

**ADVERTIMENT.** L'accés als continguts d'aquesta tesi doctoral i la seva utilització ha de respectar els drets de la persona autora. Pot ser utilitzada per a consulta o estudi personal, així com en activitats o materials d'investigació i docència en els termes establerts a l'art. 32 del Text Refós de la Llei de Propietat Intel·lectual (RDL 1/1996). Per altres utilitzacions es requereix l'autorització prèvia i expressa de la persona autora. En qualsevol cas, en la utilització dels seus continguts caldrà indicar de forma clara el nom i cognoms de la persona autora i el títol de la tesi doctoral. No s'autoritza la seva reproducció o altres formes d'explotació efectuades amb finalitats de lucre ni la seva comunicació pública des d'un lloc aliè al servei TDX. Tampoc s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant als continguts de la tesi com als seus resums i índexs.

**ADVERTENCIA.** El acceso a los contenidos de esta tesis doctoral y su utilización debe respetar los derechos de la persona autora. Puede ser utilizada para consulta o estudio personal, así como en actividades o materiales de investigación y docencia en los términos establecidos en el art. 32 del Texto Refundido de la Ley de Propiedad Intelectual (RDL 1/1996). Para otros usos se requiere la autorización previa y expresa de la persona autora. En cualquier caso, en la utilización de sus contenidos se deberá indicar de forma clara el nombre y apellidos de la persona autora y el título de la tesis doctoral. No se autoriza su reproducción u otras formas de explotación efectuadas con fines lucrativos ni su comunicación pública desde un sitio ajeno al servicio TDR. Tampoco se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al contenido de la tesis como a sus resúmenes e índices.

**WARNING.** The access to the contents of this doctoral thesis and its use must respect the rights of the author. It can be used for reference or private study, as well as research and learning activities or materials in the terms established by the 32nd article of the Spanish Consolidated Copyright Act (RDL 1/1996). Express and previous authorization of the author is required for any other uses. In any case, when using its content, full name of the author and title of the thesis must be clearly indicated. Reproduction or other forms of for profit use or public communication from outside TDX service is not allowed. Presentation of its content in a window or frame external to TDX (framing) is not authorized either. These rights affect both the content of the thesis and its abstracts and indexes.



---

# ESTUDIO DE UNA COHORTE DE PACIENTES CON ESCLERODERMIA Y NEOPLASIA: INCIDENCIA, TIPOS DE CÁNCER Y FACTORES DE RIESGO

---

TESIS DOCTORAL PRESENTADA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR



**DOCTORANDA**  
Maria Roca Herrera

**DIRECTORES**  
Dra Carmen Pilar Simeón Aznar  
Dr Alfredo Guillén Del Castillo

**TUTOR**  
Dr Josep Tabernero Caturla



BARCELONA, 2023  
UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA  
Programa de Doctorat en Medicina, Departament de Medicina



# AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer especialmente al Dr. Tabernero, el tutor de la presente tesis, así como los correspondientes directores, la Dra. Simeón y el Dr. Guillén, dado a que sin su inestimable ayuda este trabajo no habría podido desarrollarse. Gracias al Dr. Fonollosa, quien su labor investigadora ha ayudado a conocer mucho mejor la patología. También a la Dra. Sansano y a Teresa Moliné, del servicio de Anatomía Patológica del Hospital Universitario Vall d'Hebron. Gracias a ellos he aprendido los retos que puede suponer la investigación científica y cómo únicamente el trabajo en equipo puede hacer que dichos proyectos salgan adelante.

Gracias al servicio de Oncología del Hospital Universitario Vall d'Hebron, especialmente al Dr. Tabernero y al Dr. Carles, por acogerme y darme una valiosa visión sobre los retos que supone el diagnóstico, tratamiento y acompañamiento de los pacientes oncológicos. Tengo que hacer mención especial a mis compañeros, la Dra. Serradell y el Dr. Eremiev, por tantas cosas compartidas y por cómo me hacen reír a pesar de las dificultades del día a día. Es importante para mí agradecer también al servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario Joan XXIII de Tarragona, especialmente al Dr. Vidal, a la Dra. Auguet y al Dr. López Dupla, así como a mis compañeros de residencia, por enseñarme lo bonita que puede llegar a ser nuestra especialidad.

Agradezco a mi familia y amigos, especialmente a mis padres y a mi hermano Alberto. Él me ha ayudado a realizar algunas de las figuras que veréis en la siguiente tesis, dado a que tiene claramente más habilidad y buen gusto que yo. También gracias a mis primos Kike, informático, y M<sup>a</sup> Ángeles, matemática, que me han resuelto dudas con respecto a los estudios estadísticos.

Y, por último, gracias mayúsculas a Jorge Hernando, por acompañarme en la vida y ser mi apoyo constante. Gracias también por su visión de oncólogo. No podría nombrar aquí todo por lo que estarle agradecida, ocuparía más que la presente tesis.



# ABREVIATURAS

Ac: Anticuerpo	CVF: Capacidad vital forzada
ACA: Anticuerpos anticentrómero	CYC: Ciclofosfamida
Ac anti-eIF22B: Anticuerpos Anti-eucaryotic initiation factor 2B	CYP450: Citocromo p450
Ac anti-TIF1-γ: Anticuerpos frente al factor intermediario transcripcional 1 gamma	DAI: Desfibrilador automático implantable
Ac U3-RNP: Anticuerpos antifibrilarina	DE: Desviación estándar
ACOD: Anticoagulante directo	DLCO: Diffusing capacity of the lungs for carbon monoxide (del inglés, capacidad de difusión pulmonar para el monóxido de carbono)
ACR: <i>American College of Rheumatology</i> (del inglés, Colegio Americano de Reumatología)	DM: Dermatomiositis
ADN: Ácido desoxirribonucleico	ERA: Antagonistas del receptor de la endotelina
ANA: Anticuerpos antinucleares	ESS: <i>Early systemic sclerosis</i> (del inglés, esclerosis sistémica inicial)
Anti-TNFα: Anti-tumor necrosis factor alfa	ES: Esclerosis sistémica / Esclerodermia
AR: Artritis reumatoide	EScd: Esclerosis sistémica cutánea difusa
ARA: <i>American Rheumatism Association</i> (del inglés, Asociación Americana de Reumatología)	EScl: Esclerosis sistémica cutánea limitada
ARA-II: Antagonistas del receptor de la angiotensina II	EPI: Enfermedad pulmonar intersticial
ATA: Anticuerpos antitopoisomerasa I	EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
ARN: Ácido ribonucleico	ERA: Agonistas del receptor de la endotelina
AZA: Azatioprina	ETT: Ecocardiografía transtorácica
BRDHH: Bloqueo de rama derecha del Haz de His	EULAR: <i>European League Against Rheumatism</i> (del inglés, Liga Europea contra el Reumatismo)
BRIHH: Bloqueo de rama izquierda del Haz de His	EUSTAR: <i>EULAR Scleroderma Trials and Research</i> (del inglés, Ensayos E investigación de EULAR)
CBP: Colangitis biliar primaria	FARME: Fármacos antirreumáticos modificadores de enfermedad
CEIm: Comité de Ética de la Investigación con medicamentos	FGFR: Receptores del factor de crecimiento de fibroblastos
CITNE: Carcinoma intersticial de tipo no especial (de mama)	FR: Fenómeno de Raynaud
CLI: Carcinoma lobulillar infiltrante (de mama)	FP: Fibrosis pulmonar
CMV: Citomegalovirus	
CRE: Crisis renal esclerodérmica	

GCO: <i>Global Cancer Observatory</i> (del inglés, Observatorio de Cáncer Global)	mRSS: <i>modified Rodnan skin score</i> (del inglés, Escala de afección de piel de Rodnan modificada)
GLOBOCAN: <i>The Global Cancer Observatory</i> (del inglés, Observatorio de Cáncer Global).	NED: <i>No evidence of disease</i> (referred to cancer treatment) (del inglés, sin evidencia de enfermedad, en referencia a la respuesta tratamiento oncológico)
HAP: Hipertensión arterial pulmonar	NYHA: <i>New York Heart Association</i> (del inglés, Asociación de Cardiología de New York)
HBA: Hemibloqueo anterior (cardiaco)	OMS: Organización Mundial de la Salud
HLA: Antígeno leucocitario humano	OR: <i>Odds ratio</i> (del inglés, razón de probabilidades)
HTA: Hipertensión arterial	PAPm: Presión arterial pulmonar media
HR: <i>Hazard ratio</i> (del inglés, cociente de riesgo)	PCP: Presión capilar pulmonar
HUVH: Hospital Universitario Vall d'Hebron de Barcelona	PD: <i>Progression disease</i> (referred to cancer treatment) (del inglés, progresión de enfermedad, en referencia a la respuesta al tratamiento oncológico)
IARC: <i>International Agency for Research on Cancer</i> (del inglés, Agencia de Investigación Internacional contra el Cáncer)	PDGFR: Receptores del factor de crecimiento derivados de plaquetas
IBP: Inhibidor de la bomba de protones	PM: Polimiositis
IC: Insuficiencia cardiaca	PG: Prostaglandinas
IECA: Inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina	PR: <i>Partial response</i> (referred to cancer treatment) (del inglés, respuesta parcial, en referencia a la respuesta al tratamiento oncológico)
IFI: Inmunofluorescencia indirecta	PRS: <i>Polygenic risk score</i> (del inglés, escala de riesgo poligénico)
IM: Insuficiencia mitral	QT: Quimioterapia
INE: Instituto Nacional de Estadística	REDECAN: Red Española de Registros de Cáncer
iPDE-5: Inhibidor de la fosfodiesterasa 5	RESCLE: Registro Español de Pacientes con Esclerodermia
IQ: Intervención quirúrgica	RGE: Reflujo gastroesofágico
IR: Insuficiencia renal	RI: Rango intercuartílico
IFP: Interfalángica proximal (en relación con la articulación)	RR: Riesgo relativo
LES: Lupus eritematoso sistémico	RT: Radioterapia
LNH: Linfoma no Hodgkin	RTU: Resección transuretral
MCF: Metacarpofalángica (en relación con la articulación)	
MEN 2A: Síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo 2A	
MMF: Micofenolato mofetilo	
MTX: Metotrexate	

RVP: Resistencia vascular pulmonar  
SIR: *Standarized incidence ratio* (del inglés, tasa de incidencia estandarizada)  
SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica  
SDRA: Síndrome de distrés respiratorio agudo  
SMR: *Standarized mortality ratio* (del inglés, tasa de mortalidad estandarizada)  
SP: *Stable disease* (referred to cancer treatment) (del inglés, enfermedad estable, en referencia a la respuesta al tratamiento oncológico)  
SUMO: *Small ubiquitin-related modifier* (del inglés, modificador pequeño relacionado con la ubiquitina)  
SSp: Síndrome de Sjögren primario  
TAPSE: Excursión sistólica del plano anular tricuspídeo  
TEP: Tromboembolismo pulmonar  
TCAR: Tomografía torácica de alta resolución  
TCMH: Trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas  
TGF- $\beta$ : Transforming Growth Factor Beta  
TI: Tasa de incidencia  
TSA: Tricostatina A  
UCTD: *Undifferentiated connective tissue disease* (del inglés, enfermedad indiferenciada del tejido conectivo)  
VEB: Virus de Epstein-Barr  
VEDOSS: *Very early diagnosis of systemic sclerosis* (del inglés, forma muy inicial de esclerosis sistémica o pre-esclerodermia)  
VEGFR: Receptores de factor de crecimiento del endotelio vascular  
VHIR: Vall d'Hebron Institut de Recerca

VI: Ventrículo izquierdo  
VPH: Virus del papiloma humano  
VSG: Velocidad de sedimentación globular



# ÍNDICE DE CONTENIDOS

<b>RESUMEN.....</b>	<b>13</b>
<b>ABSTRACT .....</b>	<b>14</b>
<b>1. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>16</b>
1.1. ESCLERODERMIA .....	16
1.1.1. HISTORIA.....	16
1.1.2. DEFINICIÓN.....	16
1.1.3. EPIDEMIOLOGÍA Y ETIOPATOGENIA.....	17
1.1.3.1. Factores de riesgo .....	17
1.1.4. CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN Y DIAGNÓSTICO.....	20
1.1.4.1. Criterios de clasificación y clasificación en subtipos clínicos .....	20
1.1.4.2. Diagnóstico .....	21
1.1.5. MANIFESTACIONES CLÍNICAS.....	22
1.1.5.1. Afección cutánea.....	22
1.1.5.2. Afección vascular periférica.....	23
1.1.5.3. Afección digestiva .....	24
1.1.5.4. Afección pulmonar.....	24
1.1.5.5. Afección cardiaca.....	25
1.1.5.6. Afección renal .....	26
1.1.5.7. Afección musculoesquelética .....	27
1.1.6. AUTOANTICUERPOS .....	27
1.1.7. TRATAMIENTO.....	30
1.1.8. MORTALIDAD .....	32
1.2. CÁNCER.....	34
1.2.1. INCIDENCIA.....	34
1.2.2. PREVALENCIA .....	35
1.2.3. MORTALIDAD .....	36
1.2.4. SUPERVIVENCIA .....	37
1.2.5. FACTORES DE RIESGO.....	37
1.3. AUTOINMUNIDAD Y CÁNCER .....	38
1.3.1. INMUNOLOGÍA DEL CÁNCER .....	38
1.3.2. EL CÁNCER EN LAS EAS.....	39
1.3.2.1. Artritis reumatoide (AR) .....	39
1.3.2.2. Síndrome de Sjögren primario (SSp).....	41
1.3.2.3. Lupus eritematoso sistémico (LES).....	41
1.3.2.4. Miopatías inflamatorias autoinmunes .....	42
1.4. ESCLERODERMIA Y CÁNCER.....	44
1.4.1. INTRODUCCIÓN.....	44
1.4.2. INCIDENCIA, PREVALENCIA Y TASA DE INCIDENCIA ESTANDARIZADA .....	45
1.4.3. FACTORES DE RIESGO.....	47
1.4.4. TIPOS DE NEOPLASIA.....	49
1.4.5. ANTICUERPOS .....	50
<b>2. JUSTIFICACIÓN DE LA TESIS.....</b>	<b>55</b>
<b>3. HIPÓTESIS .....</b>	<b>57</b>
<b>4. OBJETIVOS.....</b>	<b>59</b>
<b>5. MATERIAL Y MÉTODOS.....</b>	<b>61</b>
5.1. DISEÑO .....	61
5.2. PACIENTES .....	61
5.3. VARIABLES DEL ESTUDIO .....	62
5.4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	66

5.5. ASPECTOS MÉDICO-LEGALES. PROTECCIÓN DE DATOS .....	67
<b>6. RESULTADOS.....</b>	<b>70</b>
6.1. DESCRIPCIÓN DE LA COHORTE DE PACIENTES CON ES .....	70
6.1.1. CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS DE LA COHORTE DE PACIENTES CON ES.....	70
6.1.2. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA COHORTE DE PACIENTES CON ES.....	71
6.1.3. CARACTERÍSTICAS SEROLÓGICAS DE LA COHORTE DE PACIENTES CON ES .....	75
6.1.4. CARACTERÍSTICAS CAPILAROSCÓPICAS DE LA COHORTE DE PACIENTES CON ES.....	78
6.1.5. TRATAMIENTOS PRESCRITOS EN LA COHORTE DE PACIENTES CON ES.....	79
6.2. ESTUDIO DE LOS PACIENTES CON CÁNCER Y ESCLERODERMIA .....	82
6.2.1. ESTUDIO COMPARATIVO DE LA INCIDENCIA DE CÁNCER EN ES RESPECTO A LA POBLACIÓN GENERAL .....	90
6.2.2. FACTORES DE RIESGO DE CÁNCER EN PACIENTES CON ES. ANÁLISIS UNIVARIANTE .....	91
6.2.2.1. Características clínicas y epidemiológicas de los pacientes con ES con y sin cáncer.....	91
6.2.2.2. Características serológicas de los pacientes con ES con y sin cáncer .....	94
6.2.2.3. Características capilaroscópicas de los pacientes con ES con y sin cáncer.....	96
6.2.2.4. Tratamientos de los pacientes con ES con y sin cáncer .....	96
6.2.3. DEFINICIÓN DE LOS FACTORES PREDICTORES INDEPENDIENTES DE CÁNCER. ANÁLISIS MULTIVARIANTE .....	98
6.3. ESTUDIO DE LOS PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA Y ES .....	100
6.3.1. FACTORES DE RIESGO DE CÁNCER DE MAMA EN PACIENTES CON ES. ANÁLISIS UNIVARIANTE .....	100
6.3.1.1. Características clínicas y epidemiológicas de los pacientes con ES y cáncer de mama y ES sin cáncer .....	100
6.3.1.2. Características serológicas de los pacientes con ES con cáncer de mama y ES sin cáncer .....	103
6.3.1.3. Características capilaroscópicas de los pacientes con ES con cáncer de mama y ES sin cáncer .....	105
6.3.1.4. Tratamientos de los pacientes con ES con cáncer de mama y ES sin cáncer .....	106
6.3.2. DEFINICIÓN DE LOS FACTORES PREDICTORES INDEPENDIENTES DE CÁNCER DE MAMA. ANÁLISIS MULTIVARIANTE .....	108
6.4. ESTUDIO DE LOS PACIENTES CON CÁNCER DE PULMÓN Y ES .....	108
6.4.1. FACTORES DE RIESGO DE CÁNCER DE PULMÓN EN PACIENTES CON ES. ANÁLISIS UNIVARIANTE .....	109
6.4.1.1. Características clínicas y epidemiológicas de los pacientes con ES con cáncer de pulmón y ES sin cáncer .....	109
6.4.1.2. Características serológicas de los pacientes con ES con cáncer de pulmón y ES sin cáncer .....	112
6.4.1.3. Características capilaroscópicas de los pacientes con ES con cáncer de pulmón y ES sin cáncer .....	114
6.4.1.4. Tratamientos de los pacientes con ES con cáncer de pulmón y sin ES cáncer .....	115
6.4.2. DEFINICIÓN DE LOS FACTORES PREDICTORES INDEPENDIENTES DE CÁNCER DE PULMÓN. ANÁLISIS MULTIVARIANTE .....	117
6.5. ESTUDIO DE LOS PACIENTES CON NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS Y ES .....	119
6.5.1. FACTORES DE RIESGO DE NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS EN PACIENTES CON ES. ANÁLISIS UNIVARIANTE .....	120
6.5.1.1. Características clínicas y epidemiológicas de los pacientes con ES con neoplasias hematológicas y ES sin cáncer .....	120
6.5.1.2. Características serológicas de los pacientes con ES con neoplasias hematológicas y ES sin cáncer .....	123
6.5.1.3. Características capilaroscópicas de los pacientes con ES con neoplasias hematológicas y ES sin cáncer .....	125
6.5.1.4. Tratamientos de los pacientes con ES con neoplasias hematológicas y ES sin cáncer .....	126
6.5.2. DEFINICIÓN DE LOS FACTORES PREDICTORES INDEPENDIENTES DE NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS. ANÁLISIS MULTIVARIANTE .....	128
6.6. ESTUDIO DE LA SINCRONICIDAD DE LAS NEOPLASIAS EN PACIENTES CON ES .....	128
6.6.1. FACTORES DE RIESGO DE NEOPLASIAS SINCRÓNICAS Y NO SINCRÓNICAS EN PACIENTES CON ES. ANÁLISIS UNIVARIANTE .....	129
6.6.1.1. Características clínicas y epidemiológicas de los pacientes con ES con neoplasias sincrónicas y no sincrónicas .....	129

