y microangiopatía trombótica en aproximadamente el 50% de los pacientes (48).

#### **1.4.5. Manifestaciones cardiacas**

El daño cardiaco asociado a la ES incluye un grupo heterogéneo de enfermedades, que van desde enfermedad de coronaria y aterosclerosis (que conduce a isquemia cardiaca), fibrosis miocárdica que provoca cambios estructurales y funcionales (como anomalías en la conducción o arritmias), enfermedad pericárdica y disfunción sistólica o diastólica del ventrículo izquierdo. Aunque son más frecuentes las causas primarias también se pueden presentar alteraciones secundarias a la EPI, HP o miositis. Muchas veces es silenciosa hasta que se produce una disfunción orgánica significativa (34, 49). El mecanismo subyacente parece ser un deterioro de la microcirculación con vasorreactividad anormal, con o sin anomalías vasculares estructurales, que provocan una lesión isquémica focal repetida que acaba causando fibrosis miocárdica irreversible (50, 51).

Se ha encontrado asociación entre la afectación miocárdica con la afección músculo esquelético (miositis / miopatía) y ATA I, anticuerpos anti-U3 RNP, así como con el engrosamiento rápido de la piel. La afección cardiaca es más frecuente en hombres y el riesgo de insuficiencia cardiaca esta aumentada (34). La afectación cardiaca clínicamente evidente se reconoce como un factor de mal pronóstico, sobre todo ante la presencia de insuficiencia cardiaca, disfunción ventricular grave o trastornos del ritmo (50).

#### **1.4.6. Manifestaciones músculo-esqueléticas**

Las complicaciones músculo-esqueléticas son comunes en la ES con una prevalencia del 24% al 97% y pueden afectar a todo el sistema musculoesquelético y que incluye desde artralgia hasta enfermedades inflamatorias de las articulaciones y los tendones. La artritis es la manifestación más frecuente, esta suele ser poliarticular y con frecuencia afectar a las manos (52, 53). Otras manifestaciones se presentan como rigidez, afectación de la vaina del tendón, contracturas articulares o debilidad muscular proximal. Las contracturas articulares, fricciones tendinosas, debilidad muscular, atrofia muscular y la elevación de la creatina quinasa (CK) se han observado con mayor en ES difusa (35).

#### **1.5. Criterios de clasificación y subtipos de esclerosis sistémica**

La heterogeneidad de las manifestaciones de la ES junto a la clínica inicial muchas veces asintomática o inespecífica ha provocado la necesidad de crear criterios de clasificación que ayuden a la sospecha diagnóstica de la enfermedad. Así mismo, estos criterios son imprescindibles para avanzar en la investigación y tener un mayor conocimiento de la enfermedad, ya que permiten agrupar a los pacientes con características comunes y así poder analizar las diferencias y estratificar a los pacientes con ES.

Desde 1980, fecha en la que se propusieron la primera clasificación de los pacientes con ES, se han ido llevando a cabo intentos de subdividir a los pacientes en subgrupos con similar expresión clínica, morbi-mortalidad y características pronósticas (5).

Al analizar los trabajos previos a 1980, se pone de manifiesto la variabilidad metodológica resultado de la ausencia de unos criterios estandarizados para la enfermedad. La introducción posterior de la clasificación según extensión de la esclerosis cutánea de LeRoy 1988 (54) así

como las definiciones de ES sin esclerodermia y pre-esclerodermia de LeRoy y Medsger 2001 (55) va avanzando en una mejor definición de la enfermedad para la identificación de los pacientes. Pero la variabilidad metodológica a lo largo de estas transiciones dificulta la comparación de los trabajos.

### **1.5.1 Cronología de los criterios de clasificación**

Los primeros criterios de clasificación (tabla 1) de ES se describieron en 1980 por el ACR (5). Estos criterios eran fundamentalmente clínicos y a pesar de que en la cohorte de estudio mostrasen una sensibilidad y especificidad respectivamente del 97 y 98%, lo cierto es que eran poco sensibles para identificar a pacientes con esclerodermia sine o esclerodermia limitada, no incluían a los enfermos de esclerodermia inicial ni tampoco abarcaban los síndromes esclerodermiformes (5).

**Tabla 1.** Criterios ACR 1980 (5)

Criterio mayor	Esclerosis proximal a articulaciones metacarpofalángicas
Criterios menores	Esclerodactilia Cicatrices puntiformes en pulpejo de los dedos Fibrosis pulmonar bilateral

En 1988 LeRoy (54) aporta la clasificación de esclerodermia difusa y esclerodermia limitada (tabla 2), donde aparecen por primera vez características morfológicas por capilaroscopia y asociación de anticuerpos a cada uno de los subtipos, en el caso de esclerodermia difusa los anticuerpos antitopoisomerasa (ATA)-I y para limitada, los anticuerpos anticentrómero (ACA).

Además, esta clasificación permitió a su vez diferenciar ambos subtipos por la frecuencia temporal de aparición de la afectación visceral (31).

**Tabla 2.** Clasificación de ES según extensión de esclerosis cutánea de LeRoy 1988 (54)

	ES Limitada	ES Difusa
Fenómeno de Raynaud	Años de evolución	Inferior a un año
Afectación cutánea	Distal a codos y rodillas	Proximal a codos y rodillas Roces tendinosos
Afectación visceral	HP tardía, calcinosis, GI	Renal, GI difusa, EPI, miocárdica precoz
ATA-I	70-80%	–
ACA	–	30%
Capilaroscopia	Dilatación con escasa pérdida capilar	Pérdida de capilares

*ES: Esclerosis sistémica HP: Hipertensión pulmonar; GI: Gastrointestinal; EPI: enfermedad pulmonar intersticial; ATA: anticuerpos anticentrómero; ACA: anticuerpo anticentrómero.*

En 2001 LeRoy y Medsger (55) introducen la clasificación de otros dos subtipos de la enfermedad clasificando a enfermos de pre-esclerodermia y esclerodermia sine esclerodermia (tabla 3). Esto marca un importante cambio en el paradigma de la enfermedad, ya que permite un diagnóstico precoz de ES.

**Tabla 3.** Clasificación esclerosis sistémica sine y pre-esclerodermia LeRoy y Medsger (55)

	ES sin esclerodermia	Pre-esclerodermia
Fenómeno de Raynaud	Sí/No	Sí
Afectación cutánea	No	No
Afectación visceral	EPI, GI, renal	No
Anticentrómero	Sí	Sí
Antitopoisomerasa I	Sí	Sí
Capilaroscopia	Sí/No	Dilatación y escasa pérdida capilar

ES: Esclerosis sistémica; EPI: enfermedad pulmonar intersticial; GI: Gastrointestinal

Los criterios actualmente vigentes son los publicados en 2013 por la ACR y la EULAR (6) (tabla 4). Son criterios aprobados y por primera vez validados, que incluye tanto ítems clínicos, como morfológicos y autoinmunes. Estos criterios permiten captar a un número mayor de pacientes y hace más accesible su inclusión en ensayos clínicos, obteniéndose una alta sensibilidad y especificidad.

Con esta nueva clasificación, los pacientes cumplen criterios de ES con una puntuación igual o superior a nueve; constan de ocho ítems y cuatro subítems. El primer ítem, ya presente en la clasificación de 1980, es el engrosamiento de la piel de los dedos de ambas manos con extensión proximal a articulaciones metacarpofalángicas. Este criterio *per se* es clasificatorio de esclerodermia, como novedades, incluye como criterio de puntuación la HP, los anticuerpos ACA, ATA I (anti Scl 70) y ARN polimerasa III (ARNp III), puntuando con tres puntos si alguno de los referidos es positivo. Resalta la importancia de la capilaroscopia con un valor de dos puntos y el FR, con un valor de tres puntos.

**Tabla 4.** Criterios de clasificación de esclerodermia de 2013 (6)

Ítem	Subítem	Puntuación
Engrosamiento de la piel de los dedos de ambas manos que se extiende proximal a las articulaciones MCF	-	9
Engrosamiento de la piel de los dedos*	Dedos hinchados	2
	Esclerodactilia	4
Lesiones en la punta de los dedos*	Úlceras digitales	2
	Cicatrices en las yemas de los dedos	3
Telangiectasias	-	2
Capilaroscopia anormal	-	2
Hipertensión arterial pulmonar y/o enfermedad pulmonar intersticial	-	2
Fenómeno de Raynaud	-	3
	ATA	
Autoanticuerpos relacionados con ES	ACA I (anti Scl 70)	3
	Anti-ARN polimerasa III	

*MCF: metacarpofalángicas; ES: esclerosis sistémica; ATA: anticuerpo anticentrómero; ACA: anticuerpo anticentrómero. \* Únicamente puntuará uno de los dos subítem de cada ítem, excluyendo la puntuación del otro a pesar de que ambas condiciones se cumplan*

A pesar de sus mejoras, esta clasificación continúa presentando limitaciones. Los pacientes con ES inicial tienen dificultades para su clasificación, así como aquellos pacientes con anticuerpos ANA negativos, que a pesar de una sospecha inicial pueden no llegar a la puntuación clasificatoria. Además, algunos de los ítems que incluye presentan solapamiento con los de otras enfermedades autoinmunes. En cuanto a los síndromes esclerodermiformes, continúan sin excluirse totalmente con estos criterios.

### **1.5.2. Subtipos de esclerodermia**

La clasificación de los pacientes con esclerodermia según la extensión de la esclerosis cutánea divide a los pacientes en esclerodermia sine esclerodermia, esclerodermia cutánea limitada y esclerodermia cutánea difusa. Estas clasificaciones dan con mayor probabilidad un perfil de paciente determinado en cuanto a las manifestaciones clínicas, inmunológicas, comorbilidades y pronóstico de la ES (56).

A pesar de que los pacientes no reúnan la puntuación requerida para ser clasificados de ES, existen otros subtipos que deben ser considerados como enfermedad y por tanto realizar las pruebas complementarias recomendadas en busca de afectación visceral. Este es el caso de los pacientes con pre-esclerodermia y esclerodermia inicial (57, 58). Por este motivo, entre otros, para algunos autores la clasificación de los pacientes con ES basada en la afectación cutánea es insuficiente y proponen clasificar a los pacientes según solo el perfil inmunológico. La presencia de determinados anticuerpos, como se comentará más adelante, es uno de los principales factores que se han asociado con una base genética (determinada por genes del sistema de histocompatibilidad) y además se asocian a determinadas afectaciones viscerales, desarrollo de neoplasias o evolución pronóstica (59, 60).

Sin lugar a dudas, una clasificación para los pacientes con ES muy cercana a la realidad de la enfermedad todavía no se ha logrado, y probablemente ésta incluya además de las características clínicas y autoinmunidad, diferentes marcadores genéticos.

Es importante tener presente el concepto de que no todas las formas de ES tienen necesariamente que desarrollar esclerodermia establecida pero que resulta de gran importancia el seguimiento ya que la actividad del daño orgánico en etapas preclínicas permite una clasificación y una estratificación de riesgo, importante en el manejo terapéutico (61).



## **1.6. Anticuerpos en esclerosis sistémica**

La positividad de autoanticuerpos característicos de ES es un hecho muy frecuente. Se ha observado en el 90% de los pacientes y pueden aparecer antes del inicio de síntomas específicos (62). Esto tiene especial relevancia ya que permite clasificar a los pacientes en diferentes perfiles de riesgo, de posible afectación orgánica, así como el pronóstico de la enfermedad. En la ES los diferentes patrones de autoanticuerpos suelen ser excluyentes entre sí y estables en el tiempo (63).

Los autoanticuerpos específicos más frecuentemente observados en pacientes con ES son: los ACA, ATA y anti-ARNp III, que se encuentran en más del 50% de los pacientes y generalmente de forma exclusiva. Menos frecuentes son los anticuerpos dirigidos contra U3RNP y Th/To, mientras que los anticuerpos anti-Pm/Scl, anti-Ku y anti-U1RNP se observan principalmente en pacientes con síndromes de solapamiento con otras enfermedades autoinmunes (64).

La frecuencia de los anticuerpos ACA se ha informado en torno al 20 y 30%, sin embargo, este dato es una aproximación general ya que su prevalencia varía según poblaciones étnicas: aproximadamente un 30% de los pacientes de ascendencia europea con ES son positivos para ACA, mientras que los afroamericanos tienen una menor frecuencia (65, 66). Los ACA se asocian con la afectación cutánea limitada y desarrollo de HP aislada, esto es de gran relevancia, ya que estos pacientes deberán tener una monitorización con ecocardiograma y pruebas de función respiratoria para controlar la aparición y manejo de esta grave complicación. También se relaciona con el desarrollo de calcinosis y complicaciones a nivel de vascular periférico. Por otro lado, se ha visto una relación inversa con la presencia de fibrosis pulmonar y se ha asociado con un curso más lineal de la enfermedad y de mejor pronóstico (67). Su positividad es especialmente relevante ya que su presencia en sujetos sanos o con

otras conectivopatías es infrecuente (68). En esta línea, su presencia en sujetos con FR es predictivo del desarrollo de ES (69, 70).

Por otro lado, los ATA se relacionan con la ES cutánea difusa y un mayor riesgo de fibrosis pulmonar grave en las primeras etapas de la enfermedad, por lo que se consideran predictores de mal pronóstico y asociados con una mayor mortalidad relacionada con la ES. En cuanto a la prevalencia, también difiere en las distintas poblaciones: de forma global se estima en torno al 40% de los pacientes con ES, siendo esta prevalencia menor en pacientes blancos y mayor en japoneses y tailandeses (70). Estos anticuerpos también se han descrito como predictores del desarrollo de CRE y algunos autores lo han relacionado con mayor riesgo de malignidad (35, 71-73).

Respecto a los anticuerpos anti-ARNp III, se han asociado habitualmente con enfermedad cutánea difusa y afectación renal y recientemente además con el desarrollo de neoplasia. Los anti-ARNp I y ARNp III son específicos de ES dado que anti-ARNp II también se ha observado en LES y síndromes de solapamiento (74). Estos autoanticuerpos se han relacionado con afectación cutánea difusa, mayor riesgo de CRE y, además, en la última década con el desarrollo de cáncer, en lo que se profundizará más adelante (75-77).

Los anticuerpos anti-U3RNP son poco prevalentes y aparecen con más frecuencia en afroamericanos. Se relacionan con la forma difusa cutánea, vasculopatía periférica, y desarrollo de fibrosis pulmonar, que suele ser grave, por lo que se asocian con mal pronóstico. Recientemente han sido relacionados con mayor riesgo de cáncer, como se detallará al final de este apartado (78).

Los anti-Th/To tienen una baja frecuencia en ES, a pesar de asociarse a la ES de forma cutánea limitada son signo de mal pronóstico por el riesgo de desarrollar afectación orgánica grave.

Entre ellas, se ha relacionado con fibrosis pulmonar y afectación pericárdica entre otros (79).. Los anti-Ku, aparecen relacionados con síndrome de superposición, polimiositis y ES y enfermedad indiferenciada. Se asocian a manifestaciones musculo-esqueléticas como miositis, artritis y contracturas (70, 80, 81).

Los anticuerpos anti-PM-Scl y anti U1RNP, se han asociado a síndromes de superposición. Así, los anti-PM-Scl se han relacionado con la ES limitada, la calcinosis y el compromiso muscular. El anti U1RNP se ha asociado con menor riesgo de fibrosis cutánea pero mayor afectación esofágica e HP (82, 83). Finalmente, la positividad de anti-NOR-90 se ha observado en otras EAS además de en la ES. La prevalencia de este anticuerpo es baja, se ha asociado a la forma cutánea limitada y a un pronóstico favorable con escaso compromiso orgánico (84).

### **1.6.1. Cáncer y anticuerpos**

La fisiopatología asociada a la relación entre anticuerpos y cáncer es compleja y todo parece indicar a que bidireccional. En el contexto del cáncer, los autoanticuerpos se han considerado clásicamente como epifenómenos probablemente relacionados con la liberación de neo-antígenos tumorales como proteínas, aunque la interpretación de algunos de los hallazgos serológicos en este escenario sigue siendo controvertido por desconocer claramente la asociación que los vincula (85). De hecho, existen numerosos estudios que muestran una asociación entre la presencia de cáncer o determinados tipos de cáncer y patrones de autoanticuerpos pero resulta difícil establecer una asociación clara por el escaso número de trabajos para cada anticuerpo y las dificultades metodológicas asociadas. Así, los anticuerpos anti-ARNp III han sido descritos de forma consistente como predictores de riesgo de desarrollo de cáncer, y como su presencia indicativa de una estrecha asociación temporal entre el diagnóstico de malignidad y el inicio clínico de la ES, teniendo estos pacientes mayor riesgo de

desarrollar cáncer durante los primeros dos años tras el inicio de la ES (76, 86-91). En relación con esto, se han identificado alteraciones genéticas en el gen que codifica la ARNp III (POLR3A) de forma que, en pacientes con mutaciones en el locus POLR3A, se observaron respuestas inmunitarias específicas en las células T mutadas que generaron anticuerpos anti-ARNp III en forma de reacción cruzada. Estos datos podrían traducir que la esclerodermia en algunos pacientes es un subproducto de las respuestas inmunitarias antitumorales (88, 92). En esta línea, en una reciente publicación, Shah y cols. (78) informaban sobre un mayor riesgo de cáncer en el inicio de la enfermedad asociada a los anticuerpos anti-RNPC3, de forma similar a los anti RNA polimerasa. Este anticuerpo se dirige a una proteína que forma parte de un complejo de ribonucleoproteínas destinados al procesamiento del ARN mensajero. Además, se ha relacionado la presencia del anti-RNPC3 con EPI grave y afectación muscular más frecuente. Estos datos apoyan la idea de que se trate de autoinmunidad inducida por cáncer en este subconjunto de esclerodermia. Otros autores relacionan este anticuerpo con enfermedad paraneoplásica y consideran que pacientes con diagnóstico de ES a una edad avanzada, con autoanticuerpos ARNp III, enfermedad atípica o que no responde al tratamiento, síntomas constitucionales o antecedentes personales o familiares de cáncer podría justificar la solicitud de pruebas complementarias en busca de neoplasia oculta (78, 88).

Así, otros autores han identificado mayor riesgo de cáncer asociado a otros anticuerpos: Higuchi y cols. (93) asociaron la presencia de ACA y ATA (72) y Olesen y cols. (94) y Bernal-Bello y cols. (95) encuentran un mayor riesgo de cáncer en pacientes con anticuerpos Pm/Scl. Además, lo comentado sobre la expresión de proteínas modificadas producidas por el tumor como antígenos en ES, no solo se han descrito para ARNp III, si no también en el caso de otros autoanticuerpos como PM/Scl, ATA y ACA (96-99) .

Por otro lado, no solo la presencia de anticuerpos se ha relacionado con cáncer; pacientes con anticuerpos antinucleares (ANA) positivo, pero ausencia de ACA, ATA o ARNp III (la ausencia de estos autoanticuerpos son los denominados pacientes “triple negativo”) también se han relacionado con incremento del riesgo de cáncer por algunos autores, lo que sugiere que puede haber otros subconjuntos serológicos aun desconocidos de esclerodermia asociada al cáncer (77, 86, 92, 100).

Al igual que comentábamos al principio de este trabajo, las características de los pacientes con ES varían de un subtipo de la enfermedad a otro e incluso entre individuos, Igusa y cols. (77). mostraron que esto también ocurre a nivel serológico y en relación con el cáncer. De este modo, estos autores señalaron un aumento de forma global de riesgo de cáncer, pero además matizaron diferencias entre las formas cutáneas de la ES; así, no se demuestra un aumento del riesgo global de cáncer en los pacientes con forma cutánea limitada, pero sí en el caso del cáncer de pulmón y el subgrupo de pacientes con forma difusa y ARNp III que sí presentaron un mayor riesgo de cáncer global y de mama. Por otro lado, se demostró menor riesgo de cáncer en los pacientes con presencia de ACA.

### **1.7. Análisis de la mortalidad en la esclerosis sistémica**

En las últimas décadas se ha producido un incremento progresivo de la supervivencia de los pacientes con ES así como un cambio importante en las causas de mortalidad en esta enfermedad (101-104). De este modo, si bien las muertes relacionadas directamente con la ES continúan representando más de la mitad de los casos, este grupo de causas ha sufrido un descenso importante en favor de las muertes no relacionadas con la ES (101, 104, 105). Steen y cols. (106), analizaron la evolución de las causas de mortalidad durante treinta años, y aunque la proporción global de defunciones fue similar en los periodos estudiados, la

frecuencia de muertes relacionadas con la enfermedad autoinmune obtenida disminuyó significativamente de un 70% en el primer periodo de estudio (1972-1976) al 50% en el último (1992-1997), manteniéndose en la actualidad en torno al 46-55% (105). Uno de los cambios más notorios fue el descenso de la mortalidad secundaria a la CRE, que ha pasado de ser responsable de un tercio de la mortalidad total en el periodo 1972-1976 (106), a representar en la actualidad una mortalidad inferior al 5% (101, 105). Este descenso ha sido debido a la detección precoz de la enfermedad y a la introducción de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), con los que se han conseguido prevenir, e incluso revertir, el desarrollo de insuficiencia renal (103). Este descenso de la mortalidad por CRE ha sido parcialmente compensado, dentro de las causas relacionadas con ES, por las muertes secundarias a la afectación pulmonar, EPI e HP, principales causas de muerte en la actualidad. Con todo ello, los estudios más recientes continúan mostrando una mayor prevalencia de mortalidad secundaria a la propia enfermedad autoinmune y afectación pulmonar producida por la ES, tanto EPI como HP, seguido de la miocardiopatía, constituyen la primera y segunda causa de mortalidad respectivamente (101, 104, 105).

Por otro lado, entre las causas de muerte no relacionadas directamente con la enfermedad autoinmune, el cáncer destaca como una de las principales, representando del 5 al 30% de muertes totales (107), como han analizado fundamentalmente tres estudios. El trabajo de Tyndall y cols. (105), en el que la mortalidad secundaria a neoplasia constituye el 13% del total de muertes, y ocupa el primer puesto junto con las causas infecciosas que tienen la misma representación; el trabajo español de Simeón y cols. (101) que también sitúa al cáncer como la primera causa de muerte no relacionada con la enfermedad (11,6% del total), seguida de las cardiológicas. Finalmente, un reciente estudio danés que analiza la mortalidad de 2778 pacientes con ES durante los años 1995 y 2015, atribuye al cáncer el 15% de las muertes, aunque resulta difícil agrupar el resto de las causas en relacionadas o no relacionadas por la propia metodología del estudio (108).

## **1.8. Supervivencia y pronóstico de los pacientes con esclerosis sistémica**

En cuanto al pronóstico de la enfermedad, varía enormemente según el subtipo clínico, los órganos afectados y los anticuerpos asociados. En cualquier caso, la supervivencia acumulada a diez años ha mejorado significativamente desde un 54% en la década de 1970 a más del 70% en la primera década de este siglo (9). La supervivencia en los pacientes con ES está estrechamente relacionada con la aparición de afectación visceral, ya que como se ha comentado la afección orgánica que conduce a mayor morbi-mortalidad es la EPI e HAP, el compromiso del tracto gastrointestinal, la CRE y la afectación cardíaca (109). Aunque la mayoría de los pacientes con ES son mujeres, el sexo masculino tiene un peor pronóstico en la ES (34).

Otros factores asociados con un peor pronóstico de la enfermedad son: la edad de inicio de la enfermedad mayor de 60 años, el desarrollo de UD, la forma cutánea difusa la EPI, la presencia de anticuerpos anti-Scl70 y la asociación con cáncer (67, 110).

## **2. Epidemiología del cáncer en España**

### **2.1. Carcinogénesis y factores de riesgo de cáncer**

El cáncer es una proliferación celular descontrolada, de forma que las células cancerosas, a diferencia de las sanas, no siguen los mecanismos normales de control de crecimiento, pudiendo expandirse hasta alcanzar una masa de cierto tamaño, denominado tumor. Una célula sana aumenta el riesgo de transformación tumoral, al ser expuestas a los denominados factores de riesgo de cáncer. Estos pueden ser no modificables - la edad, alteraciones genéticas transmisibles, infección por algunos virus y bacterias, o alteraciones de la propia inmunidad-, así como modificables - exposición a determinadas sustancias (como el tabaco o

alcohol), la obesidad etc.- Todos estos factores aumentan la probabilidad de que una determinada célula presente una mutación en un oncogén o un gen supresor tumores, iniciando así el ciclo que lleva a la proliferación descontrolada y la aparición de cáncer. El riesgo de que una célula sana se transforme en cancerígena aumenta por la exposición a los denominados factores de riesgo (111).

Así, la edad es uno de los principales factores de riesgo para el desarrollo de cáncer, debido tanto a la exposición acumulada a factores de riesgo, así como a una mayor tendencia a presentar fallos en los mecanismos de reparación celular. Esto promueve el acúmulo de mutaciones a nivel del ADN celular permitiendo la proliferación celular descontrolada. En relación con el sexo, el riesgo de neoplasia es ligeramente mayor en mujeres que en hombres hasta 50 años (4,1 frente a un 3,2%). A partir de los 50 años, sin embargo, el riesgo en varones se incrementa progresivamente (112).

## **2.2. Incidencia de cáncer en España**

La Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN) (113), realizó una estimación del número de nuevos casos de cáncer en España en 2019 aplicando el método de las tasas de incidencia-mortalidad. El número total de nuevos casos de cáncer en ese año fue de 277234 (161064 en hombres y 116170 en mujeres) y el número de casos nuevos de los cinco cánceres más comunes fue: colon-recto (44937), próstata (34394), mama (32536), pulmón (29503), y vejiga (23819).

En la distribución de las neoplasias según el sexo (Figura 1) encontramos en primer lugar el cáncer de mama en la mujer y el cáncer prostático en el hombre, seguido del cáncer colorrectal para ambos sexos en similar proporción.





Figura 1. Incidencia de las localizaciones de cáncer más frecuentes distribuidas según sexo en España (113).

En las últimas décadas se ha producido un aumento del número de diagnóstico de neoplasias en probable relación con el propio aumento de la población y su mayor esperanza de vida, así como al desarrollo e implantación de las técnicas de detección precoz. Todo ello pese a la prevención de factores de riesgo como el consumo de alcohol y tabaco, dos de los factores de riesgo de neoplasia más comunes, aunque se espera que en el futuro puedan modificar este incremento sobre todo en determinados tipos de cáncer.

Así, la tendencia en los últimos años ha sido la estabilización de la incidencia en varones, al haber disminuido los cánceres relacionados con el tabaco (pulmón o vejiga) compensando así el aumento de cánceres como colon y próstata. En las mujeres sin embargo ha habido un aumento de incidencia relacionado los relacionados con el tabaco, sobre todo el cáncer de pulmón.

### **2.3. Prevalencia de cáncer en España**

La prevalencia es la proporción de sujetos de una población con una enfermedad durante un periodo de tiempo concreto. En cuanto a la prevalencia de un tumor concreto, la forma más frecuente de expresarlo es el número de pacientes diagnosticados de un determinado tipo de cáncer que siguen vivos después de 5 años del diagnóstico (prevalencia a los 5 años). La prevalencia está por tanto influida por la supervivencia y como es evidente, la prevalencia en la población general será más elevada en aquellos tipos de cáncer asociados con mayor supervivencia. Por el contrario, los tumores asociados con una menor supervivencia conllevan una menor prevalencia para una misma incidencia.

La prevalencia de neoplasia estimada en el año 2018 en España por orden de frecuencia es: cáncer de mama (129928 casos), próstata (106941), colorrectal (105714), vejiga (59019) y pulmón (28833). De acuerdo con la distribución por sexo, el cáncer de mama sería el más prevalente en mujeres (129928 casos) seguido del cáncer colorrectal (42121) y útero (25723); mientras que en los varones la neoplasia más prevalente es el cáncer de próstata (106941), seguida del colorrectal (63593), vejiga (48571) y pulmón (20472). Como puede verse, las dos neoplasias más frecuentes coinciden tanto en prevalencia como en incidencia (mama y próstata en mujeres y varones, respectivamente) y la segunda neoplasia con mayor prevalencia e incidencia en ambos sexos es el cáncer colorrectal (114).

### **2.4. Mortalidad por cáncer en España**

El cáncer es una importante causa de mortalidad en España y de acuerdo con los datos proporcionados por el Instituto Nacional de Estadística (INE) (115) y REDECAN (116), en el año 2016, podemos situar al cáncer como la segunda causa de muerte en España (112939 muertes,

un 27,5% del total), precedida de las enfermedades del aparato circulatorio (119778 fallecidos; un 29,2% del total). En tercer lugar, se sitúan las enfermedades respiratorias (46812 muertes, un 11% del total). El cáncer es además la primera causa de muerte entre los varones en nuestro país (responsable de 68619 fallecimientos).

El análisis de estos datos desvela además que mientras que los fallecimientos secundarios a las enfermedades del sistema circulatorio y respiratorio descendieron un 3,6% y un 11,4% respectivamente, en el caso del cáncer se incrementaron un 1,4%, con una tendencia similar en ambos sexos. Las predicciones poblacionales estiman que la mortalidad asociada a tumores para el año 2035 ascenderá a un total de 156898 fallecimientos en España, un aumento de casi 44000 casos respecto a la cifra estimada para 2016.

Los tumores causantes del mayor número de muertes en 2016 en España en la población general fueron el cáncer de pulmón (22187 muertes) y el cáncer colorrectal (15802), seguidos por el cáncer de páncreas (6789 casos), de mama (6477 muertes), y de próstata (5752 muertes). En la distribución por sexos la neoplasia responsable de mayor mortalidad en varones fue la de pulmón (17229 fallecidos), y de mama en mujeres (6212 fallecimientos).

### **3. Cáncer y enfermedades autoinmunes**

#### **3.1. Inmunología del cáncer**

La revisión de todos los mecanismos fisiopatológicos de la inmunología del cáncer escapa a los objetivos de esta tesis, pero sí resulta de interés mencionar el papel de la respuesta inmune inespecífica o inflamación en la carcinogénesis. La inflamación es una respuesta beneficiosa para restaurar el daño producido en los tejidos, pero cuando este mecanismo fisiológico se cronifica o se vuelve disfuncional, puede desencadenar procesos celulares que inducen la transformación celular maligna y carcinogénesis en tejidos circundantes (117). La relación de la inflamación con el cáncer data de los tiempos de Galeno, quien expuso que los tumores se originaban de una lesión del tejido inflamatorio y que los tumores y el tejido inflamatorio eran fisiopatológicamente similares. Aunque esta hipótesis era meramente especulativa con los medios disponibles por Galeno, Rudolf Virchow en 1863 confirmó la hipótesis de Galeno a partir de sus propias observaciones, en las que la inflamación precedió al desarrollo del tumor. Este posible vínculo entre la inflamación perjudicial y el cáncer también fue señalado más tarde por Dvorak que reveló que los tejidos tumorales se asemejaban a los tejidos de la herida porque ambos tejidos estaban compuestos de tipos de células estromales similares, como las células inflamatorias infiltradas y las células relacionadas con la angiogénesis (117). Actualmente se conoce que las células inflamatorias se encuentran en la gran mayoría de los tumores sólidos (118) y, por ejemplo, los macrófagos asociados al tumor pueden constituir hasta la mitad de la masa del mismo (119). Estas células son capaces de favorecer la proliferación y diseminación de las células tumorales, así como su supervivencia, y un alto nivel de ellas está asociado con un mal pronóstico. Las células inflamatorias asociadas al tumor parecen ser activamente reclutadas, probablemente en el contexto de la propia respuesta

antitumoral que es utilizada por el propio tumor en su beneficio, creando un microclima de inmunotolerancia que promueve la tumorigénesis (120, 121).

Y es que la exposición crónica a mediadores inflamatorios, conduce a aumento de la proliferación celular, mutagénesis (con el consiguiente riesgo de oncogénesis), y angiogénesis, dando como resultado la proliferación de células sin el normal control de su crecimiento (122).

Los mediadores inflamatorios incluyen citocinas como IL-1, IL-6 o TNF- $\alpha$ , proteasas, quimiocinas y factores de crecimiento, quimiocinas y proteasas producidas por linfocitos y macrófagos asociados a tumores. Todos estos factores promueven el crecimiento y la metástasis de las células tumorales potenciando su proliferación, supervivencia, migración y capacidad de metástasis en otros órganos (120).

En cualquier caso, la inflamación puede ocurrir en respuesta a múltiples factores, que representan en buena medida los factores de riesgo de cáncer: dietéticos, ambientales, infecciones y también a enfermedades autoinmunes. Cualquiera de ellos puede producir o favorecer la aparición del cáncer. En cuanto a infecciones se ha relacionado el papilomavirus con la aparición de cáncer anogenital y los virus crónicos de la hepatitis B y C con un aumento de hepatocarcinoma. En cuanto a las enfermedades autoinmunes, por ejemplo, las enfermedades inflamatorias intestinales, se asocian con cáncer colorrectal (117). Estas asociaciones no se limitan a enfermedades autoinmunes de un órgano. La artritis reumatoide (AR) y LES, que afecta a múltiples sistemas y órganos, tienen un mayor riesgo de cáncer en diferentes órganos y también inducen una mayor aparición de neoplasias hematológicas.

Otro aspecto de interés es que el sistema inmune innato y adquirido junto con otras vías, pueden funcionar conjuntamente como mecanismos supresores de tumores, dentro de la llamada vigilancia inmunológica. La pérdida de esta vigilancia inmunológica o la desregulación de sus mecanismos también puede promover la progresión del tumor. La evidencia de que el

sistema inmune reconoce y elimina las células tumorales se obtuvo originalmente en ratones, pero también está probado en clínica. La tolerancia inmunológica incluye la tolerancia central (mediada en el timo) y la tolerancia periférica a partir de la supresión de linfocitos autorreactivos en los órganos linfoides periféricos. De forma normal, tras la liberación de antígenos por el tumor y captación por las células dendríticas, su procesamiento y presentación a las células T determina su activación y respuesta celular T para contribuir a eliminar el cáncer. El fallo de cualquiera de estos pasos determina finalmente la tolerancia inmunológica al tumor. El papel del sistema inmune y las perspectivas de la inmunoterapia son de gran relevancia (123). Como muestra, en algunos tumores la supervivencia se correlaciona positivamente con la presencia de los conocidos como linfocitos infiltrantes de tumores, células T CD8 + o células *natural killer* y una mayor actividad citotóxica de los linfocitos de la sangre periférica se correlaciona en algunos estudios con un menor riesgo de cáncer (120, 124).

### **3.2. Cáncer y enfermedades autoinmunes sistémicas**

Las enfermedades autoinmunes sistémicas (EAS) son un grupo heterogéneo de enfermedades caracterizadas por la afectación de tejidos conectivos, piel, músculos, articulaciones y diversos órganos internos. Como se ha expuesto en el apartado anterior, la inflamación crónica asociada con la autoinmunidad se ha asociado con el desarrollo de neoplasia.

Existen factores comunes en la inmunología del cáncer y de las EAS. Así, las teorías respecto al desarrollo de las EAS indican que estas también se producen por la pérdida de tolerancia inmunológica a los autoanticuerpos y se caracterizan por la activación de células B o células T, o ambas, lo que conduce a las manifestaciones de la enfermedad (122). El estado inflamatorio de las EAS suele implicar linfocitos T y B autorreactivos y liberación de linfocitos T proinflamatorios. Esta pérdida de tolerancia inmunológica y esta liberación de células

inflamatorias puede sin duda aumentar el riesgo de cáncer. Otras teorías hablan del agotamiento de la respuesta de linfocitos T ante un estado inflamatorio continua ante la exposición constante a un antígeno (125).

En consonancia con ello, se ha observado que el desarrollo de determinadas neoplasias puede tener mayor frecuencia en los pacientes con diagnóstico de estas enfermedades. En el LES, por ejemplo, se ha descrito un aumento de neoplasias de localización renal y cerebral, siendo dos de los órganos más frecuentemente afectados en la enfermedad (118). Este mayor riesgo de cáncer focalizado en estos órganos probablemente este relacionado con un aumento de inflamación y mayor afectación de autoanticuerpos a este nivel.

Un aspecto de interés en este apartado es que, en ocasiones, el diagnóstico de la enfermedad autoinmune se hace después de la detección de un cáncer. En este caso existen múltiples teorías que pueden explicar la aparición de la neoplasia, las principales son: a) el estado inflamatorio crónico, participación de la inflamación; b) el uso de terapias inmunosupresoras de forma mantenida también han sido objeto de estudio en este sentido, que por diferentes cambios celulares de forma mantenida tengan un efecto oncogénico. Lo más probable es que sea una situación bidireccional. Además, las manifestaciones autoinmunes pueden aparecer previo, concomitante o posterior al cáncer (126).

Por otro lado, también se ha descrito la posibilidad de síndrome paraneoplásico (SP), que nos daría otro punto a favor de la relación entre cáncer y autoinmunidad. El SP se define como el conjunto de manifestaciones clínicas secundarias a sustancias secretadas por el tumor o a anticuerpos dirigidos contra tumores que presentan reacción cruzada y perturban el funcionamiento normal de las células y tejidos cercanos. Esto podría explicar la aparición de manifestaciones que se pueden encuadrar como criterios de clasificación de determinadas EAS y que resultan de una reacción cruzada con antígenos tumorales. Los antígenos tumorales que imitan las proteínas expresadas en tejidos autónomos normales pueden inducir al sistema

inmunitario a perder tolerancia a estas autoproteínas y comenzar inadvertidamente a atacar otros tejidos (119). Esta interacción puede manifestarse como condiciones de tipo autoinmune no relacionadas con el cáncer original. Quizá uno de los ejemplos más ilustrativos de la relación autoinmune y cáncer y en relación SP, es cómo el tratamiento del tumor mejora de forma concomitante la sintomatología autoinmune. Este hecho lleva implícito la relación de ambos procesos, aunque los mecanismos de unión no se hayan aclarado en el momento actual (127).

Por otro lado, cuando la neoplasia es diagnosticada durante el curso de la enfermedad autoinmune, si bien se relaciona con un aumento de la incidencia por padecer la enfermedad por los mecanismos inmunes anteriormente mencionados, también hay que tener en cuenta la participación en este desarrollo el estilo de vida del paciente, carga genética y antecedentes familiares, así como los factores ambientales, variables en ocasiones y difíciles de obtener en estudios retrospectivos por los sesgos asociados. Además, también el uso de las terapias inmunosupresoras con las que se tratan la enfermedad debería tenerse en cuenta ya que también podrían tener su participación, aunque los resultados de estudios a este respecto son controvertidos (128).

### **3.3. Incremento del riesgo de cáncer en las enfermedades autoinmunes sistémicas**

Independientemente de los mecanismos antes mencionados, es bien sabido el mayor riesgo de cáncer asociado a otras EAS, como la aparición de LNH, neoplasias de pulmón o el cáncer de cérvix en el LES o las neoplasias hematológicas en el síndrome de Sjögren (SS) o dermatomiositis (129-131). Así, la presencia de anti-Sm en el LES se ha relacionado con el



cáncer de pulmón, de páncreas, colon y cervix mientras que los anti-Ro/SSA con linfoma y melanoma. En el caso del SS el incremento de LNH se ha asociado a la presencia de antiRo/SSA y anti-La/SSB (132). Respecto a la dermatomiositis, la asociación es tan frecuente (hasta el 60% en algunas series), que la clasificación inicial de Bohan y Peter de polimiositis/dermatomiositis incluía como grupo III la asociada a neoplasia. En la dermatomiositis son frecuentes todos los tumores esperados por edad y sexo, además del cáncer de ovario en la mujer (133). Todos estos hallazgos sirven para remarcar la ya comentada relación bidireccional entre ambas entidades -enfermedad autoinmune y cáncer-.

## **4. Cáncer y esclerosis sistémica**

Los pacientes con ES tienen un riesgo elevado de cáncer en comparación con la población general. Este aumento del riesgo podría ser secundario a los daños debidos a la propia enfermedad (inflamación), las terapias citotóxicas utilizadas, o una predisposición genética para el desarrollo de cáncer y autoinmunidad. Las terapias contra el cáncer también pueden desencadenar clínica que simule una ES, como el FR o fibrosis cutánea. También, como se ha comentado anteriormente, se han observado un subconjunto de pacientes con mutación en el gen que codifica la ARNp III (POLR3A) con mayor riesgo de desarrollar cáncer y esclerodermia de forma sincrónica, lo que sugiere que estas dos enfermedades están asociadas (88).