6.6.1.2. Características serológicas de los pacientes con ES con neoplasias sincrónicas y no sincrónicas.....	132
6.6.1.3. Características capilaroscópicas de los pacientes con ES con neoplasias sincrónicas y no sincrónicas.....	134
6.6.1.4. Tratamientos de los pacientes con ES con neoplasias sincrónicas y no sincrónicas.....	134
<b>6.6.2. DEFINICIÓN DE LOS FACTORES PREDICTORES INDEPENDIENTES DE CÁNCER SINCRÓNICO. ANÁLISIS MULTIVARIANTE .....</b>	<b>136</b>
6.7. RESUMEN DE LOS FACTORES PREDICTORES INDEPENDIENTES DE CÁNCER EN ES .....	137
<b>7. DISCUSIÓN.....</b>	<b>139</b>
7.1. DESCRIPCIÓN DE LOS PACIENTES CON CÁNCER Y ES .....	140
7.2. RIESGO DE NEOPLASIAS EN ES RESPECTO A LA POBLACIÓN GENERAL (SIR).....	141
7.3. ANÁLISIS DE FACTORES DE RIESGO GLOBAL DE CÁNCER Y DE NEOPLASIA DE MAMA, PULMÓN Y HEMATOLÓGICA EN ES. ANÁLISIS EN LA SINCRONICIDAD ENTRE EL DIAGNÓSTICO DE ES Y EL DESARROLLO DE NEOPLASIA.....	143
<b>7.3.1. FACTORES DE RIESGO CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICOS DE CÁNCER EN ES .....</b>	<b>143</b>
7.3.1.1. Cáncer global .....	143
7.3.1.2. Cáncer de mama.....	147
7.3.1.3. Cáncer de pulmón .....	148
7.3.1.4. Neoplasias hematológicas .....	149
7.3.1.5. Tumores sincrónicos .....	150
<b>7.3.2. FACTORES DE RIESGO SEROLÓGICOS DE CÁNCER EN ES.....</b>	<b>151</b>
7.3.2.1. Cáncer global .....	151
7.3.2.2. Cáncer de mama.....	153
7.3.2.3. Cáncer de pulmón .....	153
7.3.2.4. Neoplasias hematológicas .....	154
7.3.2.5. Tumores sincrónicos .....	154
<b>7.3.3. FACTORES DE RIESGO CAPILAROSCÓPICOS DE CÁNCER EN ES .....</b>	<b>155</b>
<b>7.3.4. FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS AL CÁNCER CON EL TRATAMIENTO DE ES .....</b>	<b>155</b>
7.3.4.1. Cáncer global .....	155
7.3.4.2. Cáncer de mama.....	157
7.3.4.3. Cáncer de pulmón .....	158
7.3.4.4. Neoplasias hematológicas .....	158
7.3.4.5. Tumores sincrónicos .....	159
7.4. PROPUESTA DE ALGORITMO DE CRIBADO DE CÁNCER EN PACIENTES CON ES EN BASE A LOS RESULTADOS DEL PROYECTO Y A LOS DESCritos EN LA LITERATURA .....	159
7.5. LIMITACIONES Y FORTALEZAS DEL ESTUDIO .....	162
<b>8. CONCLUSIONES .....</b>	<b>164</b>
<b>9. LÍNEAS DE FUTURO.....</b>	<b>166</b>
<b>10. BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>168</b>
<b>11. ANEXO .....</b>	<b>189</b>
11.1. TABLA 1. <i>HLA Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS EN ESCLEROSIS SISTÉMICA .....</i>	189
11.2. FIGURA 1. <i>REPRESENTACIÓN DE UN PROCESO DE DESARROLLO DE UN PRS.....</i>	190
11.3. FIGURA 2. <i>POSIBLE ROL DE LOS EXOSOMAS EN ES .....</i>	190
11.4. TABLA 2. <i>CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN ACR PARA LA ESCLERODERMIA (1980) .....</i>	191
11.5. FIGURA 3. <i>CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN PARA LA ESCLERODERMIA (1988) .....</i>	191
11.6. TABLA 3. <i>CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN DE PREESCLERODERMIA/ ES (LEROY Y MEDSGER, 2001).....</i>	192
11.7. FIGURA 4. <i>CARACTERÍSTICAS DE LA ES SINE ESCLERODERMIA.....</i>	192
11.8. TABLA 4. <i>CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN DE ACR-EULAR PARA LA ES (2013).....</i>	193
11.9. FIGURA 5. <i>CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE VEDOSS / EES .....</i>	194
11.10. TABLA 5. <i>CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS ASOCIADAS CON ANTICUERPOS ESPECÍFICOS PARA ES .....</i>	195
11.11. FIGURA 6. <i>INFOGRAFÍA “LAS CIFRAS DEL CÁNCER EN ESPAÑA, 2023” .....</i>	196
11.12. TABLA 6. <i>ARTÍCULOS CIENTÍFICOS QUE RELACIONAN CÁNCER Y ES ENTRE 2000-2009 .....</i>	197
11.13. TABLA 7. <i>ARTÍCULOS CIENTÍFICOS QUE RELACIONAN CÁNCER Y ES ENTRE 2010-2015 .....</i>	198
11.14. TABLA 8. <i>ARTÍCULOS CIENTÍFICOS QUE RELACIONAN CÁNCER Y ES ENTRE 2016-ACTUALIDAD .....</i>	199
11.15. TABLA 9. <i>ESTUDIOS EN PACIENTES CON ES Y CÁNCER Y POSITIVIDAD PARA AC ANTI-RNA POLIMERASA III .....</i>	200
11.16. FIGURA 7. <i>ALGORITMO DIAGNÓSTICO DE NEOPLASIAS OCULTAS EN MIOSITIS.....</i>	201

11.17. FIGURA 8. RELACIÓN TEMPORAL ENTRE EL DIAGNÓSTICO DE CÁNCER Y PRIMER SÍNTOMA Y EL DIAGNÓSTICO DE ES .....	202
11.18. TABLA 10. FACTORES DE RIESGO / PROTECTORES DE CÁNCER GLOBAL EN ES.....	203
11.19. TABLA 11. FACTORES DE RIESGO / PROTECTORES DE CÁNCER DE MAMA EN ES.....	203
11.20. TABLA 12. FACTORES DE RIESGO DE CÁNCER DE PULMÓN EN ES .....	204
11.21. TABLA 13. FACTORES DE RIESGO / PROTECTORES DE CÁNCER HEMATOLÓGICO EN ES.....	204



# RESUMEN

La ES es una enfermedad rara, autoinmune y multisistémica que se asocia a un mayor riesgo de neoplasia. El objetivo de la presente tesis es analizar las características clínico-epidemiológicas, serológicas y capilaroscópicas, así como los tratamientos realizados por pacientes afectos de ES que desarrollan diferentes tipos de cáncer, y definir la tasa de incidencia relativa y los factores de riesgo de desarrollo de neoplasia. Además, se estudia la sincronicidad entre el diagnóstico de ES y cáncer, a fin de definir estrategias de diagnóstico precoz de neoplasia en pacientes con ES.

Se estudió una cohorte de 597 pacientes con ES del Hospital Universitario Vall d'Hebron. Se calculó el riesgo de cáncer en la cohorte comparado con la población de referencia y se identificaron los factores de riesgo de cáncer, tanto global como en los tipos de neoplasias más prevalentes. También se analizaron las características de los pacientes que presentaron neoplasia sincrónica. La cohorte estudiada de pacientes con ES tiene un mayor riesgo de cáncer global, con una tasa de incidencia relativa (SIR) de 7,46 (IC95% 6,72-8,29). Los tipos de tumores más frecuentes fueron el cáncer de mama, con una SIR 9,76 (IC95% 7,96-11,95), el cáncer de pulmón, con una SIR 14,81 (IC95% 10,88-20,18) y las neoplasias hematológicas, con una SIR 12,72 (IC95% 8,72-18,57). Los factores de riesgo independientes relacionados con el desarrollo de neoplasia global fueron: la condición de ser exfumador, presentar EPOC, disfunción diastólica de VI o la positividad para Ac anti-PM/Scl. El uso de AAS se asoció con un menor riesgo de cáncer. En el cáncer de mama, se definió como factor de riesgo la positividad de Ac anti-PM/Scl. Respecto al cáncer de pulmón, los factores de riesgo fueron presentar EPOC y recibir tratamiento anticoagulante. En las neoplasias hematológicas, presentar una afección esofágica detectada por manometría se asoció a un menor de riesgo cáncer. La positividad de Ac anti-RNA polimerasa III estuvo relacionada con la aparición de neoplasia sincrónica. Los resultados sugieren que los pacientes con ES tienen un mayor riesgo de cáncer e incluso que los que presentan Ac anti-RNA polimerasa III pueden comportarse como una enfermedad paraneoplásica. Es importante identificar el perfil de pacientes con riesgo de desarrollar cáncer para realizar un protocolo de cribaje y establecer un algoritmo para la detección precoz.

# **ABSTRACT**

Scleroderma (SSc) is a rare, autoimmune, and multisystem disease that is associated with an increased risk of neoplasia. The objective of this thesis is to analyze the clinical-epidemiological, serological, and capillaroscopic characteristics, as well as the treatments performed on patients with SSc who develop different types of cancer and to define the relative incidence rate and risk factors for neoplasia development. In addition, the synchronicity between the diagnosis of SSc and the diagnosis of cancer is studied in order to define early detection strategies of neoplasia in patients with SSc.

A cohort of 597 patients with SSc from Vall d'Hebron University Hospital was studied. The risk of cancer in the cohort was compared to the reference population, and risk factors for cancer were identified, both globally and in the most prevalent types of neoplasia. The characteristics of patients who presented synchronous neoplasia were also analyzed. The cohort of SSc patients studied had a higher overall risk of cancer, with a relative incidence rate (SIR) of 7,46 (95%CI 6,72-8,29). The most frequent types of tumors were breast cancer, with a SIR of 9,76 (95%CI 7,96-11,95), lung cancer, with a SIR of 14,81 (95%CI 10,88-20,18), and hematological neoplasms, with a SIR of 12,72 (95%CI 8,72-18,57). Independent risk factors related to the development of overall neoplasia were: being an ex-smoker, having COPD, left ventricular diastolic dysfunction, or positivity for anti-PM/Scl antibodies. The use of aspirin was associated with a lower risk of cancer. In breast cancer, positivity for anti-PM/Scl antibodies was defined as a risk factor. Regarding lung cancer, risk factors were COPD and receiving anticoagulant treatment. In hematological neoplasms, the presence of an esophageal disorder detected by manometry was related with a lower risk of cancer. Positivity for anti-RNA polymerase III antibodies was related to the appearance of synchronous neoplasia. The results suggest that patients with SSc have a higher risk of cancer, and even those with anti-RNA polymerase III antibodies may behave as a paraneoplastic disease. It is important to identify the profile of patients at risk of developing cancer to establish a screening protocol and establish an algorithm for early detection.



# 1. INTRODUCCIÓN

## 1.1. ESCLERODERMIA

### 1.1.1. HISTORIA

El término esclerodermia, nombre de origen griego, “scleros” y “derma”, significa piel endurecida. El primer caso reportado en la literatura fue en 1753 por Carlo Curzio, quien describió a una paciente de 17 años con “tensión y dureza de la piel de todo su cuerpo” (1). A mediados del siglo XIX, la esclerodermia se estableció como entidad clínica y recibió su actual denominación. Fue Fantonetti, en 1836, el primer médico en utilizar la palabra “esclerodermia” (2).

### 1.1.2. DEFINICIÓN

La esclerosis sistémica o esclerodermia (ES) es una enfermedad compleja caracterizada por alteraciones en la autoinmunidad, proceso inflamatorio y vasculopatía con afección de pequeño vaso, con una producción excesiva de colágeno y depósito exagerado en la matriz extracelular (3). Característicamente se produce esclerosis cutánea, aunque puede afectar prácticamente a cualquier órgano interno. Por esta razón, tiene una gran heterogeneidad clínica y un pronóstico variable según la afección visceral.

La ES incluye tres entidades diferenciadas que se definen por la extensión de la esclerosis cutánea: esclerodermia cutánea limitada, esclerodermia cutánea difusa y esclerodermia *sine* esclerosis cutánea (4). En la **esclerodermia cutánea limitada (EScl)**, la induración cutánea es distal a codos y rodillas pudiendo afectar a la cara. El fenómeno de Raynaud (FR) está presente habitualmente durante años antes del diagnóstico. La hipertensión arterial pulmonar (HAP) es la manifestación clínica que más influye en el pronóstico. Los anticuerpos anticentrómero son positivos en el 50-90% de los pacientes. La **esclerodermia cutánea difusa (EScd)** es una enfermedad de evolución aguda o subaguda con esclerosis cutánea generalizada (distal y proximal a codos y/o rodillas) y que compromete a órganos internos. Las manifestaciones clínicas más frecuentes y características son la enfermedad

pulmonar intersticial (EPI), la afección cardíaca y la crisis renal esclerodérmica (CRE). La afección más habitual es la debilidad del esfínter esofágico inferior, y la afección que causa más mortalidad es la pulmonar. Los anticuerpos antitopoisomerasa I son positivos en aproximadamente el 40% de los pacientes (3-5). La **esclerodermia sine sclerosis cutánea** presenta alteraciones vasculares periféricas y afección visceral característica de esta patología sin afección cutánea. La ES se asocia a una importante morbi-mortalidad, y se ha considerado una de las enfermedades autoinmunes sistémicas (EAS) con mayor tasa de mortalidad. El diagnóstico precoz y el desarrollo de terapias dirigidas son de gran importancia para mejorar el pronóstico de la enfermedad (5).

### **1.1.3. EPIDEMIOLOGÍA Y ETIOPATOGENIA**

La prevalencia e incidencia de la ES varía en los diferentes estudios, debido a las diferencias metodológicas, los criterios de clasificación utilizados y las variaciones geográficas. Se estima una prevalencia de  $50\text{-}300/10^6$  y una incidencia de  $2,3\text{-}22,8/10^6$  por año (5,6). La ES es más frecuente en mujeres, con una ratio que varía 3:1 a 14:1 según diferentes estudios, con una diferencia mayor en grupos de edad más jóvenes (7:1) y menor en pacientes mayores de 50 años (2:1). La edad promedio de inicio de la enfermedad es aproximadamente 50 años (7,8). Los estudios realizados en Italia (9) y en el Noroeste de España (10) observan tasas de prevalencia del  $339/10^6$  y  $277/10^6$ .

#### **1.1.3.1. Factores de riesgo**

Se ha descrito una ligera mayor susceptibilidad a desarrollar ES en raza negra, asiáticos y nativos americanos. En nativos americanos la afección difusa es menos frecuente (5,11). La ES es rara en la infancia y en los ancianos extremos, pero puede ocurrir en cualquier edad. El pico de incidencia es en la quinta década de la vida, pero la mayoría de los estudios apuntan a que en la raza negra la enfermedad se desarrolla a edades más tempranas más precozmente que en la raza blanca (12,13).

**Factores genéticos.** La mayor frecuencia de padecer otras EAS en familiares de pacientes con ES y las diferencias fenotípicas en diferentes grupos étnicos son

factores que apoyan que la genética puede jugar un papel importante (5). El riesgo de desarrollar la enfermedad en familias con ES es del 1,6%, cuando en la población general es del 0,026%. Los antecedentes familiares de ES son el factor de riesgo más importante hasta ahora identificado para padecer la enfermedad (14). Sin embargo, los estudios realizados en cohortes de gemelos muestran una concordancia de presentar ES únicamente del 4,7%, no mostrando diferencias entre mono y dicigóticos. Por tanto, los factores genéticos no son suficientes para el desarrollo de la ES (15).