### **4.1. Primeras descripciones de cáncer en pacientes con esclerosis sistémica**

La primera descripción de cáncer en un paciente con ES data de 1886, cuando Hildebrand expuso el caso de un paciente con un carcinoma cutáneo de células escamosas con afectación metastásica como causa de su fallecimiento (134).

Posteriormente, Curtis y cols. (135) en 1952, en un estudio sobre cáncer en dermatomiositis, señaló que se encontraron varios casos de neoplasias en pacientes con esclerodermia. En la misma línea un año más tarde Zatuchni y cols. (136) describieron una serie de 3 pacientes con cáncer de pulmón de células alveolares y ES con fibrosis pulmonar, sugiriendo ya que la enfermedad autoinmune podía haber sido un factor predisponente para el desarrollo de neoplasia en estos pacientes. Autores posteriores compartieron la idea de esta asociación entre ambas enfermedades y fueron surgiendo trabajos en busca de esclarecer si los pacientes

con ES presentaban asociado un mayor riesgo de desarrollo de cáncer, así como las localizaciones más frecuentes.

## **4.2. Análisis de los principales estudios de pacientes con esclerosis sistémica y cáncer**

Una de las primeras series de pacientes con un importante tamaño muestral fue el trabajo anglosajón de Duncan y Winkelmann (137), publicado en 1979, que contó con 2141 pacientes y de los que fueron recogidas 85 neoplasias de 75 pacientes. Este trabajo observaba una incidencia de cáncer del 4% y las neoplasias más frecuentemente halladas fueron mama, sangre (linfoma y leucemia), cérvix, gastrointestinal y pulmón. Sin embargo, la frecuencia de estas neoplasias fue similar a la observada en la población general. Respecto a la cronología de diagnóstico de la neoplasia respecto al inicio de la ES, mostró que en 49 pacientes la esclerodermia comenzó al menos tres años después del diagnóstico de neoplasia y en 17 pacientes, 3 años antes. Es interesante que el estudio señala que la mayoría de las neoplasias hematológicas, mama y vejiga ocurrieron durante los 3 primeros años desde la aparición de la enfermedad autoinmune, pero que este patrón no se repite en los tumores de aparato digestivo, cérvix, pulmón, ovario o útero.

Los trabajos inmediatamente posteriores, en la década de los 80, tuvieron menor tamaño muestral. Así, el trabajo australiano de Black y cols. (138) analizó el riesgo de malignidad en diferentes enfermedades autoinmunes (AR, LES, polimiositis enfermedad mixta del tejido conectivo). Respecto a los pacientes con ES, incluyó una serie de 27 pacientes donde únicamente se encontraron dos neoplasias, un tumor cerebral, probable metástasis de un tumor primario desconocido y un melanoma, sin encontrarse de nuevo diferencias en cuanto a frecuencia con la población general.

En esa misma década apareció otro estudio anglosajón por Roumm y Medsger (23), que recogía 36 neoplasias de una serie de 680 pacientes con ES y que mostró un incremento de riesgo global de cáncer en estos pacientes respecto a la población general. Entre las neoplasias más frecuentes volvían a aparecer pulmón, seguido de mama y sangre. Sin embargo, solo la neoplasia de pulmón mostraba un riesgo relativo mayor en pacientes con ES.

Rosenthal (139) también encontró un incremento de riesgo de cáncer asociado a la ES. En este estudio dicho riesgo se encontraba en ES cutánea limitada y difusa, pero no en localizada, al contrario de lo que ocurría en el trabajo de Duncan (137), que mostraba un aumento de riesgo de cáncer en ambas formas cutáneas y mayor para el sexo masculino. La neoplasia más frecuente y con mayor riesgo fue pulmón, pero en este estudio también se encontró mayor riesgo para neoplasia de piel- no melanoma, hepatocarcinoma y sanguíneo (linfoma y leucemia).

En el año 2000 fueron publicados dos estudios sobre el riesgo de malignidad de diferentes EAS, uno en población japonesa de la mano de Higuchi y cols. (93) y otro escocés de la mano de Thomas y cols. (140). Mientras que en el estudio japonés el riesgo global de cáncer aparece incrementado con respecto a la población general, en el estudio realizado en la población escocesa no se observan diferencias respecto a la población general. Como dato a destacar en el estudio de Higuchi, el diagnóstico de neoplasia se produce con más frecuencia tras varios años de seguimiento de la ES y los ACA se identificaron como factor de riesgo de cáncer. Sin embargo, este trabajo solo contaba con 43 pacientes con ES en quienes se observan 7 neoplasias, por lo que el peso de dichos resultados es controvertido. Hay que señalar que estos trabajos, como el mencionado anteriormente de Black y cols. (138), no son específicos de ES, ya que incluían el estudio de otras EAS.

Entrados ya en el siglo XXI, encontramos el trabajo de Hill y cols. (141) que contaba con 441 pacientes con ES en los cuales fueron halladas 90 neoplasias, 43 previas a la entrada en el registro y 47 posteriores. Teniendo únicamente en cuenta los cánceres que se producen tras la entrada en el registro, los autores informan de un mayor riesgo de malignidad que además se duplica en pacientes varones. Las localizaciones más frecuentes fueron pulmón, mama, y melanoma.

Posteriormente aparecieron dos estudios anglosajones Chatterjee y cols. (142) y Derk y cols. (143). Si bien la frecuencia de neoplasia de mama y pulmón fueron las localizaciones que ocupaban los primeros puestos, no supusieron un mayor riesgo respecto a la población general. En el estudio de Derk se encontró una mayor incidencia global de cáncer, que además es mayor en varones, a diferencia de los resultados de Chatterjee que no encontró mayor riesgo de malignidad. En cuanto a mayor riesgo por localizaciones es de destacar, que en el primer estudio el cáncer de hígado (afectando únicamente a mujeres de raza negra) mostró un riesgo 7 veces mayor respecto a la población general. En esta serie el segundo cáncer más frecuente fue el cáncer esofágico seguido del orofaríngeo.

Olesen y cols. (94) es otro de los estudios con mayor tamaño muestral desde Duncan (137), con 2040 pacientes con ES donde se recogieron y analizaron 186 neoplasias. Sus datos mostraron un mayor riesgo de cáncer en los pacientes con ES respecto en la población general, pulmonar y hematológico. Además, señaló un riesgo incrementado en varones.

Hashimoto y cols. (144) es otro estudio japonés que también encontró un aumento de malignidad global relacionado con la ES y en el caso de las neoplasias de pulmón y hematológica (linfoma). En cuanto a la frecuencia, repite lo ya observado con anterioridad respecto a la frecuencia de neoplasias, siendo pulmón y mama los cánceres más frecuentes.

Como hallazgos interesantes de este estudio, se debe comentar que los pacientes con síndrome de solapamiento tuvieron una menor tendencia al desarrollo de cáncer de forma global y un mayor riesgo de cáncer de mama asociado a afectación cardíaca de la enfermedad autoinmune. Es de destacar que cada trabajo mencionado presenta una metodología diferente, con distintos criterios de inclusión y exclusión, lo que dificulta la comparación. Por ejemplo, en el último estudio mencionado se excluyeron las neoplasias previas al diagnóstico de ES o las encontradas mediante autopsia.

#### **4.2.1. Cáncer y esclerodermia: meta-análisis y estudios posteriores**

En el año 2013, en probable relación con la heterogeneidad de los resultados de los estudios realizados sobre el tema que tratamos, surgieron tres meta-análisis sobre el riesgo de cáncer en los pacientes con ES.

En el meta-análisis realizado por Bonifazi y cols. (145) fueron seleccionados 16 estudios, agrupando a un total de más de 7000 pacientes, aunque para las estimaciones de riesgo la selección total se redujo a 10 trabajos. El riesgo relativo (RR) del desarrollo global de neoplasia en pacientes con ES respecto a la población general que se estimó en este meta-análisis fue 1,75 (IC 95% 1,41, 2,18). Además, identificaron un aumento de riesgo de cáncer de pulmón (RR = 4,35; IC 95% 2,08-9,09) y de neoplasias hematológicas (RR = 2,7; IC 95% 1,93-3,76). No se determinó mayor riesgo de cáncer de mama (RR = 1,05; IC 95% 0,86-1,29) a pesar de la prevalencia que supone esta neoplasia en estudios aislados.

En el meta-análisis realizado por Onishi y cols. (146) fueron incluidos 6 estudios con un total de 6641 pacientes. Los resultados de este trabajo muestran una tasa de incidencia estándar (SIR) de cáncer global de 1,41 (IC 95% 1,18-1,68) respecto a la población general. Se observó un riesgo mayor en varones (SIR = 1,85; IC 95% 1,49-2,31) respecto a mujeres. En cuanto a la

localización de la neoplasia, se encontró un aumento de riesgo de cáncer de pulmón (SIR = 2,73; IC 95% 1,70–4,39), hepatocarcinoma (SIR = 5,81; IC 95% 0,68–49,75), neoplasia sanguínea (SIR = 2,55; IC 95% 1,24–5,23) y vejiga (SIR = 2,80; IC 95% 1,36–5,76) para los pacientes con ES respecto a la población general. Por otro lado, no se encontró mayor riesgo para cáncer de mama, piel u ovario. Otro hallazgo interesante de este trabajo fue un mayor riesgo de desarrollo de neoplasia en los primeros 12 meses de seguimiento tras el diagnóstico de ES (SIR = 2,79; IC 95% 1,82–4,31) que no se mantiene pasado el año, siendo esta diferencia estadísticamente significativa.

Finalmente, el meta-análisis realizado por Zhang et. (147) al. incluye 7 estudios que recogen 7183 pacientes con ES. Este trabajo muestra un mayor riesgo de cáncer de pulmón (SIR = 2,75; IC 95% 1,42–5,33) y de neoplasia hematológica, en concreto linfoma no Hodking, (SIR = 2,57; IC 95% 1,79–3,68). No se observa tampoco en este trabajo aumento de riesgo de cáncer de mama.

A pesar de la heterogeneidad de métodos, momentos temporales y resultados de los trabajos, los tumores más frecuentes son los cánceres de pulmón, mama y hematológicos. Si bien los estudios muestran claramente que hay un mayor riesgo de desarrollo de neoplasia de forma global, los resultados respecto al riesgo de malignidad de tumores individuales son contradictorios. En la tabla 5 se muestran los trabajos incluidos en cada uno de los meta-análisis anteriormente comentados.

**Tabla 5.** Estudios incluidos en los diferentes meta-análisis publicados durante el año 2013.

Estudio primario Autor, año	Meta-análisis		
	Onishi y cols.	Zhang y cols.	Bonifazi y cols.
Black y cols., 1982			✓
Roumm y Medsger, 1985			✓
Rosenthal y cols., 1995	✓	✓	✓
Higuchi y cols., 2000			✓
Thomas y cols., 2000	✓	✓	
Hill y cols., 2003	✓	✓	✓
Chatterjee y cols., 2005	✓	✓	✓
Derk y cols., 2006		✓	✓
Kang y cols., 2009			✓
Olesen y cols., 2010	✓	✓	✓
Hasimoto y cols., 2012		✓	
Kuo y cols., 2012	✓	✓	✓

Tabla modificada de Bernal-Bello (148)

Por otro lado, y mientras que en los estudios previos a 2013 el objetivo principal era la confirmación de un mayor riesgo de cáncer asociado a la ES, en los estudios posteriores a los meta-análisis de 2013, ese aumento de riesgo se considera un hecho y se hace más hincapié en la búsqueda de factores predictores de cáncer, muchos de ellos centrados en la relación de los autoanticuerpos y el cáncer en estos pacientes. Por otro mientras que todos los estudios se enfocan en la localización de la neoplasia, pocos lo hacen en el tipo histológico, salvo algunos trabajos en algunas localizaciones tumorales como en el caso de neoplasias pulmonares o de piel.

Merece la pena destacar el estudio de Bernal-Bello y cols. (95) que muestra los resultados de una serie de pacientes española de 432 pacientes procedentes del hospital Vall d'Hebron de



Barcelona, en la línea de lo encontrado hasta el momento las neoplasias más frecuentes continuaron siendo el cáncer de mama, de pulmón y neoplasias hematológicas. El hallazgo principal de este estudio fue la asociación entre los anticuerpos anti-PM/Scl y el incremento de cáncer y el menor riesgo neoplásico asociado a la toma de aspirina.

Otro estudio relevante por su elevado tamaño muestral, 1727 pacientes con ES, es el reciente trabajo australiano de Morrisroe y cols.(149), entre sus hallazgos más relevantes hay que mencionar el incremento de cáncer asociado a la presencia del autoanticuerpo ARNp III (OR = 2,9;  $P = 0,044$ ) diagnosticados durante los primeros 5 años desde el diagnóstico de ES y el mayor riesgo de cáncer de forma global (OR = 1,47;  $P = 0,016$ ), de cáncer de mama (OR = 1,61;  $P = 0,051$ ) y melanoma (OR = 2,01;  $P = 0,042$ ), en todas estas asociaciones en relación con el uso de calcioantagonistas. También reafirma la asociación entre EPI y cáncer de pulmón, sin relación con la toma de este fármaco.

En el estudio francés de Catano y cols. (150) como hallazgos más relevantes se mostró que la historia de CRE (HR = 10,99; IC 95% 1,95-62,07;  $P = 0,006$ ) y la presencia de anticuerpos ATA-I (HR = 5,5; IC 95% 1,40-21,67;  $P = 0,01$ ) se asociaron con un incremento del riesgo de cáncer. Por el contrario, el reflujo gastroesofágico se identificó como factor protector de cáncer (HR = 0,22; IC 95% 0,056-0,867;  $P = 0,03$ ).

Y para finalizar, cabe mencionar un reciente trabajo publicado en 2020 (100), en el que se señalan dos momentos temporales de relevancia en el curso evolutivo de la enfermedad en relación con el diagnóstico de cáncer. Así, el diagnóstico de las neoplasias gastrointestinales y pulmonares se realiza en una fase tardía de la enfermedad, mientras que el cáncer de mama se identificó en una fase más inicial al comienzo de la enfermedad autoinmune.

Como resumen de lo expuesto, en la tabla 6 se muestran los principales trabajos sobre cáncer y esclerodermia, así como con sus características más relevantes.

Tabla 6. Principales trabajos de cáncer y esclerosis sistémica desde 1979 a la actualidad a excepción de meta-análisis

Primer autor, año	N (M/H)	País de origen	Periodo de seguimiento	Nº de tumores	Localizaciones neoplásicas más frecuentes	SIR (IC 95%)			Principales ideas
						Global	M	H	
Duncan, 1979 (137)	2141 (ND)	EE.UU	1959-1975	87	Mama (18) linfoma (11), gastrointestinal (12), cérvix (10) y pulmón (9)	ND			Más de la mitad de las neoplasias se identificaron durante los tres primeros años respecto al inicio de la ES, sobre todo mama Señalan posible relación entre fibrosis y cáncer de pulmón
Black, 1982 (138)	27 (20/7)	Australia	1968-1980	2	Melanoma (1) Tumor cerebral (sospecha de metástasis de primario desconocido) (1)	6,5 (0,8-23,3)	5,3 (0,1-29,2)	8,3 (0,2-46,3)	Análizan otras enfermedades autoinmunes. Se observa aumento de riesgo de cáncer en polimiositis y enfermedad mixta de tejido conectivo.
Roumm, 1985 (23)	262 (202/60)	EE.UU	1971-1982	14	Pulmón (4), colon (2), sangre (2)	1,8 (1,0-3,0)			Asociación de cáncer de pulmón con fibrosis pulmonar. No aumento de riesgo de cáncer relacionado al consumo de tabaco. Cercanía temporal entre la aparición de ES y cáncer de mama menor que en otras neoplasias

Tabla 6 (cont.). Principales trabajos de cáncer y esclerosis sistémica desde 1979 a la actualidad a excepción de meta-análisis

Primer autor, año	N (M/H)	País de origen	Periodo de seguimiento	Nº de tumores	Localizaciones neoplásicas más frecuentes	SIR (IC 95%)			Principales ideas
						Global	M	H	
Abu-Shakra, 1993 (151)	248 (210/38)	Canadá	1972-1992	18	Pulmón (7), mama (5)	2,1 (1,5-2,9)	ND	ND	Asociación de cáncer de pulmón con fibrosis pulmonar. Edad superior a 50 años como factor de riesgo de cáncer de ES.
Rosenthal, 1995 (139)	917 (630/287)	Suecia	1965-1983	69	Pulmón (15), sangre (7), piel (5), hígado (5)	1,5 (1,2-1,9)	1,3 (1,0-1,8)	1,9 (1,3-2,7)	Aumento riesgo de cáncer de pulmón, hígado y piel (no melanoma). Se excluyen los casos de cáncer con intervalo de un año desde el diagnóstico de ES.
Thomas, 2000 (140)	652 (ND)	Escocia	1981-1996	36	ND	1,2 (0,8-1,6)	1,2 (0,8-1,8)	0,9 (0,4-1,9)	Se analizan otras enfermedades autoinmunes. Se muestra aumento de riesgo de cáncer de pulmón y hematológico en artritis reumatoide.
Higuchi, 2000 (93)	43 (31/12)	Japón	1982-1996	7	pulmón (2), Estómago (2)	5,1 (1,7-10,8)	ND	ND	Se identifica a los ACA como factor de riesgo de cáncer.
Hill, 2003 (141)	441 (363/78)	Australia	1993-2000	47	Pulmón (12), mama (8), melanoma (5), vejiga (3)	2,0 (1,5-2,7)	1,7 (1,2-2,5)	2,8 (1,6-4,5)	Mayor riesgo cáncer forma cutánea difusa de la ES. Riesgo cáncer pulmón en varones Se excluyen los casos previos al inicio del registro.

Tabla 6 (cont.). Principales trabajos de cáncer y esclerosis sistémica desde 1979 a la actualidad a excepción de meta-análisis

Primer autor, año	N (M/H)	País de origen	Periodo de seguimiento	Nº de tumores	Localizaciones neoplásicas más frecuentes	SIR (IC 95%)			Principales ideas
						Global	M	H	
Chatterjee, 2005 (142)	538 (436/102)	EE.UU	1973-2004	45	Pulmón (10), mama (9), próstata (3), cérvix (3), hígado (3)	0,9 (0,7-1,2)	1,0 (0,7-1,4)	1,13 (0,5-2,2)	Aumento de riesgo de cáncer hepático en mujeres negras con forma cutánea difusa de ES.
Derk, 2006 (143)	769 (ND)	EE.UU	1987-2002	90	Mama (25), pulmón (10), orofaringe (12), Esófago (7), linfoma (7)	1,6 (1,16-1,19)	1,6 (1,1-2,1)	1,9 (1,0-2,7)	Riesgo elevado en cáncer de esófago y orofaríngeo. Asociación de EPI y cáncer de pulmón.
Kang, 2009 (152)	112 (83/19)	Corea del Sur	1990-2007	9	Pulmón (4), esófago (1), hígado (1), estómago (1)	4,2 (2,3-6,1)	3,7 (1,2-6,2)	6,4 (1,6-11,2)	Llamativo que las neoplasias pulmonares se diagnosticaron en mujeres no fumadoras
Olesen, 2010 (94)	2040 (1586/454)	Dinamarca	1977-2006	186	Pulmón (29), piel - sin melanoma (28), mama (26), sangre (18)	1,4 (1,2-1,6)	1,3 (1,1-1,6)	2,2 (1,7-2,8)	Asociación de cáncer de pulmón con EPI y ATA. Se excluyen los cánceres durante el primer año del diagnóstico de ES.

Tabla 6 (cont.). Principales trabajos de cáncer y esclerosis sistémica desde 1979 a la actualidad a excepción de meta-análisis

Primer autor, año	N (M/H)	País de origen	Periodo de seguimiento	Nº de tumores	Localizaciones neoplásicas más frecuentes	SIR (IC 95%)			Principales ideas
						Global	M	H	
Siau, 2011 (153)	68 (58/10)	Inglaterra	ND	15	Mama (5), sangre (5), piel (4)	3,15* (1,8-5,2)	ND	ND	Diagnóstico de ES a edad más tardía mayor riesgo de cáncer. Incremento de riesgo neoplasias hematológicas Relación inversa entre tabaco y cáncer
Hashimoto, 2012 (144)	405 (376/29)	Japón	1973-2008	27	Pulmón (10), mama (4), Estómago (3)	1,24 (0,8-1,7)	1,23 (0,8-1,7)	1,40 (0,5-3,4)	Afectación cardiaca como factor de riesgo en cáncer de mama y afectación cardiaca en ES Asociación entre EPI y cáncer de pulmón
Kuo, 2012 (154)	2053 (1581/472)	Taiwan	1996-2008	83	Pulmón (21), mama (11), orofaringe (11), gastrointestinal (9), sangre (7)	1,63 (1,3-2,0)	1,51 (1,2-2,0)	1,9 (1,3-2,6)	Riesgo elevado de cáncer pulmonar, orofaríngeo y sanguíneo en ES.
Moinzade, 2014 (90)	2177	Inglaterra	ND	154	Mama (65), pulmón (16), sangre (19)		ND		Factores de riesgo de cáncer ARNp III y edad avanzada.

**Tabla 6 (cont.).** Principales trabajos de cáncer y esclerosis sistémica desde 1979 a la actualidad a excepción de meta-análisis

Primer autor, año	N (M/H)	País de origen	Periodo de seguimiento	Nº de tumores	Localizaciones neoplásicas más frecuentes	SIR (IC 95%)			Principales ideas
						Global	M	H	
<b>Shah, 2015 (86)</b>	1044 (863/181)	EE.UU	ND	168	ND	ND	ND	ND	Factores de riesgo de cáncer raza blanca y edad avanzada al diagnóstico de la ES.
<b>Saigusa, 2015 (87)</b>	261 (242/20)	Japón	2010-2014	17	ND	ND	ND	ND	Asociación de cáncer con presencia de ARNp III en población japonesa más altas que en otras etnias.
<b>Kasifoğlu 2016 (155)</b>	340 (314/26)	Turquía	ND	28	Vejiga (4), mama (3), pulmón (3), sangre (3), cérvix (2), ovario (2), endometrio (2)	ND	ND	ND	Incremento de riesgo de cáncer asociado al consumo de tabaco.
<b>Bernal-Bello, 2017 (95)</b>	432 (383/49)	España	1980-2014	58	Mama (15), pulmón (10), sangre (9), piel-no melanoma (6), tiroides (4)	ND	ND	ND	Asociación entre cáncer y anti-PM/Sci. Menor riesgo de cáncer asociado al uso de aspirina.

Tabla 6 (cont.). Principales trabajos de cáncer y esclerosis sistémica desde 1979 a la actualidad a excepción de meta-análisis

Primer autor, año	N (M/H)	País de origen	Periodo de seguimiento	Nº de tumores	Localizaciones neoplásicas más frecuentes	SIR (IC 95%)			Principales ideas
						Global	M	H	
<b>Igusa, 2018 (77)</b>	2383 (1978/405)	EE.UU	2000-2015	205	Mama (70), pulmón (30)		ND		Incremento de riesgo de cáncer en pacientes con ARNp III que presentaban subtipo cutáneo difuso. La presencia de ACA y subtipo cutáneo limitado de la ES como factores protectores de cáncer.
<b>Sargin, 2018 (126)</b>	153 (129/24)	Turquía	2013-2017	7	Melanoma (2), pulmón (1), gástrico (1), ovario (1), mielodisplásico (1), neuroendocrino (1)		ND		Diagnóstico de neoplasia antes, sincrónico y después del diagnóstico de ES. Mayor morbilidad en los pacientes con cáncer.
<b>Morrisroe, 2019 (149)</b>	1727 (1483/244)	Australia	2008-2015	245	Mama (74), melanoma (37), Sangre (33), colon (21), cervix 17, ovario (8), útero (8)	2,2 (1,8- 2,5)	ND		Incremento de cáncer asociado a ARNp III. Incremento de riesgo de cáncer global, mama y melanoma asociado al uso de calcioantagonistas. Cuarenta y tres pacientes con más de un diagnóstico de neoplasia a la vez.



**Tabla 6 (cont.).** Principales trabajos de cáncer y esclerosis sistémica desde 1979 a la actualidad a excepción de meta-análisis

Primer autor, año	N (M/H)	País de origen	Periodo de seguimiento	Nº de tumores	Localizaciones neoplásicas más frecuentes	SIR (IC 95%)			Principales ideas
						Global	M	H	
Catano, 2019 (150)	210 (189/21)	Francia	2004-2017	21	Mama (6), pulmón (6), gastrointestinal (2)		ND		Incremento de riesgo de cáncer asociado a CRE y ATA, y relación inversa entre cáncer y reflujo gastroesofágico.
Partouche, 2020 (100)	ND	Francia	2003-2018	65	Mama (22), pulmón (9), Gastrointestinal (8), piel (8), sangre (6), Urinario (5)		ND		Señala proximidad entre el diagnóstico de cáncer de mama y ES, mientras que los cánceres de pulmón y gastrointestinales suceden en periodo tardío de la ES. Ausencia de autoanticuerpos específicos con riesgo de cáncer.

M: mujeres; H: hombres; ND: no disponible; SIR: razón de incidencia estándar; ES: esclerosis sistémica; EPI: enfermedad pulmonar intersticial; ATA: anticuerpos topoisomerasa; ACR: colegio americano de reumatología; ARNpIII: ARN polimerasa III; CRE: crisis renal esclerodérmica; \*Riesgo relativo



## **Justificación y objetivos**



A pesar de que los mecanismos fisiopatológicos entre esclerodermia y cáncer no son claramente conocidos, la literatura disponible sugiere un aumento de riesgo de desarrollar cáncer en los pacientes con esta enfermedad autoinmune. Además, en las últimas décadas el cáncer se ha posicionado como una importante causa de morbimortalidad en estos pacientes, siendo de las principales causas de muerte no relacionadas directamente con la enfermedad autoinmune. Por tanto, sería de gran interés identificar qué neoplasias se relacionan más frecuentemente con esta enfermedad, así como los posibles factores de riesgo oncogénicos con el fin de desarrollar programas de prevención primaria que se apliquen desde la sospecha clínica de la enfermedad autoinmune y que ayuden a detectar a los pacientes más susceptibles de desarrollar cáncer. Por otro lado, es bien sabido que el comportamiento de la ES puede variar en función de diversas variables entre ellas la zona geográfica de procedencia de los pacientes y por tanto los resultados de este trabajo reflejarían de forma fidedigna el comportamiento de esta enfermedad en nuestro medio.

De acuerdo con esto, el objetivo principal de este trabajo fue:

- Identificar y analizar los posibles factores de riesgo (clínicos, inmunológicos, capilaroscópicos y relacionados con el tratamiento utilizado en la ES) asociados al desarrollo de cáncer en la ES.

Y los objetivos secundarios de esta línea de investigación fueron:

- Conocer el riesgo de desarrollar cáncer en los pacientes con ES en nuestro medio.
- Determinar la frecuencia de cáncer global y las localizaciones tumorales más frecuentes en los pacientes con ES en España.

- Obtener información sobre las características epidemiológicas, clínicas e inmunológicas de los pacientes con cáncer y ES en España, así como la relación temporal entre ambas enfermedades.
- Analizar la información sobre el impacto que supone el cáncer como causa de mortalidad en estos pacientes.

## Material y métodos





## 1. Características del estudio

Se presenta un estudio multicéntrico observacional y longitudinal. Este proyecto se realizó en el marco del Registro Español de esclerodermia (RESCLE) que forma parte del grupo español de enfermedades autoinmunes sistémicas (GEAS) de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI). Las variables analizadas en el estudio se obtuvieron de pacientes con diagnóstico de ES procedentes de 40 hospitales españoles (los centros participantes pueden ser consultados en el enlace: [https://registros.shmedical.es/rescle/info/centros\\_participantes/index.php](https://registros.shmedical.es/rescle/info/centros_participantes/index.php)) y en el caso particular de la doctoranda de los pacientes procedentes de la Unidad de Conectivopatías del Servicio de Medicina Interna (MI) del Hospital Universitario Clínico de Salamanca. Como aclaración hay que indicar que en el presente trabajo se han utilizado los términos ES y esclerodermia como sinónimos.

## 2. Características de los pacientes

Se incluyeron en el estudio un total de 1930 pacientes con diagnóstico de ES, de cada uno de ellos se evaluó el cumplimiento con los criterios de ES del Colegio Americano de Reumatología (ACR, del inglés *American College of Rheumatic Diseases*) y de la Liga Europea contra el Reumatismo (EULAR del inglés *The European League Against Rheumatism*) validados en el año 2013 y/o criterios de clasificación LeRoy y Medger.

Los pacientes proceden de Unidades de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas de MI, seguidos fundamentalmente en consultas externas. Estos pacientes pueden haber sido captados durante un ingreso hospitalario por un motivo diferente al de la Enfermedad Autoinmune Sistémica (EAS) o por la propia enfermedad en el servicio de MI o enviados por otros los servicios médico-quirúrgicos ante la sospecha de EAS. El registro se inició en el año 2006 y los datos de los pacientes con diagnóstico de ES previo a la creación del registro se

obtuvieron de forma retrospectiva mediante la revisión sistemática de historias clínicas, mientras que la información de los pacientes con diagnóstico posterior a ese año, así como datos relativos a los seguimientos anuales se realizó de forma prospectiva. En este trabajo se incluyen los pacientes reclutados desde el comienzo del registro hasta octubre de 2018. Se consideró como el inicio de ES la aparición primera de cualquier manifestación clínica característica o específica de la enfermedad.

### **3. Variables de estudio**

#### **3.1. Variables demográficas relacionadas con la esclerosis sistémica**

Se recogieron el género y fecha de nacimiento de los pacientes, así como la fecha de aparición de la primera manifestación clínica relacionada con la ES, de diagnóstico de la ES, de diagnóstico del cáncer y la de fallecimiento, en caso del mismo.

#### **3.2. Variables relativas a la esclerosis sistémica**

Estas variables pueden dividirse según dos momentos temporales: la clínica observada ante la sospecha o diagnóstico de la ES, que correspondería a la recogida de información de la primera entrevista/exploración física y pruebas complementarias iniciales, y las sintomatología y resultados de pruebas detectadas durante los seguimientos anuales de la enfermedad. Se incluyeron las siguientes:

### 3.2.1. Manifestaciones clínicas

- Afectación cutánea. Se clasificaron a los pacientes en cuatro grupos en función de la extensión o presencia de la esclerosis cutánea siguiendo la clasificación propuesta por LeRoy y Medsger:

ES cutánea limitada: esclerosis limitada distalmente a codos y rodillas con afectación o no a nivel facial

ES cutánea difusa: extensión proximal a codos y rodillas de la esclerosis con afectación o no del cuello.

Pre-esclerodermia: definida por la presencia de FR, cambios capilaroscópicos sugerentes de ES y/o autoanticuerpos específicos de la enfermedad, pero sin presencia de esclerosis cutánea.

ES sine esclerodermia: definida por la presencia de FR u otra afectación vascular periférica equivalente como (UD isquémicas, patrón capilaroscópico característico), sintomatología característica de ES (hipomotilidad gastrointestinal, EPI, HAP, afectación cardíaca típica o CRE) y presencia de anticuerpos antinucleares, pero sin esclerosis cutánea.

- Afectación vascular periférica. Dentro de estas manifestaciones clínicas se incluyeron la aparición de FR, definido por episodios vasoespásticos, que se caracteriza por palidez inicial, cianosis secuencial en los dedos de las manos y/o los pies, y posterior hiperemia por reperfusión. En fases más avanzadas de la enfermedad, pueden aparecer UD isquémicas, desarrollo de telangiectasias y acroteolitis que es la reabsorción ósea de las falanges distales secundario a la isquemia.

- Afectación músculo-esqueléticas. Dentro de estas manifestaciones se hace referencia a la miositis cuyo diagnóstico se estableció por la presencia de debilidad muscular proximal o mialgias y niveles séricos de creatina quinasa por encima del valor normal o la detectada a través de electromiografía. Calcinosis cutis considerada como calcificación generalizada o localizada de tejidos blandos. La presencia de artritis y tendinitis y contracturas articulares, descrita como la dificultad en el estiramiento de la articulación condicionando un movimiento de amplitud reducida respecto al movimiento articular normal.

- Compromiso del aparato digestivo. Se incluyeron cualquiera de los siguientes manifestaciones relacionadas con la ES: la hipomotilidad de los dos tercios inferiores de el esófago y/o disminución de la peristalsis confirmado por manometría que se englobaron en “afectación esofágica”, esofagitis y diagnóstico de esófago de Barret diagnosticado por estudio endoscópico y anatomía patológica respectivamente; afectación gástrica: detección hipomotilidad gástrica por estudio radiográfico o presencia de ectasia antral gástrica por endoscopia; afectación intestinal: alteración en la motilidad intestinal confirmado por manometría, síndromes de malabsorción; diagnóstico de colangitis biliar primaria (CBP) anteriormente denominada cirrosis biliar primaria.

- Afectación pulmonar. EPI, establecida por datos indirectos en la radiografía de tórax o TCAR, independientemente de la capacidad vital forzada (CVF). Identificación del patrón radiológico en vidrio deslustrado o la forma reticular. Recogida de parámetros de función respiratoria por espirometría tales como: la CVF y DLCO; se estableció el valor umbral de CVF en el 70% ya que niveles inferiores se asociaron con un peor pronóstico en pacientes con ES (156). Diagnóstico de HP a través de datos indirectos por ecocardiografía o/y confirmación por cateterismo derecho. Se consideró HP cuando la PAP sistólica fue mayor de 40 mmHg por ecocardiograma doppler o cuando se encontró que la PAP media fue igual o superior a 25 mmHg a través de un cateterismo derecho. Se diferenciaron los casos de HAP, secundaria a la vasculopatía pulmonar

de la ES, y como HP la relacionada con la hipoxia secundaria a EPI significativa, considerando un patrón extenso de fibrosis en la tomografía axial computerizada de alta resolución (TCAR), o bien acompañada de una CVF menor del 60% del valor esperado.

- Afectación cardíaca. Dentro de este grupo de manifestaciones se incluyeron la presencia de derrame pericárdico y pericarditis observados a través de ecocardiografía. Otros parámetros ecocardiográficos también recogidos fueron la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI), eventos isquémicos y las alteraciones en la conducción cardíaca.
- CRE, definida por deterioro rápido de la función renal, en menos de un mes, con sedimento urinario normal y sin enfermedad renal previa o por el inicio brusco o agravamiento de la hipertensión arterial (>140/90 mmHg) acompañado de manifestaciones de hipertensión maligna (hipertensión grado III, retinopatía IV, edema pulmonar y/o encefalopatía hipertensiva) junto a la elevación de la actividad de renina periférica al menos dos veces superior al rango normal (157).
- Síndrome *sicca*, definido por la presencia de la sequedad ocular y de la mucosa oral, confirmado por test diagnósticos oculares y anomalías en las pruebas de función de la glándula salival o diagnóstico de neuropatía periférica.

### **3.2.2. Capilaroscopia periungueal**

Se realizó el estudio capilaroscópico del segundo al quinto dedo de ambas manos, siguiendo las recomendaciones del grupo de trabajo para el estudio de la capillaroscopia, patrocinado por el GEAS (disponible en <http://www.capilaroscopia.es/#/>). Se distinguieron dos patrones capilaroscópicos principales según el estudio de Maricq (158), el patrón activo caracterizado fundamentalmente por una pérdida capilar y el patrón lento caracterizado por la presencia de

megacapilares, capilares tortuosos o hemorragias. Las capilaroscopias sin alteraciones o aquellas que no seguían los criterios anteriormente mencionados se agruparon como normales o indeterminadas.

### **3.2.3. Características inmunológicas**

Se tuvieron en cuenta los ANA, identificados por inmunofluorescencia indirecta (IFI) usando líneas celulares Hep-2 o por IFI sobre tejido de hígado, riñón y estómago. Así como la presencia de ACA, anti-PM-Scl, anti-Ku, anti-ARNp III, anti-U1 RNP, anticuerpos anti-cardiolipina, y anticuerpos contra antígenos nucleares (Ro, La, Sm, RNP y topoisomerasa I), el anticuerpo citrulinado y factor reumatoide.

### **3.2.4. Tratamiento farmacológico**

Se recogieron los tratamientos farmacológicos utilizados para las afecciones relacionadas con la enfermedad autoinmune previo a la aparición de la neoplasia: calcioantagonistas, antiagregantes plaquetarios, anticoagulantes, vasodilatadores específicos, antifibróticos, inmunosupresores, terapia biológica (Rituximab y anti-TNF), inhibidores de la bomba de protones (IBP), corticoides, antiinflamatorios no esteroideos, inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas del receptor de angiotensina II, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, antioxidantes y antimaláricos.

### **3.2.5. Mortalidad**

Se recogieron las causas de mortalidad y se clasificaron según estuvieran o no relacionadas directamente con la enfermedad autoinmune. La muerte por causa cardíaca, pulmonar y renal fueron incluidas dentro de las causas relacionadas, dado el compromiso de estos órganos en la enfermedad autoinmune, siempre y cuando no se hubiera identificado la afectación de estos órganos por otra causa distinta a la ES. Por otro lado, otras causas cardiovasculares, infecciones o neoplasias, o tromboembolismo pulmonar fueron incluidas como causas no relacionadas.

### **3.3. Variables relativas al cáncer**

En cuanto a las variables relativas al cáncer se registró la fecha de diagnóstico del tumor, la localización de la neoplasia y el tipo histológico.

Además, se recogió la historia de tabaquismo de los pacientes con ES con y sin cáncer y se clasificaron según fueran fumadores activos, exfumadores o no fumador. Sin embargo y como se comentará en el apartado “Limitaciones del estudio”, no fue posible recoger otros conocidos factores de riesgo de cáncer, como el consumo de alcohol, antecedentes familiares de cáncer, etc.

## **4. Búsqueda bibliográfica**

La búsqueda bibliográfica se efectuó a través de *Medline/Pubmed*, *Scopus*, *Web of Science* y *Google* académico. Se recopilaron los artículos referentes al cáncer en ES y posteriormente los trabajos o casos clínicos que trataban sobre las neoplasias más frecuentemente identificadas en el en pacientes con ES que estuvieran publicados, sin limitación en el idioma, hasta el 10 de septiembre de 2020. Para ello se combinaron los siguientes términos: “*scleroderma*”,

“systemic sclerosis”, “cancer”, “breast cancer”, “lung cancer”, “hematologic cancer”, “colon cancer”, “malignancy”, “neoplasia”, “tumor”, “adenocarcinoma”, “carcinoma”. Esta revisión sirvió para conocer los antecedentes del tema, facilitar la búsqueda inicial de las variables a estudio para este trabajo e identificar los casos clínicos concretos relacionados.

## 5. Análisis estadístico

En primer lugar, se llevó a cabo el análisis descriptivo de las variables relacionadas con la ES en los pacientes con y sin cáncer. Se calculó la frecuencia del cáncer global y localizaciones tumorales más frecuentes en los pacientes con ES así como la relación temporal de la aparición del cáncer en el curso de la enfermedad autoinmune. Las variables categóricas se expresaron como recuentos o porcentajes y las continuas como media y desviación estándar (DE) si la distribución era normal o como media y rango intercuartílico (RIC) en caso contrario. Se utilizaron el test de la  $\chi^2$  o la prueba exacta de Fisher para la comparación de las variables cualitativas, y el test de la t de Student o el test de la U de Mann-Whitney cuando se compararon variables cuantitativas. Tras el análisis univariable, las variables que mostraron diferencias significativas fueron sometidas a un análisis de regresión logística para identificar las posibles asociaciones independientes entre la ES y el desarrollo de cáncer. El nivel de significación utilizado fue el de  $P < 0,05$ . También se estudió la supervivencia acumulada desde el primer síntoma de esclerodermia en pacientes con cáncer global respecto a pacientes sin cáncer, para estos cálculos se utilizaron las pruebas de Kaplan-Meier y de Mantel-Cox.