Las EAS como la ES están caracterizadas por ser enfermedades poligénicas y están relacionadas con la presencia de diferentes haplotipos de HLA (12). Las diferencias de HLA entre diferentes poblaciones resaltan la importancia de la etnidad y los tipos de HLA en la expresión de la ES (13). Los antígenos HLA -A23, -B18 y -DR11 se encuentran en mayor proporción en pacientes con ES, y aunque no están relacionados con clínica específica sí producen una afección más grave (12). Existe además una fuerte evidencia de la asociación de ciertas moléculas HLA y determinados fenotipos de ES y autoanticuerpos (5,12) (*Tabla 1* del Anexo). En la población caucásica española e italiana, el HLA -DRB1\*11 se asocia con una mayor susceptibilidad genética a desarrollar ES (16–18). Recientemente, **Acosta-Herrera, et al**, han confirmado asociaciones de HLA-DRB1\*11:04 y HLA -DPB1\*13:01, y también han descrito nuevas asociaciones, como HLA-B\*08:01 (19).

También se han confirmado asociaciones de genes no relacionados con el haplotipo HLA en el desarrollo de ES. Diferentes variantes genéticas pueden vincularse a patrones clínicos específicos. Por ejemplo, se ha asociado en pacientes con ES la desmetilación del ADN de genes reguladores (eNOS, CD40L y CD70), efectos terapéuticos asociados con tratamiento con tricostatina A (TSA) y expresión anormal de un amplio espectro de microARN (miR-21, -31, -146, -503, -145, -29b, etc) (12). El estudio GWAS es un metaanálisis en el que se describieron 27 características genéticas independientes en 26679 pacientes, algunos ya conocidos como *IL12RB2* o *STAT4*, incluyendo 13 nuevos loci de riesgo para el desarrollo de ES, como *IRF8* o *DDX6*. Estos resultados sugieren que las vías moleculares en la vasculopatía y la fibrosis son dos aspectos principales en el desarrollo de ES (20).

Los diferentes estudios que se han realizado han permitido desarrollar índices de riesgo poligénico (PRS, del inglés, *Polygenic Risk Score*), consistiendo en la recolección de datos sobre diferentes variantes y su peso poblacional, la selección de variantes significativas y la evaluación de un modelo que pueda predecir el evento estudiado (*Figura 1* del Anexo) (21).

Recientemente, **Colletti, et al** han sugerido que los exosomas juegan un importante papel en los tres mecanismos patogénicos de la ES: autoinmunidad, daño vascular y fibrosis. Los exosomas son microvesículas de membrana que transportan proteínas y ácidos nucleicos hasta células diana, lo que influye en la comunicación entre células, interviniendo en procesos de inflamación y fibrosis. La disregulación de estos procesos puede intervenir en el desarrollo de la ES. Por consiguiente, su detección puede ser útil como biomarcador circulante en la ES (22) (*Figura 2* del Anexo).

**Factores epigenéticos.** La epigenética es el estudio de las modificaciones en la expresión de genes que no obedecen a una alteración de la secuencia de ADN, sino que se establecen por la relación entre influencias genéticas y ambientales. Tres principales mecanismos epigenéticos se han descrito para determinar el epigenoma en la ES. Primero, la hipermetilación de ADN, que puede afectar a los linfocitos T CD4+ y a las células endoteliales, haciéndoles más vulnerables al daño oxidativo activando mecanismos de apoptosis (23–25). Segundo, las alteraciones de las histonas, que conduce a la disfunción en la transcripción y la modulación de la expresión de determinados genes; y tercero, el deterioro del microARN, que puede provocar un proceso profibrótico (26). Los mecanismos genéticos y epigenéticos involucrados en ES representan un desafío y su conocimiento conducirá a una comprensión más clara de los factores que contribuyen al inicio y progresión de esta enfermedad. Además, la manipulación de la epigenética podría ser una vía de estudio para el desarrollo de nuevas terapias (12,26–29).

**Factores ambientales.** Los factores infecciosos han sido estudiados como potencialmente capaces de desarrollar ES. Se ha postulado que *Helicobacter pylori*, *parvovirus B19* y *citomegalovirus* (CMV) pueden estar involucrados en la

patogénesis de la ES, aunque sin clara evidencia científica (29). La exposición a la sílice parece el factor ambiental que más podría asociarse a un aumento de riesgo de ES (30,31). Otros químicos también estudiados son el cloruro de vinilo, los solventes, las resinas *epoxy*, los pesticidas y los humos de soldadura (32,33). Clásicamente se ha descrito que los implantes mamarios de silicona podrían favorecer el desarrollo de ES (33), aunque un metaanálisis posterior descarta esta hipótesis (34). Otros factores como la contaminación atmosférica por emisiones de partículas de motores diésel se ha asociado con fibrosis, dado a que estimulan procesos proinflamatorios de la piel, aunque no se ha relacionado claramente con la ES (31).

#### **1.1.4. CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN Y DIAGNÓSTICO**

##### **1.1.4.1. Criterios de clasificación y clasificación en subtipos clínicos**

Los criterios de clasificación están diseñados para incluir pacientes en ensayos clínicos. Los criterios diagnósticos, por el contrario, se establecen para llegar al diagnóstico de cada paciente y se pueden utilizar para la práctica clínica. Los primeros criterios de clasificación se publicaron por ACR en 1980. Esta primera definición fue muy importante para la identificación y conocimiento de la patología (*Tabla 2 del Anexo*) (35), pero presentaba algunas limitaciones, ya que un porcentaje no despreciable de los casos de EScl o esclerodermia *sine* esclerosis cutánea no cumplían criterios (36,37). Por este motivo, en las últimas décadas se han realizado diferentes propuestas de clasificación en subtipos clínicos pronósticos. **LeRoy y Medsger, et al**, en 1988, definieron los dos grandes subtipos cutáneos, la ES cutánea limitada y cutánea difusa, en base a la extensión de la esclerosis cutánea (*Figura 3 del Anexo*) (3). Clasificaciones posteriores han incorporado criterios que identifican la esclerodermia temprana o preesclerodermia (*Tabla 3 del Anexo*) (38). También se han definido los criterios clínicos de la ES *sine* esclerodermia (39) (*Figura 4 del Anexo*).

Finalmente, en 2013 se publicaron los últimos criterios de clasificación oficiales de la ES, desarrollados conjuntamente por ACR/EULAR. El objetivo de éstos fue aumentar la sensibilidad y la especificidad de los criterios clásicos, clasificar

pacientes tanto en estadios precoces como tardíos e incluir manifestaciones vasculares, fibróticas e inmunológicas. Están basados en la forma de diagnosticar en la práctica clínica y son de fácil aplicación en la práctica diaria y en los ensayos clínicos (*Tabla 4 del Anexo*) (40).

#### **1.1.4.2. Diagnóstico**

Es de máxima importancia reconocer la enfermedad en fases tempranas, ya que los pacientes responden mejor a los tratamientos, previniendo el daño visceral irreversible (41). Se debe realizar un protocolo de estudio a los pacientes con fenómeno de Raynaud, hinchazón o edema de los dedos (*puffy fingers*) y positividad para anticuerpos antinucleares (ANA) (42,43). Los pacientes con FR y positividad para autoanticuerpos específicos y/o patrón capilaroscópico patológico se identifican como preesclerodermia o esclerodermia muy temprana (*very early diagnosis of systemic sclerosis, VEDOSS*) (42,44). Asimismo, si al realizar el cribaje de afección visceral se detectan alteraciones subclínicas se clasifica como esclerodermia inicial (ESS, *early systemic sclerosis*) (*Figura 5 del Anexo*) (42,44).

La capilaroscopia es una técnica que nos permite distinguir entre fenómeno de Raynaud primario o secundario (45). Más del 90% de los pacientes con ES presentan alteraciones capilaroscópicas. El seguimiento evolutivo tiene implicaciones pronósticas (46). La técnica consiste en examinar 8 dedos de ambas manos (excluyendo pulgares) (47). Según **Cutolo, et al**, se identifican tres patrones capilaroscópicos patológicos principales, denominados temprano (*early*), activo (*active*) y tardío (*late*). El patrón temprano se caracteriza por presentar una estructura capilar conservada, con capilares dilatados y escasa pérdida. El patrón activo, presenta dilatación y megacapilares y microhemorragias frecuentes, pero con pérdida, desestructuración y/o tortuosidades escasas. El patrón tardío se caracteriza por la presencia de amplias áreas avasculares con desestructuración capilar y angiogénesis (48). Según **Maricq, et al**, se identifican dos patrones capilaroscópicos patológicos: patrón lento, con predominancia de capilares alargados y megacapilares sin pérdida capilar o con cambios mínimos; patrón

activo, con predominancia de pérdida capilar moderada o extensa y capilares alargados o megacapilares desorganizados (46,49–51).

### **1.1.5. MANIFESTACIONES CLÍNICAS**

La ES se caracteriza clínicamente por presentar FR, esclerosis cutánea y diferentes afecciones orgánicas, con una amplia variabilidad en las formas de presentación de la enfermedad. Es de gran importancia conocer el rango de síntomas que experimentan los pacientes con ES, ya que pueden comprometer limitaciones funcionales en la vida diaria y por tanto la calidad de vida.

#### **1.1.5.1. Afección cutánea**

La esclerosis cutánea es la manifestación más importante de ES. La extensión de la esclerosis define la clasificación de la ES en subtipos cutáneos: limitada, difusa y *sine* esclerosis cutánea. La extensión de la esclerosis cutánea se correlaciona con las manifestaciones clínicas y el pronóstico (13). La EScd y la EScl se definen dependiendo de si la extensión de la esclerosis cutánea está presente o no a nivel proximal y distal o únicamente distal a codos y rodillas, respectivamente. La ES *sine* esclerodermia, se define como la presencia de afección visceral sin esclerosis. La dermis sufre una primera fase edematosa, posteriormente seguida de endurecimiento, fibrosis y adherencia al tejido celular subcutáneo. Puede aparecer limitación la movilidad de articulaciones, tendones y musculatura subyacente (27,52). La afección cutánea puede evaluarse mediante una estimación semicuantitativa del endurecimiento de la piel a las estructuras subyacentes. El *modified Rodnan Skin Score* (mRSS) es una herramienta de evaluación rápida y validada que se utiliza para cuantificar la induración cutánea de 0 (normal) a 3 (grave) en 17 áreas distintas (53). La medición de la afección cutánea con mRSS es una herramienta valiosa de evaluación de actividad de enfermedad y gravedad en pacientes con EScd y es una variable subrogada que se sigue utilizando en los ensayos clínicos para evaluar el efecto de los fármacos utilizados para la induración cutánea (41,52).

La sintomatología más habitual debida a la afección cutánea es: **1) El prurito** se produce en un 69% de pacientes con ES, es frecuente en las fases iniciales de la enfermedad. **2) La xerodermia** es secundaria a la disminución de la sudoración y el adelgazamiento de la piel (72%), causada por la progresión de la fibrosis cutánea. **3) Los cambios en la coloración de la piel** (64%) pueden consistir en hiperpigmentación en articulaciones, trayecto de tendones por el adelgazamiento cutáneo, o hipopigmentación de aspecto vitiligoide, que respetan zonas perifoliculares. **4) La calcinosis cutis** aparece tanto en formas limitadas como difusas, en un 42% de los casos, y se localizan frecuentemente en el pulpejo de los dedos, aunque puede aparecer en cualquier zona de la superficie cutánea (54).

#### **1.1.5.2. Afección vascular periférica**

El **fenómeno de Raynaud (FR)** se define como una vasoconstricción de las arterias, arteriolas precapilares y *shunts* arteriovenosos de los dedos, en respuesta al frío, el estrés o los cambios de temperatura. Se produce en un 86% de los pacientes con ES (13,27,54), y supone la expresión de la disfunción vascular más frecuente. Suele ser la manifestación clínica inicial. Además, el intervalo de tiempo entre su aparición y la del resto de manifestaciones clínicas orienta hacia el subtipo de ES. En la EScd, suele haber un periodo más corto, habitualmente menor de un año, y en la EScl, el FR puede preceder en años al resto de síntomas (13,55). Típicamente se muestra como una secuencia de cambios de coloración en los dedos de las manos: inicialmente, se produce palidez, posteriormente cianosis y finalmente hiperemia por reperfusión (56). Los episodios prolongados de FR pueden producir úlceras digitales, y en los casos más graves, gangrena y pérdida de los dedos. Los cambios estructurales en la vascularización de los dedos pueden verse en la capilaroscopia. Otras localizaciones donde puede también producirse FR son pies, nariz u orejas. Puede acompañarse de parestesias o dolor (27). Su diagnóstico es siempre clínico, pudiendo realizarse un *test* de provocación (38). Las **telangiectasias** son secundarias a la dilatación de capilares y vérulas, y son más visibles en pacientes con piel atrófica. Se observan especialmente a nivel facial (40%) y también en manos (61%) (54).

#### **1.1.5.3. Afección digestiva**

Es la afección visceral más frecuente y se puede manifestar a todos los niveles del tracto digestivo, aunque lo más común es la afección esofágica (57). La **afección esofágica** presenta una prevalencia de hasta el 90% de los pacientes (58). Los pacientes con dicha afección pueden presentar clínica de reflujo gastroesofágico (RGE). Se produce por insuficiencia del esfínter esofágico inferior por disautonomía e hipomotilidad del cuerpo esofágico. El RGE puede causar esofagitis, úlceras esofágicas e incluso esófago de Barret, en escasas ocasiones evoluciona a cáncer esofágico o de la unión gastroesofágica (59). Está indicado realizar una manometría esofágica para evaluar a todos los pacientes (60,61). La **afección gástrica**, especialmente la alteración de la motilidad gástrica puede enlentecer el vaciado gástrico y producir gastroparesia en el 17 al 57% de los casos, con síntomas como náuseas, vómitos y distensión abdominal. En un 15% de los pacientes puede aparecer hemorragia gastrointestinal, siendo la causa más común es el sangrado de ectasias vasculares antrales (62,63). La **alteración de la motilidad intestinal** en el intestino delgado se produce en el 17 al 57% de los pacientes con ES y puede provocar sobrecrecimiento bacteriano, con malabsorción de nutrientes. La afección colónica se puede observar entre el 10 al 50% de los casos y puede producir estreñimiento y episodios de suboclusión intestinal. También es frecuente la incontinencia del esfínter anal (62,63).

La **afección hepática** más comúnmente asociada con la ES es la colangitis biliar primaria (CBP), con una prevalencia entre el 2 y el 22%. Se asocia con la presencia de anticuerpos anticentrómero (64). Otras condiciones hepáticas que se han relacionado con ES son la hepatitis autoinmune, la hipertensión portal idiopática, la hipertensión portal intrahepática secundaria a hiperplasia nodular regenerativa y la colangitis esclerosante primaria (63).

#### **1.1.5.4. Afección pulmonar**

Presenta una prevalencia del 70%. Las manifestaciones más importantes son la enfermedad pulmonar intersticial (EPI) (50%-70%) y la hipertensión arterial pulmonar (HAP) (10-15%). Son manifestaciones graves que constituyen la principal

causa de muerte de pacientes en relación con la esclerodermia. De las muertes relacionadas con ES (55%), el 35% son atribuidas a la EPI y el 26% a la HAP (13,65). Todos los pacientes con ES deben ser evaluados para el diagnóstico temprano de estas entidades (66). Además, es importante tener en cuenta que la EPI se asocia con un aumento de riesgo de desarrollar cáncer de pulmón (67).

Los principales síntomas en pacientes con EPI son la tos no productiva (40%) y la disnea relacionada con el esfuerzo (63%) (54). Las pruebas diagnósticas principales son la tomografía torácica de alta resolución (TCAR) y las pruebas de función respiratoria mediante espirometría. Se deben realizar a todos los pacientes, aunque no presenten sintomatología (66). La HAP se produce en el 10% de los casos (68) y se define como una presión arterial pulmonar media (PAPm) mayor a 20mmHg medida con resistencias vasculares pulmonares mayores a 3 unidades wood, por cateterismo derecho. Los pacientes con ES pueden presentar HAP de los diferentes grupos o fenotipos, pero la más frecuente es la HAP de grupo 1. El síntoma principal es la disnea de esfuerzo. Puede aparecer en cualquier momento, aunque es más frecuente en pacientes de larga evolución y en la EScl. Se debe evaluar a los pacientes anualmente con una ecocardiografía transtorácica (ETT) y con espirometría y pro-BNP para detectar de manera precoz la presencia de HAP, y realizar de forma temprana el cateterismo derecho necesario para su diagnóstico (69).