Dada la inexistencia de registros de incidencia de cáncer en España, para disponer de una aproximación de riesgo de cáncer de los pacientes con esclerodermia respecto a la población general, se utilizó como alternativa las estimaciones de incidencia de cáncer procedente en la plataforma *Global Cancer Observatory* de la agencia internacional de la investigación del



cáncer. Esta plataforma ofrece acceso a base de datos GLOBOCAN cuya última versión data de septiembre de 2018 y que incluye estimaciones de la incidencia, mortalidad y prevalencia de 36 tipos de cáncer y para todos los cánceres combinados en 185 países del mundo, entre ellos España (información disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/home>). Las estimaciones de incidencia en España se basaron en modelos estadísticos aplicados a los datos nacionales de mortalidad ajustados por sexo y edad entre los años 2006 a 2015 basados 14 registros españoles y a partir de estos datos se estimó la tasa de mortalidad de y el número de nuevos casos de cáncer por cada 100000 personas en el año 2018 (159). Con las tasas de incidencia persona-año de la población española se calculó el número de casos de cáncer esperados en la población general. Por otro lado, para el número observado de cánceres en los pacientes con esclerodermia se utilizó como edad de referencia la del inicio de síntoma, y se consideró todo el seguimiento hasta la aparición del cáncer o hasta el final del seguimiento. Aquellos pacientes en los que la aparición de la neoplasia sucedió antes del inicio de los síntomas de la enfermedad autoinmune o si no disponía de fecha de inicio de síntoma guía, no se consideraron para el análisis. Únicamente se consideró población adulta, no se incluyeron a aquellos pacientes con edad de inicio de síntoma por debajo de los 15 años. Los datos de valores observados y esperados se ajustaron con la tasa de incidencia cada 100000 personas-año y se utilizaron para el cálculo del riesgo de incidencia estandarizado (del inglés, *risk incidence standart* (SIR)). Debido al reducido tamaño muestral de algunas localizaciones tumorales, el cálculo del SIR se limitó a las neoplasias más frecuentes: mama, pulmón, hematológicas y colorrectales.

## 6. Aspectos éticos del trabajo

La identificación de los pacientes se llevó a cabo mediante la asignación de un número que incluía un prefijo que hacía referencia al centro hospitalario seguido de numeración ordinal en

función del orden de inclusión en el registro. Esta identificación respetaba la ley de protección de datos y a la vez permitía la actualización por el médico responsable del seguimiento en el centro correspondiente por el número de historia clínica asignado por cada hospital. Al tratarse de un estudio multicéntrico, cada uno de los centros que participaron en la inclusión de pacientes tuvieron que obtener la aprobación del comité ético y de investigación clínica de su hospital previo al ingreso como miembro del RESCLE.

Los pacientes incluidos en el registro firmaron un documento de consentimiento informado antes de que sus datos fueran introducidos en el registro; en dicho consentimiento se les informaba de la recogida confidencial de sus datos con el fin de llevar a cabo estudios en busca de un mayor conocimiento de la esclerodermia. Inclusive en caso de fallecimiento de un paciente, los investigadores tuvieron el compromiso de confidencialidad de los datos.

# Resultados



## 1. El cáncer en la esclerosis sistémica

### 1.1. Localizaciones y tipos tumorales más frecuentes en los pacientes con esclerosis sistémica

Durante el periodo de tiempo comprendido entre los años 2006 y 2018 se reclutaron 1930 pacientes con ES, en quienes se identificaron 206 neoplasias. Los cánceres más frecuentes fueron en orden decreciente: de mama, de pulmón, hematológicos y colorrectales. El adenocarcinoma (ADC), de forma global, fue el tipo histológico más habitual [78 (42,3%) casos], seguido a gran distancia del carcinoma escamoso [17 (10,8%) casos]. Las principales localizaciones y tipos histológicos tumorales se muestran en la tabla 7 y 8 respectivamente.

**Tabla 7.** Localización de las neoplasias diagnosticadas en pacientes con esclerosis sistémica.

Localización de la neoplasia	n (%)
Mama	47 (22,8)
Pulmón	29 (14,1)
Hematológico	20 (10,0)
Colorrectal	18 (8,7)
Útero	14 (6,8)
Riñón	7 (3,4)
Próstata	6 (2,9)
Ovario	4 (1,9)
Cerebral (SNC)	4 (1,9)
Estómago	3 (1,5)
Esófago	3 (1,5)
Páncreas	2 (1,0)
Orofaringe/Laringe	2 (1,0)
Vejiga	1 (0,5)
Otros	41 (20,0)

*SNC: Sistema nervioso central*

**Tabla 8.** Tipos histológicos de las neoplasias identificadas en pacientes con esclerosis sistémica.

<b>Histología tumoral</b>	<b>Total n (%)</b>	<b>Mama n (%)</b>	<b>Pulmón n (%)</b>	<b>Colorrectal n (%)</b>
Adenocarcinoma	78 (42,3)	24 (63,2)	14 (87,5)	12 (46,2)
Escamoso	17 (10,8)	2 (5,3)	0 (0)	5 (19,2)
Neuroendocrino	2 (1,1)	0 (0)	0 (0)	1 (3,8)
Sarcoma	2 (1,1)	1 (2,6)	0 (0)	0 (0)
Otros	85 (46,2)	11 (28,9)	2 (12,5)	8 (30,8)

### **1.2. Riesgo de cáncer**

Los pacientes con esclerodermia tuvieron un mayor riesgo de desarrollar cáncer de manera global, independientemente de la localización, y en concreto de las neoplasias de pulmón, mama y hematológicas, respecto a la población general. Al separar la muestra según el sexo, los resultados mostraron que este riesgo también estaba incrementado en el cáncer colorrectal en el caso de las mujeres. En la tabla 9 se muestran los casos de cáncer observados y esperados y SIR para los pacientes con ES respecto a la población general.

**Tabla 9.** Riesgo de cáncer global y de las principales localizaciones en pacientes con esclerodermia respecto a la población general.

	Localización	Observado	Esperado	SIR	P-valor**
Total	Cáncer global	572,2	387,7	1,48 (1,36-1,60)	<0,001
	Pulmón	86,7	39,1	2,22 (1,77-2,73)	<0,001
	Mama	143,2	109,3	1,31 (1,10-1,54)	0,003
	Colorrectal	54,4	48,5	1,12 (0,84-1,45)	0,388
	Hematológico	56,4	27,8	2,03 (1,52-2,62)	<0,001
Mujeres	Cáncer global	548,4	322,5	1,70 (1,56-1,85)	<0,001
	Pulmón	70,4	20,3	3,47 (2,69-4,36)	<0,001
	Mama	143,2	109,3	1,31 (1,10-1,54)	0,003
	Colorrectal	52,8	33,7	1,57 (1,17-2,04)	0,004
	Hematológico	55,5	22,4	2,48 (1,87-3,22)	<0,001
Hombres	Cáncer global	783,0	469,2	1,67 (1,55-1,79)	<0,001
	Pulmón	191,0	61,0	3,13 (2,70-3,61)	<0,001
	Colorrectal	61,5	65,6	0,94 (0,71-1,19)	0,643
	Hematológico	29,0	30,9	0,94 (0,62-1,33)	0,829

SIR: riesgo de incidencia estandarizado. Cáncer global hace referencia al total de cánceres incluyendo todas las localizaciones. \*\* Hipótesis nula: SIR = 1, hipótesis alternativa: SIR ≠ 1. Los datos de valores observados y esperados se corresponden con la tasa de incidencia cada 100000 personas-año.

## 2. Características de los pacientes con esclerosis sistémica y cáncer

### 2.1 Características demográficas y manifestaciones clínicas de los pacientes con esclerosis sistémica y cáncer

En los pacientes con esclerodermia y cáncer la edad de diagnóstico de la enfermedad tumoral y autoinmune fue similar, 62,0 (DE 12,9) y 57,8 (DE 13,9) años, respectivamente y el sexo femenino fue mayoritario [175 (85,9%) mujeres]. En cuanto al hábito tabáquico, únicamente 19 (10,0%) de los pacientes con cáncer eran fumadores activos y 42 (22,1%) refirieron tener historia de tabaquismo pasada. De los antecedentes personales, señalar que la hipertensión

arterial fue significativamente más prevalente en los pacientes con cáncer respecto a aquellos sin cáncer (77 (41%) pacientes hipertensos frente a 451 (31%) respectivamente; ( $P = 0,01$ ).

En relación con las manifestaciones clínicas (tabla 10) en la cohorte de pacientes con cáncer el FR fue en la mayoría de los casos la primera presentación de la enfermedad y, además, la manifestación clínica más habitual, detectándose en 163 (82%) en el primer caso y en 191 (93%) en el segundo. Respecto a las manifestaciones vasculares en un alto porcentaje de pacientes [122 (60 %)] se describieron telangiectasias, este signo fue la tercera manifestación clínica en frecuencia. En segundo y cuarto lugar se posicionaron las afecciones digestivas y las pulmonares, respectivamente.

En cuanto a la clínica digestiva, la esofágica fue la segunda manifestación más frecuente seguida a gran distancia de la gástrica, estando presente en 126 (61,8%) y 30 (21,1%) de los pacientes respectivamente. Hay que destacar que el porcentaje de pacientes con CBP fue significativamente mayor en el grupo de pacientes con cáncer frente a aquellos sin cáncer; y además el análisis multivariante mostró una asociación independiente y significativa entre la presencia de CBP y el desarrollo de cáncer global (OR 2,35; IC 95% 1,18-4,68;  $P = 0,015$ ).

Entre las manifestaciones del aparato musculoesquelético, las más habituales fueron las contracturas articulares y la artritis, éstas afectaron en torno a un cuarto de los pacientes. Dentro de este grupo de manifestaciones, aunque las tendinitis fue la menos prevalente en los pacientes con cáncer, su presencia fue significativamente mayor en estos pacientes que en aquellos sin cáncer.

La afectación pulmonar fue la cuarta manifestación más frecuente en la cohorte de pacientes con cáncer. Los resultados mostraron que estos pacientes desarrollaron más EPI e HP que



aquellos sin cáncer, de forma significativa. En esta línea, en las pruebas de función respiratoria e imágenes radiológicas realizados, en los pacientes con cáncer se observó que la CVF inferior al 70% y el patrón reticular se encontraron significativamente más que entre el grupo de pacientes sin cáncer. Además, tras realizar el análisis multivariante, la presencia de una CVF inferior a 70% se asoció de forma independiente y significativa con el desarrollo de cáncer global (OR = 1,83; IC 95% 1,24-2,70; P = 0,002).

Respecto a la afectación cardíaca, la proporción de pacientes con disfunción diastólica del ventrículo izquierdo así como la medición de la PAP media fue significativamente mayor en la cohorte de pacientes con cáncer. Además, aunque sin llegar a alcanzar la significación, los eventos isquémicos y alteraciones de la conducción también fueron más frecuentes en los pacientes con cáncer.

**Tabla 10.** Características clínicas y demográficas de los pacientes con esclerosis sistémica con cáncer y sin cáncer

Variable	Ausencia de cáncer n/N (%)	Cáncer global n/N (%)	P-valor
<b>Primera manifestación de ES</b>			
Fenómeno de Raynaud	1372 /1664 (82,5)	163 /198 (82,3)	1,000
<i>Puffy hands</i>	38 /1664 (2,3)	8 /198 (4,0)	0,143
Artralgias	86 /1664 (5,2)	9 /198 (4,5)	0,864
Esclerosis cutánea	92 /1664 (5,5)	7 /198 (3,5)	0,313
<b>Manifestaciones clínicas de ES</b>			
<b>Afectación vascular periférica</b>			
Fenómeno de Raynaud	1641 /1713 (95,8)	191 /205 (93,2)	0,105
Úlceras digitales	667 /1720 (38,8)	74 /205 (36,1)	0,495
Telangiectasias	975 /1713 (56,9)	122 /205 (59,5)	0,502
Acrosteolisis	96 /1161 (8,3)	14 /122 (11,5)	0,233
<b>Músculo-esqueléticas</b>			
Calcinosis	351 /1717 (20,4)	45 /204 (22,1)	0,583
Artritis	239 /1163 (20,6)	31 /122 (25,4)	0,242
Miositis	152 /1165 (13,0)	18 /123 (14,6)	0,578

Tendinitis	62 /1161 (5,3)	13 /123 (10,6)	0,026
Contracturas articulares	120 /639 (18,8)	20 / 76 (26,3)	0,127
<b>Afectación digestiva</b>			
Afectación esofágica	1001 /1702 (58,8)	126 /204 (61,8)	0,451
Esófago de Barret	41 /783 (5,2)	2 /90 (2,2)	0,303
Esofagitis	152 /506 (30,0)	25 /70 (35,7)	0,336
Gastritis	218 /1167 (18,7)	30 /142 (21,1)	0,496
Afectación intestinal	125 /1164 (10,7)	19 /142 (13,4)	0,323
Malabsorción	99 /1435 (6,9)	17 /159 (10,7)	0,105
Colangitis biliar primaria	72 /1708 (4,2)	18 /203 (8,9)	0,007
<b>Afectación pulmonar</b>			
EPI	694 /1714 (40,5)	108 /205 (52,7)	<0,001
CVF (%) en EPI, media (DE)	75,9 (23,0)	74,3 (23,6)	0,514
CVF < 70% en EPI, media (DE)	254/633 (40,1)	48/98 (49,0)	0,100
CVF (%), media (DE)	87,0 (22,5)	82,4 (23,4)	0,042
DLCO (%), media (DE)	77,4 (42,2)	66,1 (22,5)	0,430
DLCO/VA (%), media (DE)	82,8 (42,7)	75,4 (22,7)	0,104
CVF <70 %	316 /1484 (21,3)	57 /171 (33,3)	<0,001
Patrón en vidrio deslustrado	370 /1040 (35,6)	65 /158 (41,1)	0,184
Patrón reticular	334 /1127 (29,6)	63 /163 (38,7)	0,023
HP (datos ecocardiográficos)	262 / 917 (28,6)	44 /107 (41,1)	0,010
HP (cateterismo)	128 / 176 (72,7)	23 / 34 (67,6)	0,538
<b>Afectación cardiaca</b>			
FEVI <50%	30 /1304 (2,3)	6 /175 (3,4)	0,428
FEVI (%), media (DE)	63,4 (6,9)	62,9 (8,2)	0,214
PAPs (mm Hg), media (DE)	36,8 (17,6)	39,8 (15,4)	<0,001
TRV, media (DE)	2,3 (0,9)	2,4 (0,9)	<0,001
Disfunción diastólica VI	345 /1037 (33,3)	60 /125 (48,0)	0,001
Derrame pleural	100 /1266 (7,9)	13 /172 (7,6)	1,000
Pericarditis	72 /823 (8,7)	9 /100 (9,0)	0,853
Isquemia	100 /826 (12,1)	19 /100 (19,0)	0,058
Alteraciones de la conducción	177 /826 (21,4)	30 /99 (30,3)	0,055
<b>Afectación renal</b>			
Crisis renal esclerodérmica	38 /1716 (2,2)	4 /204 (2,0)	1,000
<b>Otras manifestaciones</b>			
Neuropatía periférica	125 /1416 (8,8)	15 /185 (8,1)	0,890
Síndrome <i>sicca</i>	492 /1719 (28,6)	70 /203 (34,5)	0,087
<b>Cumplimiento criterios ACR</b>	1359 /1480 (91,8)	174 /189 (92,1)	1,000
<b>Hábito tabáquico</b>			
Fumador activo	190 /1442 (13,2)	19 /190 (10,0)	0,249
Exfumador	248 /1442 (17,2)	42 /190 (22,1)	0,106
No fumador	1004 /1442 (69,6)	129 /190 (67,9)	0,616
<b>Hipertensión arterial</b>	451 /1455 (31,0)	77 /190 (40,5)	0,010
<b>Sexo femenino</b>	1534 /1724 (89,0)	177 /206 (85,9)	0,201

*EPI: enfermedad pulmonar intersticial; HP: hipertensión pulmonar; PAs: presión arterial pulmonar sistólica; TRV: trastornos de repolarización ventricular; VI: ventrículo izquierdo; CVF: capacidad vital forzada; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo, ACR: American College of Rheumatology*

## 2.2. Clasificación de la esclerosis sistémica y patrón capilaroscópico en los pacientes con y sin diagnóstico de cáncer

En cuanto al subtipo de ES como se muestra en la tabla 11, hubo una menor tendencia de casos en ES de inicio y pre-esclerodermia en los pacientes con cáncer respecto a los pacientes sin cáncer, aunque sin alcanzar la significación. No se observaron diferencias en el resto de los subtipos entre ambos.

Por otro lado, se validaron 1531 capilaroscopias y el patrón lento de Maricq fue el predominante tanto en los pacientes con cáncer como en aquellos sin cáncer. El análisis comparativo entre ambos grupos de pacientes no mostró diferencias relevantes (tabla 12).

**Tabla 11.** Clasificación de los pacientes con esclerosis sistémica con y sin cáncer según extensión cutánea afectada, esclerosis sistémica de inicio y pre- esclerodermia

Subtipos de ES	Ausencia de cáncer N = 1714, n (%)	Cáncer global N = 201, n (%)	P- valor
ES limitada	1019 (59,5)	128 (63,7)	0,255
ES difusa	351 (20,5)	44 (21,9)	0,645
ES sin esclerodermia	184 (10,7)	21 (10,4)	1,000
ES de inicio	43 (2,5)	1 (0,50)	0,080
Pre-esclerodermia	117 (6,8)	7 (3,5)	0,070

*ES: esclerosis sistémica*

**Tabla 12.** Patrón capilaroscópico en pacientes con esclerosis sistémica con y sin cáncer

Patrón capilaroscópico	Ausencia de cáncer N = 1364, n (%)	Cáncer global N = 167, n (%)	P- valor
Lento	688 (50,4)	88 (52,7)	0,623
Activo	460 (33,7)	54 (32,3)	0,795
Normal o indeterminado	216 (15,8)	25 (15,0)	0,823

### 2.3. Relación temporal entre el diagnóstico de cáncer y la esclerosis sistémica

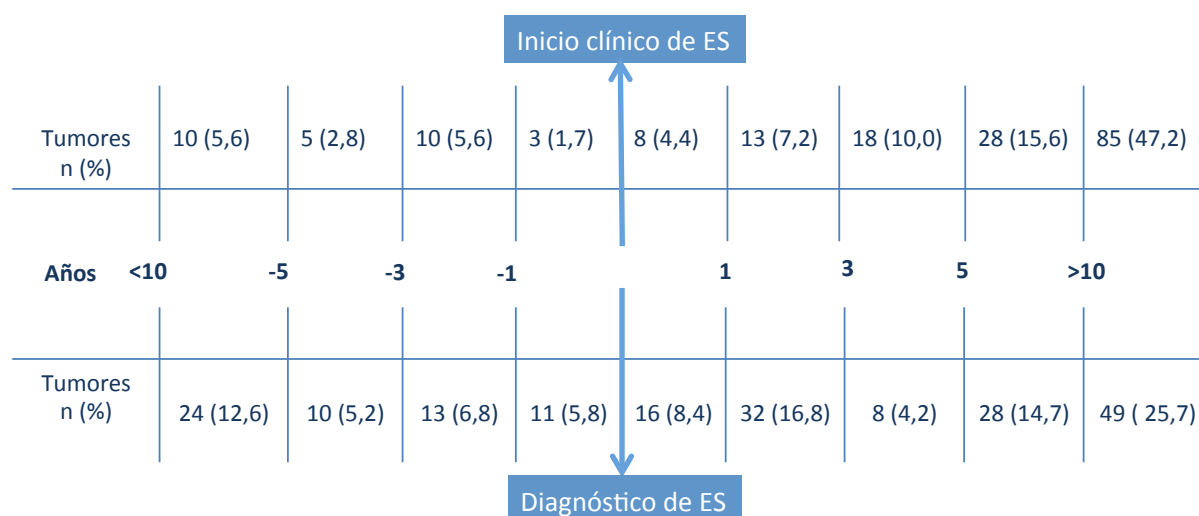
Tanto el comienzo de las primeras manifestaciones clínicas como el diagnóstico de la ES sucedieron a una edad significativamente más tardía en los pacientes con cáncer que en aquellos sin cáncer. En esta misma línea, el tiempo transcurrido desde el inicio clínico de la ES al diagnóstico fue significativamente más prolongado en los pacientes con neoplasia.

La mayoría de los cánceres, 133 (70%), fueron diagnosticados tras el diagnóstico de la ES. En la secuencia de tiempo global se detectaron dos tendencias: 72 (38%) tumores aparecieron en torno a los 3 años del diagnóstico de la ES y 49 (26%) tras 10 años del curso de la enfermedad autoinmune. Otro dato que señalar es que 72 (38%) de los tumores aparecieron de forma múltiple en el mismo paciente. En la tabla 13 y figura 2 se muestra la relación temporal entre ambas enfermedades.

**Tabla 13.** Inicio clínico, diagnóstico y tiempo de seguimiento de la ES en pacientes con y sin cáncer

Relación temporal	n	Ausencia de cáncer Años (DE; rango)	Cáncer global Años (DE; rango)	P-valor
Inicio clínico de la ES	1820	45,9 (16,1; 1,6-87,7)	49,3 (17,0; 5,2-80,0)	0,007
Diagnóstico de la ES	1856	51,9 (15,6; 4,6-88,8)	57,8 (13,9; 17,7-89,4)	<0,001
Tiempo desde el inicio al diagnóstico de la ES	1766	6,3 (8,9; 0-64,5)	8,7 (13,0; 0-70,7)	0,017
Años de seguimiento*	1856	8,0 (7,6)	9,7 (8,6)	0,012
Años de seguimiento **	1820	14,1 (11,5)	18,1 (14,5)	0,005

ES: esclerosis sistémica; \* desde el diagnóstico de la ES; \*\* desde primera manifestación



**Figura 2.** Relación temporal entre el cáncer y la esclerosis sistémica. Casos de tumores diagnosticados a lo largo de la evolución de la esclerosis sistémica (ES), tomando como referencia el inicio clínico (arriba) y el diagnóstico (abajo) de la enfermedad autoinmune.

#### 2.4. Perfil serológico de los pacientes con esclerosis sistémica y cáncer

En los pacientes con neoplasia, los anticuerpos ANA estuvieron presentes a título alto en el 91% de los casos. El patrón más habitual entre los pacientes con cáncer fue el moteado [59 (33,0%)] seguido a corta distancia del centromérico [53 (29,6%)]. No hubo diferencias significativas entre los pacientes con y sin cáncer respecto a los patrones de inmunofluorescencia, aunque si hubo una mayor tendencia de detección de patrón homogéneo/nuclear entre los pacientes con cáncer que no llegó a alcanzar la significación.

El perfil serológico de los pacientes con y sin neoplasia se resume en la tabla 14. Los ACA, el anti-ARNp III y ATA I fueron los más frecuentes entre los pacientes con cáncer con 73 (40,8%), 10 (23,8%) y 41 (21,6%) determinaciones positivas respectivamente. Por el contrario, los anticuerpos anti-La y anti-Sm, anti-RNP y anti-Ku fueron positivos en menos del 5% de los casos.

En cuanto al análisis comparativo, en los pacientes con neoplasia hubo una mayor detección de anticuerpos anti-ARNp III y anti-PM-Scl y menor en el caso de los ACA, respecto a lo encontrado en los pacientes sin cáncer, siendo estas diferencias significativas. Además, el análisis multivariante mostró una asociación inversa e independiente entre la presencia del ACA y el desarrollo de cáncer de manera global (OR 0,66, IC 95% 0,45-0,97;  $P = 0,036$ ). Resultó llamativo que únicamente el 21,7% de los pacientes con cáncer disponían de la solicitud de anticuerpos anti-RNAP III, este anticuerpo junto con el anti-Ku y el anti-péptido citrulinado fueron los que más escasamente solicitados en los pacientes con cáncer.

**Tabla 14.** Perfil serológico de los pacientes con esclerosis sistémica con y sin cáncer

Anticuerpos	Ausencia de cáncer n/N (%)	Cáncer global n/N (%)	P- valor
Determinaciones de ANA	1603 /1721 (93,1)	187 /205 (91,2)	0,312
Patrón moteado	523 /1559 (33,5)	59 /179 (33,0)	0,933
Patrón centromérico	511 /1559 (32,8)	53 /179 (29,6)	0,448
Patrón homogéneo	197 /1559 (12,6)	28 /179 (15,6)	0,289
Patrón nucleolar	222 /1559 (14,2)	22 /179 (12,3)	0,570
Patrón nucleolar/moteado	59 /1559 (3,8)	7 /179 (3,9)	0,838
Patrón homogéneo/nucleolar	47 /1559 (3,0)	10 /179 (5,6)	0,075
Topoisomerasa I (Scl-70)	305 /1534 (19,9)	41 /190 (21,6)	0,566
Centrómero	761 /1545 (49,3)	73 /179 (40,8)	0,033
ARNp III	39 / 376 (10,4)	10 / 42 (23,8)	0,019
PM-Scl	65 / 922 (7,0)	15 /112 (13,4)	0,024
Ro	214 /1528 (14,0)	31 /190 (16,3)	0,380
La	57 /1511 (3,8)	6 /191 (3,1)	0,839
Sm	16 /1483 (1,1)	3 /181 (1,7)	0,453
RNP	88 /1506 (5,8)	6 /184 (3,3)	0,174
Mitocondrial	96 / 837 (11,5)	16 /112 (14,3)	0,434
Tiroideo	125 / 477 (26,2)	10 / 60 (16,7)	0,117
Ku	10 / 355 (2,8)	2 / 45 (4,4)	0,633
Factor reumatoideo	287 /1253 (22,9)	33 /153 (21,6)	0,760
Anti-péptido cíclico citrulinado	18 / 297 (6,1)	1 / 41 (2,4)	0,489
ANA positivo y ATA, ACA, anti-ARNp III y anti-PM-Scl negativos	89 / 308 (28,9)	9 / 33 (27,3)	1,000
ANA positivos, ATA, ACA y PM-Scl negativos y anti-ARNp III sin especificar o no realizado	161 /1496 (10,8)	19 /177 (10,7)	1,000

ATA: anticuerpo anti-topoisomerasa; ACA: anticuerpo anti-centrómero; ARNp III: ARN polimerasa III

## 2.5. Tratamiento administrado a pacientes con esclerosis sistémica con y sin cáncer

Se tomaron en cuenta únicamente los tratamientos usados previo al diagnóstico de neoplasia para intentar identificar tratamientos como posibles factores de riesgo de neoplasia y evitar factores de confusión (ver tabla 15).

Los IBP, calcioantagonistas y corticoesteroides fueron en orden de frecuencia decreciente los medicamentos más consumidos entre los pacientes con cáncer, usados por el 33%, 29% y 20% de los pacientes respectivamente; sin embargo todos los fármacos analizados en la serie de pacientes con cáncer fueron usados en similar o menor proporción respecto a los pacientes sin cáncer; en el caso de los calcioantagonistas, IBP, antiagregantes plaquetarios, vasodilatadores, inmunosupresores de forma global y en particular la azatioprina y micofenolato el uso de éstos, fue significativamente menor en los pacientes con cáncer.

El análisis multivariante mostró una asociación inversa e independiente entre el uso de calcio antagonistas y el uso de vasodilatadores específicos con el desarrollo de cáncer global (OR = 0,54, IC 95% 0,37-0,79;  $P = 0,002$  y OR = 0,46, IC 95% 0,26-0,80;  $P = 0,006$ , respectivamente).



**Tabla 15.** Tratamiento recibido por los pacientes con esclerosis sistémica previo al diagnóstico de neoplasia

Fármaco	Ausencia de cáncer N = 1724, n (%)	Cáncer global N = 206, n (%)	P- valor
Calcioantagonistas	815 (47,3)	59 (28,6)	<0,001
Antiagregantes	471 (27,3)	38 (18,4)	0,006
AAS	426 (24,7)	32 (15,5)	0,003
Anticoagulantes	98 (5,7)	10 (4,9)	0,749
Vasodilatadores específicos	387 (22,4)	20 (9,7)	<0,001
ERA	323 (18,7)	17 (8,3)	<0,001
PDF-5	149 (8,6)	6 (2,9)	0,003
PGL	109 (6,3)	4 (1,9)	0,007
Antifibróticos	103 (6,0)	14 (6,8)	0,642
Immunosupresores	322 (18,7)	25 (12,1)	0,021
Azatriopina	100 (5,8)	5 (2,4)	0,049
Ciclosporina	8 (0,5)	1 (0,49)	1,000
Ciclofosfamida	117 (6,8)	12 (5,8)	0,767
Metotrexato	83 (4,8)	6 (2,9)	0,290
Micofenolato	168 (9,7)	10 (4,9)	0,021
Tacrolimus	17 (1,0)	1 (0,49)	0,712
Otros inmunosupresores	6 (0,3)	1 (0,49)	0,547
Terapia biológica	41 (2,4)	2 (0,97)	0,313
Rituximab	33 (1,9)	2 (0,97)	0,576
Anti-TNF	3 (0,2)	0 (0)	1,000
IBP	826 (47,9)	68 (33,0)	<0,001
Corticoides	431 (25,0)	42 (20,4)	0,170
AINE	61 (3,5)	3 (1,5)	0,147
Antioxidantes	79 (4,6)	7 (3,4)	0,591
Antimaláricos	132 (7,7)	11 (5,3)	0,262
IECA	251 (14,6)	22 (10,7)	0,139
ARA II	171 (9,9)	13 (6,3)	0,103
ISRS	115 (6,7)	6 (2,9)	0,033
Otros	439 (25,5)	34 (16,5)	0,005

AAS: ácido acetil salicílico; ERA: antagonista del receptor de la endotelina I; PDF-5: inhibidor de la fosfodiesterasa 5; PGL: prostaglandinas; Anti- TNF: anti- factor de necrosis tumoral; IBP: inhibidor de la bomba de protones; AINE: anti-inflamatorios no esteroideos; ARA II: antagonista del receptor de angiotensina II; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; ISRS: inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina.

## **2.6. Mortalidad y supervivencia de los pacientes con esclerosis sistémica y cáncer**

Los datos que hacen referencia a las causas de muerte en los pacientes con esclerosis sistémica con y sin cáncer se muestran en la tabla 16. Respecto a la mortalidad global de la muestra los resultados mostraron un predominio de fallecimientos por causas directamente relacionadas con la enfermedad autoinmune sobre las no relacionadas. La causa de muerte más prevalente fue por afectación pulmonar, en concreto por HAP y EPI, representando el 16,6% y 11,3% de las muertes respectivamente, y el cáncer representó el 10,7% del total de causas de muerte, posicionándose en tercer lugar.

Al comparar a los pacientes con y sin cáncer, se observó que la mortalidad total fue significativamente mayor en los pacientes con diagnóstico de cáncer; en estos pacientes además se vio que las muertes relacionadas con la enfermedad autoinmune fueron significativamente menores que en los pacientes sin neoplasia: los fallecimientos debidos a la EPI, HAP o HP junto con EPI en los pacientes con cáncer fueron significativamente menos frecuentes que en los pacientes sin neoplasia; mientras que las causas de muerte no relacionadas predominaron de forma también significativa respecto a los pacientes sin cáncer.

La supervivencia acumulada en los pacientes con cáncer se reduce al 68,4 % y 53,0 % a los 20 y 30 años del inicio de la enfermedad. Al comparar la supervivencia de los pacientes sin cáncer respecto a los pacientes con cáncer, se observa en estos últimos una significativa menor supervivencia a los 5, 20 y 30 años (Tabla 17).

**Tabla 16.** Mortalidad total y causas de mortalidad en pacientes con esclerosis sistémica con y sin cáncer

Causas de mortalidad	Ausencia de cáncer n/N (%)	Cáncer global n/N (%)	P- valor
<b>Muertes totales</b>	284 /1724 (16,5)	71 /206 (34,5)	<0,001
<b>Muertes relacionadas con ES</b>	156 /268 (58,2)	15 /66 (22,7)	<0,001
EPI	38 /284 (13,4)	2 /71 (2,8)	0,011
HAP	54 /284 (19,0)	5 /71 (7,0)	0,013
HP y EPI	23 /284 (8,1)	3 /71 (4,2)	0,319
EPI/HAP/HP y EPI	115 /284 (40,5)	10 /71 (14,1)	<0,001
Crisis renal esclerodérmica	17 /284 (6,0)	1 /71 (1,4)	0,140
Arritmias	4 /284 (1,4)	0 /71 (0)	0,588
Miocardiopatía isquémica sin FRCV	6 /284 (2,1)	1 /71 (1,4)	1,000
Sepsis	2 /284 (0,7)	0 /71 (0)	1,000
Otras causas	12 /284 (4,2)	3 /71 (4,2)	1,000
<b>Muertes no relacionadas con ES</b>	112 /268 (41,8)	51 /66 (77,3)	<0,001
ACV	3 /284 (1,1)	0 /71 (0)	1,000
Insuficiencia renal crónica	3 /284 (1,1)	0 /71 (0)	1,000
EPOC	2 /284 (0,7)	0 /71 (0)	1,000
Sepsis	19 /284 (6,7)	3 /71 (4,2)	0,587
Tromboembolismo pulmonar	4 /284 (1,4)	0 /71 (0)	0,588
Neoplasia	0 /284 (0)	38 /71 (53,5)	<0,001
Arritmias	2 /284 (0,7)	0 /71 (0)	1,000
Miocardiopatía isquémica	1 /284 (0,4)	0 /71 (0)	1,000
Otras causas	78 /284 (27,5)	10 /71 (14,1)	0,021

*EPI: enfermedad pulmonar intersticial; HAP: hipertensión arterial pulmonar; HP: hipertensión pulmonar; FRCV: factores de riesgo cardiovascular; ACV: accidente cerebrovascular; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.*

**Tabla 17.** Supervivencia acumulada desde el primer síntoma de esclerodermia en pacientes con cáncer global respecto a pacientes sin cáncer

Supervivencia acumulada desde el primer síntoma de ES (n = 1652)	Ausencia de cáncer	Cáncer global	P- valor
5 años	0,960	0,925	0,038
10 años	0,919	0,878	0,073
20 años	0,806	0,684	0,001
30 años	0,682	0,530	<0,001

ES: *esclerosis sistémica*

## 2.7 Subanálisis de los casos de adenocarcinoma respecto a los pacientes sin cáncer y el resto de las variables histológicas

Dado el llamativo predominio de ADC sobre el resto de las variables histológicas, se realizó un análisis de estos casos de cáncer respecto a los pacientes sin neoplasia y en segundo lugar un subanálisis comparando las características de los pacientes con ADC frente al resto de tipos de tipos histológicos de cáncer. (En las tablas 18 y 19 se muestran los hallazgos con significación estadística del análisis univariante). Al seleccionar a los pacientes con ADC y compararlos con aquellos sin cáncer se observó que los pacientes con ADC presentaban un mayor diagnóstico de EPI y CBP, así como mayor prevalencia de patrón homogéneo/nucleolar, frecuencia de anticuerpos anti-mitocondrial y ARNp III. Como novedad respecto al análisis global – con todas las variables histológicas –, el análisis multivariable mostró que el patrón homogéneo/nuclear y un menor uso de IBP como variables independientes para el desarrollo de ADC en los pacientes con ES.

En el subanálisis de los pacientes con cáncer se observó que en los casos de adenocarcinoma la presencia de anti ARNp III y anti-mitocrondrial fue significativamente mayor que en el resto de

los tipos histológicos y además se observó una significativa mayor proporción de casos de CBP en estos pacientes, que además se identificó como una variable independiente para el desarrollo de ADC (OR = 2,74; IC 95% 1,01-7,40;  $P = 0,047$ ) frente a otros tipos histológicos.

**Tabla 18.** Aspectos más relevantes del análisis univariante de los pacientes con adenocarcinoma respecto a los pacientes sin cáncer

	Adenocarcinoma n/N (%)	Ausencia de cáncer n/N (%)	P- valor
CBP	11 / 78 (14,1)	72 /1708 (4,2)	<0,001
EPI	42 / 78 (53,8)	694 /1714 (40,5)	0,025
Patrón homogéneo/nuclear	6 / 68 (8,8)	47 /1559 (3,0)	0,021
ARN polimerasa III	8 / 20 (40,0)	39 / 376 (10,4)	<0,001
Mitocondrial	11 / 48 (22,9)	96 / 837 (11,5)	0,036
Edad al diagnóstico de ES, media (DE)	57,6 (14,0)	51,9 (15,6)	0,002
IBP	25/78 (32,1)	826/1724 (47,9)	0,007
Antagonistas del calcio	20/78 (25,6)	815/1724 (47,3)	<0,001

CBP: colangitis biliar primaria; ES: esclerosis sistémica; DE: desviación estándar; IBP: inhibidor de la bomba de protones.

**Tabla 19.** Aspectos más relevantes del análisis univariante de los pacientes con adenocarcinoma respecto al resto de variables histológicas

	Adenocarcinoma n/N (%)	Resto de tipos histológicos n/N (%)	P- valor
CBP	11 / 78 (14,1)	7 / 125 (5,6)	0,045
ARN polimerasa III	8 / 20 (40,0)	2 / 22 (9,1)	0,030
Mitocondrial	11 / 48 (22,9)	5 / 64 (7,8)	0,030

CBP: colangitis biliar primaria; ES: esclerosis sistémica

## 2. Cáncer de mama y esclerosis sistémica

### 2.1. Características demográficas y manifestaciones clínicas de los pacientes con esclerosis sistémica y cáncer de mama

La mama fue la localización tumoral más frecuente, se identificaron 47 (22,82 %) tumores lo que representó el 2,6 % del total de enfermos de ES. Todos los pacientes con cáncer de mama fueron mujeres, la edad media al diagnóstico de la neoplasia y de la enfermedad autoinmune fueron similares: 60,1 (11,9) y de 59 (DE 12,9) años, respectivamente.

En relación con las manifestaciones de la enfermedad (tabla 20), la clínica más habitual en estos pacientes fue en orden de frecuencia: el FR [41 (87,2%)], la presencia de telangiectasias [31 (66,0%), la EPI [30 (63,8%)] y la afectación esofágica [22 (47,8%)]. Al comparar a los pacientes con cáncer de mama respecto a aquellos sin cáncer se observó una mayor frecuencia de pacientes con hinchazón de manos “*puffy hands*” como primera manifestación de la enfermedad autoinmune entre los pacientes con cáncer de mama, y se indentificó esta primera manifestación clínica como una variable independiente y significativa para el desarrollo de esta neoplasia (OR = 6,40, IC 95% 1,73-23,60;  $P = 0,005$ ). Respecto al FR aunque fue la manifestación clínica más habitual tuvo una prevalencia significativamente menor en el grupo de pacientes con cáncer de mama respecto a aquellos sin cáncer.

En cuanto a las manifestaciones pulmonares, el porcentaje de pacientes con HP y EPI fue significativamente mayor entre los pacientes con tumor de mama y, además, el desarrollo de EPI se asoció de forma independiente y significativa con el desarrollo de esta neoplasia (OR = 3,29, IC 95% 1,69-6,39;  $P < 0,001$ ). También se observó una menor CVF media significativamente menor en estos pacientes. Por otro lado, la presencia de CBP fue significativamente mayor en los pacientes con tumor mamario, y esta afección también se

identificó como factor independiente para el desarrollo de cáncer de mama (OR = 5,70, IC 95% 2,16-15,07;  $P = 0,001$ ).

Respecto a los hábitos tóxicos, se observó una mayor proporción de exfumadores entre los pacientes con cáncer de mama respecto a aquellos sin cáncer, aunque sin alcanzar la significación.

**Tabla 20.** Características clínicas y epidemiológicas de los pacientes con cáncer de mama respecto a aquellos sin diagnóstico de neoplasia.

Variable	Ausencia de cáncer n/N (%)	Cáncer de mama n/N (%)	P-valor
<b>Primera manifestación de ES</b>			
Fenómeno de Raynaud	1372 /1664 (82,5)	36 /45 (80,0)	0,691
“Puffy hands”	38 /1664 (2,3)	4 /45 (8,9)	0,023
Artralgias	86 /1664 (5,2)	1 /45 (2,2)	0,726
Esclerosis cutánea	92 /1664 (5,5)	1 /45 (2,2)	0,512
<b>Manifestaciones clínicas de ES</b>			
<b>Afectación vascular periférica</b>			
Fenómeno de Raynaud	1641 /1713 (95,8)	41 /47 (87,2)	0,016
Úlceras digitales	667 /1720 (38,8)	17 /47 (36,2)	0,764
Telangiectasias	975 /1713 (56,9)	31 /47 (66,0)	0,235
Acrosteolisis	96 /1161 (8,3)	3 /26 (11,5)	0,472
<b>Músculo-esqueléticas</b>			
Calcinosis	351 /1717 (20,4)	9 /47 (19,1)	1,000
Artritis	239 /1163 (20,6)	6 /26 (23,1)	0,806
Miositis	152 /1165 (13,0)	4 /26 (15,4)	0,766
Tendinitis	62 /1161 (5,3)	1 /26 (3,8)	1,000
Contracturas articulares	120 /639 (18,8)	4 /17 (23,5)	0,542
<b>Afectación digestiva</b>			
Afectación esofágica	1001 /1702 (58,8)	22 /46 (47,8)	0,172
Esófago de Barret	41 / 783 (5,2)	1 /21 (4,8)	1,000
Esofagitis	152 / 506 (30,0)	3 /15 (20,0)	0,570
Gastritis	218 /1167 (18,7)	6 /25 (24,0)	0,447
Afectación intestinal	125 /1164 (10,7)	3 /25 (12,0)	0,745
Malabsorción	99 /1435 (6,9)	2 /34 (5,9)	1,000
Colangitis biliar primaria	72 /1708 (4,2)	7 /46 (15,2)	0,004

<b>Afectación pulmonar</b>			
EPI	694 /1714 (40,5)	30 /47 (63,8)	0,002
CVF (%) en EPI, media (DE)	75,9 (23,0)	72,0 (22,5)	0,379
CVF < 70% en EPI, media (DE)	254 / 633 (40,1)	13 /28 (46,4)	0,557
CVF (%), media (DE)	87,0 (22,5)	80,0 (23,2)	0,049
DLCO (%), media (DE)	77,4 (42,2)	65,3 (24,9)	0,132
DLCO/VA (%), media (DE)	82,8 (42,7)	68,8 (21,9)	0,054
CVF <70 %	316 /1484 (21,3)	14 /41 (34,1)	0,055
Patrón en vidrio deslustrado	370 /1040 (35,6)	14 /34 (41,2)	0,586
Patrón reticular	334 /1127 (29,6)	16 /36 (44,4)	0,065
HP (datos ecocardiográficos)	262 / 917 (28,6)	12 /24 (50,0)	0,037
HP (cateterismo)	128 / 176 (72,7)	6 /10 (60,0)	0,470
<b>Afectación cardiaca</b>			
FEVI <50%	30 /1304 (2,3)	1 /39 (2,6)	0,603
FEVI (%), media (DE)	63,4 (6,9)	62,4 (8,3)	0,403
PAPs (mm Hg), media (DE)	36,8 (17,6)	41,2 (14,3)	0,252
TRV, media (DE)	2,3 (0,9)	2,1 (1,2)	0,513
Disfunción diastólica VI	345 /1037 (33,3)	9 /26 (34,6)	1,000
Derrame pleural	100 /1266 (7,9)	3 /39 (7,7)	1,000
Pericarditis	72 / 823 (8,7)	5 /24 (20,8)	0,059
Isquemia	100 / 826 (12,1)	5 /24 (20,8)	0,204
Trastornos de la conducción	177 / 826 (21,4)	6 /23 (26,1)	0,608
<b>Afectación renal</b>			
Crisis renal esclerodérmica	38 /1716 (2,2)	3 /46 (6,5)	0,089
<b>Otras manifestaciones</b>			
Neuropatía periférica	125 /1416 (8,8)	7 /41 (17,1)	0,090
Síndrome sicca	492 /1719 (28,6)	18 /47 (38,3)	0,191
<b>Cumplimiento criterios ACR</b>	<b>1,359 /1480 (91,8)</b>	<b>41 /43 (95,3)</b>	<b>0,574</b>
<b>Hábito tabáquico</b>			
Fumador activo	190 /1442 (13,2)	2 /42 (4,8)	0,157
Ex fumador	248 /1442 (17,2)	12 /42 (28,6)	0,064
No fumador	1,004 /1442 (69,6)	28 /42 (66,7)	0,734
<b>Hipertensión arterial</b>	<b>451 /1455 (3,0)</b>	<b>19 /42 (45,2)</b>	<b>0,063</b>

EPI: enfermedad pulmonar intersticial; HP: hipertensión pulmonar; PAPs: presión arterial pulmonar sistólica; TRV: trastornos de repolarización ventricular; VI: ventrículo izquierdo; CVF: capacidad vital forzada; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo.



## 2.2. Subtipos de esclerosis sistémica y patrón capilaroscópico en pacientes con esclerosis sistémica y cáncer mama

No se identificó ningún caso de pre-esclerodermia en los pacientes con cáncer de mama. El subtipo de ES más frecuente de forma global la forma limitada a gran distancia del resto, sin hallar diferencias entre los pacientes con cáncer de mama respecto a aquellos sin cáncer (tabla 21).

Respecto al patrón capilaroscópico, de las 40 capilaroscopias validadas, el patrón lento fue el más frecuente, aunque no se encontraron diferencias significativas respecto a la cohorte de pacientes sin cáncer (tabla 22.).

**Tabla 21.** Clasificación de los pacientes según extensión cutánea afectada, esclerosis sistémica de inicio y pre- esclerodermia

Subtipos de ES	Ausencia de cáncer N = 1714, n (%)	Cáncer de mama N = 46, n (%)	P- valor
ES limitada	1019 (59,5)	32 (69,6)	0,223
ES difusa	351 (20,5)	9 (19,6)	1,000
ES sin esclerodermia	184 (10,7)	4 (8,7)	0,812
ES de inicio	43 (2,5)	1 (2,2)	1,000
Pre-esclerodermia	117 (6,8)	0 (0)	0,070

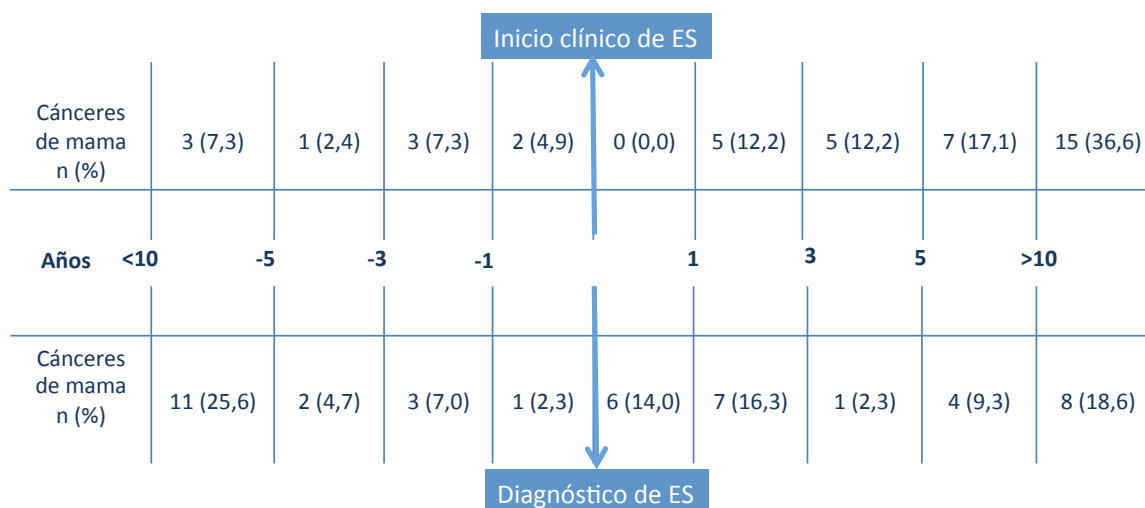
ES: esclerosis sistémica

**Tabla 22.** Patrón de capilaroscopia en pacientes con esclerosis sistémica con cáncer de mama y sin neoplasia.

Patrón capilaroscópico	Ausencia de cáncer N = 1364, n(%)	Cáncer de mama N = 40, n (%)	P- valor
Lento	688 (50,4)	18 (45,0)	0,525
Activo	460 (33,7)	17 (42,5)	0,309
Normal o indeterminado	216 (15,8)	5 (12,5)	0,825

### 2.3. Secuencia temporal de la ES en pacientes con cáncer de mama

La edad de inicio de inicio de la ES y del diagnóstico de la enfermedad autoinmune fue, en ambos casos, cinco años mayor en el grupo de cáncer de mama respecto a aquellos sin neoplasia, siendo estas diferencias significativas (ver tabla 23). La relación temporal entre el cáncer de mama y la ES se muestra en la figura 3. Se pueden diferenciar tres momentos de mayor agrupación de casos de cáncer respecto al diagnóstico de la enfermedad autoinmune: en 11 ocasiones (25,6%) el tumor precedió en más de 5 años al diagnóstico de ES, en 13 (30,3%) casos sucedieron durante los primeros 3 años tras el diagnóstico de ES y en 8 (18,6%) casos tras diez años del diagnóstico.



**Figura 3.** Relación temporal entre el cáncer de mama y la esclerosis sistémica. Casos de tumores diagnosticados a lo largo de la evolución de la esclerosis sistémica (ES), tomando como referencia el inicio clínico (arriba) y el diagnóstico (abajo) de la enfermedad autoinmune.

**Tabla 23.** Secuencia temporal de la esclerosis sistémica y cáncer

Relación temporal	n	Ausencia de cáncer Años (DE; rango)	Cáncer de mama Años (DE; rango)	P-valor
Inicio clínico de la ES	1677	45,9 (16,1; 1,6-87,7)	50,9 (14,9; 15,7-76,5)	0,047
Diagnóstico de la ES	1704	51,9 (15,6; 4,6-88,8)	58,9 (12,9; 28,7-78,7)	0,004
Tiempo desde el inicio al diagnóstico de la ES	1627	6,3 (8,9; 0-64,5)	8,7 (11,0; 0-40,1)	0,187
Años de seguimiento*	1704	8,0 (7,6)	9,3 (8,2)	0,268
Años de seguimiento **	1677	14,1 (11,5)	16,8 (12,5)	0,140

ES: esclerosis sistémica; \* desde el diagnóstico de la ES; \*\* desde primera manifestación

#### 2.4. Perfil inmunológico de los pacientes con esclerosis sistémica y cáncer de mama

La detección de los ANA se realizó en 44 (93,6%) pacientes. El patrón moteado fue el más habitual, aunque no se observaron diferencias en los diferentes patrones analizados entre ambos grupos de pacientes. En cuanto a la especificidad antigénica, se encontró que el anticuerpo más frecuente entre los pacientes con cáncer de mama fue el ACA, presente en 15 (35,7%) pacientes. Al comparar a los pacientes con cáncer de mama y aquellos sin cáncer, se observó que la positividad de los anticuerpos anti-Ro y anti-mitocondrial fueron significativamente mayor en los pacientes con cáncer de mama y se halló una asociación independiente entre la presencia de el anti-Ro y el desarrollo de cáncer de mama (OR 2,14; IC 95% 1,01-4,56;  $P = 0,048$ ). La tasa de realización de estos anticuerpos fue del 93,6% para el anti-Ro y 59,5% para el anti-mitocondrial. No se encontraron diferencias en los pacientes con o sin cáncer en el resto de los anticuerpos estudiados. En la tabla 24 se muestran los datos a los que se hace referencia en este apartado.

**Tabla 24.** Perfil serológico de los pacientes con esclerosis sistémica con cáncer de mama respecto a aquellos sin neoplasia.

Autoanticuerpos	Ausencia de cáncer n/N (%)	Cáncer de mama n/N (%)	P- valor
Determinaciones de ANA	1603 /1721 (93,1)	44 / 47 (93,6)	1,000
Patrón moteado	523 /1559 (33,5)	14 / 42 (33,3)	1,000
Patrón centromérico	511 /1559 (32,8)	13 / 42 (31,0)	0,869
Patrón homogéneo	197 /1559 (12,6)	7 / 42 (16,7)	0,478
Patrón nucleolar	222 /1559 (14,2)	4 / 42 (9,5)	0,503
Patrón nucleolar/moteado	59 /1559 (3,8)	2 / 42 (4,8)	0,673
Patrón homogéneo/nucleolar	47 /1559 (3,0)	2 / 42 (4,8)	0,371
Topoisomerasa I (Scl-70)	305 /1534 (19,9)	8 /44 (18,2)	1,000
Centrómero	761 /1545 (49,3)	15 /42 (35,7)	0,087
ARN-polimerasa III	39 / 376 (10,4)	1 /12 (8,3)	1,000
PM-Scl	65 / 922 (7,0)	3 /23 (13,0)	0,226
Ro	214 /1528 (14,0)	11 /44 (25,0)	0,049
La	57 /1511 (3,8)	2 /44 (4,5)	0,682
Sm	16 /1483 (1,1)	1 /40 (2,5)	0,365
RNP	88 /1506 (5,8)	0 /42 (0)	0,168
Mitocondrial	96 / 837 (11,5)	7 /28 (25,0)	0,039
Tiroideo	125 / 477 (26,2)	4 /16 (25,0)	1,000
Ku	10 / 355 (2,8)	0 /9 (0)	1,000
Factor reumatoideo	287 /1253 (22,9)	8 /33 (24,2)	0,835
Anti péptido cíclico citrulinado	18 / 297 (6,1)	1 /7 (14,3)	0,366
ANA positivo y ATA, ACA, anti-ARNp III y anti-PM-Scl negativos	89 / 308 (28,9)	3 /7 (42,9)	0,421
ANA positivos, ATA, ACA y PM-Scl negativos y anti-ARNp III sin especificar o no realizado	161 /1496 (10,8)	4 /38 (10,5)	1,000

ATA: anticuerpo anti-topoisomerasa; ACA: anticuerpo anti-centrómero ARNpIII: anti-ARN polimerasa III

## 2.5. Tratamiento

Los fármacos más frecuentemente administrados en el grupo de pacientes con esta neoplasia fueron los calcioantagonistas e IBP. Los resultados muestran que el uso de calcio antagonistas, IBP, antiagregantes plaquetarios, antagonistas del receptor de la endotelina I e inmunosupresores fue significativamente menor en los pacientes con cáncer de mama respecto a aquellos pacientes sin neoplasia. Además, se identificó el uso de IBP e inmunosupresores como factores independientes para el desarrollo de cáncer de mama de forma inversa (OR = 0,24; IC 95% 0,11-0,54;  $P < 0,001$  y OR = 0,19; IC 95% 0,0-0,83;  $P = 0,027$ , respectivamente). La medicación utilizada en el tratamiento de la ES previo al diagnóstico de cáncer de mama se muestra en la tabla 25

**Tabla 25.** Tratamiento recibido por los pacientes con esclerosis sistémica previo al diagnóstico del cáncer de mama

Fármaco	Ausencia de cáncer N = 1724, n (%)	Cáncer de mama N = 47 n (%)	P- valor
Calcioantagonistas	815 (47,3)	11 (23,4)	0,001
Antiagregantes	471 (27,3)	4 (8,5)	0,002
AAS	426 (24,7)	3 (6,4)	0,003
Anticoagulantes	98 (5,7)	0 (0)	0,108
Vasodilatadores específicos	387 (22,4)	3 (6,4)	0,007
ERA	323 (18,7)	3 (6,4)	0,034
PDF-5	149 (8,6)	1 (2,1)	0,177
PGL	109 (6,3)	0 (0)	0,113
Antifibróticos	103 (6,0)	5 (10,6)	0,204
Immunosupresores	322 (18,7)	3 (6,4)	0,034
Azatriopina	100 (5,8)	1 (2,1)	0,517
Ciclosporina	8 (0,5)	0 (0)	1,000
Ciclosfosfamida	117 (6,8)	1 (2,1)	0,366
Metotrexato	83 (4,8)	1 (2,1)	0,724
Micofenolato	168 (9,7)	2 (4,3)	0,312
Tacrolimus	17 (1,0)	0 (0)	1,000
Otros inmunosupresores	6 (0,3)	0 (0)	1,000
Terapia biológica	41 (2,4)	0 (0)	0,625

Rituximab	33 (1,9)	0 (0)	1,000
Anti-TNF	3 (0,2)	0 (0)	1,000
IBP	826 (47,9)	10 (21,3)	<0,001
Corticoides	431 (25,0)	8 (17,0)	0,235
AINE	61 (3,5)	0 (0)	0,407
Antioxidantes	79 (4,6)	2 (4,3)	1,000
Antimaláricos	132 (7,7)	2 (4,3)	0,576
IECA	251 (14,6)	4 (8,5)	0,297
ARA II	171 (9,9)	2 (4,3)	0,314
ISRS	115 (6,7)	0 (0)	0,070
Otros	439 (25,5)	5 (10,6)	0,017

*AAS: ácido acetil salicílico; ERA: antagonista del receptor de la endotelina I; PDF-5: inhibidor de la fosfodiesterasa 5; PGL: prostaglandinas; Anti- TNF: anti- factor de necrosis tumoral; IBP: inhibidor de la bomba de protones; AINE: anti-inflamatorios no esteroideos; ARA II: antagonista del receptor de angiotensina II; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; ISRS: inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina.*

## 2.6. Mortalidad y supervivencia

De los 47 pacientes con diagnóstico de cáncer de mama, 15 (32%) de ellos fallecieron. La mortalidad global fue significativamente mayor en este grupo de pacientes, aunque solo en 5/15 (33,3%) la causa principal de la muerte fue el cáncer (ver Tabla 26.). Los pacientes con cáncer de mama fallecieron 7,2 años antes que aquellos sin neoplasia y el diagnóstico de la ES también se produjo a una edad 8,5 años más temprana.

La supervivencia en los pacientes con cáncer de mama fue del 67,1% y 56,3% a los 20 y 30 años desde el inicio de la enfermedad respectivamente. Aunque esta supervivencia fue menor en estos pacientes frente a aquellos sin neoplasia no se encontró una diferencia significativa (ver Tabla 27).

**Tabla 26.** Datos de mortalidad relacionada y no relacionada con la enfermedad autoinmune en pacientes con cáncer de mama respecto a los pacientes sin diagnóstico de cáncer.

Variables relacionadas con la mortalidad	Ausencia de cáncer n/N (%)	Cáncer de mama n/N (%)	P-valor
<b>Muertes totales</b>	284 /1724 (16,5)	15 /47 (31,9)	0,009
<b>Muertes relacionadas con ES</b>	156 /268 (58,2)	8 /14 (57,1)	1,000
EPI	38 /284 (13,4)	1 /15 (6,7)	0,702
HAP	54 /284 (19,0)	2 /15 (13,3)	0,745
HP y EPI	23 /284 (8,1)	2 /15 (13,3)	0,362
EPI/HAP/HP y EPI	115 /284 (40,5)	5 /15 (33,3)	0,788
Crisis renal esclerodérmica	17 /284 (6,0)	1 /15 (6,7)	1,000
Arritmias	4 /284 (1,4)	0 /15 (0)	1,000
Miocardiopatía isquémica sin FRCV	6 /284 (2,1)	0 /15 (0)	1,000
Sepsis	2 /284 (0,7)	0 /15 (0)	1,000
Otras causas	12 /284 (4,2)	2 /15 (13,3)	0,151
<b>Muertes no relacionadas con ES</b>	112 /268 (41,8)	6 /14 (42,9)	1,000
ACV	3 /284 (1,1)	0 /15 (0)	1,000
Insuficiencia renal crónica	3 /284 (1,1)	0 /15 (0)	1,000
EPOC	2 /284 (0,7)	0 /15 (0)	1,000
Sepsis	19 /284 (6,7)	1 /15 (6,7)	1,000
Tromboembolismo pulmonar	4 /284 (1,4)	0 /15 (0)	1,000
Neoplasia	0 /284 (0)	5 /15 (33,3)	<0,001
Arritmias	2 /284 (0,7)	0 /15 (0)	1,000
Miocardiopatía isquémica	1 /284 (0,4)	0 /15 (0)	1,000
Otras causas	78 /284 (27,5)	0 /15 (0)	0,014
<b>Edad de fallecimiento, años (DE)</b>	68,1 (13,5)	60,9 (12,6)	0,038
<b>Edad diagnóstica de ES pacientes fallecidos</b>	58,5 (15,1)	50,0 (15,2)	0,028

EPI: enfermedad pulmonar intersticial; HAP: hipertensión arterial pulmonar; HP: hipertensión pulmonar; FRCV: factores de riesgo cardiovascular; ACV: accidente cerebrovascular; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; DE: desviación estándar.

**Tabla 27.** Supervivencia acumulada desde el primer síntoma de esclerodermia en pacientes con cáncer de mama respecto a pacientes sin cáncer

<b>Supervivencia acumulada desde el primer síntoma de ES (n = 1635)</b>	<b>Ausencia de cáncer</b>	<b>Cáncer de mama</b>	<b>P- valor</b>
5 años	0,960	0,951	0,734
10 años	0,919	0,861	0,227
20 años	0,806	0,671	0,068
30 años	0,686	0,563	0,064

*ES: esclerosis sistémica*



### 3. Cáncer de pulmón y esclerosis sistémica

#### 3.1. Características demográficas y manifestaciones clínicas de los pacientes con esclerosis sistémica y cáncer de pulmón

El cáncer de pulmón fue la segunda neoplasia más frecuente, la edad media de estos pacientes al diagnóstico del cáncer y de la enfermedad autoinmune fue de 60,6 (DE 11,6) y 51,6 (DE 13,6) años, respectivamente. Diecinueve (65,5%) de los pacientes eran mujeres, porcentaje significativamente menor que el encontrado en la cohorte de pacientes sin neoplasia, donde el sexo femenino alcanza una representatividad del 1534 (89,0%) pacientes.

En cuanto al hábito tabáquico, un conocido factor de riesgo de esta neoplasia, aproximadamente la mitad de los pacientes, [13 (52,0%)], no eran ni habían sido fumadores y aunque sí se encontró una proporción de pacientes exfumadores mayor entre los pacientes con cáncer de pulmón respecto a aquellos sin neoplasia esta diferencia no alcanzó la significación estadística.

En relación con las manifestaciones clínicas, que se muestran en la tabla 28, las manifestaciones vasculares periféricas y las pulmonares fueron las más frecuentes en los pacientes con cáncer de pulmón. El FR fue la manifestación clínica más habitual, seguida de la afectación pulmonar y el desarrollo de telangiectasias presentes en 25 (89,3%), 22 (78,6%) y 19 (67,9%) pacientes respectivamente. En el lado contrario, ninguno de estos pacientes padeció afectación renal.

Al comparar a los pacientes con cáncer de pulmón respecto a aquellos sin cáncer, los resultados mostraron que el porcentaje de pacientes con EPI, así como aquellos patrón radiológico en vidrio deslustrado o patrón reticular fueron significativamente mayor entre los

pacientes con tumor pulmonar respecto aquellos sin cáncer; en el caso de la HP y la CVF inferior al 70%, aunque también se observa en un mayor número de pacientes con cáncer pulmonar la diferencia no llegó a alcanzar la significación. Lo mismo ocurrió la presencia de UD, aunque fueron más prevalentes en los pacientes con neoplasia pulmonar no hubo diferencias significativas.

**Tabla 28.** Características clínicas de los pacientes con esclerosis sistémica y cáncer de pulmón

Variable	Ausencia de cáncer n/N (%)	Cáncer de pulmón n/N (%)	P-valor
<b>Primera manifestación de ES</b>			
Fenómeno de Raynaud	1372 /1664 (82,5)	23 /27 (85,2)	1,000
“Puffy hands”	38 /1664 (2,3)	1 /27 (3,7)	0,470
Artralgias	86 /1664 (5,2)	0 /27 (0)	0,396
Esclerosis cutánea	92 /1664 (5,5)	2 /27 (7,4)	0,659
<b>Manifestaciones clínicas de ES</b>			
<b>Afectación vascular periférica</b>			
Fenómeno de Raynaud	1,641 /1713 (95,8)	25 /28 (89,3)	0,116
Úlceras digitales	667 /1720 (38,8)	16 /28 (57,1)	0,053
Telangiectasias	975 /1713 (56,9)	19 /28 (67,9)	0,336
Acrosteolisis	96 /1161 (8,3)	1 /22 (4,5)	1,000
<b>Músculo-esqueléticas</b>			
Calcinosis	351 /1717 (20,4)	7 /28 (25,0)	0,636
Artritis	239 /1163 (20,6)	5 /22 (22,7)	0,791
Miositis	152 /1165 (13,0)	2 /22 (9,1)	1,000
Tendinitis	62 /1161 (5,3)	2 /22 (9,1)	0,336
Contracturas articulares	120 / 639 (18,8)	4 /9 (44,4)	0,073
<b>Afectación digestiva</b>			
Afectación esofágica	1,001 /1702 (58,8)	18 /28 (64,3)	0,699
Esófago de Barret	41 /783 (5,2)	0 /12 (0)	1,000
Esofagitis	152 /506 (30,0)	4 /7 (57,1)	0,207
Gastritis	218 /1167 (18,7)	2 /21 (9,5)	0,400
Afectación intestinal	125 /1164 (10,7)	3 /21 (14,3)	0,489
Malabsorción	99 /1435 (6,9)	2 /21 (9,5)	0,653
Colangitis biliar primaria	72 /1708 (4,2)	2 /28 (7,1)	0,337
<b>Afectación pulmonar</b>			
EPI	694 /1714 (40,5)	22 /28 (78,6)	<0,001
CVF (%) en EPI, media (DE)	75,9 (23,0)	75,5 (27,0)	0,943

CVF < 70% en EPI, media (DE)	254 /633 (40,1)	10 /21 (47,6)	0,505
CVF (%), media (DE)	87,0 (22,5)	82,6 (29,7)	0,459
DLCO (%), media (DE)	77,4 (42,2)	61,5 (25,4)	0,101
DLCO/VA (%), media (DE)	82,8 (42,7)	73,5 (22,6)	0,289
CVF <70 %	316 /1484 (21,3)	10 /26 (38,5)	0,051
Patrón en vidrio deslustrado	370 /1040 (35,6)	17 /25 (68,0)	0,001
Patrón reticular	334 /1127 (29,6)	15 /26 (57,7)	0,004
HP (datos ecocardiográficos)	262 /917 (28,6)	7 /13 (53,8)	0,062
HP (cateterismo)	128 /176 (72,7)	6 /7 (85,7)	0,677
<b>Afectación cardiaca</b>			
FEVI <50%	30 /1304 (2,3)	2 /24 (8,3)	0,112
FEVI (%), media (DE)	63,4 (6,9)	62,7 (9,8)	0,748
PAPs (mm Hg), media (DE)	36,8 (17,6)	38,0 (11,5)	0,816
TRV, media (DE)	2,3 (0,9)	2,1 (1,0)	0,608
Disfunción diastólica VI	345 /1037 (33,3)	7 /16 (43,8)	0,426
Derrame pleural	100 /1266 (7,9)	3 /24 (12,5)	0,432
Pericarditis	72 /823 (8,7)	1 /18 (5,6)	1,000
Isquemia	100 /826 (12,1)	2 /18 (11,1)	1,000
Alteraciones de la conducción	177 /826 (21,4)	3 /18 (16,7)	0,777
<b>Afectación renal</b>			
Crisis renal esclerodérmica	38 /1716 (2,2)	0 /28 (0)	1,000
<b>Otras manifestaciones</b>			
Neuropatía periférica	125 /1416 (8,8)	2 /23 (8,7)	1,000
Síndrome <i>sicca</i>	492 /1719 (28,6)	10 /28 (35,7)	0,405
<b>Cumplimiento criterios ACR</b>	1359 /1480 (91,8)	26 /27 (96,3)	0,719
<b>Hábito tabáquico</b>			
Fumador activo	190 /1442 (13,2)	4 /25 (16,0)	0,562
Ex fumador	248 /1442 (17,2)	8 /25 (32,0)	0,063
No fumador	1,004 /1442 (69,6)	13 /25 (52,0)	0,078
<b>Hipertensión arterial</b>	451 /1455 (31,0)	6 /25 (24,0)	0,520
<b>Sexo femenino</b>	1534 /1724 (89,0)	19 /29 (65,5)	<0,001

EPI: enfermedad pulmonar intersticial; HP: hipertensión pulmonar; PAPs: presión arterial pulmonar sistólica; TRV: trastornos de repolarización ventricular; VI: ventrículo izquierdo; CVF: capacidad vital forzada; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

### 3.2. Subtipos de esclerosis sistémica en cáncer pulmón

Mientras que la forma limitada de ES fue la más frecuente, diagnosticada en más de la mitad de los pacientes, ningún paciente fue clasificado como ES de inicio o pre-esclerodermia. No se observaron diferencias significativas entre los sujetos con cáncer de pulmón y los que no habían presentado neoplasia (tabla 29).

En cuanto al patrón capilaroscópico, tampoco se observaron diferencias entre los pacientes con cáncer de pulmón y sin cáncer (Tabla 30).

**Tabla 29.** Clasificación de los pacientes con esclerosis sistémica con y sin cáncer según extensión cutánea afectada, esclerosis sistémica de inicio y pre-esclerodermia

Subtipos de ES	Ausencia de cáncer N = 1714, n (%)	Cáncer de pulmón N = 27, n (%)	P- valor
ES limitada	1019 (59,5)	15 (55,6)	0,697
ES difusa	351 (20,5)	9 (33,3)	0,146
ES sin esclerodermia	184 (10,7)	3 (11,1)	1,000
ES de inicio	43 (2,5)	0 (0)	1,000
Pre-esclerodermia	117 (6,8)	0 (0)	0,253

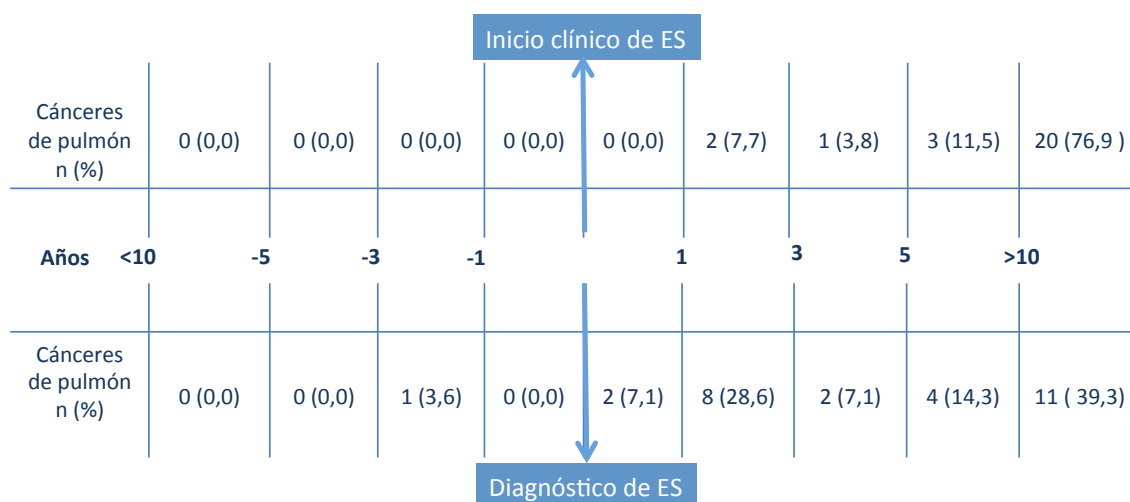
ES: esclerosis sistémica

**Tabla 30.** Patrón capilaroscópico en pacientes con esclerosis sistémica con y sin cáncer

Patrón capilaroscópico	Ausencia de cáncer N = 1364, n (%)	Cáncer de pulmón N = 19, n(%)	P- valor
Lento	688 (50,4)	10 (52,6)	1,000
Activo	460 (33,7)	7 (36,8)	0,809
Normal o indeterminado	216 (15,8)	2 (10,5)	0,754

### 3.3. Secuencia temporal de la esclerosis sistémica en pacientes con cáncer de pulmón

El tiempo que transcurrió entre el inicio clínico y el diagnóstico de la ES fue de media 3,6 años superior en los pacientes con cáncer de pulmón respecto a aquellos sin neoplasia, siendo esta diferencia estadísticamente significativa y además este retraso temporal en el diagnóstico se identificó, aunque de forma débil, como un factor independiente para el desarrollo de cáncer de pulmón (OR = 1,06, IC 95% 1,03-1,10;  $P = 0,002$ ). Veintisiete (96,4%) cánceres de pulmón sucedieron tras el diagnóstico de la enfermedad autoinmune. La mayor parte de tumores pulmonares acontecen entre el primer y tercer año o pasados diez años tras el diagnóstico de la ES, contabilizándose 8 (28,6%) y 11 (39,3%) neoplasias respectivamente en dichos espacios temporales. En las figuras 4 y tabla 31 se representa la secuencia temporal entre ambas enfermedades.



**Figura 4.** Relación temporal entre el cáncer de pulmón y la esclerosis sistémica. Casos de tumores diagnosticados a lo largo de la evolución de la esclerosis sistémica (ES), tomando como referencia el inicio clínico (arriba) y el diagnóstico (abajo) de la enfermedad autoinmune.

**Tabla 31.** Inicio clínico, diagnóstico y tiempo de seguimiento de la ES en pacientes con y sin cáncer

Relación temporal	n	Ausencia de cáncer Años (DE; rango)	Cáncer de pulmón Años (DE; rango)	P-valor
Inicio clínico de la ES	1661	45,9 (16,1; 1,6-87,7)	40,9 (16,8; 13,0-69,7)	0,115
Diagnóstico de la ES	1688	51,9 (15,6; 4,6-88,8)	51,6 (13,6; 23,0-79,7)	0,919
Tiempo desde el inicio al diagnóstico de la ES	1612	6,3 (8,9; 0-64,5)	9,9 (10,3; 0-36,5)	0,047
Años de seguimiento*	1688	8,0 (7,6)	10,6 (9,5)	0,078
Años de seguimiento **	1661	14,1 (11,5)	20,5 (13,4)	0,005

ES: esclerosis sistémica; \* desde el diagnóstico de la ES; \*\* desde primera manifestación

### 3.4. Perfil serológico de los pacientes con esclerosis sistémica y cáncer de pulmón

La detección de los ANA se realizó en el 97% de los pacientes. El patrón moteado fue el más habitual, seguido del homogéneo con 11 (42,3%) y 6 (23,1%) casos. El patrón centromérico fue significativamente menos frecuente entre los pacientes con cáncer de pulmón respecto a aquellos pacientes sin neoplasia, sin observarse otras diferencias en el resto de los patrones analizados entre ambos grupos de pacientes.

En cuanto a la especificidad antigénica, encontramos que el anticuerpo más frecuente entre los pacientes con cáncer de pulmón fue el ATA I (Scl 70), presente 12 (44%) pacientes, mientras que la muestra fue escasa para el resto de autoanticuerpos analizados, con menos de cinco determinaciones por anticuerpo. Al comparar a los pacientes con cáncer de pulmón frente a los pacientes sin cáncer, se observó que la presencia de los anti-Scl 70 fue

significativamente mayor en los pacientes con neoplasia mientras que el anticuerpo ACA fue significativamente menos frecuente en estos pacientes. El análisis multivariante mostró además asociaciones independientes entre ambos anticuerpos y el desarrollo de cáncer de pulmón con un OR 2,61 (IC 95% 1,00-6,79;  $P = 0,049$ ) en el caso del anti-Scl 70 y un OR 0,15 (IC 95% 0,03-0,72;  $P = 0,018$ ) en el caso del ACA.

En cuanto a los resultados referentes al anti-ARNp III aunque aparecen proporcionalmente más en los pacientes con cáncer de pulmón de forma significativa no se han tenido en cuenta dado que la identificación de este anticuerpo únicamente fue determinado en cuatro de los 29 pacientes con esta neoplasia. Los datos referentes al perfil serológico de los pacientes con cáncer de pulmón se muestran en la tabla 32.

**Tabla 32.** Perfil serológico de los pacientes con esclerosis sistémica con cáncer de pulmón respecto a los pacientes sin cáncer

Autoanticuerpos	Ausencia de cáncer n/N (%)	Cáncer de pulmón n/N (%)	P- valor
Determinaciones de ANA	1603 /1721 (93,1)	28 /29 (96,6)	0,717
Patrón moteado	523 /1559 (33,5)	11 /26 (42,3)	0,403
Patrón centromérico	511 /1559 (32,8)	2 /26 (7,7)	0,005
Patrón homogéneo	197 /1559 (12,6)	6 /26 (23,1)	0,132
Patrón nucleolar	222 /1559 (14,2)	5 /26 (19,2)	0,406
Patrón nucleolar/moteado	59 /1559 (3,8)	0 /26 (0)	0,622
Patrón homogéneo/nucleolar	47 /1559 (3,0)	2 /26 (7,7)	0,191
Topoisomerasa I (Scl-70)	305 /1534 (19,9)	12 /27 (44,4)	0,006
Centrómero	761 /1545 (49,3)	3 /26 (11,5)	<0,001
ARN-polimerasa III	39 /376 (10,4)	3 /4 (75,0)	0,005
PM-Scl	65 /922 (7,0)	3 /15 (20,0)	0,089
Ro	214 /1528 (14,0)	5 /26 (19,2)	0,399
La	57 /1511 (3,8)	2 /26 (7,7)	0,263
Sm	16 /1483 (1,1)	0 /25 (0)	1,000
RNP	88 /1506 (5,8)	3 /25 (12,0)	0,182
Mitocondrial	96 /837 (11,5)	3 /17 (17,6)	0,435

Tiroideo	125 /477 (26,2)	0 /10 (0)	0,071
Ku	10 /355 (2,8)	0 /7 (0)	1,000
Factor reumatoideo	287 /1253 (22,9)	4 /22 (18,2)	0,799
Anti péptido cíclico citrulinado	18 /297 (6,1)	0 /4 (0)	1,000
ANA positivo y ATA, ACA, anti-ARNp III y anti-PM- Scl negativos	89 /308 (28,9)	1 /4 (25,0)	1,000
ANA positivos, ATA, ACA y PM-Scl negativos y anti- ARNp III sin especificar o no realizado	161 /1496 (10,8)	3 /24 (12,5)	0,738

ATA: anticuerpo anti-topoisomerasa; ACA: anticuerpo anti-centrómero ARNp III: ARN polimerasa III

### 3.5. Tratamiento

La medicación utilizada en el tratamiento de la ES previo al diagnóstico de la neoplasia de pulmón se encuentra reflejada en la tabla 33. Los fármacos más frecuentemente administrados en el grupo de pacientes con cáncer de pulmón fueron los IBP y los esteroides, utilizados en 14 (48,3%) y 12 (41,4%) pacientes, respectivamente. No se encontraron diferencias significativas respecto al tratamiento entre los pacientes con neoplasia pulmonar y sin cáncer.



**Tabla 33.** Tratamiento recibido por los pacientes con esclerosis sistémica previo al diagnóstico de neoplasia

Fármaco	Ausencia de cáncer N = 1724, n (%)	Cáncer de pulmón N = 29, n (%)	P- valor
Calcioantagonistas	815 (47,3)	11 (37,9)	0,353
Antiagregantes	471 (27,3)	8 (27,6)	1,000
AAS	426 (24,7)	6 (20,7)	0,828
Anticoagulantes	98 (5,7)	4 (13,8)	0,084
Vasodilatadores específicos	387 (22,4)	4 (13,8)	0,369
ERA	323 (18,7)	4 (13,8)	0,635
PDF-5	149 (8,6)	2 (6,9)	1,000
PGL	109 (6,3)	0 (0)	0,254
Antifibróticos	103 (6,0)	3 (10,3)	0,254
Immunosupresores	322 (18,7)	8 (27,6)	0,231
Azatriopina	100 (5,8)	3 (10,3)	0,241
Ciclosporina	8 (0,5)	0 (0)	1,000
Ciclofosfamida	117 (6,8)	4 (13,8)	0,135
Metotrexato	83 (4,8)	1 (3,4)	1,000
Micofenolato	168 (9,7)	3 (10,3)	0,757
Tacrolimus	17 (1,0)	0 (0)	1,000
Otros	6 (0,3)	1 (3,4)	0,110
inmunosupresores			
Terapia biológica	41 (2,4)	1 (3,4)	0,508
Rituximab	33 (1,9)	1 (3,4)	0,436
Anti-TNF	3 (0,2)	0 (0)	1,000
IBP	826 (47,9)	14 (48,3)	1,000
Corticoides	431 (25,0)	12 (41,4)	0,053
AINE	61 (3,5)	0 (0)	0,623
Antioxidantes	79 (4,6)	2 (6,9)	0,391
Antimaláricos	132 (7,7)	2 (6,9)	1,000
IECA	251 (14,6)	3 (10,3)	0,789
ARA II	171 (9,9)	1 (3,4)	0,353
ISRS	115 (6,7)	2 (6,9)	1,000
Otros	439 (25,5)	7 (24,1)	1,000

AAS: ácido acetil salicílico; ERA: antagonista del receptor de la endotelina I; PDF-5: inhibidor de la fosfodiesterasa 5; PGL: prostaglandinas; Anti- TNF: anti- factor de necrosis tumoral; IBP: inhibidor de la bomba de protones; AINE: anti-inflamatorios no esteroideos; ARA II: antagonista del receptor de angiotensina II; IECA: inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina; ISRS: inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina.