#### **1.1.5.5. Afección cardiaca**

Es una de las principales causas de muerte en relación con la ES. La prevalencia es de un 26%, principalmente insuficiencia cardiaca (IC) y arritmias (65). La afección primaria incluye la fibrosis miocárdica, la miocarditis, la disfunción sistólica del ventrículo izquierdo (VI), la disfunción diastólica de VI, la disfunción de VD, la cardiopatía isquémica, la afección pericárdica, las alteraciones de la conducción (arritmias, bloqueos cardiacos) y la afección valvular (70). La afección secundaria suele estar relacionada a la hipertensión arterial pulmonar (HAP), a la crisis renal y a la arteriosclerosis. La **miocardiopatía esclerodérmica**, consistente en fibrosis miocárdica, habitualmente tiene una distribución parcheada en los dos ventrículos que respeta el área subendocárdica. Se produce secundariamente a fenómenos de

isquemia/reperfusión e inflamatorios crónicos sobre el miocardio. Se asocia a pacientes que desarrollan miopatía. Evoluciona a disfunción ventricular sistólica y diastólica de VI y/o VD66 (71). La **insuficiencia cardiaca (IC) derecha** es habitualmente secundaria a la HAP, pero en ocasiones también pueden presentar disfunción del ventrículo derecho sin HAP (70,71). La **cardiopatía isquémica (CI)** se produce por afección de la microvascularización, pero en el contexto de ES también hay un mayor riesgo de afección macrovascular, en forma de arteriosclerosis (70-72). La CI microvascular se presenta en forma de afección coronaria por vasoespasmo coronario y tiene una mayor prevalencia en pacientes con ES respecto a la población general (71). El **derrame pericárdico** se puede asociar a la presencia de HAP o crisis renal esclerodérmica (CRE) y es un factor asociado a mal pronóstico (73). Puede detectarse de manera aislada, e incluso puede presentarse como pericarditis constrictiva. Los **trastornos de la conducción** pueden ser secundarios a la fibrosis miocárdica y a la isquemia del sistema de conducción cardíaco (74). Se recomienda realizar estudios electrofisiológicos a los pacientes que presentan síncopes o palpitaciones para plantear la necesidad de implantación marcapasos o de desfibrilador automático implantable (DAI) (71). Dentro de la **afección valvular cardiaca**, se encuentra más frecuentemente insuficiencia mitral, seguido de insuficiencia aórtica (71).

#### **1.1.5.6. Afección renal**

Se puede manifestar principalmente en forma de crisis renal esclerodérmica, proteinuria e insuficiencia renal crónica. La **crisis renal esclerodérmica** es la afección renal más grave. Menos de un 10% de los pacientes desarrollan una crisis renal esclerodérmica. Es más frecuente en la EScd, aunque puede aparecer en todas las formas de ES. Los factores que se han determinado como factores de riesgo de desarrollar una crisis renal son: EScd, afección cutánea rápidamente progresiva, anemia, presencia de Ac anti-RNA polimerasa III, y el uso de corticoterapia en dosis mayor a 15mg al día. Se manifiesta como insuficiencia renal (IR) aguda, hipertensión arterial maligna, anemia microangiopática, trombocitopenia, proteinuria moderada y sedimento de orina normal. Puede conducir a IR terminal en el 20-50% de los

pacientes. El uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) han disminuido drásticamente la mortalidad de esta complicación (65).

#### ***1.1.5.7. Afección musculoesquelética***

Las artralgias (81%) y la artritis (61%) aparecen con una prevalencia similar en la EScl y EScd, pueden ser los síntomas iniciales y suelen afectar predominantemente a las manos (54). Otros síntomas especialmente asociados a la EScd son los roces tendinosos, contracturas y osteólisis (75). La afección muscular puede ser secundaria principalmente a miopatía inflamatoria o fibrosante. El dolor muscular aparece en el 71% de los pacientes con ES. Puede observarse además atrofia y contracturas (54). La debilidad muscular se encuentra frecuentemente en pacientes con ES y puede producirse a consecuencia de miositis. La prevalencia de la miopatía se ha descrito entre el 16% y el 81% de pacientes con ES (54,76). Este amplio rango refleja la heterogeneidad de criterios para el estudio de la afección muscular en los diferentes estudios, que pueden incluir criterios clínicos, biológicos, electromiográficos, e incluso demostración histológica de anomalías musculares (76). La miopatía suele ser simétrica y de predominio proximal, similar a otras miopatías inflamatorias como la dermatomiositis o la polimiositis. La miositis puede asociarse a la afección miocárdica y a la EPI, así como a la positividad para anticuerpos anti-PM/Scl (76-79).

#### **1.1.6. AUTOANTICUERPOS**

La ES se asocia a diferentes autoanticuerpos, algunos de los cuales son importantes para el diagnóstico y se correlacionan con determinadas manifestaciones clínicas (80). Los Ac antinucleares (ANA) están presentes en la práctica totalidad de estos pacientes. Los Ac antitopoisomerasa I (anti-Slc70 / ATA), los Ac anticentrómero (ACA), los Ac anti-RNA polimerasa III son los más frecuentes y forman parte de los criterios de clasificación (5,81-85).

**Anticuerpos antinucleares (ANA).** Son anticuerpos dirigidos contra material dentro del núcleo de la célula, incluyendo anticuerpos contra material nuclear y anticuerpos contra ADN e histonas (86). Aproximadamente el 95% de los pacientes

tienen ANA positivos. Podemos encontrar todos los patrones de inmunofluorescencia indirecta (IFI), aunque el patrón nucleolar es más específico. Suelen mantenerse positivos en todo el transcurso de la enfermedad (37,87,88).

**Anticuerpos anticentrómero (ACA).** Son anticuerpos dirigidos frente a estructuras del quinetocoro de la metafase individual cromosómica, y sus antígenos son las proteínas centromáricas CENP-A, -B y -C (89). Los ACA se encuentran presentes en el 40% de pacientes con EScl, pero sólo en el 2-5% de EScd (82,90). Los ACA se relacionan con desarrollo de HAP aislada, así como con la presencia de calcinosis cutis y otras complicaciones vasculares. Los pacientes con ES y presencia de ACA suelen presentar una lenta evolución de la enfermedad, y, por tanto, un mejor pronóstico (91).

**Anticuerpos antitopoisomerasa I (anti-Slc70 / ATA).** Son anticuerpos dirigidos contra la enzima catalizadora de la relajación de la cadena superenrollada de ADN, denominada topoisomerasa I. Presenta habitualmente en la IFI un patrón moteado, aunque también puede ser homogéneo (91). Los ATA son positivos en el 30-40% de pacientes con EScd. Los ATA y los ACA no suelen coexistir (82,90). Los ATA están asociados con el desarrollo de EPI, así como de afección pericárdica y CRE. Se consideran factor de mal pronóstico y se asocian con una mayor mortalidad (91).

**Anticuerpos anti-RNA polimerasa III.** Son anticuerpos altamente específicos de ES, dirigidos contra la enzima que transcribe el ADN para sintetizar ARN ribosómico 5S, ARNt y otros *small* ARN. Las polimerasas I y III son complejos multiproteicos. La RNA polimerasa III tiene dos subunidades de 62KDa y 155KDa, ambas reconocidas por dichos anticuerpos. En la IFI muestran un patrón moteado, aunque también puede mostrarse nucleolar si coexisten los Ac anti-RNA polimerasa I (92). La positividad para anticuerpos anti-RNA polimerasa III supone un aumento de riesgo de desarrollo de neoplasias, aparición de CRE, afección cutánea rápidamente progresiva, y presencia de ectasia vascular antral gástrica, pero supone un menor riesgo de EPI (91,93,94). Por lo general, se considera que estos pacientes tienen riesgo de presentar una enfermedad más agresiva y con más complicaciones (95). Los **Ac anti-RNA-polimerasa I (anti-RPA194)** en pacientes que presentan además

Ac anti-RNA-polimerasa III han sido descritos como efecto protector para el desarrollo de neoplasia (96).

Existen otros autoanticuerpos nucleolares más infrecuentes, como anti-PM/Scl, anti-Ku, anti- Th/To y anti- U3-RNP o fibrilarina (91). Los **Ac anti-PM/Scl** están relacionados con pacientes con miositis. En estos pacientes se ha descrito mayor riesgo de presentar calcinosis y EPI (97-99), y hay estudios que sugieren que su positividad está relacionada con un mayor riesgo de neoplasia (100). Los **Ac anti-Ku** se presentan frecuentemente es la escleromiositis (101). Los **Ac anti-Th/To** suelen aparecer en EScl, y se asocian al desarrollo de HAP y EPI. (102,103) Un estudio reciente relaciona la positividad de estos anticuerpos con un efecto protector para el desarrollo de cáncer (104). Los **Ac antifibrilarina (U3-RNP)** son anticuerpos que precipitan la ribonucleína U3, que es la fibrilarina unida en el complejo con U3RNA, y que presenta un patrón nucleolar en la IFI (105). Los Ac antifibrilarina (U3-RNP) se asocian a la EScd, y a un mayor riesgo de HAP y afección muscular. Se relacionan con un mal pronóstico. Son poco frecuentes en poblaciones europeas, pero se encuentran a menudo en pacientes afroamericanos (105,106). Los **Ac anti-NOR 90** se observan en enfermedades autoinmunes incluida la ES, asociándose a la EScl y en algunos estudios es un factor de buen pronóstico entre estos pacientes (107). Los **Ac anti-RNPC-3 (U-11/U-12)** recientemente se han asociado a mayor riesgo de neoplasia, de forma similar a Ac anti-RNA polimerasa III, observándose una sincronicidad entre el diagnóstico de ES y cáncer de 0,9 años, sugiriendo neoplasia inmunoinducida (108,109). Otros autoanticuerpos como los **anti-eucaryotic initiation factor 2B (Anti-eIF22B)**, se encuentran en menos del 1% de pacientes con ES, y se asocian de forma estrecha con EScd y presencia de EPI (110). De la misma manera, **anti-RuvBL1** y **anti-RuvBL2** son muy infrecuentes (entorno al 1-2% de los pacientes) pero muy específicos de EScd y síndrome de solapamiento ES-miositis (111). Los **Ac anti-ANP32A** se han observado en el 4% de pacientes con ES, relacionándose con el desarrollo de HAP y un menor riesgo de FR grave (112).

En cuanto a otros anticuerpos no específicos, los **Ac anti-U1-RNP** también se observan en otras enfermedades autoinmunes, siendo frecuentes en la enfermedad

mixta del tejido conectivo. Su positividad en pacientes con ES es de alrededor de un 10% y supone mayor riesgo de desarrollar HAP, afección esofágica y afección articular, y menos riesgo de induración cutánea y enfermedad renal. Por lo general, los pacientes con estos Ac presentan un pronóstico favorable en el transcurso de la enfermedad (113). Los **Ac anti-Ro** se observan entre el 10-30% de los pacientes con ES. Su presencia se asocia con el desarrollo de EPI y, lo que es más importante, con un mal pronóstico y una peor supervivencia (114). Se ha descrito además que pueden ser un factor de riesgo de cáncer de mama (115). En la *Tabla 5* del Anexo se resumen las características clínicas asociadas a los diferentes anticuerpos descritos en la ES (116,117).

### **1.1.7. TRATAMIENTO**

El tratamiento de la ES dependerá del tipo de afección orgánica de cada paciente. El grupo *EULAR Scleroderma Trials and Research* (EUSTAR) publica periódicamente unas guías o recomendaciones para su tratamiento (118). Respecto a la EScd, como esquema inmunosupresor de primera línea se utiliza el **micofenolato sódico** o **micofenolato mofetilo**. Como segunda línea, se utiliza **metotrexate** si hay afección articular o tendinosa y no hay EPI y los ATA son negativos. Si no se puede utilizar, se administra **rituximab** y/o **inmunoglobulinas intravenosas**. Se puede administrar **Tocilizumab** si presentan reactantes de fase aguda (118).

#### **1.1.7.1. Fenómeno de Raynaud (FR) y úlceras digitales**

Es recomendable adoptar medidas físicas para prevenir el FR, como el control del estrés y evitar el tabaco (119). Respecto el tratamiento farmacológico vasodilatador, los **calcioantagonistas** son el tratamiento de primera línea, ya que reducen la gravedad de los episodios, así como su frecuencia (120). El fármaco más utilizado es el nifedipino. Fármacos de segunda línea son los **inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA)** y **los antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARA-II)** (118,119,121,122). Como tercera línea se utilizan los **antagonistas de los receptores de la endotelina 1**, como bosentan, que es eficaz en la reducción del número, la duración y la gravedad de las crisis de FR (118,119,123). También se pueden utilizar los **inhibidores de la 5-fosfodiesterasa**

**(iPDE-5)** (118,123-125). Otras opciones de tratamiento son los **análogos de prostaglandinas (PG)**, que reducen la frecuencia y la gravedad del FR y son eficaces en la curación de úlceras digitales (118,123). En presencia de úlceras, además, se utilizan **antiagregantes** (118,122) Existe evidencia menos sólida de que la **fluoxetina** puede mejorar el FR (118). En los últimos años, se ha estudiado el uso de **toxina botulínica A** en casos refractarios al tratamiento (122,126).

#### **1.1.7.2. Afección digestiva**

Los expertos recomiendan el uso de **inhibidores de la bomba de protones (IBP)** para el tratamiento del reflujo gastroesofágico, la prevención de úlceras esofágicas y de la estenosis esofágica. En pacientes asintomáticos se tiene que valorar su uso ya que pueden reducir la absorción intestinal produciendo deficiencias nutricionales, además de aumentar el riesgo de infección (118). También existe un consenso de expertos en el uso de **procinéticos** para el manejo de alteraciones de la motilidad intestinal (118). Los expertos recomiendan además el uso intermitente y rotatorio de **antibióticos** para tratar el sobrecrecimiento bacteriano (118).

#### **1.1.7.3. Afección articular**

La afección articular, especialmente la artritis y tenosinovitis, pueden ser tratadas con **hidroxicloroquina**, realizándose control oftalmológico al inicio y cada 2-3 años. Si precisa puede añadirse **prednisona** a dosis bajas (10-15mg) y en pautas descendientes. El **metotrexate** y el **micofenolato sódico** también se pueden utilizar. Si no se controla la afección articular con los tratamientos previos, puede administrarse **rituximab** o **tocilizumab** (127).

#### **1.1.7.4. Afección pulmonar**

El tratamiento de primera línea de la EPI en la actualidad es el **micofenolato sódico** y el **micofenolato mofetilo (MMF)** (128). La **ciclofosfamida (CYC)** ha demostrado eficacia en el estudio SLS I y SLS II, pero la eficacia del MMF es similar y los efectos adversos son menores, por lo que actualmente se utiliza en caso de intolerancia a MMF (118,129). Como antifibrótico, el **nintedanib** es un triple inhibidor de la angioquinasa que bloquea los receptores de factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGFR), los receptores del factor de crecimiento derivados de plaquetas

(PDGFR) y los receptores del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR). Ha demostrado tener un efecto beneficioso al frenar la caída de la CVF en pacientes con EPI asociada a ES, por lo que se aconseja asociarlo al tratamiento inmunosupresor si hay progresión de la EPI. El **tocilizumab** también ha demostrado eficacia en los pacientes con EScd temprana y se considera como segunda línea de tratamiento de EPI en estos pacientes. En casos refractarios al tratamiento se puede considerar el **trasplante pulmonar** (130). El tratamiento de la HAP asociada a ES se basa en el algoritmo de tratamiento de la HAP recomendado por los expertos en las guías del 2022 (131). Se realiza terapia combinada con **antagonistas del receptor de la endotelina (ERA)** (118,132,133), **iPDE-5, riociguat, prostaglandinas** (118,133) o **selexipag**, un agonista selectivo del receptor de la prostaciclina (134).

#### **1.1.7.5. Crisis renal esclerodérmica (CRE)**

El tratamiento se basa en un control estricto de la hipertensión arterial, con los **inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA)**. Si existe intolerancia a los IECA pueden utilizarse los **antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA-II)**. Si no se consigue buen control de la tensión arterial se asocian otros fármacos antihipertensivos, como los **antagonistas de los canales del calcio (ACA)**. Si hay miroangiopatía trombótica se realiza **plasmaféresis** y/o **eculizumab** (118,127,135).

#### **1.1.8. MORTALIDAD**

La mortalidad en la ES es más elevada que en la población general. La supervivencia a los 10 años de pacientes con ES fue del 86% para EScd y 95% para EScl en España (36). Existen estudios en los que se ha observado un descenso de la mortalidad en los últimos años (136,137). Se han descrito factores predictivos de mal pronóstico en pacientes con ES, tales como el sexo masculino, la edad avanzada al diagnóstico, la EScd y el compromiso visceral (11,138–140).

En el metaanálisis realizado por **Rubio-Rivas, et al**, incluyen 9239 pacientes con ES, y describen que la tasa de mortalidad estandarizada (SMR, del inglés *standarized mortality ratio*, cociente entre la mortalidad observada y esperada en un grupo de

población catalogados por edad y sexo), fue del 2,72. En los estudios previos a 1990 la SMR era de 3,35 y en los estudios posteriores a 1990, de 2,42. La SMR también varía dependiendo del subtipo cutáneo (4,73 para la EScd y de 2,04 para la EScl). También se objetivaron diferencias por sexos (SMR para hombres de 3,14 y 2,93 para mujeres) (137).

En cuanto a los factores asociados a peor pronóstico, se han definido los siguientes factores: La EScd, la afección renal, cardiaca y pulmonar, así como la presencia de ATA (141). Actualmente, la HAP (26%), la EPI (35%) y la enfermedad cardiaca (IC y arritmias) (26%) son las principales causas de muerte en ES (65,142). La mortalidad por CRE ha disminuido probablemente por un mejor manejo de esta entidad, especialmente por el uso de IECA y por su baja prevalencia (143). En una cohorte española se observó una disminución de las muertes por afección pulmonar en los últimos años, aunque persiste como causa principal de mortalidad (33,36,144,145).