### 3.6. Mortalidad y supervivencia

De los 29 pacientes con diagnóstico de cáncer de pulmón, 16 (55%) fallecieron. Las causas no relacionadas con la enfermedad autoinmune fueron significativamente mayores en los pacientes con cáncer de pulmón respecto a aquellos sin cáncer. De las causas de mortalidad identificadas, 9 fueron por la propia neoplasia, lo que representa el 56,3% del total de los fallecimientos.

Los pacientes con cáncer de pulmón fallecieron a una edad 8 años más temprana que aquellos sin cáncer. Estos pacientes además presentaron mayor proporción de UD y patrón radiológico en vidrio deslustrado y menor presencia de ACA respecto a los pacientes sin cáncer fallecidos, siendo estas diferencias significativas (ver tabla 34).

La supervivencia a los 30 años fue menor en los pacientes con cáncer de pulmón respecto a aquellos sin neoplasia, (ver tabla 35).

**Tabla 34.** Mortalidad total y causas de mortalidad en pacientes con esclerosis sistémica con y sin cáncer

Datos de mortalidad	Ausencia de cáncer n/N (%)	Cáncer de pulmón n/N (%)	P-valor
<b>Muertes totales</b>	284 /1724 (16,5)	16 /29 (55,2)	<0,001
<b>Muertes relacionadas con ES</b>	156 /268 (58,2)	2 /13 (15,4)	0,003
EPI	38 /284 (13,4)	1 /16 (6,3)	0,704
HAP	54 /284 (19,0)	0 /16 (0)	0,086
HP y EPI	23 /284 (8,1)	0 /16 (0)	0,621
EPI/HAP/HP y EPI	115 /284 (40,5)	1 /16 (6,3)	0,006
Crisis renal esclerodérmica	17 /284 (6,0)	0 /16 (0)	0,611
Arritmias	4 /284 (1,4)	0 /16 (0)	1,000
Miocardiopatía isquémica sin FRCV	6 /284 (2,1)	0 /16 (0)	1,000
Sepsis	2 /284 (0,7)	0 /16 (0)	1,000
Otras causas	12 /284 (4,2)	1 /16 (6,3)	0,517
<b>Muertes no relacionadas con ES</b>	112 /268 (41,8)	11 /13 (84,6)	0,003
ACV	3 /284 (1,1)	0 /16 (0)	1,000
Insuficiencia renal crónica	3 /284 (1,1)	0 /16 (0)	1,000
EPOC	2 /284 (0,7)	0 /16 (0)	1,000
Sepsis	19 /284 (6,7)	1 /16 (6,3)	1,000
Tromboembolismo pulmonar	4 /284 (1,4)	0 /16 (0)	1,000
Neoplasia	0 /284 (0)	9 /16 (56,3)	<0,001
Arritmias	2 /284 (0,7)	0 /16 (0)	1,000
Miocardiopatía isquémica	1 /284 (0,4)	0 /16 (0)	1,000
Otras causas	78 /284 (27,5)	1 /16 (6,3)	0,079
<b>Edad de fallecimiento, años (DE)</b>	68,1 (13,5)	60,9 (12,6)	0,038
<b>Edad diagnóstico de ES pacientes fallecidos, años (DE)</b>	58,5 (15,1)	50,0 (15,2)	0,028
<b>Úlceras digitales</b>	152/284 (53,5)	13/16 (81,3)	0,039
<b>Patrón en vidrio deslustrado</b>	89/198 (44,9)	10/13 (76,9)	0,042

EPI: enfermedad pulmonar intersticial; HAP: hipertensión arterial pulmonar; HP: hipertensión pulmonar; FRCV: factores de riesgo cardiovascular; ACV: accidente cerebrovascular; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; DE: desviación estándar.

**Tabla 35.** Supervivencia acumulada desde el primer síntoma de esclerodermia en pacientes con cáncer global respecto a pacientes sin cáncer

<b>Supervivencia acumulada desde el primer síntoma de ES (n = 1661)</b>	<b>Ausencia de cáncer</b>	<b>Cáncer de pulmón</b>	<b>P- valor</b>
5 años	0,960	0,960	0,966
10 años	0,919	0,960	0,458
20 años	0,806	0,684	0,168
30 años	0,686	0,324	0,002

*ES: esclerosis sistémica*

## 4. Cáncer hematológico y esclerosis sistémica

### 4.1 Características demográficas y manifestaciones clínicas de los pacientes con esclerosis sistémica y cáncer hematológico

El cáncer hematológico afectó al 1,1 % del total de los pacientes con ES de la serie estudiada. Diecinueve (95%) eran mujeres y la edad media al diagnóstico de esta neoplasia fue de 64,9 (DE 14,4) años, similar a la edad a la que se diagnosticó la enfermedad autoinmune en estos pacientes que fue de media 63,7 (DE 12,1) años. La mayoría de los pacientes no tenían historia de tabaquismo [17 (89,5%) pacientes].

Todos los pacientes presentaban FR y este signo además supuso la primera manifestación en 19 (95%) de los pacientes, otra manifestación vascular frecuente fue el desarrollo de telangiectasias descrito en 12 (60%) de estos pacientes.

Al comparar a los pacientes con cáncer hematológico respecto a aquellos sin cáncer, se observó que los pacientes con neoplasia hematológica presentaban más afectación cardíaca que en aquellos sin neoplasia, reflejada por una significativamente mayor proporción de alteraciones en la conducción y disfunción diastólica del ventrículo izquierdo de forma significativa. Sin embargo, hay que tener en cuenta que el reclutamiento de estas variables solo fue posible en diez y siete pacientes respectivamente. No se encontraron otras diferencias clínicas relevantes entre los pacientes sin cáncer y neoplasia hematológica (ver tabla 36).

**Tabla 36.** Características clínicas de los pacientes con esclerosis sistémica con cáncer y sin cáncer

Variable	Ausencia de cáncer n/N (%)	Cáncer hematológico n/N (%)	P-valor
<b>Primera manifestación de ES</b>			
Fenómeno de Raynaud	1372 /1664 (82,5)	19 /20 (95,0)	0,231
“Puffy hands”	38 /1664 (2,3)	0 /20 (0)	1,000
Artralgias	86 /1664 (5,2)	0 /20 (0)	0,621
Esclerosis cutánea	92 /1664 (5,5)	0 /20 (0)	0,622
<b>Manifestaciones clínicas de ES</b>			
<b>Afectación vascular periférica</b>			
Fenómeno de Raynaud	1641 /1713 (95,8)	20 /20 (100,0)	1,000
Úlceras digitales	667 /1720 (38,8)	7 /20 (35,0)	0,820
Telangiectasias	975 /1713 (56,9)	12 /20 (60,0)	0,825
Acroosteolisis	96 /1161 (8,3)	0 /7 (0)	1,000
<b>Músculo-esqueléticas</b>			
Calcinosis	351 /1717 (20,4)	3 /20 (15,0)	0,781
Artritis	239 /1163 (20,6)	1 /7 (14,3)	1,000
Miositis	152 /1165 (13,0)	0 /7 (0)	0,604
Tendinitis	62 /1161 (5,3)	1 /7 (14,3)	0,322
Contracturas articulares	120 / 639 (18,8)	0 /4 (0)	1,000
<b>Afectación digestiva</b>			
Afectación esofágica	1001 /1702 (58,8)	11 /20 (55,0)	0,820
Esófago de Barret	41 /783 (5,2)	0 /10 (0)	1,000
Esofagitis	152 /506 (30,0)	3 /10 (30,0)	1,000
Gastritis	218 /1167 (18,7)	2 /12 (16,7)	1,000
Afectación intestinal	125 /1164 (10,7)	2 /12 (16,7)	0,378
Malabsorción	99 /1435 (6,9)	2 /15 (13,3)	0,281
Colangitis biliar primaria	72 /1708 (4,2)	0 /20 (0)	1,000
<b>Afectación pulmonar</b>			
EPI	694 /1714 (40,5)	10 /20 (50,0)	0,493
CVF (%) en EPI, media (DE)	75,9 (23,0)	72,9 (20,7)	0,716
CVF < 70% en EPI, media (DE)	254 /633 (40,1)	5 /8 (62,5)	0,279
CVF (%), media (DE)	87,0 (22,5)	80,1 (19,2)	0,206
DLCO (%), media (DE)	77,4 (42,2)	65,9 (21,8)	0,473
DLCO/VA (%), media (DE)	82,8 (42,7)	84,2 (20,4)	0,911
CVF <70 %	316 /1484 (21,3)	6 /17 (35,3)	0,228
Patrón en vidrio deslustrado	370 /1040 (35,6)	7 /15 (46,7)	0,420
Patrón reticular	334 /1127 (29,6)	5 /15 (33,3)	0,779
HP (datos ecocardiográficos)	262 /917 (28,6)	4 /12 (33,3)	0,751

HP (cateterismo)	128 /176 (72,7)	3 /3 (100,0)	0,565
<b>Afectación cardiaca</b>			
FEVI <50%	30 /1304 (2,3)	0 /18 (0)	1,000
FEVI (%), media (DE)	63,4 (6,9)	62,9 (6,7)	0,801
PAPs (mm Hg), media (DE)	36,8 (17,6)	34,6 (8,8)	0,698
TRV, media (DE)	2,3 (0,9)	2,3 (0,9)	0,834
Disfunción diastólica VI	345 /1037 (33,3)	7 /10 (70,0)	0,036
Derrame pleural	100 /1266 (7,9)	3 /17 (17,6)	0,150
Pericarditis	72 /823 (8,7)	2 /7 (28,6)	0,123
Isquemia	100 /826 (12,1)	3 /7 (42,9)	0,044
Alteraciones de la conducción	177 /826 (21,4)	5 /7 (71,4)	0,007
<b>Afectación renal</b>			
Crisis renal esclerodérmica	38 /1716 (2,2)	0 /20 (0)	1,000
<b>Otras manifestaciones</b>			
Neuropatía periférica	125 /1416 (8,8)	1 /20 (5,0)	1,000
Síndrome <i>sicca</i>	492 /1719 (28,6)	8 /19 (42,1)	0,207
<b>Cumplimiento criterios ACR</b>	1359 /1480 (91,8)	16 /17 (94,1)	1,000
<b>Hábito tabáquico</b>			
Fumador activo	190 /1442 (13,2)	0 / 19 (0)	0,159
Ex fumador	248 /1442 (17,2)	2 / 19 (10,5)	0,758
No fumador	1,004 /1442 (69,6)	17 / 19 (89,5)	0,077
<b>Hipertensión arterial</b>	451 /1455 (31,0)	8 / 19 (42,1)	0,322
<b>Sexo femenino</b>	1,534 /1724 (89,0)	19 / 20 (95,0)	0,716

EPI: enfermedad pulmonar intersticial; HP: hipertensión pulmonar; PAPs: presión arterial pulmonar sistólica; TRV: trastornos de repolarización ventricular; VI: ventrículo izquierdo; CVF: capacidad vital forzada; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

## 4.2. Subtipos de esclerosis sistémica y patrón capilaroscópico en cáncer hematológico

El subtipo de ES más frecuente en estos pacientes fue la forma limitada. No se encontraron diferencias significativas en cuanto al subtipo de ES ni el patrón capilaroscópico entre los pacientes con tumor sanguíneo frente a aquellos sin cáncer (Ver tablas 37 y 38).

**Tabla 37.** Clasificación de los pacientes con esclerosis sistémica con y sin cáncer según extensión cutánea afectada, esclerosis sistémica de inicio y pre- esclerodermia

Subtipos de ES	Ausencia de cáncer N = 1714, n (%)	Cáncer hematológico N = 19, n (%)	P- valor
ES limitada	1019 (59,5)	14 (73,7)	0,246
ES difusa	351 (20,5)	2 (10,5)	0,396
ES sin esclerodermia	184 (10,7)	2 (10,5)	1,000
ES de inicio	43 (2,5)	0 (0)	1,000
Pre-esclerodermia	117 (6,8)	1 (5,3)	1,000

ES: esclerosis sistémica

**Tabla 38.** Patrón capilaroscópico en pacientes con esclerosis sistémica con y sin cáncer

Patrón capilaroscópico	Ausencia de cáncer N = 1364, n (%)	Cáncer hematológico N = 17, n (%)	P- valor
Lento	688 (50,4)	12 (70,6)	0,142
Activo	460 (33,7)	4 (23,5)	0,449
Normal o indeterminado	216 (15,8)	1 (5,9)	0,498

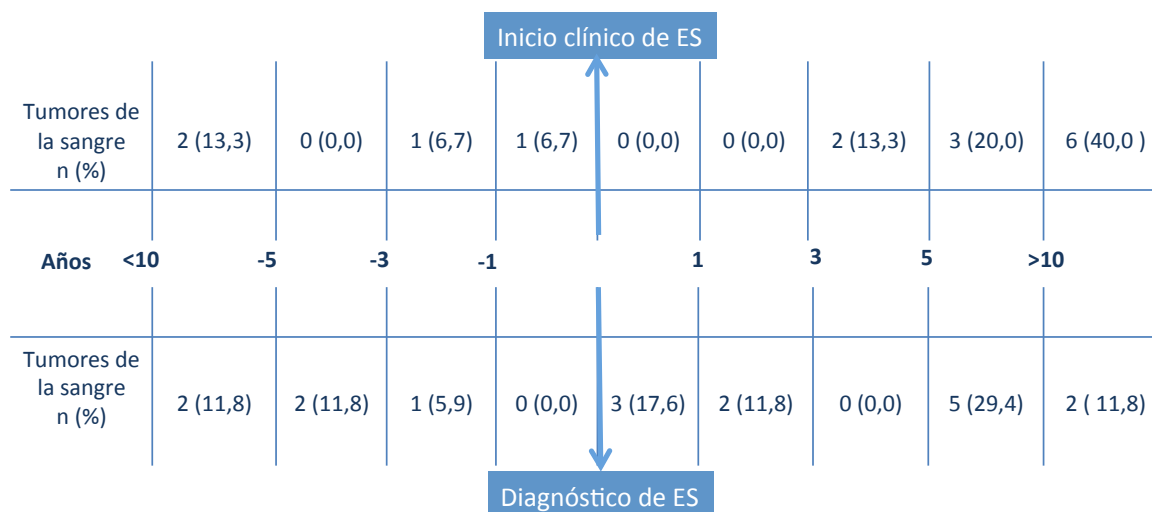
### 4.3. Secuencia temporal de la ES en pacientes con cáncer de hematológico

La edad de los pacientes al diagnóstico de la ES fue 8 años mayor en el grupo de neoplasia hematológico respecto a aquellos sin neoplasia, siendo esta diferencia significativa y siendo identificada este inicio más tardío de la enfermedad autoinmune como factor independiente para el desarrollo de cáncer hematológico en el análisis multivariante (OR = 1,06, IC 95% 1,02-1,09;  $P = 0,003$ ).

En cuanto a la relación temporal entre las neoplasias hematológicas y la ES, la proporción de tumores diagnosticados en la evolución de la enfermedad autoinmune se representa en la



Figura 5. Más de la mitad aparecen tras el diagnóstico de la enfermedad autoinmune, aunque no se ve un patrón claro ya que la distribución temporal de aparición fue bastante homogénea.



**Figura 5.** Relación temporal entre las neoplasias hematológicas y la esclerosis sistémica. Casos de tumores diagnosticados a lo largo de la evolución de la esclerosis sistémica (ES), tomando como referencia el inicio clínico (arriba) y el diagnóstico (abajo) de la enfermedad autoinmune.

**Tabla 39.** Inicio clínico, diagnóstico y tiempo de seguimiento de la ES en pacientes con y sin cáncer

Relación temporal	n	Ausencia de cáncer Años (DE; rango)	Cáncer hematológico Años (DE; rango)	P-valor
Inicio clínico de la ES	1650	45,9 (16,1; 1,6-87,7)	53,8 (20,9; 17,1-80,0)	0,060
Diagnóstico de la ES	1677	51,9 (15,6; 4,6-88,8)	63,7 (12,1; 38,7-81,9)	0,002
Tiempo desde el inicio al diagnóstico de la ES	1602	6,3 (8,9; 0-64,5)	10,3 (15,6; 0,5-54,8)	0,342
Años de seguimiento*	1677	8,0 (7,6)	8,4 (6,7)	0,842
Años de seguimiento **	1650	14,1 (11,5)	18,9 (16,7)	0,292

ES: esclerosis sistémica; \* desde el diagnóstico de la ES; \*\* desde primera manifestación

#### 4.4. Perfil serológico de los pacientes con esclerosis sistémica y cáncer de hematológico

La detección de los ANA se realizó en 44 (94%) pacientes, siendo esta detección significativamente menor que en los pacientes sin neoplasia. El patrón moteado fue el más habitual.

En cuanto a la especificidad antigénica, encontramos que el anticuerpo más frecuente entre los pacientes con cáncer hematológico fue el ACA seguido del anti-tiroideo, pero no se encontraron diferencias en los pacientes con o sin cáncer en el resto de anticuerpos estudiados (ver tabla 40).

**Tabla 40.** Perfil serológico de los pacientes con esclerosis sistémica con cáncer de pulmón respecto a los pacientes sin cáncer

Autoanticuerpos	Ausencia de cáncer n/N (%)	Cáncer hematológico n/N (%)	P- valor
Determinaciones de ANA	1603 /1721 (93,1)	16 /20 (80,0)	0,046
Patrón moteado	523 /1559 (33,5)	4 /17 (23,5)	0,450
Patrón centromérico	511 /1559 (32,8)	9 /17 (52,9)	0,116
Patrón homogéneo	197 /1559 (12,6)	3 /17 (17,6)	0,467
Patrón nucleolar	222 /1559 (14,2)	1 /17 (5,9)	0,494
Patrón nucleolar/moteado	59 /1559 (3,8)	0 /17 (0)	1,000
Patrón homogéneo/nucleolar	47 /1559 (3,0)	0 /17 (0)	1,000
Topoisomerasa I (Scl-70)	305 /1534 (19,9)	3 /18 (16,7)	1,000
Centrómero	761 /1545 (49,3)	12 /18 (66,7)	0,161
ARN-polimerasa III	39 /376 (10,4)	1 /6 (16,7)	0,487
PM-Scl	65 /922 (7,0)	1 /14 (7,1)	1,000
Ro	214 /1528 (14,0)	2 /19 (10,5)	1,000
La	57 /1511 (3,8)	1 /19 (5,3)	0,522
Sm	16 /1483 (1,1)	0 /19 (0)	1,000
RNP	88 /1506 (5,8)	0 /19 (0)	0,622

Mitocondrial	96 /837 (11,5)	1 /12 (8,3)	1,000
Tiroideo	125 /477 (26,2)	2 /4 (50,0)	0,285
Ku	10 /355 (2,8)	1 /6 (16,7)	0,171
Factor reumatoideo	287 /1253 (22,9)	3 /16 (18,8)	1,000
Anti péptido cíclico citrulinado	18 /297 (6,1)	0 /3 (0)	1,000
ANA positivo y ATA, ACA, anti-ARNp III y anti-PM- Scl negativos	89 /308 (28,9)	1 /6 (16,7)	0,678
ANA positivos, ATA, ACA y PM-Scl negativos y anti- ARNp III sin especificar o no realizado	161 /1496 (10,8)	1 /19 (5,3)	0,712

ATA: anticuerpos anti-topoisomerasa ACA: anticuerpo anti-centrómero ARNp III: anti-ARN polimerasa III

#### 4.5. Tratamiento

La medicación utilizada en el tratamiento de la ES previo al diagnóstico de neoplasia se muestra en la tabla 41. Los fármacos más frecuentemente administrados en el grupo de pacientes con cáncer de hematológico fueron los calcioantagonistas e IBP. Destaca una frecuencia inferior al 15% en la mayoría de los fármacos evaluados. Ningún paciente recibió azatioprina, ciclosporina, metrotexato, micofenolato, tacrolimus, ni terapia biológica mostrándose una diferencia significativa en relación con los pacientes sin neoplasia.

**Tabla 41.** Tratamiento recibido por los pacientes con esclerosis sistémica previo al diagnóstico de neoplasia

Fármaco	Ausencia de cáncer N = 1724, n (%)	Cáncer hematológico N = 20, n (%)	P- valor
Calcioantagonistas	815 (47,3)	9 (45,0)	1,000
Antiagregantes	471 (27,3)	3 (15,0)	0,313
AAS	426 (24,7)	3 (15,0)	0,437
Anticoagulantes	98 (5,7)	2 (10,0)	0,320
Vasodilatadores específicos	387 (22,4)	0 (0)	0,012
ERA	323 (18,7)	0 (0)	0,036
PDF-5	149 (8,6)	0 (0)	0,407
PGL	109 (6,3)	0 (0)	0,632
Antifibróticos	103 (6,0)	2(10,0)	0,341
Immunosupresores	322 (18,7)	1 (5,0)	0,151
Azatriopina	100 (5,8)	0 (0)	0,625
Ciclosporina	8 (0,5)	0 (0)	1,000
Ciclosfosfamida	117 (6,8)	1 (5,0)	1,000
Metotrexato	83 (4,8)	0 (0)	0,621
Micofenolato	168 (9,7)	0 (0)	0,249
Tacrolimus	17 (1,0)	0 (0)	1,000
Otros	6 (0,3)	0 (0)	1,000
inmunosupresores			
Terapia biológica	41 (2,4)	0 (0)	1,000
Rituximab	33 (1,9)	0 (0)	1,000
Anti-TNF	3 (0,2)	0 (0)	1,000
IBP	826 (47,9)	7 (35,0)	0,270
Corticoides	431 (25,0)	3 (15,0)	0,437
AINE	61 (3,5)	0 (0)	1,000
Antioxidantes	79 (4,6)	0 (0)	1,000
Antimaláricos	132 (7,7)	1 (5,0)	1,000
IECA	251 (14,6)	5 (25,0)	0,199
ARA II	171 (9,9)	1 (5,0)	0,713
ISRS	115 (6,7)	0 (0)	0,638
Otros	439 (25,5)	5 (25,0)	1,000

AAS: ácido acetil salicílico; ERA: antagonista del receptor de la endotelina I; PDF-5: inhibidor de la fosfodiesterasa 5; PGL: prostaglandinas; Anti- TNF: anti- factor de necrosis tumoral; IBP: inhibidor de la bomba de protones; AINE: anti-inflamatorios no esteroideos; ARA II: antagonista del receptor de angiotensina II; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; ISRS: inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina.

#### 4.6. Mortalidad y supervivencia

De los 20 pacientes con diagnóstico de cáncer de hematológico, 5 (25%) de ellos fallecieron, no se encontraron diferencias en la mortalidad total, las causas de estas ni la supervivencia entre los pacientes con y sin neoplasia (tablas 42 y 43)

**Tabla 42.** Mortalidad total y causas de mortalidad en pacientes con esclerosis sistémica con y sin cáncer

Datos de mortalidad	Ausencia de cáncer n/N (%)	Cáncer hematológico n/N (%)	P- valor
<b>Muertes totales</b>	284 /1724 (16,5)	5 /20 (25,0)	0,358
<b>Muertes relacionadas con ES</b>	156 /268 (58,2)	1 /5 (20,0)	0,167
EPI	38 /284 (13,4)	0 /5 (0)	1,000
HAP	54 /284 (19,0)	1 /5 (20,0)	1,000
HP y EPI	23 /284 (8,1)	0 /5 (0)	1,000
EPI/HAP/HP y EPI	115 /284 (40,5)	1 /5 (20,0)	0,651
Crisis renal esclerodérmica	17 /284 (6,0)	0 /5 (0)	1,000
Arritmias	4 /284 (1,4)	0 /5 (0)	1,000
Miocardiopatía isquémica sin FRCV	6 /284 (2,1)	0 /5 (0)	1,000
Sepsis	2 /284 (0,7)	0 /5 (0)	1,000
Otras causas	12 /284 (4,2)	0 /5 (0)	1,000
<b>Muertes no relacionadas con ES</b>	112 /268 (41,8)	4 /5 (80,0)	0,167
ACV	3 /284 (1,1)	0 /5 (0)	1,000
Insuficiencia renal crónica	3 /284 (1,1)	0 /5 (0)	1,000
EPOC	2 /284 (0,7)	0 /5 (0)	1,000
Sepsis	19 /284 (6,7)	0 /5 (0)	1,000
Tromboembolismo pulmonar	4 /284 (1,4)	0 /5 (0)	1,000
Neoplasia	0 /284 (0)	2 /5 (40,0)	<0,001
Arritmias	2 /284 (0,7)	0 /5 (0)	1,000
Miocardiopatía isquémica	1 /284 (0,4)	0 /5 (0)	1,000
Otras causas	78 / 84 (27,5)	2 /5 (40,0)	0,619

EPI: enfermedad pulmonar intersticial; HAP: hipertensión arterial pulmonar; HP: hipertensión pulmonar; FRCV: factores de riesgo cardiovascular; ACV: accidente cerebrovascular; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; DE: desviación estándar.

**Tabla 43.** Supervivencia acumulada desde el primer síntoma de esclerodermia en pacientes con cáncer global respecto a pacientes sin cáncer

<b>Supervivencia acumulada desde el primer síntoma de ES (n = 1635)</b>	<b>Ausencia de cáncer</b>	<b>Cáncer hematológico</b>	<b>P-valor</b>
5 años	0,960	0,929	0,564
10 años	0,919	0,863	0,344
20 años	0,806	0,743	0,464
30 años	0,686	0,743	0,848

*ES: esclerosis sistémica*

## 5. Cáncer colorrectal y esclerosis sistémica

### 5.1 Características demográficas y manifestaciones clínicas de los pacientes con esclerosis sistémica y cáncer colorrectal

El cáncer de colon fue la cuarta neoplasia en frecuencia representando el 1% del total de enfermos con ES. En los pacientes con cáncer colorrectal y ES, la edad media al diagnóstico del cáncer y de la enfermedad autoinmune fue de 67,6 (DE 9,5) y 61,5 (DE 13,8) años respectivamente. El sexo femenino fue claramente predominante, representando a cerca del 90% de los enfermos.

En relación con las manifestaciones clínicas (tabla 44), el FR fue la primera manifestación de la enfermedad en aproximadamente dos tercios de pacientes y, además, la manifestación clínica más habitual en 16 (89%) pacientes. En cuanto a la clínica digestiva, la esofágica fue la segunda manifestación más frecuente registrándose en 13 (73%) pacientes; solo en 2 (25%) de ellos se diagnosticó esofagitis y en ninguno se apreció esófago de Barret. En el aparato respiratorio, la mitad de los pacientes presentaron EPI y un tercio de los pacientes tenían HP. El porcentaje de pacientes con una CVF inferior al 70% fue significativamente superior en aquellos con cáncer colorrectal respecto los pacientes sin neoplasia y además esta variable se asoció de forma independiente y significativa con la presencia de esta neoplasia (OR = 5,21; IC 95% 1,57-17,33;  $P = 0,007$ ). Respecto a la afectación cardiaca, se observó una mayor proporción de pacientes con cáncer colorrectal con una FEVI inferior al 50% y pericarditis, ambos resultados con significación estadística.

**Tabla 44.** Características clínicas de los pacientes sin neoplasia y con cáncer de colon en esclerosis sistémica (ES)

Variable	Ausencia de cáncer n/N (%)	Cáncer colorrectal n/N (%)	P -valor
<b>Primera manifestación de ES</b>			
Fenómeno de Raynaud	1372 /1664 (82,5)	11 /17 (64,7)	0,100
“Puffy hands”	38 /1664 (2,3)	2 /17 (11,8)	0,060
Artralgias	86 /1664 (5,2)	1 /17 (5,9)	0,597
Esclerosis cutánea	92 /1664 (5,5)	2 /17 (11,8)	0,245
<b>Manifestaciones clínicas de ES</b>			
<b>Afectación vascular periférica</b>			
Fenómeno de Raynaud	1641 /1713 (95,8)	16 /18 (88,9)	0,178
Úlceras digitales	667 /1720 (38,8)	5 /18 (27,8)	0,467
Telangiectasias	975 /1713 (56,9)	8 /18 (44,4)	0,342
Acrosteolisis	96 /1161 (8,3)	0 /11 (0)	1,000
<b>Músculo-esqueléticas</b>			
Calcinosis	351 /1717 (20,4)	3 /18 (16,7)	1,000
Artritis	239 /1163 (20,6)	4 /11 (36,4)	0,253
Miositis	152 /1165 (13,0)	3 /11 (27,3)	0,167
Tendinitis	62 /1161 (5,3)	0 /11 (0)	1,000
Contracturas articulares	120 / 639 (18,8)	0 /6 (0)	0,599
<b>Afectación digestiva</b>			
Afectación esofágica	1001 /1702 (58,8)	13 /18 (72,2)	0,337
Esófago de Barret	41 /783 (5,2)	0 /11(0)	1,000
Esofagitis	152 /506 (30,0)	2 /8 (25,0)	1,000
Gastritis	218 /1167 (18,7)	5 /14 (35,7)	0,158
Afectación intestinal	125 /1164 (10,7)	2 /14 (14,3)	0,656
Malabsorción	99 /1435 (6,9)	1 /14 (7,1)	1,000
Colangitis biliar primaria	72 /1708 (4,2)	0 /18 (0)	1,000
<b>Afectación pulmonar</b>			
EPI	694 /1714 (40,5)	9 /18 (50,0)	0,473
CVF (%) en EPI, media (DE)	75,9 (23,0)	65,4 (22,8)	0,200
CVF < 70% en EPI, media (DE)	254 /633 (40,1)	6 /8 (75,0)	0,067
CVF (%), media (DE)	87,0 (22,5)	73,8 (24,4)	0,052
DLCO (%), media (DE)	77,4 (42,2)	78,1 (14,2)	0,973
DLCO/VA (%), media (DE)	82,8 (42,7)	95,4 (31,6)	0,353
CVF <70 %	316 /1484 (21,3)	6 /11 (54,5)	0,016
Patrón en vidrio deslustrado	370 /1040 (35,6)	5 /13 (38,5)	0,780
Patrón reticular	334 /1127 (29,6)	4 /14 (28,6)	1,000
HP (datos ecocardiográficos)	262 /917 (28,6)	3 /9 (33,3)	0,721



HP (cateterismo)	128 /176 (72,7)	1 /2 (50,0)	0,476
<b>Afectación cardíaca</b>			
FEVI <50%	30 /1304 (2,3)	2 /14 (14,3)	0,043
FEVI (%), media (DE)	63,4 (6,9)	59,3 (10,4)	0,030
PAPs (mm Hg), media (DE)	36,8 (17,6)	43,7 (18,9)	0,298
TRV, media (DE)	2,3 (0,9)	2,3 (0)	0,991
Disfunción diastólica VI	345 /1037 (33,3)	5 /10 (50,0)	0,316
Derrame pleural	100 /1266 (7,9)	1 /14 (7,1)	1,000
Pericarditis	72 /823 (8,7)	0 /10 (0)	1,000
Isquemia	100 /826 (12,1)	0 /10 (0)	0,618
Alteraciones de la conducción	177 /826 (21,4)	3 /10 (30,0)	0,456
<b>Afectación renal</b>			
Crisis renal esclerodérmica	38 /1716 (2,2)	0 /18 (0)	1,000
<b>Otras manifestaciones</b>			
Neuropatía periférica	125 /1416 (8,8)	2 /16 (12,5)	0,646
Síndrome <i>sicca</i>	492 /1719 (28,6)	8 /18 (44,4)	0,188
<b>Cumplimiento criterios ACR</b>	1359 /1480 (91,8)	14 /15 (93,3)	1,000
<b>Hábito tabáquico</b>			
Fumador activo	190 /1442 (13,2)	0 /15 (0)	0,242
Exfumador	248 /1442 (17,2)	2 /15 (13,3)	1,000
No fumador	1004 /1442 (69,6)	13 /15 (86,7)	0,256
<b>Hipertensión arterial</b>	451 /1455 (31,0)	5 /14 (35,7)	0,773
<b>Sexo femenino</b>	1534 /1724 (89,0)	16 /18 (88,9)	1,000

EPI: enfermedad pulmonar intersticial; HP: hipertensión pulmonar; PAPs: presión arterial pulmonar sistólica; TRV: trastornos de repolarización ventricular; VI: ventrículo izquierdo; CVF: capacidad vital forzada; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

## 5.2. Subtipos de ES y patrón capilaroscópico en pacientes con cáncer colorrectal

El subtipo de ES más frecuente fue la forma limitada, diagnosticada en más de la mitad de los pacientes, seguido del subtipo difuso y la pre-esclerodermia. No se observaron diferencias significativas entre los sujetos con cáncer colorrectal y los que no habían presentado neoplasia (tabla 45).

Dieciséis de estos pacientes tenían capilaroscopia, los patrones se muestran en la tabla 46. Fue llamativo que cerca de un tercio de los pacientes con cáncer tuvieron un patrón

capilaroscópico normal o indeterminado. Sin embargo, no se encontraron diferencias significativas respecto a la cohorte de pacientes sin cáncer.

**Tabla 45.** Clasificación de los pacientes según extensión cutánea afectada, esclerosis sistémica de inicio y pre-esclerodermia.

Subtipos de ES	Ausencia de cáncer N = 1714, n (%)	Cáncer colorrectal N = 18, n (%)	P- valor
ES limitada	1019 (59,5)	10 (55,6)	0,811
ES difusa	351 (20,5)	4 (22,2)	0,774
ES sin esclerodermia	184 (10,7)	1 / (5,6)	0,712
ES de inicio	43 (2,5)	0 (0)	1,000
Pre-esclerodermia	117 (6,8)	3 (16,7)	0,124

ES: esclerosis sistémica

**Tabla 46.** Patrón de capilaroscopia en pacientes con esclerosis sistémica

Patrón capilaroscópico	Ausencia de cáncer N = 1364, n (%)	Cáncer colorrectal N = 16, n (%)	P- valor
Lento	688 (50,4)	7 (43,8)	0,625
Activo	460 (33,7)	4 (25,0)	0,599
Normal o indeterminado	216 (15,8)	5 (31,3)	0,158

### 5.3. Secuencia temporal de la ES en pacientes con cáncer colorrectal

La ES tuvo un diagnóstico 9,6 años más tardío en los pacientes con cáncer colorrectal respecto a los pacientes sin neoplasia, siendo esta diferencia estadísticamente significativa. No se encontraron, sin embargo, diferencias en el tiempo transcurrido desde las primeras manifestaciones de ES al diagnóstico de esta (tabla 47).

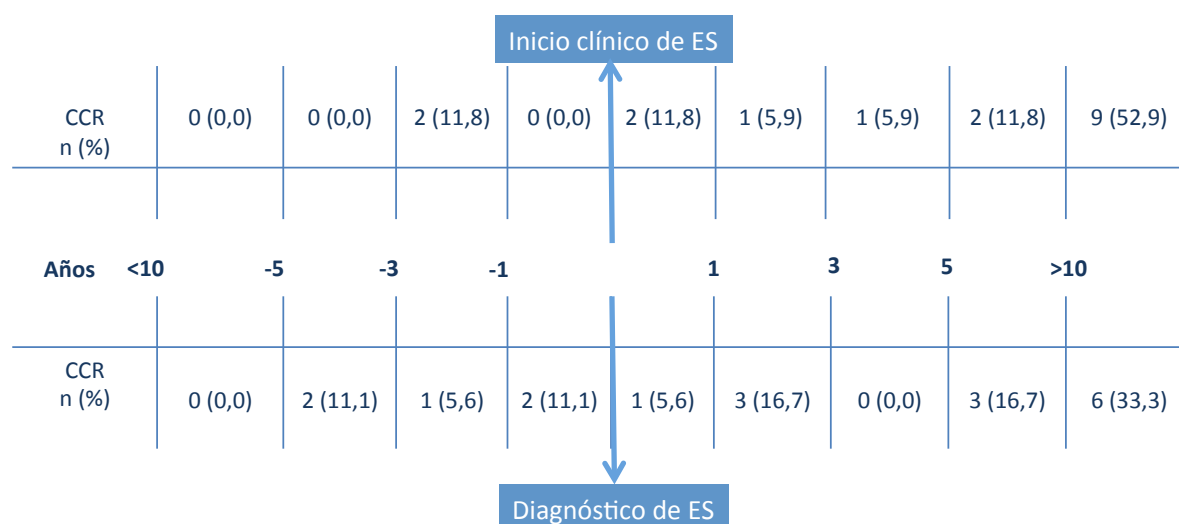
El diagnóstico de este tumor fue posterior al inicio de las manifestaciones clínicas sugerentes de ES y el diagnóstico de la enfermedad autoinmune en 15 (88%) y 13 (72%) pacientes respectivamente. En cinco casos el diagnóstico de tumores colorrectales se produjo antes que

el diagnóstico de ES. En los pacientes en los que el cáncer precede a la ES, la media de tiempo a la aparición de clínica y diagnóstico de la ES fue de 1 y 2 años respectivamente. En los pacientes en los que el cáncer colorrectal se diagnostica después del inicio de la clínica o diagnóstico de la ES la mediana de tiempo entre ambas enfermedades fue de 12 y 7 años respectivamente. La mayoría de los casos fueron identificados tras 10 años del diagnóstico de ES. En la figura 6. se representa la distribución de casos de cáncer colorrectal en función del inicio y el diagnóstico de la ES.

**Tabla 47.** Secuencia temporal de la esclerosis sistémica

Relación temporal	n	Ausencia de cáncer Años (DE; rango)	Cáncer colorrectal Años (DE; rango)	P-valor
Inicio clínico de la ES	1652	45,9 (16,1; 1,6-87,7)	50,0 (19,7; 10,8-78,2)	0,303
Diagnóstico de la ES	1678	51,9 (15,6; 4,6-88,8)	61,5 (13,8; 40,9-89,4)	0,010
Tiempo desde el inicio al diagnóstico de la ES	1604	6,3 (8,9; 0-64,5)	10,6 (17,2; 0-49,9)	0,316
Años de seguimiento*	1678	8,0 (7,6)	9,8 (9,1)	0,334
Años de seguimiento **	1652	14,1 (11,5)	20,7 (19,6)	0,184

ES: esclerosis sistémica; \* desde el diagnóstico de la ES; \*\* desde primera manifestación



**Figura 6.** Relación temporal entre los cánceres colorrectales y la esclerosis sistémica. Casos de tumores diagnosticados a lo largo de la evolución de la esclerosis sistémica (ES), tomando como referencia el inicio clínico (arriba) y el diagnóstico (abajo) de la enfermedad autoinmune.

#### 5.4. Autoinmunidad

La detección de los ANA se realizó en 17 (94%) pacientes. El patrón moteado fue el más habitual, observado en 6 (35%) de las muestras, seguido del centromérico con 5 (29%) casos, resultados similares a los encontrados en los pacientes sin neoplasia.

En cuanto a la especificidad antigénica, encontramos que los anticuerpos más frecuentes en los pacientes con cáncer colorrectal fueron: ACA, anti-PM-Scl, ATA y anti-ARNp III. Para valorar estos datos hay que tener presente que la tasa de realización dichos autoanticuerpos fueron del 88,9%, 88,9, 55,6 y 27,7% respectivamente. La positividad del anticuerpo anti-ARNp III resultó ser mayor en la cohorte de pacientes con este tumor, aunque este resultado es poco valorable debido a que únicamente se dispone cinco determinaciones de estos anticuerpos (ver tabla 48).