En el Registro Español de Pacientes con Esclerodermia (RESCLE) las neoplasias destacan como una causa importante de mortalidad, constituyendo un 11% de los decesos. La incidencia de cáncer en pacientes fallecidos fue significativamente mayor que en pacientes vivos. Los tumores más frecuentes fueron el cáncer de mama, pulmón, neoplasias hematológicas, cáncer de piel, colon, tiroides, neoplasias de origen desconocido, renales, uterinas y el cáncer de próstata (140). Se han desarrollado modelos de riesgo basados en información sobre causas de exitus en estos pacientes, para predecir la mortalidad a 5 años en el momento del diagnóstico de ES. En 1999 se desarrolló un modelo británico que incluía edad, sexo, disminución de la DLCO, aumento de la velocidad de sedimentación globular (VSG) y presencia de proteinuria como factores predictores (146). Un modelo más reciente y probado en múltiples centros europeos incluía edad, sexo, afección renal, disminución de la CVF y la DLCO (147). Estos estudios manifiestan que la edad avanzada, el sexo masculino, la afección renal, la disminución de la CVF y de la DLCO son factores de riesgo de mortalidad en 5 años. **Rubio-Rivas, et al**, desarrollan también un *score* predictor de mortalidad a 15 años de pacientes con ES, denominado RESCLESORE. Las variables que se incluyen son: la edad al diagnóstico, el sexo masculino, que el primer síntoma no sea FR, el cáncer y la

afección visceral (como EPI, HAP, cardiológica y/o renal). La EScl supone un factor protector. Los modelos de predicción ayudan a identificar a los pacientes con peor pronóstico e instaurar estrategias preventivas y enfoques terapéuticos específicos (148).

## 1.2. CÁNCER

El cáncer es un grupo de enfermedades que se caracterizan por el desarrollo de células anormales, que se dividen, crecen y se diseminan de forma descontrolada en cualquier tejido del organismo, y que en su expansión pueden destruir a los tejidos sanos. En relación con los datos epidemiológicos, la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) publica anualmente un informe denominado “Las cifras del cáncer en España” (149). Este documento recoge los datos de incidencia, prevalencia, supervivencia, mortalidad y factores de riesgo del cáncer. Utiliza los datos del *Global Cancer Observatory* (GCO) elaborado por la *International Agency for Research on Cancer* (IARC) de la Organización Mundial de la Salud (OMS), que recogen a su vez los datos de *The Global Cancer Observatory* (GLOBOCAN) junto a otras bases de datos (150–152) para estimaciones de incidencia, prevalencia y mortalidad. Se pueden consultar en la página web: <http://gco.iarc.fr/>.

La Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN) realiza, a partir de los datos más actualizados proporcionados por los registros de cáncer de España, diferentes estimaciones de incidencia del cáncer (disponible en: <https://www.redecan.es/>) (153). Del Instituto Nacional de Estadística (INE) se obtienen los datos de la mortalidad por cáncer de España (<https://www.ine.es/>) (154). Los datos de prevalencia y supervivencia del cáncer en España se obtienen también de Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN) (153). En los siguientes apartados se analizan los últimos datos publicados en el informe “*Las cifras del cáncer en España*” de 2023 (*Figura 6* del Anexo).

### 1.2.1. INCIDENCIA

El cáncer sigue siendo una de las principales causas de morbi-mortalidad, con aproximadamente 18,1 millones de casos nuevos a nivel mundial en el año 2020

(excluyendo tumores cutáneos no melanoma, con los últimos datos disponibles estimados dentro del proyecto global GLOBOCAN) (151). Los tumores más frecuentemente diagnosticados en el mundo en el año 2020 fueron los de mama, pulmón, colon y recto, próstata y gástrico.

El cáncer es una de las principales causas de morbi-mortalidad en España. El número de cánceres diagnosticados en España en el año 2023 se estima que alcanzará los 279260 casos según los cálculos de REDECAN. Supone una estabilización con respecto a los años anteriores. Los cánceres más frecuentemente diagnosticados en España en 2023 serán los de colon y recto (42 721 nuevos casos), mama (35 001), pulmón (31 282), próstata (29 002) y vejiga urinaria (21 694). Con gran diferencia, los siguientes cánceres más frecuentes serán los linfomas no hodgkinianos (9943), el cáncer de páncreas (9280), el de riñón (8626), el melanoma maligno (8049), los cánceres de cavidad oral y faringe (7882) y los de cuerpo uterino (7171), gástrico (6932) e hígado (6695). Se debe tener en cuenta que estas estimaciones pueden verse alteradas por el posible efecto de la pandemia por SARS COV-2. El número absoluto de cánceres diagnosticados en España continúa creciendo desde hace décadas, probablemente se relacione con el aumento poblacional, el envejecimiento de la población, la exposición a factores de riesgo (como el tabaco, el alcohol, la contaminación, la obesidad y el sedentarismo) y, en algunos tipos de cáncer como el colorrectal, mama, cérvix o próstata, por el aumento de la detección precoz. La adecuación de los programas de detección precoz conduce a un aumento del número de casos, pero implica una reducción de la mortalidad (153). En los últimos años, la incidencia de neoplasia en hombres se ha estabilizado en relación con la reducción del número de tumores relacionados con el tabaquismo. Sin embargo, en mujeres se observa un incremento global, debido al aumento del hábito tabáquico en mujeres, que condiciona un aumento de tumores relacionados con el tabaco (155).

### **1.2.2. PREVALENCIA**

Se estima que, a nivel global, la prevalencia de cáncer a los 5 años del diagnóstico es de más de 44 millones. La prevalencia se estima a los 5 años del diagnóstico, ya que

si a los 5 años del diagnóstico no existe recidiva se considera la curación. Las neoplasias más prevalentes son el cáncer de mama, colorrectal, próstata, pulmón y tiroides (151). La prevalencia es más elevada en los tumores con mayor supervivencia global, en relación con la letalidad de cada tipo de tumor y de si existen tratamientos que consigan frenar la progresión tumoral.

### **1.2.3. MORTALIDAD**

Según los datos proporcionados por la *International Agency for Research on Cancer* (IARC), el cáncer es una de las principales causas de mortalidad, con aproximadamente 9,9 millones de muertes relacionadas con neoplasias en el año 2020. De forma similar a la incidencia, estas estimaciones pueden verse afectadas por la pandemia de SARS COV-2. Los tumores responsables del mayor número de fallecimientos a nivel mundial son el cáncer de pulmón (18,2% del total de muertes por cáncer), el cáncer colorrectal (9,5%), el cáncer hepático (8,4%), las neoplasias gástricas (7,8%) y el cáncer de mama (6,9%) (150).

De acuerdo con la última información del INE en el 2021, el cáncer constituyó la segunda causa de muerte en España (25,2% de los fallecimientos), por detrás de las enfermedades del sistema circulatorio (26,4% de las muertes) (150,154). El cáncer fue la primera causa de muerte entre los hombres en España en 2021 (67 884), y la segunda en mujeres (45 818, por detrás de las enfermedades cardiovasculares). Los cánceres que produjeron más defunciones en 2021 fueron los de pulmón, colorrectal, páncreas, mama y próstata (154). Los datos son similares a años anteriores (150,154).

Desde 2016, las estimaciones europeas indican que la mortalidad por cáncer de pulmón en mujeres es superior a la mortalidad por cáncer de mama (dato no observado en España). En Europa, en el caso del cáncer de pulmón, se objetiva un aumento de mortalidad en mujeres, probablemente debido a que las mujeres nacidas entre los años 1950 y 1960 tienen un mayor consumo de tabaco. En el caso de los hombres, se incorporaron antes el hábito tabáquico, y en los últimos años se ha producido una reducción de este, con un descenso de la mortalidad. Se calcula

que 1 de cada 5 fallecimientos por cáncer en Europa son debidos al tabaco (155). En Europa, en el cáncer gástrico se ha observado el mayor descenso de la mortalidad. Asimismo, también ha descendido la mortalidad por cáncer de mama y por cáncer colorrectal relacionada con la implantación de sistemas de detección precoz y al desarrollo de nuevos tratamientos. Sin embargo, la mortalidad por otros tumores, como el cáncer de páncreas, se mantiene estable, aunque en algunos estudios se sugiere que podría modificarse en los próximos años, gracias a la inclusión de nuevas estrategias terapéuticas (151).

#### **1.2.4. SUPERVIVENCIA**

Según los datos elaborados por la REDECAN, correspondientes al sexenio 2008-2013, y elaborados a partir de la información proporcionada por 13 registros de cáncer en España, la supervivencia neta a 5 años fue de 55,3% en los hombres y de 61,7% en las mujeres. Estas diferencias en la supervivencia global entre sexos se deben a que determinados tumores son más frecuentes en un determinado género. En los hombres, la supervivencia neta estandarizada (un indicador que compara la supervivencia de cáncer a los 5 años en estudios poblacionales) fue del 90% en los cánceres de próstata y de testículo y de 86% en el de tiroides, mientras que en el cáncer de páncreas fue del 7%, y en el de pulmón y en el de esófago del 13% y del 18%, respectivamente. En las mujeres, el cáncer de tiroides tuvo una supervivencia neta de 93%, el melanoma cutáneo del 89% y el cáncer de mama del 86%, mientras que en el cáncer de páncreas fue del 10%, en los de hígado y esófago del 16% y en el de pulmón del 18% (153).

#### **1.2.5. FACTORES DE RIESGO**

Según datos publicados por la OMS en el 2014, alrededor de 1/3 de las muertes por cáncer son debidas a factores evitables, incluyendo el tabaco (responsable de hasta un 33% de los tumores a nivel global, y de hasta un 22% de las muertes por cáncer) (155), determinadas infecciones (especialmente relevantes en países en vías de desarrollo, en los que son responsables de hasta un 25% de los tumores) (156), el alcohol (responsable de hasta un 12% de los tumores en el mundo), el sedentarismo y las dietas inadecuadas (insuficiente cantidad de fruta y verdura) (157,158).

La IARC, mediante el GCO, ha publicado el impacto de tres causas evitables, obesidad, infecciones y exposición solar, con la finalidad de difundir información relevante sobre estas causas prevenibles. Actualmente, se dispone de evidencia suficiente para asociar de manera causal la obesidad con al menos nueve tipos de cáncer y saber que su impacto en la incidencia es de unos 450.000 casos de cáncer anuales. Los agentes infecciosos relacionados con el cáncer son: *Helicobacter pylori*, virus de la hepatitis B, virus de la hepatitis C, papilomavirus-serotipos 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 y 59, virus Epstein-Barr, virus herpes tipo 8 o herpes virus asociado al sarcoma de Kaposi, HTLV-1, *Opisthochis viverrini*, *Clonorchis sinensis* y *Schistosoma haematobium*). El VIH no se considera de forma aislada porque el aumento de la incidencia de cáncer se debe a la inmunosupresión, que potencia la acción carcinógena de otros virus. Respecto a la exposición solar, se considera que es la responsable de la mayoría de los tumores cutáneos. En España en 2012 más de 3600 casos de cáncer se relacionaron con la radiación ultravioleta (149,158). Existen factores de riesgo no modificables, como la edad o las alteraciones genéticas transmisibles. Hasta el 10% de todos los cánceres pueden ser causados por alteraciones genéticas heredadas. Un ejemplo es el gen *BRCA1* o *BRCA2*, cuyas mutaciones conllevan un aumento de riesgo de cáncer de mama y de otros tipos. También se han descrito síndromes de cáncer hereditario, causados por variantes genéticas heredadas en ciertos genes relacionados con el cáncer y que provocan un aumento de riesgo de desarrollar diferentes tipos de neoplasia. Por ejemplo, la poliposis adenomatosa familiar en la que existen mutaciones del gen *APC*, conlleva un mayor riesgo de cáncer de colon (149,159).

### **1.3. AUTOINMUNIDAD Y CÁNCER**

#### **1.3.1. INMUNOLOGÍA DEL CÁNCER**

La inflamación es un mecanismo para restaurar el daño producido en los tejidos, pero cuando este mecanismo se vuelve disfuncional, puede inducir la carcinogénesis (160). La fisiopatología de la inmunología del cáncer es compleja y está en continuo estudio, ya que permite un mayor conocimiento de la enfermedad y potencialmente desarrollar nuevas dianas terapéuticas, como la inmunoterapia (161).

En los tumores sólidos, se observan células inflamatorias, especialmente macrófagos, que son capaces de favorecer la proliferación y diseminación de células tumorales. Las células inflamatorias tumorales se activan en el tejido tumoral, con el objetivo de eliminar las células neoplásicas. Este mecanismo es utilizado por el propio tumor para seleccionar clones que puedan desarrollarse mejor en un microambiente tumoral específico que promueve la carcinogénesis y la angiogénesis. Este microambiente incluye mediadores inflamatorios, como citocinas (IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ ), factores de crecimiento o proteasas. Conjuntamente, el microambiente tumoral favorece la pérdida de la vigilancia inmunológica, ya que evita que el sistema inmunitario detecte y elimine las células tumorales, fenómeno que se denomina tolerancia inmunológica. El fenómeno de tolerancia inmunológica conlleva un mal pronóstico (162,163).

### **1.3.2. EL CÁNCER EN LAS EAS**

La incidencia de cáncer en pacientes con enfermedades autoinmunes es mayor con respecto a la población general (12,164). En un paciente afecto de una conectivopatía, la neoplasia puede ser anterior, sincrónica (3 años entre ambos diagnósticos) o posterior al diagnóstico de la enfermedad autoinmune. La relación entre las enfermedades autoinmunes y las neoplasias se presupone compleja, siendo necesarios estudios que nos ayuden a comprender esta asociación (165).

Ejemplos de enfermedades claramente relacionadas con un aumento de desarrollo de neoplasias son: la artritis reumatoide, el síndrome de Sjögren, el lupus eritematoso sistémico, las miopatías inflamatorias y la esclerosis sistémica (166). El tipo de neoplasia que se asocia más globalmente con las EAS es el cáncer de pulmón, especialmente el adenocarcinoma (167,168).

#### **1.3.2.1. *Artritis reumatoide (AR)***

Se estima que el diagnóstico de artritis reumatoide (AR) incrementa aproximadamente un 10% la probabilidad de cáncer respecto a la población general. Los mecanismos implicados en el mayor riesgo de cáncer en los pacientes

con AR son tanto patogénicos (relación autoinmunidad y malignidad) como por el uso de terapias inmunomoduladoras que pueden alterar la inmunovigilancia normal y elevar el riesgo de cáncer (169).

Los pacientes con AR presentan un riesgo aumentado de cáncer de pulmón y linfoma, y un riesgo menor de cáncer colorrectal y cáncer de mama respecto a la población general (12,170,171). Hay varias hipótesis que se barajan para explicar las diferencias entre los riesgos de ciertos tipos de cáncer en la AR. Un posible mecanismo para explicar el aumento del riesgo de linfoma se basa en la estimulación inmunológica persistente de la AR, que provoca la selección clonal y predisponer a la transformación maligna de las células B CD5+. Este mecanismo desciende el número y función de linfocitos T supresores, incluyendo aquellos dirigidos contra el VEB prooncogénico y desciende la actividad de los *natural killer* en el líquido sinovial, tejido, sangre y linfa. La inflamación parece ser el factor más importante, ya que una mayor actividad proinflamatoria es un riesgo determinante para la aparición de linfomas. Respecto al aumento de riesgo de cáncer de pulmón, puede ser el resultado de varios factores: el tabaquismo, la inflamación crónica y presencia de EPI. La disminución del riesgo de cáncer colorrectal se relaciona con el aumento de uso de AINE e inhibidores selectivos de COX-2, ya que ambos fármacos se han asociado a una menor incidencia de adenomas colónicos y los AINE reducen específicamente la incidencia de cáncer colorrectal. La asociación con la menor incidencia de cáncer de mama se presupone compleja, multifactorial, y hasta el momento no bien comprendida (172). Es importante además estudiar el riesgo de malignidad entre pacientes tratados con fármacos antirreumáticos modificadores de enfermedad (FARME) biológicos y no biológicos, para así determinar si estos tratamientos suponen un riesgo independiente para el desarrollo de neoplasias. Se han realizado algunos estudios con pacientes afectos de AR en tratamiento con inhibidores del factor de necrosis tumoral (anti-TNF) con resultados no concluyentes (173,174). El metotrexate puede aumentar el riesgo de algunas neoplasias como el melanoma (175). En otros estudios el tratamiento FARME no se asocia a un mayor riesgo de desarrollar neoplasias (176).

### **1.3.2.2. Síndrome de Sjögren primario (SSp)**

El síndrome de Sjögren primario SSp se considera una patología autoinmune de curso crónico e indolente. Se ha relacionado con una mayor incidencia de linfoma no Hodgkin (LNH). Presenta un riesgo estimado hasta 44 veces mayor en pacientes con SSp que en la población general. Se han descrito varios subtipos histológicos de linfoma: el linfoma folicular, el linfoma B de célula grande, y el linfoma MALT asociado al tejido linfoide de las glándulas salivares (12,171,177).

La parotidomegalia, la púrpura palpable, la hipergammaglobulinemia, la anemia, leucopenia, y especialmente linfocitopenia y los niveles bajos de C3/C4 en el momento del diagnóstico de SSp, son predictores del desarrollo de linfoma durante el curso de la enfermedad. Los pacientes con estos hallazgos deben considerarse como de alto riesgo y será necesario realizar un seguimiento estrecho a lo largo de la vida (177). Se ha descrito una probable asociación entre SSp y el desarrollo de cáncer de tiroides, pero es necesario realizar más estudios para confirmar esta relación (178).

### **1.3.2.3. Lupus eritematoso sistémico (LES)**

En el lupus eritematoso sistémico (LES) existe un mayor riesgo de desarrollar linfomas (12,171), leucemias, cáncer de vulva, pulmón, tiroides y probablemente hígado. Hay un menor riesgo de cáncer de mama, de endometrio y probablemente de ovario. El LNH es el linfoma más común en pacientes con LES, especialmente el subtipo difuso de células grandes (179–182). Respecto al riesgo de cáncer de vulva, un factor importante es que el tratamiento inmunosupresor altera en el aclaramiento de los virus, particularmente del *virus del papiloma humano* (VPH) (180,181,183). Algunos autores han observado un riesgo aumentado en desarrollo de cáncer de tiroides, pero todavía no se conoce la relación causal. Puede relacionarse en parte con la presencia de tiroiditis autoinmune, frecuente en los pacientes con LES (180,181,184).

Los pacientes con LES parecen presentar riesgo disminuido de algunos cánceres hormono-sensibles, como en el cáncer de mama, endometrio y ovario. Se relaciona

con alteraciones en el metabolismo de los estrógenos u otras hormonas (180,181,185). Algunos fármacos también podrían estar implicados, tales como la aspirina, los AINE, los corticoides y los antipalúdicos. Los antipalúdicos podrían tener aplicaciones potenciales en el tratamiento oncoespecífico por fenómenos de autofagia (180,181,186).

#### ***1.3.2.4. Miopatías inflamatorias autoinmunes***

Los primeros estudios retrospectivos que evalúan la asociación entre la miositis y ciertos tipos de cáncer fueron publicados en 1959 (187) y 1976 (188). Las miopatías inflamatorias están relacionadas con un amplio espectro de neoplasias, como neoplasia de ovario, pulmón, páncreas, gástrica, cáncer colorrectal y LNH (12,171). El riesgo relativo (RR) es de 3-7,7 para la dermatomiositis (DM) y 1,25-2,1 para la polimiositis (PM). Los tipos de cáncer más comunes fueron adenocarcinomas, que representaron el 70% de todos los tumores asociados en pacientes con DM y PM (189). La miopatía por cuerpos de inclusión no se ha relacionado con riesgo de neoplasia (190).

El riesgo de malignidad en pacientes con dermatomiositis (DM) es más alto en el primer año tras el diagnóstico, posteriormente disminuye paulatinamente, aunque siempre es más elevado que en la población general (191,192). El riesgo de desarrollo de neoplasia es además más alto en edad mayor o igual 45 años (191). Las guías clínicas de la DM recomiendan que en mujeres con DM deben realizarse mamografías periódicas y pacientes mayores de 50 años deben estudiarse mediante colonoscopia. Estudios sugieren que estas medidas de prevención deberían aplicarse incluso en edades más tempranas (191,193). Las neoplasias más frecuentes en el contexto de DM son el cáncer de pulmón, ovario, pancreático, colorrectal y LNH (191,194). La PM se asocia a un riesgo moderado de desarrollo de neoplasias, especialmente LNH, cáncer de pulmón y vejiga (191,192). La mortalidad en estos pacientes es más alta en hombres, aunque no en mujeres (192).

En cuanto a la relación de algunos anticuerpos con el desarrollo de cáncer en las miopatías inflamatorias, en 2006 se describió por primera vez la relación entre la

aparición de cáncer y la presencia de anticuerpos frente al factor intermedio transcripcional 1 gamma (anti-TIF1- $\gamma$ ) (195). La ausencia de dicho anticuerpo supone un valor predictivo negativo del 95% (193). En estudios recientes se valora el contexto fisiológico de anti-TIF1- $\gamma$  y se determina si existe un vínculo entre estos autoanticuerpos y la aparición de cáncer (196,197). TIF1- $\gamma$  es una proteína presente en todas las células del organismo involucrada en varias vías biológicas, incluida la señalización de citoquinas como TGF- $\beta$  (*Transforming Growth Factor Beta*), vía esencial para la diferenciación y la proliferación celular, y puede actuar a la vez como supresor o promotor tumoral en diferentes neoplasias. TIF1- $\gamma$  está codificado por el gen *TRIM33*, localizado en la banda p13 del brazo corto del cromosoma 1. Mutaciones o pérdida de heterocigosisidad (pérdida de una de las copias de un gen, por delección u otro mecanismo, haciendo que el otro sea el único que se exprese) en alelos *TRIM33* en el tejido neoplásico podrían dar lugar a la expresión de neoantígenos TIF1- $\gamma$  específicos del tumor. TIF1- $\gamma$  inhibe la oncogénesis principalmente por inhibición de la transición epitelial a mesenquimal inducida por TGF- $\beta$ . La inactivación, mutación o la desactivación parcial/regulación a la baja de TIF1- $\gamma$  por hipermetilación, modificaciones de histonas, sumoilación (modificación proteica mediante la adición covalente de otra pequeña proteína, SUMO (*small ubiquitin-related modifier*)) puede resultar en una reducción de este efecto y así promover la oncogénesis.

La presencia de Ac anti-PM/Scl en pacientes con miopatía inflamatoria puede también asociarse a riesgo de desarrollo de neoplasias, aunque dicha relación requiere de más estudios (198). Los anticuerpos frente a NXP2, una proteína de la matriz nuclear, también se asocian con el desarrollo de neoplasias en pacientes con DM, especialmente en los varones con más de 60 años al diagnóstico de la miopatía (199). Otros anticuerpos relacionados con el desarrollo de cáncer recientemente descritos son anti-SAE1 y, con menor probabilidad, anti-HMGCR, anti-Jo-1 y anti-PL-12 (200). Datos recientes observan que el reconocimiento del antígeno Mi-2 por el sistema inmune puede favorecer el desarrollo de miositis asociada a cáncer (189).

Los niveles elevados de antígeno CA-125 en el momento del diagnóstico se asocian a un riesgo notable de desarrollar una neoplasia durante el período de seguimiento (odds ratio 29,7).

La miositis necrotizante inmunomediada es una entidad descrita en 2004 y con características diferenciales a la DM y PM, que causa debilidad muscular proximal, simétrica, y que se asocia a positividad de anti-SRP y anti-3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA reductasa (anti-HMGCR). Su aparición se ha relacionado con el uso de estatinas, infecciones víricas, otras EAS, o con determinadas neoplasias, especialmente el cáncer de pulmón, mama, vejiga, próstata, digestivo y melanoma (201). Recientemente, se ha observado que, en pacientes con miositis necrotizante y cáncer, el 60% presentaron positividad de anti-HMGCR y el 14% positividad de anti-SRP (202).

Los avances en inmunología y técnicas de imagen están aumentando la precisión en la detección de las neoplasias ocultas en pacientes con miositis. Sin embargo, el diagnóstico de cáncer en esta población sigue siendo difícil en algunos casos (190). Se describe en el algoritmo sugerido para el diagnóstico de neoplasia oculta en miositis (*Figura 7* del Anexo) (190,203,204).

## **1.4. ESCLERODERMIA Y CÁNCER**

### **1.4.1. INTRODUCCIÓN**

La ES se asocia a un aumento de riesgo de cáncer, particularmente de pulmón, mama, neoplasias hematológicas, piel no-melanoma, esofagogástrico, hígado y vejiga (12,171,205,206). Hasta ahora la EPI, la HAP, y la CRE eran las causas más comunes de mortalidad, pero con las nuevas opciones terapéuticas ha mejorado la evolución tanto de la afección pulmonar como la renal, por lo que las neoplasias pueden llegar a ser una de las principales causas de muerte (205,206). En algunos estudios se observa que el riesgo de desarrollo de cáncer es más alto en los primeros 12 meses tras el diagnóstico de ES. Por lo tanto, en determinadas situaciones, la ES se puede considerar un síndrome paraneoplásico. También hay que tener en cuenta

que el mayor diagnóstico de cáncer en esta población se puede justificar en parte por un control clínico más exhaustivo (12,205,207,208).

#### **1.4.2. INCIDENCIA, PREVALENCIA Y TASA DE INCIDENCIA ESTANDARIZADA**

Se estima que un 3,6-10,7% de los pacientes con ES desarrollarán cáncer, con una media de un 6,3%. El RR de estos pacientes se postula como un 1,5 más alto (206) que la población general. Se observa una tasa de incidencia estandarizada (SIR) de cáncer global de 1,4 (IC 95% 1,2-2,3) respecto a la población general. Además, los varones presentan un mayor riesgo con una SIR 1,9 (IC 95% 1,5-2,3) respecto a las mujeres (171).

**Carbonell, et al**, utilizando los datos del registro RESCLE, definieron los factores de riesgo de cáncer y la SIR. Se observó que los pacientes con ES presentan una incidencia mayor de cáncer de pulmón con una SIR 2,2 (IC95% 1,8-2,7), de cáncer de mama (SIR 1,3 (IC 95% 1,1-1,5)), y neoplasias hematológicas (SIR 2 (IC95% 1,5-2,6)). No se observó un aumento del riesgo de cáncer colorrectal de manera global (SIR 1,1 (IC95% 0,8-1,5)), pero sí que se observó un mayor riesgo en mujeres (SIR 1,6 (IC95% 1,2-2)). Los factores de riesgo de desarrollo de cáncer que identificaron fueron: la afección pulmonar (EPID y HAP, peor capacidad vital forzada en pruebas de función respiratoria y mayor frecuencia de patrón reticular radiológico en TC) y la afección cardiológica (115).

En la literatura hay múltiples estudios que relacionan la ES con el riesgo de cáncer. Algunos han sugerido que la ES pudiera comportarse como una enfermedad paraneoplásica. En las *Tablas 6, 7 y 8* del Anexo se recogen los principales artículos publicados desde el año 2000. Los estudios más significativos son los de **Kuo, et al** (209), que estudiaron una cohorte de 2053 pacientes, a partir de registros nacionales de ES en Taiwan, y observaron un aumento del riesgo global de neoplasia, pero especialmente de cáncer de pulmón con un SIR 4,20 (2,67-6,42) y de neoplasias de cavidad oral y faringe, con un SIR 3,67 (IC95% 1,83-6,56). **Olesen, et al** (210) realizaron el estudio con 2040 pacientes identificados a partir de un registro nacional danés, y describieron un aumento de cáncer global en los pacientes

con ES, y observaron un mayor riesgo en los hombres. **Morrisroe, et al** (211) describen, en una cohorte de 1727 pacientes, un aumento de riesgo de desarrollar cáncer de mama, melanoma y cáncer de pulmón.

A partir de los estudios publicados, se han realizado revisiones de la literatura y metaanálisis. En el 2008, **Wooten, et al** (212) realizan una revisión de la literatura en la que determinan que el riesgo de cáncer en ES es en torno al 10% de los pacientes con ES, y por lo tanto más elevada que en estudios anteriores, que se situaba entre el 1-5%. En el año 2009, **Marasini, et al** (213) desarrollan una revisión de la literatura desde 1966 hasta 2007 en la que estandarizan las tasas de incidencia (SIR) de las neoplasias más frecuentes encontradas en pacientes con ES (*Tabla 1*).

**Tabla 1. SIR y CI 95% en los cánceres más frecuentes encontrados en ES (Marasini, et al) (213)**

Tipo de cáncer	SIR (IC 95%)
Pulmón	5,90 (3,05-16,5)
Mama	1,62 (0,7-4,14)
Hematológico	1,15 (0,14-4,14)
Gastroenterico	0,92 (0,25-2,36)
Vejiga urinaria	3,42 (0,71-9,99)

En 2013 se publican tres metaanálisis, el primero, de **Onishi, et al** (171) en el que incluyen 6 artículos, y concluyen que la ES está asociada con un aumento de riesgo de cáncer, particularmente pulmón, hígado, neoplasias hematológicas y tumores vesicales y que los hombres tienen más riesgo de desarrollar cáncer que las mujeres en la ES. El segundo, realizado por **Zhang, et al** (214), se estudia el riesgo de desarrollo de cáncer en ES, observándose un aumento de riesgo de neoplasia de pulmón, hematológica y LNH, pero no de cáncer de mama. El tercer metaanálisis de **Bonifazi, et al** (215), incluyen 16 artículos con más de 7000 pacientes, y concluyen que existe una asociación definitiva entre ES y cáncer, reafirmando la asociación entre cáncer de pulmón y neoplasias hematológicas. Posteriormente, en el año 2015, **Shah, et al** (166,205) realizan dos publicaciones sobre la relación entre ES y cáncer. En el primer estudio, sobre casos publicados en la literatura, observan un aumento

de riesgo de cáncer en pacientes con ES y DM, sugiriendo una relación temporal entre las dos patologías. En los pacientes con ES y cáncer describen una asociación con la positividad para Ac anti-RNA polimerasa III. En el segundo artículo realizan una revisión de la literatura en la que concluyen que los datos sugieren que la ES puede comportarse como una enfermedad paraneoplásica en algunos pacientes, enumerando qué factores inmunopatológicos pueden estar relacionados (fenómenos de inmunotolerancia, expresión antigénica de tejido tumoral) y proponen un algoritmo para el diagnóstico precoz de neoplasias. En el 2019, **Maria, et al** (216) analizan en una revisión de la literatura la evidencia existente de cada tipo de tumor, describiendo un aumento de riesgo de cáncer de pulmón, mama, esofágico, vejiga y hematológico. No evidencian asociación entre cáncer de cérvix, tiroides, piel y sarcomas. Defienden que existen relaciones complejas bilaterales entre ES y malignidad, que involucran al sistema inmune, la genética y epigenética, los factores ambientales y el estrés oxidativo.

#### **1.4.3. FACTORES DE RIESGO**

Se han postulado diferentes mecanismos para explicar el aumento de riesgo de cáncer en la ES, como son: defectos en la vigilancia del sistema inmune, defectos en el aclaramiento de carcinógenos, susceptibilidad aumentada a transformación a malignidad debido a hiperplasia epitelial, predisposición genética, tratamiento con citotóxicos, daño crónico en tejidos susceptibilidad genética en desarrollar tanto enfermedades autoinmunes como neoplasias, exposición a posibles factores ambientales y determinados autoanticuerpos (12). Por otra parte, se han definido diferentes factores involucrados en la aparición de cáncer en pacientes con ES que se pueden agrupar en características clínico-epidemiológicas, serológicas, capilaroscópicas y terapia farmacológica. Estos factores se recogen en la *Tabla 2* (217).

**Tabla 2. Factores de riesgo para cáncer global y tumores específicos en ES**  
(217)

TIPOS DE CÁNCER	FACTORES DE RIESGO
<b>Todos</b>	Edad avanzada al diagnóstico de ES EPI. HAP Anti-RNA-polimerasa III Anti-PM/Scl Fumadores Historia familiar de cáncer EScd Patrón lento en capilaroscopia AAS (factor protector) Telangiectasias (factor protector)
<b>Pulmón</b>	EPI ATA Reducción de la FVC ACA (factor protector)
<b>Mama</b>	Edad avanzada al diagnóstico de ES Manifestaciones gastrointestinales Anti-RNA polimerasa III Anti-PM/Scl Historia familiar de neoplasia de mama Embarazo (factor protector)
<b>Neoplasias hematológicas</b>	Edad avanzada al diagnóstico de ES Ausencia de Ac relacionados con ES

#### **1.4.3.1. Aspectos epidemiológicos y clínicos**

El sexo masculino, la edad avanzada al diagnóstico de ES y la afección cutánea difusa son factores de riesgo para el desarrollo de neoplasia en pacientes con ES (205)

#### **1.4.3.2. Inflamación crónica y fibrosis**

El daño producido por la inflamación crónica y la fibrosis puede inducir la transformación neoplásica en ciertos tejidos. Por ejemplo, la EPI puede asociarse con el cáncer de pulmón, y pacientes con reflujo gastroesofágico grave con esofágo de Barrett se asocia a un mayor riesgo de cáncer de esófago, la presencia de CBP en

el contexto de ES (particularmente pacientes con EScl y ACA) tienen mayor riesgo de desarrollar cáncer hepático (205).

#### **1.4.4.3. Inmunosupresores y terapia biológica**

Los inmunosupresores como ciclofosfamida (CYC), azatioprina (AZA), el micofenolato mofetilo (MMF) y biológicos anti-TNF $\alpha$  se asocian con una mayor incidencia de malignidad en varias enfermedades autoinmunes (205). La **CYC** puede incrementar la incidencia de neoplasia de vejiga y de piel, así como LNH y leucemias. En general, la CYC puede aumentar el riesgo de desarrollar cáncer por 1,5-4 veces. El aumento de riesgo se ha relacionado con la duración del tratamiento, la dosis acumulativa y el hábito tabáquico concomitante (205,206,218). La **AZA** y el **MMF** aumentan el riesgo de desarrollar carcinoma escamoso cutáneo, así como carcinomas basocelulares (219,220). El uso durante un año de estos fármacos se ha asociado con el desarrollo de carcinoma escamoso cutáneo con una *hazard ratio* (HR) de 0,24 (220). Los fármacos **anti-TNF $\alpha$** , como infliximab, adalimumab, etanercept, golimumab y certolizumab, aumentan el riesgo de desarrollar LNH, con una *odds ratio* (OD) de 1,93 (221). Otros tratamientos biológicos como **tocilizumab**, **abatacept** o **rituximab** no parecen aumentar el riesgo de neoplasia (222,223). Se ha relacionado además el uso de **calcioantagonistas** con un aumento del riesgo de desarrollar cáncer de mama, aunque es necesario realizar más estudios (224).