**Tabla 48.** Perfil serológico de los pacientes con esclerosis sistémica sin neoplasia frente aquellos con cáncer de colon

Autoanticuerpos	Ausencia de cáncer n/N (%)	Cáncer colorrectal n/N (%)	P- valor
Determinaciones de ANA	1603 /1721 (93,1)	17 /18 (94,4)	1,000
Patrón moteado	523 /1559 (33,5)	6 /17 (35,3)	1,000
Patrón centromérico	511 /1559 (32,8)	5 /17 (29,4)	1,000
Patrón homogéneo	197 /1559 (12,6)	2 /17 (11,8)	1,000
Patrón nucleolar	222 /1559 (14,2)	2 /17 (11,8)	1,000
Patrón nucleolar/moteado	59 /1559 (3,8)	1 /17 (5,9)	0,485

Patrón homogéneo/nucleolar	47 /1559 (3,0)	1 /17 (5,9)	0,411
Topoisomerasa I (Scl-70)	305 /1534 (19,9)	2 /16 (12,5)	0,752
Centrómero	761 /1545 (49,3)	6 /16 (37,5)	0,453
ARN-polimerasa III	39 /376 (10,4)	3 /5 (60,0)	0,011
PM-Scl	65 /922 (7,0)	2 /10 (20,0)	0,158
Ro	214 /1528 (14,0)	2 /17 (11,8)	1,000
La	57 /1511 (3,8)	0 /17 (0)	1,000
Sm	16 /1483 (1,1)	0 /17 (0)	1,000
RNP	88 /1506 (5,8)	1 /15 (6,7)	0,597
Mitocondrial	96 /837 (11,5)	0 /11 (0)	0,624
Tiroideo	125 /477 (26,2)	1 /4 (25,0)	1,000
Ku	10 /355 (2,8)	0 /5 (0)	1,000
Factor reumatoideo	287 /1253 (22,9)	4 /15 (26,7)	0,758
Anti-péptido cíclico citrulinado	18 /297 (6,1)	0 /2 (0)	1,000
ANA positivo (ATA, ACA, ARNp III y PM-Scl)	89 /308 (28,9)	2 /3 (66,7)	0,206
negativos			
ANA positivos ATA, ACA y PM-Scl negativos y ARNp III sin especificar o no realizado	161 /1496 (10,8)	1 /15 (6,7)	1,000

ATA: anticuerpo anti-topoisomerasa ACA: anticuerpo anti-centrómero ARNp III: anti-ARN polimerasa III

## 5.5 Tratamiento

La medicación utilizada en el tratamiento de la ES previo al diagnóstico de neoplasia se muestra en la tabla 49. El uso de calcioantagonistas e IBP en los pacientes con cáncer colorrectal fue significativamente menor que en aquellos sin neoplasia. En el análisis multivariante se confirmó que la administración previa de IBP es uno de los dos factores, junto con la CVF, asociado de forma independiente y significativa con la presencia de esta localización tumoral. En concreto, se identificó en el uso de IBP una asociación inversa con un OR = 0,18 (IC 95% 0,04-0,85;  $P = 0,031$ ). Los fármacos más frecuentemente administrados en el grupo de pacientes con cáncer colorrectal fueron los inmunosupresores y los esteroides,

aunque estos fueron usados menos de un cuarto de los pacientes. No se encontraron diferencias significativas en el uso de inmunosupresores o el resto de los fármacos estudiados.

**Tabla 49.** Tratamiento recibido por los pacientes con esclerosis sistémica previo al diagnóstico de neoplasia

Fármaco	Ausencia de cáncer N= 1724, n (%)	Cáncer colorrectal N= 18, n (%)	P- valor
Calcioantagonistas	815 (47,3)	2 (11,1)	0,002
Antiagregantes	471 (27,3)	3 (16,7)	0,428
AAS	426 (24,7)	2 (11,1)	0,271
Anticoagulantes	98 (5,7)	1 (5,6)	1,000
Vasodilatadores específicos	387 (22,4)	2 (11,1)	0,393
ERA	323 (18,7)	1 (5,6)	0,225
PDF-5	149 (8,6)	1 (5,6)	1,000
PGL	109 (6,3)	0 (0)	0,623
Antifibróticos	103 (6,0)	0 (0)	0,621
Immunosupresores	322 (18,7)	4 (22,2)	0,760
Azatriopina	100 (5,8)	0 (0)	0,620
Ciclosporina	8 (0,5)	1 (5,6)	0,089
Ciclosfosfamida	117 (6,8)	2 (11,1)	0,351
Metotrexato	83 (4,8)	0 (0)	1,000
Micofenolato	168 (9,7)	0 (0)	0,247
Tacrolimus	17 (1,0)	1 (5,6)	0,171
Otros	6 (0,3)	0 (0)	1,000
inmunosupresores			
Terapia biológica	41 (2,4)	0 (0)	1,000
Rituximab	33 (1,9)	0 (0)	1,000
Anti-TNF	3 (0,2)	0 (0)	1,000
IBP	826 (47,9)	2 (11,1)	0,002
Corticoides	431 (25,0)	4 (22,2)	1,000
AINE	61 (3,5)	0 (0)	1,000
Antioxidantes	79 (4,6)	1 (5,6)	0,573
Antimaláricos	132 (7,7)	0 (0)	0,391
IECA	251 (14,6)	3 (16,7)	0,738
ARA II	171 (9,9)	1 (5,6)	1,000
ISRS	115 (6,7)	0 (0)	0,626
Otros	439 (25,5)	3 (16,7)	0,587

AAS: ácido acetil salicílico; ERA: antagonista del receptor de la endotelina I; PDF-5: inhibidor de la fosfodiesterasa 5; PGL: prostaglandinas; Anti- TNF: anti- factor de necrosis tumoral; IBP: inhibidor de la bomba de protones; AINE: anti-inflamatorios no esteroideos; ARA II: antagonista del receptor de angiotensina II; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; ISRS: inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina.

## 5.6. Mortalidad y supervivencia

De los 18 pacientes con diagnóstico de cáncer colorrectal, seis (33%) de ellos fallecieron: dos (33%) de ellos por la afectación pulmonar debido a la enfermedad autoinmune (causa relacionada con la enfermedad) y cuatro (67%) pacientes por la neoplasia. No hubo diferencias significativas en la supervivencia a 5, 10 y 20 años entre los pacientes con y sin este cáncer, (ver tablas 50 y 51).

**Tabla 50.** Datos de mortalidad relacionada y no relacionada con la enfermedad autoinmune

Datos de mortalidad	n	Ausencia de cáncer n/N (%)	Cáncer colorrectal n/N (%)	P- valor
<b>Muertes totales</b>	1742	284 /1724 (16,5)	6 /18 (33,3)	0,101
<b>Muertes relacionadas con ES</b>	273	156 /268 (58,2)	1 /5 (20,0)	0,167
EPI	290	38 /284 (13,4)	0 /6 (0)	1,000
HAP	290	54 /284 (19,0)	1 /6 (16,7)	1,000
HP y EPI	290	23 /284 (8,1)	0 /6 (0)	1,000
EPI/HAP/HP y EPI	290	115 /284 (40,5)	1 /6 (16,7)	0,407
Crisis renal esclerodérmica	290	17 /284 (6,0)	0 /6 (0)	1,000
Arritmias	290	4 /284 (1,4)	0 /6 (0)	1,000
Miocardiopatía isquémica sin FRCV	290	6 /284 (2,1)	0 /6 (0)	1,000
Sepsis	290	2 /284 (0,7)	0 /6 (0)	1,000
Otras causas	290	12 /284 (4,2)	0 /6 (0)	1,000
<b>Muertes no relacionadas con ES</b>	273	112 /268 (41,8)	4 /5 (80,0)	0,167
ACV	290	3 /284 (1,1)	0 /6 (0)	1,000
Insuficiencia renal crónica	290	3 /284 (1,1)	0 /6 (0)	1,000
EPOC	290	2 /284 (0,7)	0 /6 (0)	1,000

Sepsis	290	19 /284 (6,7	0 /6 (0)	1,000
Tromboembolismo pulmonar	290	4 /284 (1,4)	0 /6 (0)	1,000
Neoplasia	290	0 /284 (0)	4 /6 (66,7)	<0,001
Arritmias	290	2 /284 (0,7)	0 /6 (0)	1,000
Miocardopatía isquémica	290	1 /284 (0,4)	0 /6 (0)	1,000
Otras causas	290	78 /284 (27,5)	0 /6 (0)	0,196

*EPI: enfermedad pulmonar intersticial; HAP: hipertensión arterial pulmonar; HP: hipertensión pulmonar; FRCV: factores de riesgo cardiovascular; ACV: accidente cerebrovascular; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; DE: desviación estándar.*

**Tabla 51.** Supervivencia acumulada desde el primer síntoma de esclerodermia en pacientes con cáncer colorrectal respecto a pacientes sin cáncer

Supervivencia acumulada desde el primer síntoma de ES (n = 1652)	Ausencia de cáncer	Cáncer colorrectal	P- valor
5 años	0,960	1,000	0,443
10 años	0,919	0,917	0,930
20 años	0,806	0,687	0,568
30 años	0,682	0,687	0,974

*ES: esclerosis sistémica*

Para concluir el apartado de los resultados, en la tabla 52 se muestra un resumen de los resultados análisis multivariante de los pacientes con ES con cáncer y sin cáncer.



**Tabla 52.** Resumen del análisis multivariante de los pacientes con ES con y sin cáncer

Pacientes con cáncer frente a controles sin cáncer	Variable	OR	IC 95%	P-valor
Cáncer global (n = 206)	Edad tardía al inicio de la ES	1,22	1,01-1,03	<0,001
	CBP	2,35	1,18-4,68	0,015
	CVF < 70%	1,83	1,24-2,70	0,002
	ACA	0,66	0,45-0,97	0,036
	Uso de antagonistas del calcio	0,54	0,37-0,79	0,002
	Uso de vasodilatadores específicos	0,46	0,26-0,80	0,006
Cáncer de mama (n = 47)	Hinchazón de manos o <i>puffy hands</i>	6,40	1,73-23,64	0,005
	CBP	5,71	2,16-15,09	<0,001
	EPI	3,29	1,69-6,39	<0,001
	Anticuerpo anti-Ro	2,14	1,01-4,56	0,048
	Uso de inmunosupresores	0,19	0,04-0,83	0,027
	Uso de IBP	0,24	0,11-0,54	<0,001
Cáncer de pulmón (n = 29)	Edad tardía entre inicio y diagnóstico de ES	1,06	1,02-1,10	0,002
	Anticuerpos anti-Scl-70	2,61	1,00-6,79	0,049
	ACA	0,15	0,03-0,72	0,018
Cáncer hematológico (n = 20)	Edad de inicio tardío de ES	1,06	1,02-1,09	0,003
Cáncer de colorrectal (n = 18)	CVF < 70%	5,21	1,57-17,33	0,007
	Uso de IBP	0,18	0,04-0,85	0,031
Neoplasia múltiple (n = 72)	Edad de inicio tardío de ES	1,05	1,03-1,07	<0,001
	CVF < 70%	2,72	1,54-4,72	<0,001
	Uso de AAS	0,29	0,12-0,68	0,005
ADC (n = 78)	Edad al diagnóstico de ES	1,02	1,01-1,04	0,006
	CBP	3,63	1,64-8,05	0,001
	EPI	1,77	1,05-2,97	0,032
	Patrón IFI homogéneo/nucleolar	3,63	1,42-9,31	0,007
	Uso de antagonistas del calcio	0,49	0,27-0,88	0,017
	Uso de IBP	0,42	0,24-0,75	0,003
ADC respecto al resto de tipos histológicos	CBP	2,74	1,01-7,40	0,047

CBP: colangitis biliar primaria; ACA: anticuerpo anti-centrómtero; CVF: capacidad vital forzada; EPI: enfermedad pulmonar intersticial; IBP: inhibidores de la bomba de protones; AAS: ácido acetil salicílico; ADC: adenocarcinoma.



## Discusión



## 1. El cáncer y la esclerosis sistémica

### 1.1. Localizaciones tumorales más prevalentes en esclerosis sistémica

De acuerdo con lo publicado en la literatura y a pesar de la heterogeneidad de los resultados aportados por los trabajos sobre el cáncer en la ES, en nuestra serie de pacientes se identificaron los cánceres de mama, pulmón y las neoplasias hematológicas como las localizaciones más frecuentes de tumores (145-147). Al revisar la literatura, encontramos que en la mayoría de los trabajos publicados antes del año 2014 el cáncer de pulmón se identificaba como la neoplasia más frecuente, mientras que el cáncer de mama solía ocupar la segunda posición (23, 94, 141, 142, 144, 151, 152, 154). Por el contrario, en los estudios más recientes esta relación se invierte, coincidiendo con nuestros resultados (77, 95, 100, 126, 149, 150). Una posible explicación puede ser el aumento de la detección de la neoplasia de mama facilitado por los cribados establecidos para esta neoplasia en la última década. Respecto a los cánceres de estirpe hematológica han tenido de forma consistente una presencia representativa en numerosos estudios ocupando habitualmente la segunda o tercera posición en las series disponibles (23, 90, 94, 95, 137, 143, 149, 153-155). En el caso del cáncer colorrectal, mientras que en nuestro trabajo fue el cuarto tumor más frecuente, esta neoplasia parece estar escasamente representada en la literatura y ejemplo de ello son los resultados que mostró el meta-análisis llevado a cabo por Onishi y cols. (146). En este trabajo se englobó a este tumor entre los de escasa representación con una presencia igual o inferior a dos casos en cinco de los seis estudios que se incluyeron en la revisión sistemática. Sin embargo, en algunos de estos estudios las neoplasias anteriores al diagnóstico de ES fueron excluidas y entre ellas algunas eran tumores colorrectales (139). Al realizar el análisis individual de los principales trabajos y teniendo en cuenta las neoplasias diagnosticadas antes y después del diagnóstico de la enfermedad autoinmune, en algunos de ellos el cáncer colorrectal se

posicionó entre las cuatro neoplasias más frecuentes (23, 137, 154), como en esta tesis. Paradójicamente en el estudio español de Bernal-Bello y cols. (95) solo se identificó un tumor de colon (95), pero hay que matizar que aunque los resultados de este trabajo son de gran valor como estudio observacional, el tamaño muestral es pequeño y limitado a un único centro. Por el contrario, en el reciente trabajo de Morrisroe y cols. (149) que contó con un importante tamaño muestral y un diseño multicéntrico, este tumor ocupó, al igual que en nuestro trabajo, la cuarta posición en frecuencia.

La heterogeneidad observada entre los trabajos dificulta la comparación de los resultados y no permite obtener conclusiones claras respecto a la frecuencia de cada tumor ni tampoco sobre otras variables que se discutirán en este trabajo. Estas diferencias pueden ser debidas a diferentes factores tanto por el propio diseño de los estudios observacionales como de las enfermedades objeto de estudio. Entre estos factores se pueden destacar: a) la procedencia de los pacientes estudiados en los diferentes trabajos, debido a la conocida variabilidad en las características de la ES según el área geográfica estudiada; b) la incidencia de las diferentes localizaciones tumorales en la población general también varía según la localización geográfica (77); c) la baja prevalencia de la esclerodermia que dificulta la realización de estos estudios; d) mayor detección de tumores tanto por la implantación progresiva de programas de cribado de estas enfermedades, como en mama o cáncer colorrectal, así como por la mayor supervivencia de los pacientes con enfermedad autoinmune que condiciona una mayor probabilidad de desarrollo de cáncer a lo largo del tiempo. Las variaciones metodológicas entre los diferentes trabajos por sí mismas pueden explicar en buena medida la heterogeneidad encontrada, dado que se han utilizado diferentes criterios clasificatorios de ES en función del periodo de realización del estudio y también se han empleado diferentes criterios de inclusión de las neoplasias en pacientes con ES. En particular, se han realizado estudios excluyendo las neoplasias que ocurren antes del diagnóstico de la ES e incluso durante los primeros 12 meses de seguimiento, cuando el desarrollo de cáncer que se asocia a

la enfermedad autoinmune puede producirse antes, durante o después del diagnóstico de la enfermedad.

## **1.2. Riesgo de cáncer en esclerosis sistémica**

En este trabajo encontramos un incremento de riesgo de cáncer de 1,5 respecto a la población general de forma global y también en la neoplasia pulmonar, hematológica, de mama y, solo en el sexo femenino, para el cáncer colorrectal. La literatura disponible, coincidiendo con nuestros resultados, parece claramente indicar un incremento en el riesgo global de cáncer en la ES – el riesgo en la literatura varía entre 1,5 y 4 veces el de la población general- así como en las neoplasias de pulmón y hematológicas. Sin embargo, no ocurre lo mismo con los cánceres de mama (145-147), ni cáncer colorrectal (145). Los meta-análisis disponibles sobre cáncer y ES no confirmaron un incremento de riesgo en el cáncer de mama, aunque algunos autores si se ha mostrado un incremento de riesgo en sus trabajos (160). En nuestro medio el tumor mamario es la neoplasia más frecuente en el sexo femenino (121), por tanto, no es de extrañar la elevada frecuencia de esta neoplasia en la esclerodermia, enfermedad de mayor prevalencia en la mujer. Pero si bien epidemiológicamente parecía existir relación entre ambas entidades, los resultados de los trabajos previos resultaron contradictorios: algunos identificaron un incremento de riesgo asociado a la enfermedad autoinmune (151, 160, 161), y en otros no se observó tal incremento (23, 94, 139). Con estos datos, no se encontró un aumento de riesgo en los meta-análisis disponibles sobre cáncer y esclerodermia (145-147). Nuestro trabajo, además de haber mostrado un aumento de riesgo del cáncer de mama en la ES, expone asociaciones y posibles factores de riesgo entre ambas enfermedades que se discutirán en detalle en el apartado correspondiente, y que por sí mismas sugieren una relación más que casual. En el caso del cáncer colorrectal únicamente se mostró un aumento de riesgo en las

mujeres con esclerodermia, este resultado probablemente este influenciado porque cerca del 90% de cánceres colorrectales fueron identificados en mujeres, y en lo que respecta a esta neoplasia también se encontraron asociaciones independientes entre algunas de las variables estudiadas y el cáncer colorrectal como se comentará más adelante.

### **1.3. Posibles predictores del riesgo global de cáncer en esclerodermia**

#### ***1.3.1. Manifestaciones clínicas***

En el análisis de las manifestaciones clínicas de la enfermedad autoinmune se identificó la presencia de CBP como posible factor de riesgo de cáncer, no habiendo encontrado este resultado en la revisión de la literatura realizada. La coincidencia de ambas enfermedades autoinmunes es conocida, de hecho la asociación entre CBP y ES limitada ha sido englobada bajo el concepto de síndrome de Reynolds (162). La prevalencia de la ES en los pacientes con CBP se estima en un 5-15% de casos y la de CBP en pacientes con ES se ha estimado del 2 al 4,7%, superior a la encontrada en la población general, en la que está descrita en torno al 0,002-0,04% (163-165). En cuanto a la relación entre CBP y cáncer en población general, un meta-análisis (166) relativamente reciente también concluyó un aumento de riesgo de cáncer de manera global y, específicamente, de cáncer hepático asociado a dicha enfermedad. El mayor riesgo de cáncer asociado a CBP descrito en población general, así como el identificado en ES en este trabajo junto a la mayor incidencia de esta afección en ES sugiere la relación entre CBP, autoinmunidad y cáncer a pesar de que resulte difícil en este momento plantear una hipótesis para explicar los mecanismos de unión de estas entidades. Por todo lo anteriormente expuesto la presencia de CBP en pacientes con ES debería poner en alerta sobre la posibilidad de un mayor riesgo de desarrollo de cáncer.



La afectación pulmonar, en concreto la presencia de HP y EPI, se asoció de forma significativa con el desarrollo global de cáncer. En relación con estos hallazgos, también se observó una asociación significativa entre el diagnóstico de cáncer y una mayor PAP media, el patrón radiológico reticular y una CVF inferior del 70%. Esta última variable constituyó, además, un factor de riesgo independiente para el desarrollo global de cáncer y concretamente para las neoplasias colorrectales y neoplasias múltiples en el análisis multivariante. Se ha descrito previamente que el límite inferior al 70% en este parámetro espirométrico se asociaba a un peor pronóstico en los pacientes con esclerodermia (156), lo que resulta de gran relevancia dado que la afectación pulmonar en la ES concierne a un gran porcentaje de pacientes, y según el tipo y la gravedad es muy variable. En todo caso, la interpretación de este resultado que muestra una asociación entre la CVF <70% y el desarrollo de cáncer es compleja. Si bien en la literatura la afectación pulmonar de la enfermedad, en concreto la EPI, se ha relacionado con mayor riesgo de cáncer de pulmón (94, 144, 151, 167), en el presente trabajo esta mayor afección pulmonar también se relacionó con el cáncer de mama, cáncer colorrectal y el cáncer de manera global. Por lo que probablemente además de la localización del daño, en este caso el pulmón, estas manifestaciones clínicas sean una expresión del daño vascular que produce la enfermedad que no deja de ser uno de los mecanismos fisiopatológicos más relevantes de la ES.

Por otra parte, se encontró que el compromiso cardíaco de la ES también se asociaba significativamente al desarrollo de cáncer. La afectación cardíaca ha sido descrita previamente por Hashimoto y cols. (144) como factor de riesgo para el desarrollo de cáncer de mama, aunque el diseño de su estudio no permitía establecer esta relación como factor de riesgo. Su trabajo, además, contaba con un discreto tamaño muestral y no ha sido reproducido posteriormente por otros autores. En nuestro trabajo sí encontramos una asociación significativa entre la afectación diastólica ventricular cardíaca y el desarrollo de cáncer de

forma global. Estos datos sugieren que los pacientes con una enfermedad autoinmune más grave, manifestada por una mayor afectación pulmonar y cardíaca, podrían ser más propensos a desarrollar cáncer por lo que se debería tener en cuenta durante el seguimiento de los pacientes con ES. Sin embargo, se requieren estudios prospectivos con un diseño adecuado para corroborar esta afirmación.

Otra hipótesis a tener en cuenta que explique la relación entre estas afectaciones orgánicas y el cáncer también podría ser el tratamiento del propio cáncer. Se han descrito casos clínicos que mostraban cómo la exposición a radioterapia desencadenaba o empeoraba fibrosis tanto cutánea como pulmonar. En la mayoría de las descripciones de casos se informaba de fibrosis localizadas desproporcionadas en pacientes con ES diagnosticada previa a la terapia y con radioterapia a dosis terapéuticas (168-170). Por desgracia no disponemos de esta información en nuestro trabajo.

Por otro lado, se observó que en los pacientes con cáncer tanto el inicio clínico de la enfermedad autoinmune sucedió años más tarde que los pacientes sin neoplasia, identificándose como posible factor de riesgo de neoplasia, coincidiendo con lo descrito previamente por otros autores (86, 143, 151). Una posible explicación podría ser que la inmunosenescencia junto a las alteraciones en el sistema inmune que lleva inherente la ES, favorezca el desarrollo de cáncer y empeore las manifestaciones de la enfermedad autoinmune.

Otras entidades identificadas por diversos autores como factores de riesgo de cáncer en los pacientes con ES son la presencia de CRE (77, 150), y el diagnóstico de la hipertensión arterial (HTA) (95). En nuestra serie de pacientes con ES la prevalencia de CRE fue muy baja y similar entre los pacientes con o sin cáncer y en cuanto a la HTA, aunque se asoció significativamente en el análisis univariante con al desarrollo de cáncer, este resultado no fue significativo en el análisis multivariante, por lo que no podemos corroborar este resultado. Como se ha descrito en apartados anteriores, la CRE cursa con hipertensión arterial y/o insuficiencia renal aguda y

aunque la etiología no esta clara, se han identificado que determinados perfiles de pacientes tienen un mayor riesgo a desarrollarla y que puede diferenciarse dos formas clínicas siendo las que cursan con HTA y que son tratadas con IECA las de mejor pronóstico (171). Una posible explicación para nuestros resultados sería que los pacientes con ES de la serie de pacientes estudiados tuvieran un mejor control de la HTA y que debido a eso no presenten complicación renal.

La hipótesis para explicar la relación entre el cáncer y la CRE puede plantearse en la línea de lo comentado anteriormente: una mayor actividad de la enfermedad autoinmune, reflejada por el agravamiento de la vasculopatía de la ES, pudiera asociarse con más probabilidad de padecer cáncer. De hecho, en los casos de ES descritos en relación con la enfermedad paraneoplásica algunos autores señalan el agravamiento de la enfermedad autoinmune reflejado por un empeoramiento de las manifestaciones clínicas, como dato de alarma de recurrencia o aparición de SP (88, 172)

### **1.3.2. Autoinmunidad**

Respecto a la especificidad antigénica, este trabajo mostró que la presencia de los anticuerpos anti-ARNp III, anti-PM-Scl, así como la ausencia de los ACA se asociaron significativamente al desarrollo global de cáncer en el análisis univariante, siendo además en el caso de los ACA una asociación que se mantuvo de forma independiente en el análisis multivariante en el desarrollo de cáncer, lo que traduciría un posible factor protector. El anti-ARNp III se ha asociado además de con el desarrollo global de cáncer, con el cáncer de mama y de neoplasias múltiples. Este autoanticuerpo, como ya se ha expuesto anteriormente, ha sido identificado previamente como un factor de riesgo global de cáncer en la ES (87, 90) y además algunos autores han detectado que su presencia implicaba una relación temporal estrecha entre la

aparición del cáncer y el inicio de la ES en los pacientes (77, 86, 173, 174). Ha resultado llamativo, la baja disponibilidad de este autoanticuerpo en la serie de pacientes estudiada en nuestro trabajo a pesar de la conocida relación con el desarrollo de cáncer. Por todo esto sería relevante la solicitud de forma sistemática de este anticuerpo en todo paciente con ES o sospecha de la enfermedad.

Por otro lado, los resultados de esta tesis mostraron un posible efecto protector de los ACA en el desarrollo de malignidad. Estos resultados coinciden con un estudio reciente realizado por Igusa y cols., (77) que informaron de que los pacientes con ES limitada tenían un 30% menos riesgo de cáncer (SIR 0,70; IC 95% 0,59-0,84), y este riesgo disminuía más en el caso de ACA positivo (SIR 0,59; IC 95% 0,44-0,77) respecto a población general, resultado no descrito previamente. Por el contrario, dos décadas atrás, Higuchi y cols. (93) informaba de lo contrario en su trabajo titulado “ACA como factor de riesgo de cáncer en ES”, señalando claramente a este autoanticuerpo como factor de riesgo de cáncer. Sin embargo, hay que tener en cuenta que este trabajo japonés incluyó 45 pacientes con ES de los cuales solo se identifican siete neoplasias por lo que este resultado debe interpretarse cuidadosamente dado que puede deberse al azar a pesar de la significación estadística. Clásicamente la presencia de ACA se ha relacionado con una forma menos grave de ES, asociándose al subtipo de ES limitada y a un menor grado de fibrosis pulmonar, afectación cardíaca o UD (76, 175). Aunque sí se han relacionado con HP, su presencia también se ha asociado con una mayor supervivencia de la enfermedad autoinmune (67). En relación con la explicación fisiopatológica de este menor riesgo de desarrollo malignidad en relación con la presencia de ACA, resulta difícil establecer hipótesis, pero probablemente vaya en la línea de una enfermedad de menor gravedad.

Respecto al anti-PM-Scl, la asociación de este autoanticuerpo y el riesgo de cáncer en ES también ha sido descrita en el ya citado trabajo español de Bernal-Bello y cols. (95), quienes

postulan por primera vez que este autoanticuerpo podría ser un factor no estudiado en la respuesta inmune contra el cáncer a través de una estrecha relación con el exosoma celular. En la literatura la presencia de este autoanticuerpo se ha relacionado con síndromes de solapamiento con miositis y a una mayor frecuencia de EPI aunque de menor gravedad que otros anticuerpos como el Scl 70 (176). El complejo PM / Scl también denominada complejo exosoma, es un conjunto proteico que se relacionó inicialmente con la eliminación de deshecho celular, pero más adelante se ha relacionado con funciones en el sistema inmunológico, siendo algunas de sus proteínas sustratos antigénicos de enfermedades autoinmunes y aunque no existe relación causal, los hallazgos de este trabajo también parecen indicar que con malignidad. Previamente, algunos autores han descrito algunos casos de pacientes con la presencia de este autoanticuerpo y cáncer en otras EAS (177, 178) y también sin enfermedad autoinmune establecida (179).

Otros autores han encontrado como asociación e incluso factor de riesgo global de cáncer al anti-Slc-70 (77, 150) o los anticuerpos anti-RNPC3 (78). Estos resultados no fueron reproducidos en este trabajo, y en el caso del anti-RNPC3 este anticuerpo no se incluyó en la recogida de datos.

En la literatura encontramos que no solo la presencia de anticuerpos específicos se ha relacionado con cáncer. Así, pacientes con ANA positivo, pero ausencia de ACA, ATA y anti-RNAP III también se ha relacionado con riesgo de cáncer por algunos autores, lo que puede sugerir que puede haber otros subconjuntos serológicos aun desconocidos de esclerodermia asociada al cáncer (77, 86, 92).

Otro dato relevante que en nuestro trabajo no se ha realizado es el subanálisis según la afectación cutánea de la ES, a este respecto en el trabajo de Igusa y cols. (77) señala un

aumento de riesgo de cáncer en la forma cutánea limitada, pero que en el subgrupo de pacientes con forma cutánea difusa y anticuerpos anti-ARNp III, también se observaba un aumento de riesgo de cáncer a nivel global y en el de mama. No podemos descartar sin embargo que los resultados de este análisis de subgrupos se deban a un falso positivo estadístico.

Aunque son necesarios estudios diseñados para comprobar el papel de estos autoanticuerpos en relación con el desarrollo de cáncer, en este momento pueden utilizarse como herramientas para la detección y estratificación de grupos de riesgo de cáncer en pacientes con ES. Debido a la baja prevalencia de ES y los diferentes patrones de anticuerpos, puede ser difícil desde el punto de vista metodológico determinar con claridad el riesgo asociado con cada autoanticuerpo, particularmente en los diferentes subgrupos de pacientes.

### **1.3.3. Tratamiento**

El presente trabajo mostró que los pacientes con cáncer tuvieron, de forma generalizada, un menor uso de la medicación relacionada con la enfermedad autoinmune. Este hallazgo no concuerda con la prevalencia de la afectación clínica recogida. Esto podría ser debido a que al detectarse la neoplasia el tratamiento de la enfermedad autoinmune quedó en un segundo plano o que el no tratamiento de algunas afecciones este relacionado con el desarrollo de cáncer. En concreto, el uso de calcioantagonistas, IBP, antiagregantes plaquetarios, vasodilatadores, inmunosupresores - en particular la azatioprina y micofenolato- fueron significativamente menor en los pacientes con cáncer.

En el trabajo de Catano y cols. (150) se señaló el padecimiento de reflujo gastroesofágico, como factor protector de cáncer. Esto podría tener relación con que en nuestro trabajo exista un mayor uso de IBP en los pacientes sin cáncer respecto a aquellos con cáncer y además en el caso de cáncer colorrectal el uso de IBP se asoció de forma independiente con un menor padecimiento de esta neoplasia como se analizará en el apartado correspondiente. Sin embargo, otros resultados obtenidos resultan a primera vista paradójicos y es difícil darles una explicación como ocurre con los resultados obtenidos del análisis multivariante que mostraron una asociación inversa e independiente entre el uso de calcioantagonistas y de vasodilatadores específicos con el desarrollo de cáncer global, a pesar de la significativa mayor proporción de HP entre los pacientes con cáncer respecto a aquellos sin cáncer. Otros autores han descrito precisamente lo contrario a nuestros hallazgos, señalando que el uso de calcioantagonistas constituía un factor de riesgo para el cáncer de manera global y de forma específica en el caso del cáncer de mama y melanoma (149) . Aunque desde la década de los 90 algunos estudios observacionales han relacionado el uso de calcioantagonistas con determinados tipos de cáncer, incluyendo un meta-análisis de 2018 que sugería una asociación entre su uso y la aparición de cáncer de pulmón (180), la mayoría de estudios recientes no permiten confirmar claramente esta asociación ni con el desarrollo de cáncer de forma global ni con determinados tipos como el cáncer de mama (181, 182). Estos fármacos se usan principalmente en el padecimiento de UD y en la HP de forma respectiva, manifestaciones que expresan la afectación vascular de la enfermedad. Una hipótesis para explicar nuestro resultado puede ser que el infratratamiento de estas afecciones favorezca el desarrollo de cáncer, aunque no le podamos dar una explicación fisiopatológica clara. En esta misma línea se podrían interpretar los resultados mostrados en el trabajo de Bernal-Bello y cols. (95) que mostró una asociación inversa del uso de aspirina y cáncer señalando el uso de esta como efecto protector del cáncer, siendo usado este fármaco también en el tratamiento de primer escalón de las UD, entre otros. Diversos estudios han encontrado asociación epidemiológica entre el uso de AAS y la aparición

de cáncer, en especial el cáncer hepático (183) o el cáncer colorrectal, incluyendo un estudio en el que el uso de aspirina previno la aparición de adenomas en pacientes con cáncer colorrectal previo (184). Sin embargo, los datos contradictorios y la ausencia de datos procedentes de ensayos clínicos randomizados que demuestren claramente una reducción en los casos de cáncer nos lleva a tener que mirar con cautela esta asociación. De hecho, un ensayo clínico reciente que analizaba la capacidad de dosis bajas de aspirina de prevenir la mortalidad en población mayor de 65 años mostró de forma inesperada un incremento de la mortalidad en el grupo de aspirina debido principalmente a un exceso de muertes por cáncer (de forma global y de los diferentes subtipos, incluyendo el cáncer colorrectal) (185). En todo caso, para intentar explicar la posible asociación entre aspirina y un menor riesgo de cáncer, las hipótesis al respecto es que el AAS inhibe el crecimiento tumoral a través de las vías de la ciclooxigenasa (COX), pudiendo inhibir la COX-2 y reducir la PGE2, que puede promover la proliferación de células tumorales a través de múltiples vías de señalización, que incluyen vías MAPK, PI3K y ERK. En segundo lugar, la aspirina causa disfunción plaquetaria e inhibe eficazmente la liberación de plaquetas al inhibir la COX-1, que puede promover la metástasis tumoral al inducir TXA2 y TCIPA. Al final, la aspirina puede inhibir la COX-1 en las plaquetas, lo que resulta en una disminución de los niveles de VEGF en suero para inhibir la angiogénesis tumoral (186).

#### **1.4. Prevalencia de adenocarcinomas en los pacientes con esclerodermia**

Los resultados presentados en este trabajo son originales respecto al tipo histológico, y no hemos encontrado en la literatura trabajos previos que realicen específicamente esta comparación en pacientes con ES. Hasta ahora, la mayoría de los estudios se basaban principalmente en la localización del cáncer, cuando es muy relevante para el pronóstico y



tratamiento la histología tumoral y, por citar un ejemplo, no tiene la misma relevancia un estar ante un ADC de pulmón que ante un tumor microcítico del mismo origen. Así, la alta frecuencia del ADC en la serie de pacientes con ES estudiada resultó llamativa. Al comparar a los pacientes con ES sin cáncer respecto a aquellos con ADC se observó que los casos con esta variante histológica se asociaron significativamente con un patrón homogéneo/nucleolar y anti-mitocondrial comparados frente a los pacientes con ES sin cáncer.

Además en el subanálisis realizado entre los casos de ADC frente al resto de tipos histológicos, destacó que en los casos de ADC la presencia de anti ARNp III y anti-mitocondrial fueron significativamente mayor, hasta 4 veces más frecuente, que en el resto de tipos histológicos y que en pacientes sin patología oncológica. Además, se observó una significativa mayor proporción de casos de CBP en estos pacientes. La presencia de CBP se identificó como un factor independiente en el desarrollo de ADC, coincidiendo con lo observado en el riesgo global de cáncer. No se han encontrado trabajos en pacientes con ES que analicen datos similares para poder contrastar la información obtenida. Por tanto, la presencia de este autoanticuerpo, además de sugerir la presencia de una neoplasia acompañante en pacientes con ES, orientaría más concretamente hacia un ADC por lo que su determinación serviría de ayuda para descartar una neoplasia de tipo ADC oculta o bien podría tener un determinado papel etiopatogénico en la evolución de la enfermedad. Ambas cuestiones, deberían resolverse con diseños para tal fin.

### **1.5. Relación temporal entre el cáncer y la esclerosis sistémica**

Uno de los aspectos metodológicamente más complicados de determinar fue la existencia de una relación temporal entre el cáncer y la ES. De forma global, aunque la aparición de tumores es anterior y posterior al inicio y diagnóstico de la ES, en más de dos tercios de los casos

sucedieron tras el diagnóstico de la enfermedad autoinmune y se pudieron diferenciar dos patrones: los casos que aparecieron en torno a los tres años de la enfermedad autoinmune y aquellos que se produjeron tras diez años de curso de la enfermedad. La aparición del tumor tras largo tiempo de evolución de la enfermedad autoinmune hace pensar en factores como el progresivo deterioro del sistema de inmunovigilancia, el estado de inflamación crónica o la influencia de la administración de algunos fármacos, como inmunosupresores o el uso de sustancias cancerígenas (167, 173). También hay que tener presente que el exhaustivo seguimiento de los pacientes con ES pudiera favorecer el diagnóstico de un mayor número de tumores.

Por otro lado, los casos de cáncer estrechamente relacionados con el inicio de la clínica sugerente de ES parecen indicar mecanismos etiopatogénicos paraneoplásicos por la proximidad temporal entre ambas entidades. Sería interesante por tanto la búsqueda de signos de alarma de enfermedad neoplásica o pruebas complementarias para el cribado en pacientes en los que el inicio de la enfermedad sucede a una edad tardía. El estudio de Shah y cols. (88), mostró que en torno al 22,7 % de casos de cáncer se produjeron dentro de los dos años tras el primer síntoma de ES. Si bien esta relación temporal sugiere estar ante un SP no disponemos en este trabajo de evaluación neoplásica con respecto al tratamiento de la ES ni viceversa u otros datos que otros autores han relacionado con SP en esta enfermedad autoinmune, pero podría indicar la necesidad de realizar estudios dirigidos a descartar activación de la enfermedad neoplásica en pacientes con antecedentes de esta enfermedad en estos casos. Por otro lado existe un subgrupo de pacientes en los que la aparición del cáncer precede al inicio de la esclerodermia, en estos casos podrían también tratarse de SP, o que los tratamientos quimioterápicos puedan promover el desarrollo de la esclerodermia (173) , esto no ha podido ser analizado en el presente estudio dado que solo se analizaron los tratamientos previos a la aparición de neoplasia. Otra opción como se ha comentado

anteriormente es que ambas enfermedades se den de forma concomitante y casual, a favor de esta hipótesis estaría la tardía edad media de aparición del cáncer.

La tendencia que se observa es que en el caso del cáncer de pulmón y colorrectales su aparición predomina en una ES evolucionada (a partir de los 10 años del diagnóstico de la ES), mientras que el cáncer de mama hay una tendencia en una ES más inicial (primeros 3 años desde el diagnóstico de la ES) (ver figura 7). Este resultado coincide por el descrito en un reciente artículo (100) que también señala la citada proximidad temporal entre estas localizaciones tumorales y la ES. Esta información puede resultar de gran utilidad en el cribado de las diferentes neoplasias de los pacientes con ES aunque, una vez más, resulta difícil obtener datos concluyentes debido a las dificultades metodológicas expuestas.

El análisis detallado de la relación temporal entre la ES y los cánceres de pulmón, mama, sangre y colorrecto se expondrán en los apartados correspondientes.