#### **1.4.4. TIPOS DE NEOPLASIA**

El cáncer de pulmón es el tipo de cáncer más frecuente hallado en los pacientes con ES, seguido del cáncer de mama, el esofágico y los linfomas. La mayor incidencia en el **cáncer de pulmón** se ha asociado a pacientes con EPI, así como a pacientes fumadores (166,205,225,226). El riesgo está aumentado tanto en EScl como en EScd (227,228). La histología más frecuente es el adenocarcinoma (12,229,230). La detección precoz del cáncer de pulmón en ES no ha conseguido mejorar la supervivencia (231). El **cáncer de mama** es también una de las neoplasias más frecuentes en pacientes con ES (232). Existe una relación temporal entre el desarrollo de las dos patologías, lo que sugiere una relación fisiopatológica (233). El desarrollo de cáncer de mama se ha asociado a la EScl con positividad para ACA

(205,234,235). Respecto a las **neoplasias hematológicas**, el linfoma B es posiblemente la entidad más frecuente en pacientes con ES y se relaciona con la estimulación crónica de las células B en estos pacientes (205). El **adenocarcinoma esofágico** es más frecuente en pacientes con ES que en la población general. El reflujo gastroesofágico que presentan los pacientes con ES puede inducir el desarrollo del esófago de Barret o metaplasia intestinal sobre la mucosa esofágica. A su vez, el esófago de Barret puede presentar focos de displasia de alto grado y generar adenocarcinoma esofágico (236,237). **Otros tipos de tumores** que también tienen relación causal en pacientes con ES son: el hepatocarcinoma, que puede estar relacionado con la mayor prevalencia de CBP en ES (12), el carcinoma papilar de tiroides en pacientes con ES asociada a tiroiditis autoinmune (238), y el cáncer renal, pero dicha asociación requiere más estudios (239).

#### **1.4.5. ANTICUERPOS**

La presencia de Ac y de determinadas especificidades antígenicas tiene una implicación importante no sólo en el incremento del riesgo de neoplasia si no también en la relación temporal. En un estudio publicado recientemente por **Watad, et al**, analizan una población de 15 141 (12 710 controles y 2431 pacientes), y definen características epidemiológicas, tipos de neoplasia encontradas, así como la presencia de ANA, RNA polimerasa III, ACA, ATA y anti-RNP. Concluyen que la negatividad para ANA se asocia a una peor supervivencia en pacientes con ES y cáncer (240). **Gauderon, et al** en un estudio de 15 728 pacientes observan que la presencia de ANA con patrón de inmunofluorescencia homogéneo y moteado son factores protectores del desarrollo de cáncer, a diferencia del patrón nucleolar que se relaciona con la presencia de neoplasia (241).

En varios estudios se ha observado una relación entre la positividad de autoanticuerpos **ATA** y el desarrollo de cáncer de pulmón, linfoma, cáncer de colon y cáncer cerebral metastásico. El cáncer de pulmón es el más prevalente en estos pacientes, en este contexto no se puede descartar que otros factores asociados como la presencia de fibrosis pulmonar o el uso de ciclofosfamida puedan influir en el aumento del riesgo, ya que no hay estudios con análisis multivariante

(210,242,243). Por otra parte, **Higuchi, et al**, estudian una cohorte japonesa de 43 pacientes con ES en la que observan que la positividad de **ACA** condiciona un aumento del riesgo de cáncer, describiéndose 7 neoplasias. Los tipos de cáncer más frecuentemente encontrados fueron de pulmón y gastrointestinal (244). Aun así, dado al limitado número de pacientes analizados y la falta de reproductibilidad, se requieren más estudios.

La prevalencia de **anti-RNA polimerasa III** en pacientes con ES y neoplasia es significativamente mayor que la encontrada en relación con otros anticuerpos (95,108,205,207,245–252). En la *Tabla 9* del Anexo se describen los principales estudios en pacientes con ES y cáncer y positividad para Ac anti-RNA polimerasa III. El primer estudio lo realizan **Shah, et al** (108) en 2010, con una cohorte de 23 pacientes con ES y cáncer, en los que determinan que 6 presentan Ac anti-RNA polimerasa III. Describen diferencias estadísticamente significativas respecto al tiempo entre el diagnóstico de cáncer y ES, en comparación con el resto de los anticuerpos específicos. Además, estudian la positividad para antígeno RNA polimerasa III en la inmunohistoquímica de 5 muestras tumorales disponibles, observándose un patrón nucleolar en 4 de las mismas, y sin encontrarse positividad en pacientes sin anticuerpos serológicos, lo que sugiere relación causal. En el estudio de **Nikpour, et al** (249), a partir de una cohorte de 451 pacientes con ES, estimaron que los pacientes con ES y positividad para Ac anti-RNA polimerasa III presentan un aumento de riesgo de desarrollo de neoplasia a los 5 años, con una OR=4,2 (IC 95% 1,3-13,4). Estimaron que el valor predictivo negativo para Ac anti-RNA polimerasa III respecto al desarrollo de neoplasia fue del 86,9%, ascendiendo al 96,1% cuando el diagnóstico de ES y cáncer se presentaba en +/- 5 años. En 2014, **Moinzadeh, et al** (207), a partir de un estudio con una cohorte de 288 pacientes, observan una asociación con el cáncer entre los pacientes con ES con Ac anti-RNA polimerasa III, presentando una estrecha relación temporal con el inicio de ES. **Lazzaroni, et al** (247), describen, a partir del registro EUSTAR, una cohorte de 4986 pacientes, describiendo que aquellos con anti-RNA polimerasa III tienen un alto riesgo de presentar una neoplasia en los 5 años posteriores al diagnóstico de ES. Más recientemente, **Igusa, et al** (250) realizan un estudio incluyendo 2383 pacientes de una cohorte de pacientes con ES en Baltimore, EE. UU., y observan que el riesgo de

cáncer está aumentado en los pacientes con Ac anti-RNA polimerasa III positivos o pacientes con ACA y ATA negativos.

Además, se han realizado estudios que han contribuido a explicar el aumento de riesgo de cáncer en ES con Ac anti-RNA polimerasa III. Se han identificado alteraciones genéticas en el gen que codifica el Ac anti-RNA polimerasa III (*POLR3A*). Los pacientes con mutaciones somáticas de *POLR3A* pueden producir neoantígenos que estimularían la generación de Ac anti-RNA polimerasa III (182,245,246). Por este motivo, se ha postulado que la ES podría ser un síndrome paraneoplásico en algunos casos seleccionados.

Así mismo, en los pacientes con ES y Ac anti-RNA polimerasa III se han analizado los factores que pueden contribuir al desarrollo de neoplasia. En los pacientes con ES y Ac anti-RNA polimerasa III, se ha observado que la presencia de la subunidad larga de Ac anti-RNA polimerasa I (anti-RPA194) es más frecuente en aquellos pacientes que no desarrollan cáncer tras 5 años de seguimiento (18,2% de los pacientes sin cáncer respecto al 3,8% de los pacientes con cáncer). Por tanto, la combinación de anticuerpos anti-RNA polimerasa III y anti-RPA194 podría ser un factor protector para el desarrollo de neoplasia (96,108).

Algunos estudios han relacionado al **Ac anti-PM/Scl** con un mayor riesgo de neoplasia, pudiendo estar involucrado en la respuesta inmune contra el cáncer (253). El estudio publicado por **Muro, et al** (198) en 2015 es el primero en el que se analiza la presencia de Ac anti-PM/Scl en varias enfermedades autoinmunes, como en la DM, la ES y la enfermedad indiferenciada del tejido conectivo. La positividad de Ac anti-PM/Scl en pacientes con DM se asoció con riesgo de cáncer y de EPI. En 2017, **Bruni, et al** (254) publicaron el caso de un paciente con ES que se diagnostica de un tumor pancreático, y que tras su resección presenta resolución de su ES. El tejido tumoral expresaba antígeno PM/Scl, por lo que se consideró que ES se desarrolló como síndrome paraneoplásico. Por último, en 2017, **Bernal-Bello, et al** (253) y **Boonstra, et al** (255) estudian si la positividad para Ac anti-PM/Scl podrían estar relacionada en el desarrollo de cáncer en ES. **Bernal-Bello, et al**, a partir de una cohorte de 432 pacientes con ES, describen que el 12,2% desarrollan neoplasia,

y detectan que la positividad para Ac anti-PM/Scl supone un factor de riesgo de cáncer, con una OR=3,90 (IC 95% 1,31-11,61). **Boonstra, et al**, realizan un estudio similar con 305 pacientes, sin poder encontrar diferencias estadísticamente significativas en la positividad de Ac anti-PM/Scl para los pacientes con ES con cáncer y sin cáncer. Son necesarios más estudios para dilucidar dicha asociación.

Más recientemente, los autoanticuerpos **anti-RNPC-3** (anti-U11/12 RNP) se han relacionado con un mayor riesgo de cáncer en pacientes con ES. Este Ac se dirige contra una proteína que forma parte del espliceosoma menor, un complejo de ribonucleoproteínas que cataliza la eliminación de intrones del RNA premensajero (109,117,243).

En otros estudios recientes se han observado asociaciones con otros anticuerpos. Así, **Hoa, et al** (243) realizan un estudio en 2021 a partir del Canadian Scleroderma Research Group, objetivando en su cohorte de 1698 pacientes, que los pacientes que presentaron cáncer hasta dos años después del diagnóstico de ES presentaban con mayor frecuencia ATA y **anti-U1-RNP**, suponiendo una OR=3,43 (IC 95% 1,04-10,05) y OR=5,54 (IC 95% 1,16-20,40), respectivamente. En 2022, **Carbonell, et al** (115), a partir de una cohorte de 1930 pacientes del registro RESCLE, describen que Ac anti-Ro es un factor de riesgo para el cáncer de mama, con una OR=2,14 (IC 95% 1,01-4,56). En febrero de 2023, se publicó el estudio más reciente hasta la fecha, realizado por **López, et al** (256), de una cohorte de 464 pacientes en la que observan como factores de riesgo la presencia de Ac anti-Ro y de Ac anti-RNA polimerasa III.

En definitiva, cada vez más estudios apuntan a la relación entre la presencia de determinados anticuerpos y el desarrollo de cáncer en ES.



## **2. JUSTIFICACIÓN DE LA TESIS**

En los últimos años, se han realizado estudios que sugieren que hay un aumento del riesgo de cáncer en pacientes con esclerodermia, pero existen muy pocos trabajos en los que se analice el riesgo de neoplasia comparado con la población de referencia. La presencia de cáncer supone un aumento en la morbi-mortalidad de estos pacientes, y, en consecuencia, describir los factores de riesgo oncogénicos que presentan los pacientes con esclerodermia ayuda a definir el fenotipo clínico de mayor riesgo y así establecer estrategias para el diagnóstico precoz de neoplasia. Por otra parte, en algunos casos, la esclerodermia puede considerarse un fenómeno paraneoplásico, ya que puede presentarse de manera sincrónica. Es de gran importancia identificar las características de este grupo de pacientes para implementar un cribaje de neoplasia.

Específicamente, la positividad para anticuerpos anti-RNA polimerasa III y anti-PM/Scl se ha relacionado con el riesgo de neoplasia, por lo que es importante confirmar la asociación y analizar si la presencia de un tipo de Ac tiene implicaciones en la relación temporal. Los resultados de este estudio ayudarán conocer mejor la relación que existe entre esclerodermia y cáncer.



### **3. HIPÓTESIS**

Por las razones previamente mencionadas, se consideraron las siguientes hipótesis para el estudio:

- Los pacientes con esclerodermia que desarrollan neoplasia presentan unas determinadas características epidemiológicas, clínicas, capilaroscópicas y serológicas. Es importante determinar el perfil de los pacientes que presentan un mayor riesgo de neoplasia.
- La esclerodermia puede comportarse, en determinados casos, como un síndrome paraneoplásico. Estudiar qué factores de riesgo tienen los pacientes con un diagnóstico sincrónico entre ES y cáncer puede ayudar a desarrollar estrategias de detección precoz de cáncer en esta población.



## 4. OBJETIVOS

El objetivo principal de la presente tesis es:

- Describir los factores de riesgo epidemiológicos, clínicos, capilaroscópicos, inmunológicos y en relación con los tratamientos (inmunosupresor y no inmunosupresor) asociados a cáncer en esta cohorte de pacientes. Se buscarán factores predictores implicados tanto en el riesgo global de aparición de neoplasia, como en, al menos, los tres tipos de tumores más prevalentes identificados en la cohorte.

Y los objetivos secundarios de la investigación consistieron en:

- Determinar la tasa de incidencia estandarizada (SIR) de cáncer global y de los tumores más frecuentes en los pacientes con esclerodermia.
- Describir los factores asociados a la presentación de cáncer sincrónico al diagnóstico de ES.



# **5. MATERIAL Y MÉTODOS**

## **5.1. DISEÑO**

Se realiza un estudio retrospectivo, observacional y no intervencionista, sobre cohorte histórica de pacientes con ES que realizan o han realizado el seguimiento en la consulta monográfica de ES de la Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas del Servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario Vall d'Hebron de Barcelona (HUVH). Se estudian variables epidemiológicas, clínicas, capilaroscópicas, serológicas y relacionadas con el tratamiento (inmunosupresor y no inmunosupresor). Se buscan factores predictores implicados tanto en el riesgo global de aparición de neoplasia como en los tres tipos de tumores más prevalentes identificados en la cohorte. Se describe la tasa de incidencia estandarizada (SIR) global de cáncer, así como la de las tres neoplasias más prevalentes. Se estudian los factores de riesgo en neoplasias sincrónicas al diagnóstico de ES (+/- 3 años) o no sincrónicas.

## **5.2. PACIENTES**

Se incluyeron pacientes con diagnóstico de esclerodermia pertenecientes a la cohorte del HUVH. Los pacientes se identifican en una consulta externa específica y monográfica, y posteriormente se introducen en un registro hospitalario codificado y validado por el Comité de Ética de la Investigación con medicamentos (CEIm) del Vall d'Hebron Institut de Recerca (VHIR). Todos los pacientes cumplen criterios de clasificación ACR-EULAR para la esclerodermia (2013), o los criterios de Leroy y Medsger de 2001.

En una base de datos codificada (*Microsoft Access*), se incluyen diferentes variables epidemiológicas, clínicas, serológicas, capilaroscópicas y relativas al tratamiento de estos pacientes.

Para el presente estudio, se incluyeron aquellos pacientes mayores de 18 años al diagnóstico de ES, y que presentaran EScl, EScd o ES *sine* esclerosis cutánea, excluyéndose presentaciones precoces de ES. Se exportaron las variables necesarias

en una base de datos propia (*Microsoft Excel*), permitiendo adaptar el formato de la base de datos al objetivo de la presente tesis. La recogida de datos se produjo hasta el 31 de diciembre de 2021.

### **5.3. VARIABLES DEL ESTUDIO**

Se recogen las siguientes variables de los pacientes de la cohorte. El resultado final se expone en porcentajes, que indican la proporción de pacientes que tienen positividad para cada variable, con relación al total de pacientes en los que se pudo determinar esa variable. Estas son:

#### ➤ EPIDEMIOLÓGICAS

Se recogen el sexo, la edad al inicio de los síntomas de ES. Se describe también si se ha producido el fallecimiento del paciente, así como la edad al exitus. También se determina el hábito tabáquico al diagnóstico de ES (fumador activo/exfumador).

#### ➤ CLÍNICAS

Se incluyen los factores de riesgo cardiovascular, como la presencia de hipertensión arterial, dislipemia o diabetes mellitus dada la alta prevalencia de estas patologías.

Los pacientes se clasifican en los subtipos cutáneos, ES cutánea limitada, cutánea difusa, y la forma *sine* esclerosis cutánea. Se excluyen formas de pre-ES (*very early*) o ES inicial (*early*). La afección vascular se define principalmente como la presencia de FR.

La afección digestiva incluye la dismotilidad esofágica, si existe esofagitis o esófago de Barret documentado en endoscopias, la afección esofágica diagnosticada por manometría, GAVE, dismotilidad gástrica o, así como la afección hepática, especialmente en forma de colangitis biliar primaria, detectada según criterios biológicos y/o biopsia.

La afección respiratoria se define por la presencia de HAP, EPI, alteración de pequeña vía aérea o atrapamiento aéreo o bronquiectasias diagnosticadas por

pruebas de imagen. También se estudia si se presenta comorbilidad con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

La afección cardiológica engloba la presencia de derrame pericárdico, la cardiopatía isquémica microvascular o macrovascular (no relacionada con factores de riesgo cardiovascular y diagnosticada por SPECT), la miocardiopatía esclerodérmica, la insuficiencia mitral (IM), la disfunción diastólica de VI, la fracción de eyección de VI menor del 50% y la alteración de la conducción.

La afección renal se estudia mediante la presencia de insuficiencia y la aparición de crisis renal esclerodérmica.

Respecto a la afección osteomuscular, es definida por la presencia de artralgias, artritis, roces, contracturas y fenómenos de osteólisis. Se considera también la miositis y la miopatía no inflamatoria.

#### ➤ CAPILAROSCÓPICAS

Se describe el patrón capilaroscópico según Maricq. En el patrón lento, se observan predominantemente capilares extremadamente dilatados (megacapilares) con escasa presencia de hemorragias y zonas avasculares. En el patrón activo, se objetiva una extensa pérdida de capilares, asociada a desestructuración del lecho capilar y fenómenos de hemorragia. Se describe además si la capilaroscopia resulta normal o existen hallazgos inespecíficos.

#### ➤ SEROLÓGICAS

Se determina la positividad para ANA, mediante inmunofluorescencia indirecta (IFI) sobre línea celular Hep2, así como el título de ANA y el patrón observado en la IFI, considerándose el patrón centromérico, moteado, nucleolar, homogéneo y mixto.