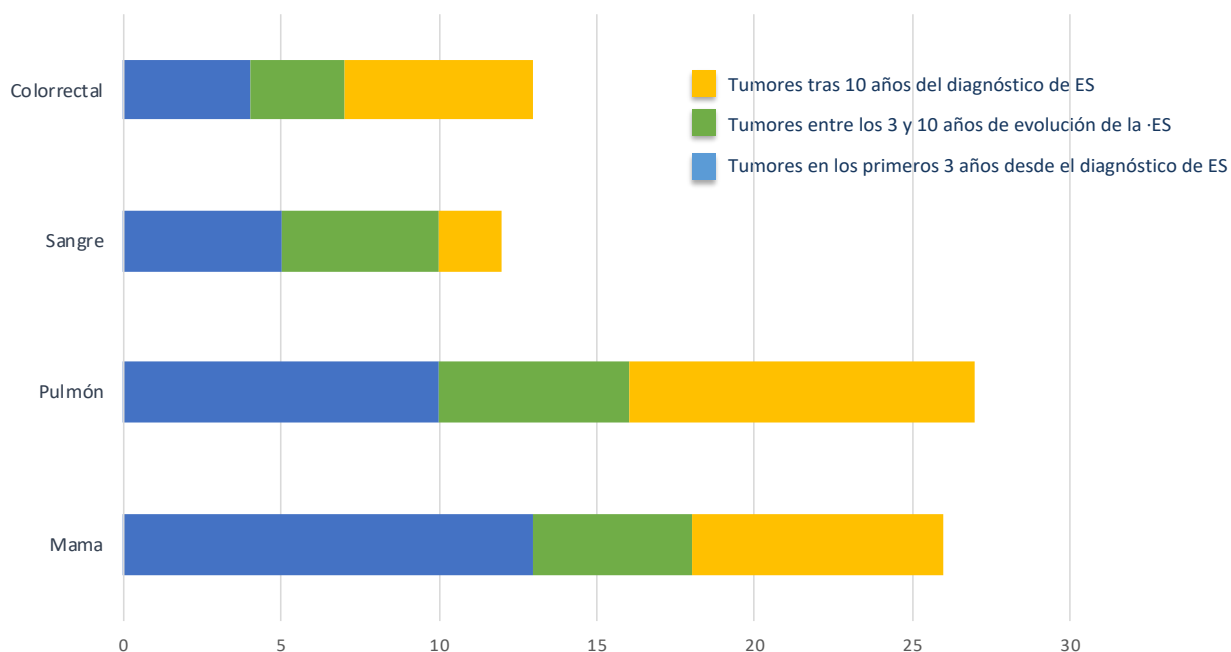


Figura 7. Número de casos de las localizaciones tumorales más frecuentes respecto al diagnóstico de la esclerodermia

## 1.6. Neoplasia múltiple

Otro hallazgo relevante fue que, de las neoplasias registradas, en 72 pacientes se encontró más de una neoplasia. El diseño de nuestro trabajo no permitió conocer si estas neoplasias se trataron de neoplasias sincrónicas o no, dado que no disponemos del tiempo que ocurrió entre ellas, sin embargo, si traduce que este mayor riesgo de cáncer juega probablemente un papel importante.

Se identificaron como posibles factores de riesgo de neoplasia múltiple: el diagnóstico tardío de la enfermedad autoinmune, la CVF inferior al 70% y como posible factor protector el uso de aspirina. Respecto al diagnóstico tardío de la ES, hallazgo descrito por otros autores previamente, una posible explicación propuesta por Shah (88) fue que los pacientes mayores tendrían una respuesta de peor calidad frente al cáncer y esto podría tener como consecuencias la aparición de fenómenos autoinmunes propios de la ES y que el tumor se escapara del sistema de inmunovigilancia del individuo. La serie EUSTAR además de la mayor edad del paciente con ES también señala como un mayor riesgo para neoplasia sincrónica la presencia del anticuerpo anti-ARNp III, resultado no confirmado en nuestro trabajo (75). Respecto al AAS resultados similares fueron observados por Bernal-Bello (148). En pocas ocasiones se ha llevado a cabo el análisis de factores de riesgo a este respecto y la definición utilizada para el término sincrónico es diferente en la mayoría de los trabajos lo que dificulta comparar y dar explicación a estos resultados.

## **1.7. Supervivencia y mortalidad**

Respecto a la mortalidad global de la muestra los resultados mostraron un predominio de fallecimientos por causas directamente relacionadas con la enfermedad autoinmune sobre las no relacionadas. La causa de muerte más prevalente fue por afectación pulmonar, en concreto por HAP y EPI, representando el 16,6% y 11,3% respectivamente y el cáncer, representó el 10,7% del total de causas de muerte, posicionándose en tercer lugar. Estos resultados coinciden con lo publicado previamente por otros autores (101, 105). Además, la supervivencia de estos pacientes fue globalmente menor a los 5, 20 y 30 años. Todo ello remarca la importancia de indagar en la relación entre el cáncer y la ES y en la búsqueda de marcadores que permitan identificar a los pacientes con mayor probabilidad de desarrollar cáncer para poder prevenirlo o actuar de forma precoz.

Para finalizar este apartado hay que comentar que otros factores de riesgo de cáncer hallados previamente como el sexo masculino, el subtipo de esclerodermia o el hábito tabáquico asociados a un mayor riesgo de cáncer global en pacientes con ES (86, 94, 141, 151, 167) no se reprodujeron en el presente trabajo. Tampoco se observó relación entre el desarrollo de cáncer de forma global y el patrón capilaroscópico, a pesar de que algunos autores sí han descrito asociaciones entre determinados autoanticuerpos y patrones capilaroscópicos, como por ejemplo el anti-ARNp III y la pérdida de capilares visualizada en capilaroscopia o los ATA y el patrón activo de Cutolo (187).

## 2. Cáncer de mama en esclerodermia

### 2.1. Análisis de los posibles predictores de riesgo de cáncer de mama en pacientes con esclerosis sistémica

#### 2.1.1. Manifestaciones clínicas

De los trabajos revisados sobre cáncer de mama y ES, el presente estudio es el que mayor número de pacientes analiza con esta neoplasia. En el análisis de las manifestaciones clínicas se identificó la descripción de *puffy hands* como primera manifestación de la enfermedad autoinmune, el diagnóstico de CBP y el desarrollo de EPI como factores independientes directamente relacionados con el desarrollo de cáncer de mama. La asociación entre el desarrollo de fibrosis pulmonar y el cáncer de mama ha sido descrita previamente (161), aunque en dicho trabajo no se pudo ofrecer una explicación sobre este resultado. En otros trabajos, se ha identificado la EPI como factor de riesgo para desarrollo de cáncer de pulmón (188). En el caso de la neoplasia pulmonar al ser la localización tumoral la misma que la fibrótica sería más fácil relacionar los mecanismos fisiopatológicos de ambas entidades –tema que se tratará en la discusión de la asociación de cáncer de pulmón con la ES-, pero en la mama resulta más complicado explicar el posible nexo. Una posible hipótesis sería que dado que la fibrosis es la característica principal de la ES y en ella están involucradas alteraciones inmunológicas, vasculares y fibrógenicas, podría ser que independientemente de la localización de la fibrosis, sus mecanismos etiopatogénicos y los del cáncer de mama tengan elementos comunes. Otro punto que apoyaría esta teoría es el hallazgo de una asociación entre este tumor y el edema en los dedos o *puffy hands* como primera manifestación de la enfermedad, factor de riesgo que no se ha publicado previamente. La “hinchazón” de los

dedos en esta enfermedad traduce una primera fase (fase edematosa) consecuencia de la inflamación perivascular, y el edema que se sucede de una segunda fase de induración que acaba en la fibrosis dérmica (esclerodactilia); estos cambios histopatológicos son comunes a la afectación de otros órganos (189), aunque no siempre se correlacionan. Por tanto, esto podría relacionar que aquellos pacientes con ES con presentación precoz de fibrosis tengan más probabilidad de desarrollar cáncer de mama, aunque probablemente haya otros factores implicados que desconocemos. Como se comentaba anteriormente, otra posible interpretación de este resultado podría estar en relación con la radiación local recibida en el tratamiento de estas neoplasias, y tratarse realmente de una consecuencia de la enfermedad que de un factor de riesgo de cáncer, aunque esta hipótesis es menos probable dado que en nuestra serie el diagnóstico de cáncer de mama fue habitualmente posterior al de esclerodermia. Aunque hay informes de casos que apoyarían esta teoría, concretamente en el cáncer de mama, Shah y cols. (190) analizaron a 116 pacientes con ES y esta neoplasia que recibieron radioterapia e informaron de que la mitad de los pacientes si bien desarrollaron fibrosis localizada a largo plazo tras la exposición, no se observó a nivel sistémico empeoramiento de la fibrosis cutánea ni alteración en la CVF. Los propios autores indican que debido a las limitaciones de su estudio probablemente haya una infraestimación de la fibrosis pulmonar. En este mismo sentido, el linfedema que puede producirse tras el tratamiento de esta neoplasia podría interferir con la interpretación de *puffy hand* en estos pacientes.

Respecto a la CBP tampoco se ha comunicado anteriormente como un posible factor de riesgo para el desarrollo de cáncer mamario en pacientes con esclerodermia. Algunos estudios en población general sí han apuntado a un mayor riesgo de cáncer de mama asociado a la CBP (191, 192), sin embargo los resultados son contradictorios y no arrojan una evidencia sólida como mostró el meta-análisis de Liang y cols. (166), el cual demuestra la presencia de un mayor riesgo de cáncer de manera global asociada a la CBP y en concreto a cáncer de hepático, pero no lo hace a favor del cáncer de mama. Apoyando la relación entre CBP y la neoplasia de

mama, encontramos en el presente trabajo que los anticuerpos característicos de esta entidad, los anticuerpos anti-mitocondriales, también se asociaron al desarrollo del cáncer de mama. Por tanto, el hecho de encontrar esta asociación, aunque se desconozca por el momento el nexo de unión, se debería tener en cuenta a la hora de realizar *screening* de cáncer de mama en pacientes con ES.

Además de la EPI, se observó la asociación significativa de este tumor con la presencia de HP, aunque dicha asociación no continuó en el análisis multivariante. Este posible factor de riesgo también ha sido descrito por Bernal-Bello (148) que trata de explicarlo a través de una posible asociación de los fenómenos angiogénicos de la enfermedad autoinmune y el cáncer. Lo que queda claro es que los pacientes con cáncer de mama parecen tener mayor afectación pulmonar y que esto podría indicar, como se repetirá con otras neoplasias, un estado inmunológico más activo de la ES a este nivel.

Por último, en lo que respecta a afectación orgánica, como se ha comentado en el análisis general, Hashimoto y cols. (144) describieron la asociación entre el desarrollo de cáncer de mama y el compromiso cardíaco de la enfermedad autoinmune, sin poder explicar este resultado que tampoco ha sido reproducido por otros autores. En nuestro caso y con un mayor tamaño muestral únicamente se encontró una tendencia a la significación en la patología pericárdica en los pacientes con cáncer de mama respecto a aquellos sin neoplasia, por lo que tampoco podemos corroborar tal conclusión.



### **2.1.2. Perfil inmunológico**

El desarrollo de esta neoplasia se asoció significativamente con la presencia de los anticuerpos anti-mitocondrial y anti-Ro. Además, el anticuerpo anti-Ro se identificó como factor independiente para el desarrollo de cáncer mamario en el análisis multivariante, factor de riesgo que no ha sido publicado en estudios previos a este trabajo. Otros autores comunicaron que la presencia del autoanticuerpo anti-ARNp III en pacientes con ES difusa se asociaba en el desarrollo de cáncer de mama (77), así como relación entre la ausencia de ANA (161) y el padecimiento de esta neoplasia. Estos puntos no pudieron ser demostrados en nuestro trabajo. Como ya se ha comentado, la mayor proporción de autoanticuerpos mitocondriales en estos pacientes podría relacionarse con la CBP y su posible efecto predictor de cáncer de mama. Respecto a los anticuerpos anti-Ro son más comunes en otras EAS como el LES o el síndrome de Sjögren, este último asociado con cierta frecuencia a la ES, sin embargo, no encontramos diferencias significativas en el padecimiento de esta entidad entre los pacientes sin cáncer y con cáncer de mama. Sería interesante desarrollar estudios futuros encaminados a dar mayor evidencia de si estos autoanticuerpos pudieran ser utilizados para identificar a pacientes con mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama. Como limitación de este trabajo se debe señalar que no se ha podido disponer de la diferenciación entre anti-Ro 52 y anti-Ro 60 en el momento de la realización de este trabajo.

### **2.1.3. Tratamiento farmacológico**

Este trabajo mostró asociaciones entre el desarrollo de cáncer de mama y un uso menor de calcio antagonistas, IBP, antiagregantes plaquetarios, antagonistas del receptor de la

endotelina I e inmunosupresores, manteniéndose la significación en el análisis multivariante para los IBP e inmunosupresores.

Bernal-Bello y cols. (193) en su trabajo sobre el papel de los calcioantagonistas en el cáncer de mama, ante la controversia encontrada en estudios disponibles en población general sobre la terapia con calcioantagonistas y la neoplasia analizada, planteó que se incluyera dicho tratamiento como una variable a estudio en los estudios que evalúen la asociación entre la esclerosis sistémica y el cáncer de mama; el presente trabajo mostró una asociación inversa entre ambos, aunque ésta no continuó en el análisis multivariante. Una posible causa de este resultado podría simplemente ser debida a una menor frecuencia de FR como se observa en el grupo de pacientes con cáncer de mama de nuestra serie.

Respecto al posible papel protector del uso de inmunosupresores, serían necesarios estudios dirigidos para poder aclarar este resultado. Los fármacos inmunosupresores son utilizados principalmente en la afectación cutánea en ES de subtipo difuso y en EPI, por lo que resulta interesante que a pesar de que en nuestro trabajo la EPI fuera mayor en el grupo de pacientes con tumor mamario, su uso fuera menor y tampoco se observaran diferencias en cuanto al subtipo difuso respecto a los pacientes sin cáncer. Por tanto, una posible hipótesis podría ser que la falta de tratamiento de la EPI y el consecuente mantenimiento del estado inflamatorio y fibrosis podrían favorecer el desarrollo de cáncer de mama. Otros estudios, por el contrario, hablan de una posible predisposición de la terapia inmunosupresora para el desarrollo de tumores de manera global en el curso tardío de la enfermedad autoinmune (194).

Respecto a los IBP, no se ha encontrado en la literatura revisada relación del uso de estos fármacos con el cáncer de mama y por tanto esto dificulta explicar el significado de este resultado.

## 2.2. Relaciones temporales entre cáncer de mama y esclerosis sistémica

El retraso en el inicio clínico y diagnóstico de la ES se asoció con el desarrollo de cáncer de mama, aunque este resultado no se confirmó en el análisis multivariante. De los trabajos encontrados centrados en el cáncer de mama en la ES, Derk y cols. (161) presentaron resultados similares a los nuestros, mientras que Lu y cols. (195), encontraron esta variable irrelevante para el desarrollo de este tumor. Dichos trabajos analizaron a 24 y 21 pacientes con ES y cáncer de mama respectivamente comparándolos con un control aleatorizado de pacientes con ES sin cáncer.

En cuanto a la relación temporal entre el cáncer de mama y la ES, el 61% de tumores mamarios sucedieron tras el diagnóstico de la ES, resultados similares fueron aportados por Lu y cols. (195) y Colaci y cols. (160), donde el 76 y 75 % , respectivamente, de las neoplasias ocurren tras el diagnóstico de la ES; en el trabajo de Derk y cols. (161), la proporción de casos fue similar antes y después del inicio de la ES (52% frente a 48%, respectivamente). Además, nuestros resultados coinciden con un mayor pico de diagnóstico de estas neoplasias durante los primeros tres años desde el diagnóstico de la ES, similar a lo descrito por Colaci que señala una mediana de tiempo de 2,5 años entre el diagnóstico de ambas entidades y Launay que indicaba un intervalo de tiempo de 11,5 meses.

En muchos de los trabajos se observa una llamativa tendencia a una mayor aparición de esta neoplasia en los primeros años de la enfermedad autoinmune, como en el trabajo de Duncan y Winkelmann donde la mama fue la localización más frecuente con 13 tumores de mama identificados. En todos los casos registrados, salvo uno, su aparición ocurrió durante los primeros tres años del diagnóstico de la ES. Roumm y Medsger (23) por su parte, identificaron cinco casos de cáncer de mama y todos suceden antes de los primeros dos años de seguimiento de la ES y además este estrecho intervalo de tiempo resultó significativamente

menor respecto a la relación de la ES con el resto de las neoplasias. Abu-Shakra y cols. (151) describieron cinco casos de cáncer de mama y ES, de los que tres ocurrieron durante el primer año aludiendo también una estrecha relación temporal entre ambas enfermedades. Y más reciente en el trabajo de Colaci y cols. (160) de los 16 cánceres de mama, siete se produjeron en los primeros 3 años. En el caso de este trabajo la aparición de casos es más homogénea, pero cerca de un tercio de los diagnósticos sucedieron en los tres primeros años. Este contraste puede ser debido a la metodología utilizada, como se ha comentado en muchos trabajos se excluyen las neoplasias previas al diagnóstico de la ES.

Para finalizar, es importante mencionar que no ha sido posible evaluar factores de riesgo descritos por otros autores como los antecedentes familiares (161), ni tampoco se recogió en nuestro trabajo el consumo de alcohol, conocido factor de riesgo de esta neoplasia.

### 3. El cáncer de pulmón en la esclerosis sistémica

Tal y como confirman nuestros resultados, la afectación pulmonar en forma de EPI e HP ha sido descrita como la causa más relevante de morbimortalidad en los pacientes con esclerodermia (34). Este órgano es además una localización diana de cáncer y fue la segunda localización tumoral más frecuente en los pacientes con esclerodermia en este trabajo. Además, observamos un incremento de riesgo de aparición de este tumor dos veces superior al encontrado en la población general, datos que coinciden con lo publicado previamente y que muestran que esta es la neoplasia que se ha asociado de forma más consistente con un incremento de riesgo en pacientes con ES (145-147, 196).

#### 3.1. Análisis de los posibles predictores de riesgo de cáncer de pulmón en pacientes con esclerosis sistémica.

##### 3.1.1. Características epidemiológicas

El sexo masculino se asoció con una mayor frecuencia de cáncer de pulmón, coincidiendo con los resultados descritos por otros autores (146, 147, 196). Concretamente el meta-análisis realizado por Onishi y cols. (146) mostró un mayor riesgo en hombres respecto a mujeres, que podría ser explicado con la mayor proporción de fumadores en el sexo masculino como ocurre en la población general. En nuestro trabajo no se observaron diferencias en el hábito tabáquico entre los pacientes con cáncer pulmonar y sin cáncer, aunque otros autores sí identificaron el tabaco como factor de riesgo para el desarrollo de cáncer pulmonar en los pacientes con ES (196, 197). La falta de asociación en nuestra muestra con este factor de

riesgo puede explicarse en parte por la mayor frecuencia de ADC, menos asociado con el hábito tabáquico, y también por la baja potencia estadística debido al tamaño muestral. Independientemente de la contradicción en los resultados a este respecto, el tabaco es un conocido factor de riesgo en población general (142) y probablemente además del aumento de riesgo que pueda llevar aparejado la ES, el tabaco es sin duda un factor añadido para el desarrollo de esta neoplasia.

Respecto a las características histológicas de esta neoplasia, el ADC fue la variedad más frecuente en este trabajo. Aunque el meta-análisis de Bonifazi y cols. (145) indicaba una proporción similar de ADC y carcinoma de células escamosas en pacientes con ES, estudios posteriores identificaron a los ADC como el tipo histológico más frecuente (196, 198, 199), aunque solo Katzen y cols. (200) presentaron una proporción tan elevada como en nuestro trabajo.

### **3.1.2. Manifestaciones clínicas**

El diagnóstico de EPI se asoció con el desarrollo de cáncer pulmonar, siendo esta una de las asociaciones más consistentes en la literatura respecto a esta neoplasia en la ES (143, 144, 196, 197, 201). En esta misma línea el hallazgo de un patrón ventilatorio restrictivo también se asoció al padecimiento de este tumor, como han comunicado otros autores (198). El descenso de la CVF también ha sido descrito anteriormente como un marcador de mal pronóstico en los pacientes con esclerodermia (156) y probablemente el nexo común de estos procesos sea un estado inflamatorio mantenido. Así, la inflamación crónica puede alterar la señalización de citocinas y facilitar el desarrollo de cáncer, como se ha mostrado en la implicación del factor

de crecimiento transformante beta y el factor de crecimiento derivado de plaquetas en el desarrollo de fibrosis pulmonar y de cáncer en pacientes con ES (188).

### **3.1.3. Perfil de autoinmunidad**

En el presente trabajo se identificó la presencia del autoanticuerpo anti-Scl70 como factor de riesgo de cáncer pulmonar, mientras que la presencia de ACA resultó ser un factor protector para esta neoplasia (como se observaba en el cáncer de forma general). Confirmamos, por tanto, las asociaciones descritas por algunos autores: Olesen y cols. (94) asociaron la presencia de ATA con el desarrollo de cáncer pulmonar y posteriormente Colaci y cols. (198) y Rothfield (72) encontraron una mayor frecuencia del anticuerpo anti-Scl-70 en esta neoplasia. El trabajo de Igusa y cols. (77), que analizó 30 neoplasias pulmonares en pacientes con esclerodermia, mostró un mayor riesgo de cáncer durante los tres primeros años del curso de la enfermedad en pacientes con ES limitada y determinación positiva para anti-ARN polimerasa III. Ambos anticuerpos se han relacionado con una expresión de la enfermedad más agresiva. Además, los ATA se relacionan también con el desarrollo de EPI, que como anteriormente se ha mencionado a su vez se han relacionado con el desarrollo de cáncer y con la afección cardíaca de la enfermedad (76).

## **3.2. Secuencia temporal**

El tiempo transcurrido entre la primera manifestación de la enfermedad autoinmune y el diagnóstico de ES fue significativamente mayor en los pacientes con cáncer de pulmón respecto a aquellos sin neoplasia. Este dato podría traducirse en un periodo mayor sin

evolución de la enfermedad autoinmune y, por tanto, de retraso en el inicio del tratamiento específico.

Por otro lado, se observó una presentación bimodal en el diagnóstico de la neoplasia de pulmón: el 35,7% de los diagnósticos de este cáncer se produce durante los primeros tres años de la enfermedad autoinmune mientras que el 53,6% se diagnostican después de cinco años del diagnóstico de ES.



## 4. Neoplasias hematológicas y esclerosis sistémica

El presente trabajo es hasta el momento el que un mayor número de neoplasias hematológicas recoge en una serie de pacientes con esclerodermia, con 20 casos, seguido del estudio de Olesen y cols. (94) donde se observaron 18 casos y los trabajos de Duncan y Winkelmann (137)., Rosenthal y cols., (139) y Kuo y col. (154), donde se encontraron 7 casos respectivamente. Nuestra estimación de que los pacientes con esclerodermia presentan el doble de riesgo de desarrollo de este tipo de tumores respecto a la población general, ofrece resultados similares a los publicados por esos autores (94, 139, 154).

Las neoplasias hematológicas más frecuentemente descritas en los pacientes con esclerodermia son la leucemia y el LNH (202). En nuestro trabajo no fue posible disponer del tipo de neoplasia hematológica y por tanto no se puede ofrecer esta información.

### 4.1 Posibles predictores de riesgo de los tumores hematológicos en la esclerosis sistémica

Únicamente en lo que refiere a las manifestaciones de la enfermedad autoinmune se encontraron diferencias entre los pacientes con esclerodermia y cáncer hematológico respecto aquellos sin cáncer: la edad tardía en el diagnóstico tardía de ES se identificó como un posible factor de riesgo de cáncer hematológico y la presencia de afectación cardíaca esclerodérmica se asoció al desarrollo de este tumor, aunque este último factor no confirmó su asociación significativa en el análisis multivariante. Estos hallazgos no se han sido comunicados previamente por otros autores.

En el resto de las variables estudiadas no se encontró relación entre estas neoplasias y la esclerodermia, más en la línea de lo encontrado en trabajos anteriores (94, 137, 139). Si bien los tumores de la sangre se asocian de forma característica a otras EAS como el caso de enfermedades como el Sjögren, no ocurre lo mismo en la esclerodermia a pesar de la evidencia de un mayor riesgo asociado a la enfermedad.

En el año 2017 Colaci y cols. (202) llevaron a cabo una revisión de los casos y series de pacientes con esclerodermia y tumores sanguíneos descritos hasta ese momento. Los autores solo tuvieron en cuenta las neoplasias que sucedieron tras el diagnóstico de ES e informan de una mayor proporción de casos durante los primeros cinco años tras el diagnóstico de la enfermedad autoinmune. En nuestros resultados, se observó una tendencia bimodal de agrupación durante los primeros tres años y entre los cinco y diez años del curso de la enfermedad autoinmune. Respecto a las causas de muerte y supervivencia en los pacientes con tumores hematológicos no fueron diferentes a las de aquellos sin cáncer.

## 5. Cáncer colorrectal y esclerosis sistémica

### 5.1 Análisis de la prevalencia del cáncer colorrectal en pacientes con esclerosis sistémica

Como se ha comentado, en la literatura previa el cáncer colorrectal en la ES tiene aparentemente una representación escasa, pero en el presente trabajo fue la cuarta neoplasia más frecuente. Al analizar individualmente los principales trabajos encontramos que algunos estudios al igual que el nuestro posicionan al cáncer colorrectal entre las cuatro neoplasias más frecuentes (23, 137, 154). Es el caso del trabajo de Duncan y Winkelmann (137), en el que las neoplasias gastrointestinales se posicionaron en el cuarto puesto en frecuencia identificándose 9 tumores de colon, dos en recto y uno esofágico. Otro estudio de la misma década llevado a cabo por Roumm y Medsger (23) colocó al cáncer colorrectal en tercer lugar en frecuencia, aunque en este caso se trata de solo dos casos de un total de 14 neoplasias. Otros trabajos excluyen parte de las neoplasias observadas por suceder antes del diagnóstico de la enfermedad autoinmune, y no todos mencionan la localización de los tumores excluidos como Hill y cols. (141) que estudiaron una serie de 441 pacientes con ES en quienes fueron identificados 43 tumores previos a la entrada en el registro y 47 posteriores, encontrándose 4 y 2 tumores colorrectales respectivamente y posicionándose en sexto lugar. Similar al estudio anterior es el de Derk y cols. (143) en el que se describieron 62 tumores posteriores al diagnóstico de ES (3 de ellos cáncer colorrectal) y 28 previos al diagnóstico de la enfermedad autoinmune donde los autores describen dos casos más; esta localización tumoral ocupó la sexta posición en frecuencia sobre el total. En el estudio danés de Olesen y cols. (94) se excluyen además aquellas neoplasias que suceden durante los 12 primeros meses de seguimiento, sin aportar información sobre ellas; en este trabajo se identifican 11 tumores colorrectales entre 186 neoplasias, posicionando a esta neoplasia en quinto lugar. Otro

ejemplo es el de Kuo y cols. (154) que excluye además las neoplasias identificadas en autopsias: en este trabajo se encuentran 9 tumores gastrointestinales, cuarto grupo en frecuencia, pero solo uno de ellos fue cáncer colorrectal. Otros dos estudios que destacar de procedencia japonesa son el de Higuchi y cols. (93) y Hashimoto y cols. (144), en ambas series se identificó únicamente un caso de de esta neoplasia. El primero de ellos estudia el riesgo de malignidad de diferentes EAS e incluyeron 43 pacientes con ES en quienes se observaron 7 neoplasias: dos cánceres de pulmón, dos gástricos y uno de colon, útero e hígado; el segundo recluta a 405 pacientes con ES.

El cáncer colorrectal es la neoplasia más frecuente de forma global en nuestro país y ocupa el segundo puesto en frecuencia en el sexo masculino tras la próstata y en el femenino tras la mama (153). Este trabajo mostró que las mujeres con esclerosis sistémica tienen un mayor riesgo de desarrollar esta neoplasia respecto a la población general. Este mayor riesgo no se ha reportado previamente, probablemente debido a la aparente escasa representación y baja frecuencia relativa. En cambio, este mayor riesgo no aparece en varones ni de forma global en ambos sexos. No disponemos de datos que nos permitan explicar esta diferencia.

## **5.2. Posibles predictores de riesgo de cáncer colorrectal en esclerosis sistémica**

### ***5.2.1. Características epidemiológicas***

La literatura ofrece cierta información sobre la frecuencia y riesgo de esta neoplasia en la ES, pero no disponemos de trabajos previos a esta tesis que se centren en esta neoplasia ni el análisis de los posibles factores de riesgo del cáncer colorrectal, muy probablemente debido a la escasa frecuencia encontrada. La edad se asoció con la presencia de cáncer, con una mediana de edad de los pacientes con ES al diagnóstico de esta neoplasia fue de 67 años y

todos los diagnósticos fueron realizados a edades superiores a los 54 años. Sería lógico pensar que debido a una mayor supervivencia de la enfermedad autoinmune esta neoplasia sea más frecuentemente identificada y que por tanto puede aparecer un mayor porcentaje de forma concomitante con la ES sin existir una relación causal entre ambas. Otra posibilidad a tener en cuenta es la comentada asociación entre la edad y el deterioro del sistema inmune, hecho que se acentúa en el contexto de la propia enfermedad autoinmune, y la conocida relacionada con la oncogénesis y defensa antitumoral. Todo ello explicaría que, además de la edad, la propia esclerodermia confiera un mayor riesgo de este tipo de cáncer (173). Solo en dos trabajos puede extraerse esta información: Duncan y Winkelmann (137) que presenta una mediana de edad de 56 años y Roumm y Medsger (23) en cuyo trabajo los dos pacientes identificados con cáncer colorrectal fueron diagnosticados en la séptima década de vida. Por tanto, no disponemos de datos concluyentes para apoyar nuestra hipótesis.

En cuanto al hábito tabáquico, se sabe de la existencia de mayor riesgo de este tumor en fumadores de largo tiempo de evolución (47). En nuestra serie cerca del 90% de pacientes no tuvieron historia de tabaquismo y además no se encontraron diferencias con los pacientes sin neoplasia. Otros factores de riesgo identificados previamente para esta neoplasia, como los antecedentes familiares de cáncer colorrectal, hábito enólico u obesidad, no fueron recogidas en nuestro estudio.

### **5.2.2. Manifestaciones clínicas**

Respecto a las manifestaciones clínicas de la ES, el presente trabajo mostró una mayor afectación orgánica en los pacientes con cáncer colorrectal respecto a aquellos sin cáncer, sobre todo a nivel cardiaco y pulmonar, identificándose una asociación entre la presencia de

una CVF menor de 70% y el desarrollo de este tumor. Este resultado se repite tanto en el análisis global de cáncer como en el de las neoplasias de mama y neoplasia múltiple y encaja con la hipótesis ya mencionada de mayor daño orgánico en pacientes por cáncer debido a la propia etiopatogenia inflamatoria de la enfermedad.

### **5.2.3. Perfil de autoinmunidad**

Este trabajo relacionó una mayor presencia de anti-ARNp III en los pacientes con cáncer colorrectal respecto a aquellos sin cáncer sin embargo este anticuerpo tuvo una determinación muy reducida de forma global y concretamente en esta neoplasia. Se requeriría de estudios dirigidos a esta pregunta de investigación para poder corroborar la relación directa de este anticuerpo con esta neoplasia.

### **5.2.4. Tratamiento farmacológico**

En el análisis del tratamiento administrado previo a la aparición de la neoplasia se observó que la tasa del consumo de IBP y calcioantagonistas fue significativamente menor en los pacientes con cáncer colorrectal frente a aquellos sin neoplasia. Estos resultados podrían traducir una afectación cutánea y digestiva menos grave en estos pacientes. Además, el posible efecto protector de los IBP en el desarrollo de cáncer colorrectal encontrado en el presente trabajo es respaldado por lo encontrado en la literatura; diferentes autores han estudiado el efecto de los IBP in vivo en modelos murinos con esta neoplasia. Así, Zeng y cols. (122) hacen referencia al efecto inhibitor del pantoprazol frente a la proteína quinasa de las células T expresadas en células cancerosas que promueven la oncogénesis y progresión tumoral; su trabajo concluye que este fármaco parece suprimir el crecimiento de las células neoplásicas del cáncer

colorrectal, por su efecto sobre las células HTC16 de este tumor. Otros estudios en la misma línea analizan el efecto del omeprazol y su acción inductora en diferentes vías de señalización, claves en el cese de la proliferación e inhibición de las proteínas que evitan la apoptosis en el cáncer colorrectal (203, 204).

### **5.3. Secuencia temporal del cáncer con respecto a la esclerosis sistémica**

En los tumores colorrectales, se pueden diferenciar dos momentos temporales principales: la aparición del tumor en torno a los tres años de la ES, que constituye la mayoría de los casos, y las neoplasias que suceden diez años tras el inicio de esta. De la literatura revisada solo se encontraron dos trabajos que reflejan el intervalo temporal entre cáncer colorrectal y ES: Duncan y Winkelmann (137) quienes observan un intervalo igual o superior a 9 años en el 55% de los casos y Roumm y Medsger (23) que solo dispone de dos casos, que sucedieron a los 0,2 y 13,7 años de la ES.

Como ya se ha comentado en el grupo de pacientes en los que el cáncer aparece en una ES de larga evolución, la aparición del tumor puede estar relacionado por el progresivo deterioro de la inmunovigilancia, junto con una situación de inflamación crónica o estar influenciada por los fármacos administrados u otros cancerígenos (167, 173) o que simplemente se trate de dos enfermedades que aparecen de forma concomitante.

Otro aspecto que estacar es que los pacientes con esta localización tumoral fueron diagnosticados de la enfermedad autoinmune de media diez años más tarde que los pacientes sin neoplasia. Como se ha comentado anteriormente, el inicio más tardío de la enfermedad autoinmune en los pacientes con cáncer ha sido descrito por otros autores, por lo que el debut tardío de esta enfermedad puede suponer un mayor riesgo de presencia de cáncer (86, 151).

Respecto a los pacientes con ES y cáncer colorrectal en particular, no existen datos previos en la literatura. Por tanto, se debe evaluar la necesidad de un cribado de cáncer colorrectal ante un debut tardío de esta enfermedad autoinmune.



## 6. Otras neoplasias descritas en la literatura

Aunque los tumores pulmonares, mamarios y hematológicos han sido los más reportados en la literatura, otros autores hacen alusión a otras localizaciones neoplásicas frecuentes en sus trabajos. En el presente trabajo las neoplasias de órganos sexuales femeninos tuvieron cierta representación, encontrando 14 tumores uterinos y 4 ováricos. Este elevado número de casos está en la línea de una mayor afectación de la ES en la mujer. Esta alta frecuencia en estas localizaciones se reproduce en el trabajo australiano publicado en 2019 de Morrisrie y cols. (149) que describieron 17 cánceres de cérvix, y ocho en ovario y de útero.

El cáncer hepático ha sido descrito en trabajos como una localización tumoral de mayor riesgo de desarrollo respecto a población general: Rosenthal y cols. (139) mostraron 3 veces mayor riesgo aunque basado únicamente en cinco casos encontrados en su serie (SIR 3,3; IC 95% 1,1-7,6) y Chatterjee y cols. (142), 8 veces mayor riesgo en mujeres negras basado en tres casos tumorales (SIR 45, 82; IC 95% 9,44–133,91). El escaso tamaño muestral en el que se basan estos cálculos estadísticos, como pone en evidencia la amplitud del IC, son sin duda una limitación importante a la hora de interpretar el valor de estos resultados.

Por otro lado, el cáncer de piel ha estado representado en numerosos trabajos: Olesen y cols. (94) describieron 28 casos, Bernal-Bello y cols. (95) 7 casos, Hill y cols. (141) y Rosenthal y cols. (139) 5 casos respectivamente y Siau y cols. (153) que recogieron 4 casos. Algunos autores han señalado la relación entre el desarrollo de esta neoplasia en pacientes con ES y el uso de inmunosupresores como el micofenolato (95). En nuestro trabajo no se identificó ningún caso de neoplasia hepática o cutánea.

Respecto a las neoplasias digestivas han sido descritas sobre todo en trabajos asiáticos donde la prevalencia de esta localización tumoral también fue frecuente (54, 144, 154). A excepción

del cáncer colorrectal, el resto tuvo escasa representación en nuestro trabajo, ejemplo de ello es que solo se encontraron tres cánceres gástricos y tres esofágicos.

El cuanto al cáncer orofaríngeo también se ha descrito anteriormente, Kuo y cols. (152) y Derk y cols. (143) que encontraron 11 y 12 casos, respectivamente, siendo la presencia de este cáncer en nuestra serie mucho inferior hallando únicamente dos tumores en esta localización.

## 7. Limitaciones y reflexiones del trabajo

El presente trabajo ofrece los resultados de un estudio exploratorio mostrando la descripción de los principales cánceres y su frecuencia en los pacientes con esclerosis sistémica, así como una aproximación para identificar los posibles factores de riesgo global de cáncer y sus principales localizaciones. Sin embargo, hay que tener presente que no se dispone de algunos conocidos factores de riesgo para los diferentes tipos de neoplasia analizadas y que el análisis de algunas de ellas, como es el caso de los tumores hematológicos y colorrectales, llevan inherentes la desventaja de contar con un tamaño muestral reducido. Por tanto, estos resultados deben ser interpretados con cautela.

Por otro lado, nuestros resultados tienen interés y relevancia dado que al ser la esclerodermia una enfermedad de baja prevalencia y la complicación para llevar a cabo estudios en esta enfermedad, el diseño empleado es uno de los mejores diseños posibles en patologías en los pacientes con esta enfermedad autoinmune. En este sentido el presente estudio ofrece precisamente una visión para el médico clínico, por tratarse de un estudio de vida real exploratorio que recoge las características de los pacientes con esclerodermia en nuestro medio. Las investigaciones centradas en el estudio de la ES han permitido un mejor conocimiento de la enfermedad permitiendo un mejor manejo terapéutico de los mismos, lo que ha variado las causas de morbi-mortalidad y mejorado su supervivencia, y, actualmente, el cáncer es una de las principales causas de esta mortalidad. En esta línea, otra función de este trabajo es que servirá para motivar nuevas investigaciones centradas en el análisis de los posibles predictores de riesgo del desarrollo de neoplasias que se tratan en este trabajo con el fin de poder estratificar el riesgo de cáncer de los pacientes con esclerodermia e identificarlos de forma precoz.



## Conclusiones



1. El cáncer de mama, de pulmón, las neoplasias hematológicas, y el cáncer colorrectal fueron los tumores más frecuentes en los pacientes con ES en España.

2. El riesgo global de cáncer en pacientes con esclerodermia fue 1,5 veces superior al de la población general. El riesgo de desarrollar tumores de pulmón, de mama y neoplasias hematológicas también fue mayor en estos pacientes. Se encontró además un incremento de riesgo de cáncer colorrectal, únicamente en mujeres.

3. El diagnóstico de cáncer en pacientes con ES puede preceder, coincidir o ser posterior al diagnóstico de la enfermedad autoinmune. La aparición de cáncer de pulmón y colorrectal fue más frecuente más de 10 años tras el diagnóstico de ES mientras que el cáncer de mama se diagnosticó habitualmente en los primeros años tras el diagnóstico de la enfermedad autoinmune.

4. El inicio tardío de las manifestaciones clínicas de la ES se identificó como un posible factor de riesgo para el desarrollo de cáncer, y, de forma específica, para el cáncer de pulmón, las neoplasias hematológicas y la aparición de neoplasias múltiples, lo que sugiere que la aparición de manifestaciones clínicas de esclerodermia a una edad avanzada obligaría a realizar un cribado de neoplasia.

5. La CBP en los pacientes con ES se identificó como un posible factor de riesgo de cáncer de forma global y de mama, así como con el diagnóstico de tumores de tipo adenocarcinoma.

6. Los anticuerpos anti-ARNp III y anti-PM-Scl se asociaron con el desarrollo de cáncer en general. Los anticuerpos anti-Scl70 y anti-Ro se identificaron como posibles factores de riesgo

de neoplasia de pulmón y de mama, respectivamente. Por otro lado, la presencia de ACA se identificó como un posible factor protector para el desarrollo de cáncer de forma general y también en cáncer de pulmón. La detección de estos autoanticuerpos podría ser una herramienta de estratificación de grupos de riesgo de cáncer en pacientes con ES.

8. Como posibles factores protectores se identificó el uso de calcioantagonistas en el desarrollo de cáncer de forma global, el uso de IBP en el cáncer colorrectal y de mama, y el de AAS en el caso de neoplasia múltiple.

9. Las formas más graves de ES, que traducen una mayor afectación orgánica, concretamente pulmonar y cardíaca, parecen presentar una mayor predisposición al desarrollo de cáncer.



## **Bibliografía**



1. Watson RN, A. An Account of an Extraordinary Disease of the Skin, and Its Cure. Extracted from the Italian of Carlo Crusio; Accompanied with a Letter of the Abbe Nollet, F. R. S. to Mr. William Watson, F. R. S. by Robert Watson, M. D. F. R. S. . Philosophical Transactions (1683-1775). 1753;48:579-87.
2. Ball B. Case presentation : « ...un jeune homme atteint de sclerodactylie, avec tendance a l'envahissement et a la esclerodermie generale... ». Bull Mem Soc Med Hop Paris. 1875;11:96.
3. Goetz R. The pathology of progressive systemic sclerosis (generalized scleroderma) with special reference to changes in the viscera. Clin Proc J Capetown Postgrad Med Assoc 1945;4:337-92.
4. Rodnan GM, TA.; Buckingham, RB. Progressive systemic sclerosis- CREST syndrome: observations on natural history and late complications in 90 patients. Arthritis Rheum 1975;18:43.
5. 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(5):581-90.
6. van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative. Ann Rheum Dis. 2013;72(11):1747-55.
7. Allanore Y, Simms R, Distler O, Trojanowska M, Pope J, Denton CP, et al. Systemic sclerosis. Nat Rev Dis Primers. 2015;1:15002.
8. Altorok N, Almeshal N, Wang Y, Kahaleh B. Epigenetics, the holy grail in the pathogenesis of systemic sclerosis. Rheumatology (Oxford). 2015;54(10):1759-70.
9. Ranque B, Mouthon L. Geoepidemiology of systemic sclerosis. Autoimmun Rev. 2010;9(5):A311-8.

10. Marie I, Gehanno JF. Environmental risk factors of systemic sclerosis. *Semin Immunopathol.* 2015;37(5):463-73.
11. Walecka I, Roszkiewicz M, Malewska A. Potential occupational and environmental factors in SSc onset. *Ann Agric Environ Med.* 2018;25(4):596-601.
12. Arnsen Y, Amital H, Guiducci S, Matucci-Cerinic M, Valentini G, Barzilai O, et al. The role of infections in the immunopathogenesis of systemic sclerosis--evidence from serological studies. *Ann N Y Acad Sci.* 2009;1173:627-32.
13. Zakrzewska K, Arvia R, Torcia MG, Clemente AM, Tanturli M, Castronovo G, et al. Effects of Parvovirus B19 In Vitro Infection on Monocytes from Patients with Systemic Sclerosis: Enhanced Inflammatory Pathways by Caspase-1 Activation and Cytokine Production. *J Invest Dermatol.* 2019;139(10):2125-33.e1.
14. Arcangeletti MC, Maccari C, Vescovini R, Volpi R, Giuggioli D, Sighinolfi G, et al. A Paradigmatic Interplay between Human Cytomegalovirus and Host Immune System: Possible Involvement of Viral Antigen-Driven CD8+ T Cell Responses in Systemic Sclerosis. *Viruses.* 2018;10(9).
15. Maria ATJ, Partouche L, Goulabchand R, Rivière S, Rozier P, Bourcier C, et al. Intriguing relationships between cancer and systemic sclerosis: role of the immune system and other contributors. *Front Immunol.* (2018) 9:3112.
16. Murdaca G, Contatore M, Gulli R, Mandich P, Puppo F. Genetic factors and systemic sclerosis. *Autoimmun Rev.* 2016;15(5):427-32.
17. Rezaei R, Aslani S, Dashti N, Jamshidi A, Gharibdoost F, Mahmoudi M. Genetic implications in the pathogenesis of systemic sclerosis. *Int J Rheum Dis.* 2018;21(8):1478-86.
18. 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(7):1956-63.

19. Maehara T, Kaneko N, Perugino CA, Mattoo H, Kers J, Allard-Chamard H, et al. Cytotoxic CD4+ T lymphocytes may induce endothelial cell apoptosis in systemic sclerosis. *J Clin Invest.* 2020;130(5):2451-64.
20. Frantz C, Auffray C, Avouac J, Allanore Y. Regulatory T Cells in Systemic Sclerosis. *Front Immunol.* 2018;9:2356.
21. Gu YS, Kong J, Cheema GS, Keen CL, Wick G, Gershwin ME. The immunobiology of systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum.* 2008;38(2):132-60.
22. Veraldi KL, Hsu E, Feghali-Bostwick CA. Pathogenesis of pulmonary fibrosis in systemic sclerosis: lessons from interstitial lung disease. *Curr Rheumatol Rep.* 2010;12(1):19-25.
23. Roumm AD, Medsger TA, Jr. Cancer and systemic sclerosis. An epidemiologic study. *Arthritis Rheum.* 1985;28(12):1336-40.
24. Steen VD, Oddis CV, Conte CG, Janoski J, Casterline GZ, Medsger TA, Jr. Incidence of systemic sclerosis in Allegheny County, Pennsylvania. A twenty-year study of hospital-diagnosed cases, 1963-1982. *Arthritis Rheum.* 1997;40(3):441-5.
25. Freire M, Rivera A, Sopena B, Tolosa Vilella C, Guillen-Del Castillo A, Colunga Arguelles D, et al. Clinical and epidemiological differences between men and women with systemic sclerosis: a study in a Spanish systemic sclerosis cohort and literature review. *Clin Exp Rheumatol.* 2017;35 Suppl 106(4):89-97.
26. Mayes MD, Lacey JV, Jr., Beebe-Dimmer J, Gillespie BW, Cooper B, Laing TJ, et al. Prevalence, incidence, survival, and disease characteristics of systemic sclerosis in a large US population. *Arthritis Rheum.* 2003;48(8):2246-55.
27. 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(2):263-8.
28. Zulian F. Scleroderma in children. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2017;31(4):576-95.

29. Li SC. Scleroderma in Children and Adolescents: Localized Scleroderma and Systemic Sclerosis. *Pediatr Clin North Am.* 2018;65(4):757-81.
30. Chiffлот H, Fautrel B, Sordet C, Chatelus E, Sibilia J. Incidence and prevalence of systemic sclerosis: a systematic literature review. *Semin Arthritis Rheum.* 2008;37(4):223-35.
31. Arias-Nunez MC, Llorca J, Vazquez-Rodriguez TR, Gomez-Acebo I, Miranda-Fillooy JA, Martin J, et al. Systemic sclerosis in northwestern Spain: a 19-year epidemiologic study. *Medicine (Baltimore).* 2008;87(5):272-80.
32. Zhong L, Pope M, Shen Y, Hernandez JJ, Wu L. Prevalence and incidence of systemic sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Int J Rheum Dis.* 2019;22(12):2096-107.
33. Prescott RJ, Freemont AJ, Jones CJ, Hoyland J, Fielding P. Sequential dermal microvascular and perivascular changes in the development of scleroderma. *J Pathol.* 1992;166(3):255-63.
34. Becker MO, Riemekasten G. Risk factors for severity and manifestations in systemic sclerosis and prediction of disease course. *Expert Rev Clin Immunol.* 2016;12(2):115-35.
35. Walker UA, Tyndall A, Czirják L, Denton C, Farge-Bancel D, Kowal-Bielecka O, et al. Clinical risk assessment of organ manifestations in systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials And Research group database. *Ann Rheum Dis.* 2007;66(6):754-63.
36. Steen V, Denton CP, Pope JE, Matucci-Cerinic M. Digital ulcers: overt vascular disease in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford).* 2009;48 Suppl 3:iii19-24.
37. Pearson DR, Werth VP, Pappas-Taffer L. Systemic sclerosis: Current concepts of skin and systemic manifestations. *Clin Dermatol.* 2018;36(4):459-74.
38. Denton CP, Krieg T, Guillevin L, Schwierin B, Rosenberg D, Silkey M, et al. Demographic, clinical and antibody characteristics of patients with digital ulcers in systemic sclerosis: data from the DUO Registry. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(5):718-21.
39. Shreiner AB, Murray C, Denton C, Khanna D. Gastrointestinal Manifestations of Systemic Sclerosis. *J Scleroderma Relat Disord.* 2016;1(3):247-56.

40. Kumar S, Singh J, Rattan S, DiMarino AJ, Cohen S, Jimenez SA. Review article: pathogenesis and clinical manifestations of gastrointestinal involvement in systemic sclerosis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;45(7):883-98.
41. Clements PJ, Tan M, McLaughlin VV, Oudiz RJ, Tapson VF, Channick RN, et al. The pulmonary arterial hypertension quality enhancement research initiative: comparison of patients with idiopathic PAH to patients with systemic sclerosis-associated PAH. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(2):249-52.
42. McGoon MD, Benza RL, Escribano-Subias P, Jiang X, Miller DP, Peacock AJ, et al. Pulmonary arterial hypertension: epidemiology and registries. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(25 Suppl):D51-9.
43. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Respir J.* 2015;46(4):903-75.
44. Fonollosa-Pla V, Simeón-Aznar CP. [Pulmonary hypertension in scleroderma]. *Med Clin (Barc).* 2016;146(1):21-3.
45. Galiè N, McLaughlin VV, Rubin LJ, Simonneau G. An overview of the 6th World Symposium on Pulmonary Hypertension. *Eur Respir J.* 2019;53(1).
46. Morales-Cárdenas A, Pérez-Madrid C, Arias L, Ojeda P, Mahecha MP, Rojas-Villarraga A, et al. Pulmonary involvement in systemic sclerosis. *Autoimmun Rev.* 2016;15(11):1094-108.
47. Bose N, Chiesa-Vottero A, Chatterjee S. Scleroderma renal crisis. *Semin Arthritis Rheum.* 2015;44(6):687-94.
48. Woodworth TG, Suliman YA, Li W, Furst DE, Clements P. Scleroderma renal crisis and renal involvement in systemic sclerosis. *Nat Rev Nephrol.* 2016;12(11):678-91.

49. Parks JL, Taylor MH, Parks LP, Silver RM. Systemic sclerosis and the heart. *Rheum Dis Clin North Am.* 2014;40(1):87-102.
50. Allanore Y, Kahan A. [Heart involvement in systemic sclerosis]. *Presse Med.* 2006;35(12 Pt 2):1938-42.
51. Allanore Y, Meune C. Primary myocardial involvement in systemic sclerosis: evidence for a microvascular origin. *Clin Exp Rheumatol.* 2010;28(5 Suppl 62):S48-53.
52. Morrisroe KB, Nikpour M, Proudman SM. Musculoskeletal Manifestations of Systemic Sclerosis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2015;41(3):507-18.
53. Sandler RD, Matucci-Cerinic M, Hughes M. Musculoskeletal hand involvement in systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum.* 2020;50(2):329-34.
54. LeRoy EC, Black C, Fleischmajer R, Jablonska S, Krieg T, Medsger TA, et al. Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. *J Rheumatol.* 1988;15(2):202-5.
55. LeRoy EC, Medsger TA. Criteria for the classification of early systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 2001;28(7):1573-6.
56. Kucharz EJ, Kopeć-Mędrek M. Systemic sclerosis sine scleroderma. *Adv Clin Exp Med.* 2017;26(5):875-80.
57. Bellando-Randone S, Matucci-Cerinic M. Very Early Systemic Sclerosis and Pre-systemic Sclerosis: Definition, Recognition, Clinical Relevance and Future Directions. *Curr Rheumatol Rep.* 2017;19(10):65.
58. Bellando-Randone S, Matucci-Cerinic M. Very early systemic sclerosis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2019;33(4):101428.
59. Pope JE, Johnson SR. New Classification Criteria for Systemic Sclerosis (Scleroderma). *Rheum Dis Clin North Am.* 2015;41(3):383-98.
60. Steen VD. The many faces of scleroderma. *Rheum Dis Clin North Am.* 2008;34(1):1-15.



61. Trapiella-Martinez L, Diaz-Lopez JB, Caminal-Montero L, Tolosa-Vilella C, Guillen-Del Castillo A, Colunga-Arguelles D, et al. Very early and early systemic sclerosis in the Spanish scleroderma Registry (RESCLE) cohort. *Autoimmun Rev.* 2017;16(8):796-802.
62. Berger M, Steen VD. Role of anti-receptor autoantibodies in pathophysiology of scleroderma. *Autoimmun Rev.* 2017;16(10):1029-35.
63. Elhai M, Avouac J, Kahan A, Allanore Y. Systemic sclerosis: Recent insights. *Joint Bone Spine.* 2015;82(3):148-53.
64. Nihtyanova SI, Denton CP. Autoantibodies as predictive tools in systemic sclerosis. *Nat Rev Rheumatol.* 2010;6(2):112-6.
65. Reveille JD, Fischbach M, McNearney T, Friedman AW, Aguilar MB, Lisse J, et al. Systemic sclerosis in 3 US ethnic groups: a comparison of clinical, sociodemographic, serologic, and immunogenetic determinants. *Semin Arthritis Rheum.* 2001;30(5):332-46.
66. Steen VD. Autoantibodies in systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum.* 2005;35(1):35-42.
67. Pokeerbux MR, Giovannelli J, Dauchet L, Mouthon L, Agard C, Lega JC, et al. Survival and prognosis factors in systemic sclerosis: data of a French multicenter cohort, systematic review, and meta-analysis of the literature. *Arthritis Res Ther.* 2019;21(1):86.
68. Lee SL, Tsay GJ, Tsai RT. Anticentromere antibodies in subjects with no apparent connective tissue disease. *Ann Rheum Dis.* 1993;52(8):586-9.
69. 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(8):634-41.
70. Hamaguchi Y. Autoantibody profiles in systemic sclerosis: predictive value for clinical evaluation and prognosis. *J Dermatol.* 2010;37(1):42-53.

71. Reveille JD, Solomon DH, Guidelines ACoRAHCoIT. Evidence-based guidelines for the use of immunologic tests: anticentromere, Scl-70, and nucleolar antibodies. *Arthritis Rheum.* 2003;49(3):399-412.
72. Rothfield N, Kurtzman S, Vazques-Abad D, Charron C, Daniels L, Greenberg B. Association of anti-topoisomerase I with cancer. *Arthritis Rheum.* 1992;35(6):724.
73. Weiner ES, Earnshaw WC, Senécal JL, Bordwell B, Johnson P, Rothfield NF. Clinical associations of anticentromere antibodies and antibodies to topoisomerase I. A study of 355 patients. *Arthritis Rheum.* 1988;31(3):378-85.
74. Reimer G, Steen VD, Penning CA, Medsger TA, Tan EM. Correlates between autoantibodies to nucleolar antigens and clinical features in patients with systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum.* 1988;31(4):525-32.
75. Lazzaroni MG, Cavazzana I, Colombo E, Dobrota R, Hernandez J, Hesselstrand R, 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(5):639-47.
76. Iniesta Arandia N, Simeon-Aznar CP, Guillen Del Castillo A, Colunga Arguelles D, Rubio-Rivas M, Trapiella Martinez L, et al. Influence of antibody profile in clinical features and prognosis in a cohort of Spanish patients with systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol.* 2017;35 Suppl 106(4):98-105.
77. Igusa T, Hummers LK, Visvanathan K, Richardson C, Wigley FM, Casciola-Rosen L, et al. Autoantibodies and scleroderma phenotype define subgroups at high-risk and low-risk for cancer. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(8):1179-86.
78. Shah AA, Xu G, Rosen A, Hummers LK, Wigley FM, Elledge SJ, et al. Brief Report: Anti-RNPC-3 Antibodies As a Marker of Cancer-Associated Scleroderma. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69(6):1306-12.

79. Ceribelli A, Cavazzana I, Franceschini F, Airò P, Tincani A, Cattaneo R, et al. Anti-Th/To are common antinucleolar autoantibodies in Italian patients with scleroderma. *J Rheumatol*. 2010;37(10):2071-5.
80. Żebryk P, Puszczewicz M. [Autoantibodies in systemic sclerosis]. *Postepy Hig Med Dosw (Online)*. 2015;69:654-60.
81. Rozman B, Cucnik S, Sodin-Semrl S, Czirják L, Varjú C, Distler O, et al. Prevalence and clinical associations of anti-Ku antibodies in patients with systemic sclerosis: a European EUSTAR-initiated multi-centre case-control study. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(9):1282-6.
82. Didier K, Bolko L, Giusti D, Toquet S, Robbins A, Antonicelli F, et al. Autoantibodies Associated With Connective Tissue Diseases: What Meaning for Clinicians? *Front Immunol*. 2018;9:541.
83. Burbelo PD, Gordon SM, Waldman M, Edison JD, Little DJ, Stitt RS, et al. Autoantibodies are present before the clinical diagnosis of systemic sclerosis. *PLoS One*. 2019;14(3):e0214202.
84. Dagher JH, Scheer U, Voit R, Grummt I, Lonzetti L, Raymond Y, 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(7):1543-7.
85. Vlagea A, Falagan S, Gutiérrez-Gutiérrez G, Moreno-Rubio J, Merino M, Zambrana F, et al. Antinuclear antibodies and cancer: A literature review. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2018;127:42-9.
86. 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*. 2015;67(4):1053-61.
87. Saigusa R, Asano Y, Nakamura K, Miura S, Ichimura Y, Takahashi T, et al. Association of anti-RNA polymerase III antibody and malignancy in Japanese patients with systemic sclerosis. *J Dermatol*. 2015;42(5):524-7.

88. Shah AA, Casciola-Rosen L. Cancer and scleroderma: a paraneoplastic disease with implications for malignancy screening. *Curr Opin Rheumatol.* 2015;27(6):563-70.
89. Zantos D, Zhang Y, Felson D. The overall and temporal association of cancer with polymyositis and dermatomyositis. *J Rheumatol.* 1994;21(10):1855-9.
90. Moinzadeh P, Fonseca C, Hellmich M, Shah AA, Chighizola C, Denton CP, et al. Association of anti-RNA polymerase III autoantibodies and cancer in scleroderma. *Arthritis Res Ther.* 2014;16(1):R53.
91. 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(7):1329-34.
92. Xu GJ, Shah AA, Li MZ, Xu Q, Rosen A, Casciola-Rosen L, et al. Systematic autoantigen analysis identifies a distinct subtype of scleroderma with coincident cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2016;113(47):E7526-E34.
93. 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(2):123-6.
94. Olesen AB, Svaerke C, Farkas DK, Sorensen HT. Systemic sclerosis and the risk of cancer: a nationwide population-based cohort study. *Br J Dermatol.* 2010;163(4):800-6.
95. Bernal-Bello D, de Tena JG, Guillen-Del Castillo A, Selva-O'Callaghan A, Callejas-Moraga EL, Marin-Sanchez AM, et al. Novel risk factors related to cancer in scleroderma. *Autoimmun Rev.* 2017;16(5):461-8.
96. Giat E, Ehrenfeld M, Shoenfeld Y. Cancer and autoimmune diseases. *Autoimmunity Reviews,* 2017; 16(10), 1049–1057.
97. Marshall L, White RJ. Non-coding RNA production by RNA polymerase III is implicated in cancer. *Nat Rev Cancer.* 2008;8(12):911-4.

98. Zhang W, Mao JH, Zhu W, Jain AK, Liu K, Brown JB, et al. Centromere and kinetochore gene misexpression predicts cancer patient survival and response to radiotherapy and chemotherapy. *Nat Commun.* 2016;7:12619.
99. Husain I, Mohler JL, Seigler HF, Besterman JM. Elevation of topoisomerase I messenger RNA, protein, and catalytic activity in human tumors: demonstration of tumor-type specificity and implications for cancer chemotherapy. *Cancer Res.* 1994;54(2):539-46.
100. Partouche L, Goulabchand R, Maria ATJ, Rivière S, Jorgensen C, Rigau V, et al. Biphasic Temporal Relationship between Cancers and Systemic Sclerosis: A Clinical Series from Montpellier University Hospital and Review of the Literature. *J Clin Med.* 2020;9(3).
101. Simeon-Aznar CP, Fonollosa-Pla V, Tolosa-Vilella C, Espinosa-Garriga G, Campillo-Grau M, Ramos-Casals M, et al. Registry of the Spanish Network for Systemic Sclerosis: Survival, Prognostic Factors, and Causes of Death. *Medicine (Baltimore).* 2015;94(43):e1728.
102. Ferri C, Valentini G, Cozzi F, Sebastiani M, Michelassi C, La Montagna G, et al. Systemic sclerosis: demographic, clinical, and serologic features and survival in 1,012 Italian patients. *Medicine (Baltimore).* 2002;81(2):139-53.
103. Steen VD, Medsger TA, Jr. Long-term outcomes of scleroderma renal crisis. *Ann Intern Med.* 2000;133(8):600-3.
104. Rubio-Rivas M, Royo C, Simeon CP, Corbella X, Fonollosa V. Mortality and survival in systemic sclerosis: systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum.* 2014;44(2):208-19.
105. Tyndall AJ, Bannert B, Vonk M, Airo P, Cozzi F, Carreira PE, 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(10):1809-15.
106. Steen VD, Medsger TA. Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972-2002. *Ann Rheum Dis.* 2007;66(7):940-4.

107. 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(6):1017-26.
108. Butt SA, Jeppesen JL, Fuchs C, Mogensen M, Engelhart M, Torp-Pedersen C, et al. Trends in incidence, mortality, and causes of death associated with systemic sclerosis in Denmark between 1995 and 2015: a nationwide cohort study. *BMC Rheumatol*. 2018;2:36.
109. Barsotti S, Stagnaro C, Della Rossa A. Systemic sclerosis: a critical digest of the recent literature. *Clin Exp Rheumatol*. 2015;33(4 Suppl 91):S3-14.
110. Lefèvre G, Dauchet L, Hachulla E, Montani D, Sobanski V, Lambert M, et al. Survival and prognostic factors in systemic sclerosis-associated pulmonary hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum*. 2013;65(9):2412-23.
111. NIH. Instituto Nacional del Cáncer. Factores de riesgo de cáncer. [último acceso el 21/09/2020]. Accesible en: <https://http://www.cancer.gov/espanol/cancer/causas-prevencion/riesgo>.
112. SEOM. Sociedad Española de Oncología Médica. Prevención del cáncer. [último acceso el 21/09/2020]. Accesible en: <https://seom.org/informacion-sobre-el-cancer/prevencion-cancer?start=1>.
113. REDECAN. Red Española de Registros de Cáncer. Incidencia de cáncer en España. [último acceso el 21/09/2020]. Accesible en: [https://redecn.org/redecn.org/es/Estimaciones\\_Incidencia\\_Cancer\\_en\\_Espana\\_2019058c.pdf?file=833&news=448](https://redecn.org/redecn.org/es/Estimaciones_Incidencia_Cancer_en_Espana_2019058c.pdf?file=833&news=448).
114. Global cancer observatory. Estimated number of prevalent cases in 2018, Spain. [último acceso el 21/09/20]. Accesible en: <http://gco.iarc.fr>.
115. INE base. Defunciones según la causa de muerte para el año 2016. Resultados nacionales. [último acceso el 26/11/18]. Accesible en: <http://www.ine.es/jaxiT3/Datos.htm?t=7947>.

116. REDECAN. Red Española de Registros de Cáncer. Mortalidad por cáncer en España. [último acceso el 26/11/18]. Accesible en: <http://redecn.org/es/page.cfm?id=24&title=mortalidad>.
117. Okada F. Inflammation-related carcinogenesis: current findings in epidemiological trends, causes and mechanisms. *Yonago Acta Med.* 2014;57(2):65-72.
118. 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(8):887-94.
119. Szekanecz Z, Szekanecz E, Bako G, Shoenfeld Y. Malignancies in autoimmune rheumatic diseases - a mini-review. *Gerontology.* 2011;57(1):3-10.
120. Beyaert R, Beaugerie L, Van Assche G, Brochez L, Renauld JC, Viguier M, et al. Cancer risk in immune-mediated inflammatory diseases (IMID). *Mol Cancer.* 2013;12(1):98.
121. Andersen MH. Cancer and autoimmunity. *Semin Immunopathol.* 2017;39(3):241-3.
122. Zeng X, Liu L, Zheng M, Sun H, Xiao J, Lu T, et al. Pantoprazole, an FDA-approved proton-pump inhibitor, suppresses colorectal cancer growth by targeting T-cell-originated protein kinase. *Oncotarget.* 2016;7(16):22460-73.
123. Makkouk A, Weiner GJ. Cancer immunotherapy and breaking immune tolerance: new approaches to an old challenge. *Cancer Res.* 2015;75(1):5-10.
124. Valencia JC, Egbukichi N, Erwin-Cohen RA. Autoimmunity and Cancer, the Paradox Comorbidities Challenging Therapy in the Context of Preexisting Autoimmunity. *J Interferon Cytokine Res.* 2019;39(1):72-84.
125. McKinney EF, Smith KGC. Metabolic exhaustion in infection, cancer and autoimmunity. *Nat Immunol.* 2018;19(3):213-21.
126. Sargin G, Senturk T, Cildag S. Systemic sclerosis and malignancy. *Int J Rheum Dis.* 2018;21(5):1093-7.

127. NIH. Instituto Nacional del Cáncer. Inmunoterapia para tratar el cáncer. [último acceso el 21/09/2020]. Accesible en: <https://http://www.cancer.gov/espanol/cancer/tratamiento/tipos/inmunoterapia>.
128. Franks AL, Slansky JE. Multiple associations between a broad spectrum of autoimmune diseases, chronic inflammatory diseases and cancer. *Anticancer Res.* 2012;32(4):1119-36.
129. Qiang JK, Kim WB, Baibergenova A, Alhusayen R. Risk of Malignancy in Dermatomyositis and Polymyositis. *J Cutan Med Surg* 2017;21:131-136.
130. Giat E, Ehrenfeld M, Shoenfeld Y. Cancer and autoimmune diseases. *Autoimmun Rev* 2017;16:1049-1057.
131. Song L, Wang Y, Zhang J, Song N, Xu X, Lu Y. The risks of cancer development in systemic lupus erythematosus (SLE) patients: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Res Ther* 2018;20:270.
132. Brito-Zerón P, Kostov B, Fraile G, Caravia-Durán D, Maure B, Rascón FJ, Zamora M, Casanovas A, Lopez-Dupla M, Ripoll M, Pinilla B, Fonseca E, Akasbi M, de la Red G, Duarte-Millán MA, Fanlo P, Guisado-Vasco P, Pérez-Alvarez R, Chamorro AJ, Morcillo C, Jiménez-Heredia I, Sánchez-Berná I, López-Guillermo A, Ramos-Casals M; SS Study Group GEAS-SEMI. Characterization and risk estimate of cancer in patients with primary Sjögren syndrome. *J Hematol Oncol* 2017;10:90.
133. Andrade-Ortega L. Miopatías y relación con el cáncer. . *Reumatología Clínica.* 2009;5:28-31.
134. Hildebrand O. Beitrag zur Lehre von der Sklerodermie . *Monatschr Prakt Dermatol,* 1886; 5:202-208.
135. Curtis AC, Blaylock HC, Harrell ER. Malignant lesiones asociated with dermatomyositis. *JAMA* 1952;150:844-6.
136. Zatuschni J, Campbell WN, Zarafonetic CJD. Pulmonary fibrosis and terminal bronchiolar (“alveolar-cell”) carcinoma in scleroderma. *Cancer.* 1953; 6(6): 1147-1158.



137. Duncan SC, Winkelmann RK. Cancer and scleroderma. *Arch Dermatol.* 1979;115(8):950-5.
138. Black KA, Zilko PJ, Dawkins RL, Armstrong BK, Mastaglia GL. Cancer in connective tissue disease. *Arthritis Rheum.* 1982;25(9):1130-3.
139. Rosenthal AK, McLaughlin JK, Gridley G, Nyren O. Incidence of cancer among patients with systemic sclerosis. *Cancer.* 1995;76(5):910-4.
140. Thomas E, Brewster DH, Black RJ, Macfarlane GJ. Risk of malignancy among patients with rheumatic conditions. *Int J Cancer.* 2000;88(3):497-502.
141. Hill CL, Nguyen AM, Roder D, Roberts-Thomson P. Risk of cancer in patients with scleroderma: a population based cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2003;62(8):728-31.
142. Chatterjee S, Dombi GW, Severson RK, Mayes MD. Risk of malignancy in scleroderma: a population-based cohort study. *Arthritis Rheum.* 2005;52(8):2415-24.
143. Derk CT, Rasheed M, Artlett CM, Jimenez SA. A cohort study of cancer incidence in systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 2006;33(6):1113-6.
144. Hashimoto A, Arinuma Y, Nagai T, Tanaka S, Matsui T, Tohma S, et al. Incidence and the risk factor of malignancy in Japanese patients with systemic sclerosis. *Intern Med.* 2012;51(13):1683-8.
145. Bonifazi M, Tramacere I, Pomponio G, Gabrielli B, Avvedimento EV, La Vecchia C, et al. Systemic sclerosis (scleroderma) and cancer risk: systematic review and meta-analysis of observational studies. *Rheumatology (Oxford).* 2013;52(1):143-54.
146. Onishi A, Sugiyama D, Kumagai S, Morinobu A. Cancer incidence in systemic sclerosis: meta-analysis of population-based cohort studies. *Arthritis Rheum.* 2013;65(7):1913-21.
147. Zhang JQ, Wan YN, Peng WJ, Yan JW, Li BZ, Mei B, et al. The risk of cancer development in systemic sclerosis: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol.* 2013;37(5):523-7.
148. Bernal-Bello D. Riesgo de cáncer en la esclerodermia [tesis doctoral]. Barcelona: Tesis Doctorals en Xarxa, Universidad Autònoma de Barcelona; 2017.

149. Morrisroe K, Hansen D, Huq M, Stevens W, Sahhar J, Ngian GS, et al. Incidence, risk factors and outcomes of cancer in systemic sclerosis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2019.
150. Catano J, Guedon A, Riviere S, Carrat F, Mahevas T, Fain O, et al. [Cancers in systemic sclerosis : risk factors, impact on survival and literature review]. *Rev Med Interne*. 2019;40(10):637-44.
151. Abu-Shakra M, Guillemin F, Lee P. Cancer in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. 1993;36(4):460-4.
152. Kang KY, Yim HW, Kim IJ, Yoon JU, Ju JH, Kim HY, et al. Incidence of cancer among patients with systemic sclerosis in Korea: results from a single centre. *Scand J Rheumatol*. 2009;38(4):299-303.
153. 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(5):641-5.
154. Kuo CF, Luo SF, Yu KH, Chou IJ, Tseng WY, Chang HC, et al. Cancer risk among patients with systemic sclerosis: a nationwide population study in Taiwan. *Scand J Rheumatol*. 2012;41(1):44-9.
155. Kaşifoğlu T, Yaşar Bilge Ş, Yıldız F, Özen G, Pehlivan Y, Yılmaz N, et al. Risk factors for malignancy in systemic sclerosis patients. *Clin Rheumatol*. 2016;35(6):1529-33.
156. Goh NS, Desai SR, Veeraraghavan S, Hansell DM, Copley SJ, Maher TM, et al. Interstitial lung disease in systemic sclerosis: a simple staging system. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177(11):1248-54.
157. Mouthon L, Bussone G, Berezne A, Noel LH, Guillemin L. Scleroderma renal crisis. *J Rheumatol*. 2014;41(6):1040-8.
158. Maricq HR, LeRoy EC, D'Angelo WA, Medsger TA, Jr., Rodnan GP, Sharp GC, et al. Diagnostic potential of in vivo capillary microscopy in scleroderma and related disorders. *Arthritis Rheum*. 1980;23(2):183-9.

159. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Dyba T, Randi G, Bettio M, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018. *Eur J Cancer*. 2018;103:356-87.
160. Colaci M, Giuggioli D, Vacchi C, Lumetti F, Iachetta F, Marcheselli L, 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(2):132-7.
161. Derk CT. Associations of breast cancer development in patients with systemic sclerosis: an exploratory study. *Clin Rheumatol*. 2007;26(10):1615-9.
162. Orphanet. Portal de información de enfermedades raras y medicamentos huérfanos. Síndrome de Reynolds. [último acceso el 22/09/2020]. Accesible en: [https://http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?lng=ES&Expert=779](https://http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=ES&Expert=779).
163. Orphanet: una base de datos en línea de enfermedades raras y medicamentos huérfanos. Copyright IIErSdRcedad.
164. Assassi S, Fritzler MJ, Arnett FC, Norman GL, Shah KR, Gourh P, et al. Primary biliary cirrhosis (PBC), PBC autoantibodies, and hepatic parameter abnormalities in a large population of systemic sclerosis patients. *J Rheumatol*. 2009;36(10):2250-6.
165. Mari-Alfonso B, Simeon-Aznar CP, Guillen-Del Castillo A, Rubio-Rivas M, Trapiella-Martinez L, Todoli-Parra JA, et al. Hepatobiliary involvement in systemic sclerosis and the cutaneous subsets: Characteristics and survival of patients from the Spanish RESCLE Registry. *Semin Arthritis Rheum*. 2018;47(6):849-57.
166. Liang Y, Yang Z, Zhong R. Primary biliary cirrhosis and cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Hepatology*. 2012;56(4):1409-17.
167. Shah AA, Casciola-Rosen L. Mechanistic and clinical insights at the scleroderma-cancer interface. *J Scleroderma Relat Disord*. 2017;2(3):153-9.

168. Bluming AZ. Cancer: the eighth plague--a suggestion of pathogenesis. *Isr J Med Sci.* 1978;14(1):192-200.
169. Aref I, Cross P, Nair B. Case report: severe fibrosis in a patient with scleroderma and previous radiotherapy--a case report and literature review. *Br J Radiol.* 1996;69(827):1055-6.
170. Abu-Shakra M, Lee P. Exaggerated fibrosis in patients with systemic sclerosis (scleroderma) following radiation therapy. *J Rheumatol.* 1993;20(9):1601-3.
171. Roda-Safont A, Simeon-Aznar CP, Fonollosa-Pla V, Segarra-Medrano A, Vilardell-Tarres M. [Clinical features and prognosis of patients with scleroderma renal crisis]. *Med Clin (Barc).* 2011;137(10):431-4.
172. Dominik Samotij D, Maj J, Reich A. Paraneoplastic systemic sclerosis associated with colorectal carcinoma. *Reumatologia* 2018; 56, 3: 194–198.
173. Maria ATJ, Partouche L, Goulabchand R, Riviere S, Rozier P, Bourcier C, et al. Intriguing Relationships Between Cancer and Systemic Sclerosis: Role of the Immune System and Other Contributors. *Front Immunol.* 2018;9:3112.
174. Shah AA, Laiho M, Rosen A, Casciola-Rosen L. Scleroderma patients with antibodies against the large subunits of both RNA polymerases-I and -III are protected against cancer. *Arthritis Rheumatol.* 2019.
175. Hanke K, Becker MO, Brueckner CS, Meyer W, Janssen A, Schlumberger W, et al. Anticentromere-A and anticentromere-B antibodies show high concordance and similar clinical associations in patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 2010;37(12):2548-52.
176. Guillen-Del Castillo A, Pilar Simeon-Aznar C, Fonollosa-Pla V, Alonso-Vila S, Reverte-Vinaixa MM, Munoz X, et al. Good outcome of interstitial lung disease in patients with scleroderma associated to anti-PM/Scl antibody. *Semin Arthritis Rheum.* 2014;44(3):331-7.
177. Cabrera CM, Fernández-Grande E, Urrea JM. Serological profile and clinical features of nucleolar antinuclear pattern in patients with systemic lupus erythematosus from southwestern Spain. *Lupus* 2016;25:980-7.

178. Marie I, Lahaxe L, Benveniste O, Delavigne K, Adoue D, Mouthon L, et al. Long-term outcome of patients with polymyositis/ dermatomyositis and anti-PM-Scl antibody. *Br J Dermatol* 2010;162:337–44.
179. Altintas A, Cil T, Pasa S, Danis R, Kilinc I, Ayyildiz O, 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.
180. Rotshild, V, Azoulay, L, Zarifeh, M. The risk for lung cancer incidence with calcium channel blockers: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Drug Saf.* 2018;41:555-564.
181. Brasky TM, Krok-Schoen JL, Liu J, Chlebowski RT, Freudenheim JL, Lavasani S, et al. Use of calcium channel blockers and breast cancer risk in the Women's health initiative. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* (2017) 26:1345–8.
182. Grimaldi-Bensouda L, Klungel O, Kurz X, de Groot MCH, Maciel Afonso AS, de Bruin ML, Reynolds R, Rossignol M. Calcium channel blockers and cancer: a risk analysis using the UK Clinical Practice Research Datalink (CPRD). *BMJ Open* 2016;6:e009147.
183. Simon TG, Duberg A-S, Aleman S, Chung RT, Chan AT, Ludvigsson JF. Association of Aspirin with Hepatocellular Carcinoma and Liver-Related Mortality. *NEJM.* 2020;382(11):1018-28.
184. Sandler RS, Halabi S, Baron JA, Budinger S, Paskett E, Keresztes R, et al. A Randomized Trial of Aspirin to Prevent Colorectal Adenomas in Patients with Previous Colorectal Cancer. *NEJM.* 2003;348(10):883-90.
185. McNeil JJ, Nelson MR, Woods RL, Lockery JE, Wolfe R, Reid CM, et al. Effect of Aspirin on All-Cause Mortality in the Healthy Elderly. *NEJM.* 2018;379(16):1519-28.
186. Ma J, Cai Z, Wei H, Liu X, Zhao Q, Zhang T. The anti-tumor effect of aspirin: What we know and what we expect. *Biomed Pharmacother.* 2017;95:656-61.

187. Ingegnoli F, Gualtierotti R. A systematic overview on the use and relevance of capillaroscopy in systemic sclerosis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2013 Nov; 9(11):1091-7.
188. Daniels CE, Jett JR. Does interstitial lung disease predispose to lung cancer? *Curr Opin Pulm Med*. 2005;11(5):431-7.
189. Derk CT, Jimenez SA. Systemic sclerosis: current views of its pathogenesis. *Autoimmun Rev*. 2003;2(4):181-91.
190. Shah DJ, Hirpara R, Poelman CL, Woods A, Hummers LK, Wigley FM, et al. Impact of Radiation Therapy on Scleroderma and Cancer Outcomes in Scleroderma Patients With Breast Cancer. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018;70(10):1517-24.
191. Wolke AM, Schaffner F, Kapelman B, Sacks HS. Malignancy in primary biliary cirrhosis. High incidence of breast cancer in affected women. *Am J Med*. 1984;76(6):1075-8.
192. Goudie BM, Burt AD, Boyle P, Macfarlane G, Birnie GG, Mills PR, et al. Breast cancer in women with primary biliary cirrhosis. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1985;291(6509):1597-8.
193. Bernal-Bello D, Garcia de Tena J, Simeon-Aznar C, Fonollosa-Pla V. Systemic sclerosis, breast cancer and calcium channel blockers: a new player on the scene? *Autoimmun Rev*. 2014;13(8):880-1.
194. Weeding E, Casciola-Rosen L, Shah AA. Cancer and Scleroderma. *Rheum Dis Clin North Am*. 2020;46(3):551-64.
195. Lu TY, 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(9):895-9.
196. Sakr LH, M; Wang, M; Younanian, E; Baron, M; Bernatsky, S; Canadian Scleroderma Research Group. Interstitial lung disease is associated with an increased risk of lung cancer in systemic sclerosis: Longitudinal data from the Canadian Scleroderma Research Group. *Journal of Scleroderma and Related Disorders*. 2018;3(3):221-7.

197. 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(4):551-3.
198. Colaci M, Giuggioli D, Sebastiani M, Manfredi A, Vacchi C, Spagnolo P, et al. Lung cancer in scleroderma: results from an Italian rheumatologic center and review of the literature. *Autoimmun Rev.* 2013;12(3):374-9.
199. De Luca G, Bosello SL, Berardi G, Rucco M, Canestrari G, Correra M, et al. Tumour-associated antigens in systemic sclerosis patients with interstitial lung disease: association with lung involvement and cancer risk. *Rheumatology (Oxford).* 2015;54(11):1991-9.
200. Katzen JB, Raparia K, Agrawal R, Patel JD, Rademaker A, Varga J, et al. Early stage lung cancer detection in systemic sclerosis does not portend survival benefit: a cross sectional study. *PLoS One.* 2015;10(2):e0117829.
201. Peters-Golden M, Wise RA, Hochberg M, Stevens MB, Wigley FM. Incidence of lung cancer in systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 1985;12(6):1136-9.
202. 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;2017:6230138.
203. Patlolla JM, Zhang Y, Li Q, Steele VE, Rao CV. Anti-carcinogenic properties of omeprazole against human colon cancer cells and azoxymethane-induced colonic aberrant crypt foci formation in rats. *Int J Oncol.* 2012;40(1):170-5.
204. Kim YJ, Lee JS, Hong KS, Chung JW, Kim JH, Hahm KB. Novel application of proton pump inhibitor for the prevention of colitis-induced colorectal carcinogenesis beyond acid suppression. *Cancer Prev Res (Phila).* 2010;3(8):963-74.