Los anticuerpos ACA y AMA se determinaron también mediante IFI. Los ACA se detectan sobre IFI en línea celular Hep2 y los AMA se detectan por IFI sobre hígado de rata.

Se detectaron los anticuerpos ATA/anti-Scl70, anti-PM/Scl (PM-75, PM-100), CENP-A, CENP-B, anti-Ro52, anti-Ku, anti-Th/To, anti-RNA polimerasa III (RP155, RP11), anti-PDGFR, anti-NOR90, anti-fibrilarina/U3RNP mediante inmunoblotting, a través del kit comercial EUROLINE Systemic Sclerosis Profile, EUROIMMUN® (AG, Lübeck Alemania).

La identificación de anticuerpos frente a antígenos extraíbles del núcleo, como anti-Sm, anti-Ro60 y anti-La, así como anticuerpos anticardiolipina y anti-beta-2-glicoproteína, factor reumatoide, ANCA, anti-RNP y anti-Jo-1, y en algunos casos, ATA, se realizó mediante técnicas de ensayo de inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA).

Los anti-RNA polimerasa III se determinaron por ELISA (INOVA) y por inmunoblotting de EUROIMMUN® (AG, Lübeck Alemania).

#### ➤ TRATAMIENTO

Se describe el uso de los tratamientos más habituales en pacientes con ES. En el caso de pacientes con cáncer, se expone el tratamiento realizado hasta su aparición. Se resumen en la *Tabla 3*.

**Tabla 3. Tratamientos incluidos en el estudio**

TRATAMIENTOS NO INMUNOMODULADORES	TRATAMIENTOS INMUNOMODULADORES
Inhibidores de la bomba de protones (IBP)	Corticoides
Calcioantagonistas, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), agonistas del receptor de la angiotensina II (ARA-II)	Antipalúdicos (hidroxicloroquina)
Estatinas	Inmunoglobulinas
Ácido acetilsalicílico (AAS)	Micofenolato mofetilo o sódico
Anticoagulantes	Azatioprina
D-penicilamina	Ciclofosfamida
Inhibidores de la fosfodiesterasa-5	Tacrolimus/Ciclosporina
Pentoxifilina	Metrotrexato
Antifibróticos (nintedanib, pirfenidona)	Rituximab
Colchicina	Everolimus
N-acetilcisteína	antiTNFa ( <i>anti-tumor necrosis factor alpha</i> ) (infliximab, etanercept, adalimumab)
Vasodilatadores específicos	

#### ➤ NEOPLASIAS

Se determina cuántos pacientes con ES desarrollan neoplasias, así como el número de neoplasias, y si son sincrónicas o metacrónicas si son más de dos. Se considera que dos neoplasias son sincrónicas si sus diagnósticos son inferiores a un año entre ellas.

Se catalogan las neoplasias según localización (neoplasias de mama, pulmón, hematológicas, ginecológicas, colon, tumores neuroendocrinos/endocrinos, cáncer esofagogástrico, neoplasias de cabeza y cuello u otorrinolaringológicas, cáncer renal, melanoma cáncer urotelial, pancreático o de origen desconocido).

Se recogen las diferentes histologías de cada tumor. Se determina si la neoplasia es localizada o metastásica, y la intención del tratamiento si se realiza (radical, paliativo).

Además, se determina el tratamiento de cada neoplasia (si el paciente recibe una intervención quirúrgica (IQ) o realiza quimioterapia (QT), radioterapia (RT), terapias dirigidas o inmunoterapia.

Se estudia la temporalidad de la aparición de cáncer con respecto al diagnóstico de ES. Se considera que la neoplasia es sincrónica a la ES si aparece antes o después de 3 años de su diagnóstico. Se estudia además la evolución de los pacientes con cáncer hasta el cierre del estudio.

#### **5.4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Inicialmente, se realizó el análisis estadístico descriptivo de las variables relacionadas con esclerodermia. Se consideraron variables categóricas como recuentos y porcentajes, y variables continuas como media y desviación estándar, o como mediana y rango intercuartílico según si presentan o no una distribución normal. En las variables continuas se utilizó la prueba de Kolmogorov-Smirnov si presentan una distribución normal.

A continuación, se realiza el estudio univariante. Para evaluar si existen diferencias estadísticamente significativas se utiliza para variables categóricas la prueba de Chi-cuadrado de Pearson, y si los valores son escasos, la prueba exacta de Fisher. Para comparar variables continuas con distribución normal se utiliza la prueba paramétrica t de Student para muestras independientes. Para una distribución distinta a la normal, se utiliza la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney. El nivel de significación estadística en todos los casos quedó establecido en un valor de  $p < 0,05$ .

Aquellas variables que mostraron diferencias estadísticamente significativas en el análisis univariante fueron estudiadas en análisis multivariante en un modelo de regresión logística binaria. El método de introducción de datos fue de pasos sucesivos hacia atrás (razón de verosimilitud).

En la descripción del riesgo se utiliza la *odds ratio* (OR) junto con su intervalo de confianza (IC) de 95% de cada una de las variables analizadas.

Se calcula la tasa de incidencia de cáncer en pacientes con ES (SIR), teniendo en cuenta el número total de pacientes que desarrollan cáncer en la cohorte, las histologías más frecuentes, respecto a total de pacientes. Se consideró el tiempo de seguimiento hasta la aparición de cáncer o hasta el final del seguimiento a fecha de fin del estudio (31/12/2021). Se compara con datos respecto a la población general, que se obtienen a partir de los registros de REDECAN (Red Española de Registros de Cáncer) (257).

El análisis estadístico se realizó con el programa *IBM SPSS Statistics* versión 28.0.1.1.

## **5.5. ASPECTOS MÉDICO-LEGALES. PROTECCIÓN DE DATOS**

El estudio se llevó a cabo siguiendo las guías de Buena Práctica Clínica, de acuerdo con los principios emanados de la Declaración de Helsinki, y con las regulaciones legales actuales (Ley 14/2007 y Real Decreto 1716/2011), tras la aprobación por el Comité de Ética de la Investigación con medicamentos (CEIm) del Hospital Universitario Vall d'Hebron y el Vall d'Hebron Institut de Recerca (VHIR).

La investigación requiere la recolección de datos clínicos humanos, así como la investigación con muestras biológicas humanas. Toda la información del estudio será tratada confidencialmente, cumpliendo con la Ley Orgánica de Protección de Datos Personales 15/1999.

Los datos clínicos y resultados obtenidos se recogieron de forma codificada en formato electrónico en una base de datos realizada expresamente para este estudio (*Microsoft Access/Excel*) para ser posteriormente analizados (*IBM SPSS*). El nombre del paciente no aparecerá en ninguna publicación o comunicación de los resultados del estudio. Los datos clínicos son custodiados por el equipo investigador.

Las muestras biológicas obtenidas se almacenaron en el Hospital Universitario Vall d'Hebron y la responsable de las mismas será la Dra Carmen Pilar Simeón Aznar, del servicio de Medicina Interna, formando parte de la colección C.0003339 del Registro

Nacional de Biobancos (sección colecciones) bajo la línea de investigación titulada "Investigación en Esclerosis Sistémica" ( proyecto original: PR (AG) 07/2015).



# **6. RESULTADOS**

## **6.1. DESCRIPCIÓN DE LA COHORTE DE PACIENTES CON ES**

### **6.1.1. CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS DE LA COHORTE DE PACIENTES CON ES**

El estudio se desarrolla a partir de un registro de 665 pacientes en seguimiento en la consulta monográfica de ES en la Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas del Servicio de Medicina Interna del Hospital Vall d'Hebron de Barcelona, efectuado entre el 1 de enero de 1985 y el 31 de diciembre de 2021. Para su posterior análisis, se deciden establecer como criterios de exclusión aquellos pacientes diagnosticados de ES <18 años y aquellos pacientes diagnosticados de pre-ES y ES inicial. Se obtienen por tanto 597 con ES cutánea limitada, ES cutánea difusa y ES *sine* esclerodermia.

Por ende, se describieron las características de la cohorte de 597 pacientes, de los cuales 528 (88,4%) fueron mujeres y 69 (11,6%) hombres, con una edad media al primer síntoma de ES de 45 años (desviación estándar (DE)  $\pm 15,74$ ) y una mediana de 44 años (rango intercuartílico (RI) 34-56).

Respecto al tipo de ES, se obtuvieron 392 (65,7%) pacientes con EScl, 126 (21,1%) pacientes con EScd y 79 (13,2%) pacientes con ES *sine* esclerodermia.

Con respecto a las formas de inicio de ES, destaca que el fenómeno de Raynaud fue la forma de inicio de ES en el 82,9% de pacientes. Excluyendo el fenómeno de Raynaud, el endurecimiento cutáneo constituyó la segunda forma de presentación más frecuente (27,5%), seguido de las alteraciones cutáneas no FR (16,6%), la tumefacción de manos (9,2%), las úlceras digitales (6,2%), la hipomotilidad digestiva (5,7%) y la artritis (4,9%).

Se analiza si los pacientes con ES presentan además otras enfermedades autoinmunes sistémicas (EAS), con el siguiente resultado: 165 pacientes presentan otras EAS, constituyendo el 27,9% de los mismos. Las entidades más

frecuentemente halladas fueron el Síndrome de Sjögren (47 pacientes, el 9,1%) y la dermatomiositis (17 pacientes, el 3,3%).

Se incluye el hábito tabáquico al diagnóstico en los pacientes con ES, siendo fumadores 54 (9%) y exfumadores 99 (17%).

La media del tiempo medio de seguimiento desde la primera visita hasta la última (hasta que finaliza el estudio (31/12/2021) fue de 7 años (DE  $\pm 6,2$ ), y la mediana de 5 (RI 2-11).

El total de pacientes que fueron exitus durante el seguimiento fue de 194 (32,5%). La edad media al exitus fue de 69 años (DE  $\pm 12,77$ ) y la mediana de 70 años (RI 62-79). El tiempo medio entre el diagnóstico de la ES y el exitus fue de 10 años de media (DE  $\pm 8,32$ ) y la mediana de 9 (RI 4-15).

#### **6.1.2. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA COHORTE DE PACIENTES CON ES**

La incidencia de las diferentes afecciones clínicas de la cohorte, tanto a nivel global y por subtipo cutáneo (ES cutánea limitada, ES cutánea difusa, ES *sine* esclerodermia), se recogen en la *Tabla 4*. Respecto a la afección por subtipo cutáneo, el más representado es la EScl (65,7%). Diversas afecciones clínicas son globalmente más frecuentes en la EScd. Específicamente, la presencia de úlceras digitales, EPI, el derrame pericárdico, la afección intestinal, la afección osteomuscular, especialmente la miositis o la miopatía no inflamatoria y la crisis renal esclerodérmica se encuentran más frecuentemente en EScd, mientras que las telangiectasias, la HAP, la alteración de la conducción y la IM, fueron más prevalentes en la EScl. La afección esofágica, gástrica y hepática fueron más frecuentes en la ES *sine* esclerodermia. Además, el subgrupo cutáneo difuso presentó una mayor mortalidad y una edad al exitus más temprana.

**Tabla 4. Características clínicas de la cohorte de pacientes con ES**

DATOS EPIDEMIOLÓGICOS Y CLÍNICOS	Total ES (597)	ES limitada (392, 65,7%)	ES difusa (126, 21,1%)	ES <i>sine</i> esclerodermia (79, 13,2%)
<b>DATOS EPIDEMIOLÓGICOS</b>				
<b>Sexo femenino</b>	528/597 (88,4%)	349/392 (89,0%)	104/126 (82,5%)	75/79 (94,9%)
<b>Edad al inicio ES</b>	45±15,7	45±15,8	43±13,0	46±19,0
<b>Exitus</b>	194/597 (32,5%)	123/392 (31,4%)	52/126 (41,3%)	19/79 (24,1%)
<b>Edad exitus</b>	70 (62-79)	73 (67-80)	62 (50-68)	76 (58-83)
<b>Fumador/a</b>	54/597 (9,0%)	30/392 (7,7%)	15/126 (11,9%)	9/79 (11,4%)
<b>Exfumador/a</b>	99/597 (16,6%)	62/392 (15,8%)	26/126 (20,6%)	11/79 (13,9%)
<b>HTA</b>	220/595 (37,0%)	150/390 (38,5%)	40/126 (31,7%)	30/79 (38,0%)
<b>DLP</b>	107/595 (18,0%)	74/390 (19,0%)	14/126 (11,1%)	19/79 (24,1%)
<b>DM</b>	34/595 (5,7%)	23/390 (5,9%)	6/126 (4,8%)	5/79 (6,3%)
<b>AFFECCIÓN CUTÁNEA</b>				
<b>Fenómeno de Raynaud</b>	581/597 (97,3%)	382/392 (97,4%)	123/126 (97,6%)	76/79 (96,2%)
<b>Úlceras digitales</b>	267/597 (44,7%)	166/392 (42,3%)	86/126 (68,3%)	15/79 (19,0%)
<b>Telangiectasias</b>	444/597 (74,4%)	304/392 (77,6%)	90/126 (71,4%)	50/79 (63,3%)
<b>Calcinosis</b>	117/597 (19,6%)	85/392 (21,7%)	28/126 (22,2%)	4/79 (5,1%)

<b>AFECCIÓN ARTICULAR</b>				
<b>Afección osteomuscular</b>	384/595 (64,5%)	245/390 (62,8%)	105/126 (83,3%)	34/79 (43,0%)
<b>Artralgias</b>	301/595 (50,6%)	198/390 (50,8%)	73/126 (57,9%)	30/79 (38,0%)
<b>Artritis</b>	118/595 (19,8%)	65/390 (16,7%)	45/126 (35,7%)	8/79 (10,1%)
<b>Miositis</b>	43/595 (7,2%)	22/390 (5,6%)	20/126 (15,9%)	1/79 (1,3%)
<b>Miopatía no inflamatoria</b>	34/595 (5,7%)	14/390 (3,6%)	15/126 (11,9%)	5/79 (6,3%)
<b>Roces</b>	19/593 (3,2%)	2/388 (0,5%)	17/126 (13,5%)	0/79 (0)
<b>Contracturas</b>	36/516 (7,0%)	12/331 (3,6%)	24/112 (21,4%)	0/73 (0)
<b>Osteólisis</b>	39/595 (6,6%)	23/390 (5,9%)	16/126 (12,7%)	0/79 (0)
<b>AFECCIÓN DIGESTIVA</b>				
<b>Afección digestiva</b>	420/580 (72,4%)	265/378 (70,1%)	98/124 (79,0%)	57/78 (73,1%)
<b>Afección esofágica</b>	383/538 (71,2%)	244/349 (69,9%)	85/118 (72,0%)	54/71 (76,1%)
<b>Afección esofágica por manometría esofágica</b>	344/410 (83,9%)	221/273 (81,0%)	74/83 (89,2%)	49/54 (90,7%)
<b>Esofagitis</b>	89/281 (31,7%)	54/177 (30,5%)	23/63 (36,5%)	12/41 (29,3%)
<b>Barret</b>	14/280 (5,0%)	6/177 (3,4%)	4/62 (6,5%)	4/41 (9,8%)
<b>Afección gástrica</b>	97/463 (21,0%)	60/296 (20,3%)	22/103 (21,4%)	15/64 (23,4%)
<b>Afección intestinal</b>	77/460 (16,7%)	45/295 (15,3%)	31/102 (30,4%)	1/63 (1,6%)
<b>Afección hepática</b>	49/591 (8,3%)	39/390 (10,0%)	2/125 (1,6%)	8/76 (10,5%)
<b>AFECCIÓN RENAL</b>				
<b>Insuficiencia renal</b>	63/330 (19,1%)	39/200 (19,5%)	19/83 (22,9%)	5/47 (10,6%)
<b>Crisis renal esclerodérmica</b>	19/528 (3,6%)	4/340 (1,2%)	13/118 (11,0%)	2/70 (2,9%)

#### AFECCIÓN RESPIRATORIA

<b>Afección respiratoria</b>	484/587 (82,5%)	317/385 (82,3%)	111/125 (88,8%)	56/77 (72,7%)
<b>DLCO&lt;80%</b>	358/479 (74,7%)	234/313 (74,8%)	88/107 (82,2%)	36/59 (61,0%)
<b>EPI</b>	255/565 (45,1%)	151/369 (40,9%)	81/123 (65,9%)	23/73 (31,5%)
<b>Alt pequeña vía aérea o atrapamiento aéreo</b>	188/548 (34,3%)	127/358 (35,5%)	35/120 (29,2%)	26/70 (37,1%)
<b>Bronquiectasias</b>	214/474 (45,1%)	138/306 (45,1%)	51/107 (47,7%)	25/61 (41,0%)
<b>HAP</b>	143/527 (27,1%)	92/339 (27,1%)	29/123 (30,9%)	22/65 (33,8%)
<b>EPOC</b>	23/561 (4,1%)	15/367 (4,1%)	7/123 (5,7%)	1/71 (1,4%)
<b>AFECCIÓN CARDIACA</b>				
<b>Afección cardiaca</b>	453/579 (78,2%)	298/378 (78,8%)	94/124 (75,8%)	61/77 (79,2%)
<b>Afección pericárdica</b>	87/569 (15,3%)	52/370 (14,1%)	31/124 (25,0%)	4/75 (5,3%)
<b>Cardiopatía isquémica macrovascular</b>	36/200 (18,0%)	28/131 (21,4%)	3/47 (6,4%)	5/22 (22,7%)
<b>Cardiopatía isquémica microvascular</b>	53/174 (30,5%)	35/119 (29,4%)	15/43 (34,9%)	3/12 (25,0%)
<b>Miocardiopatía esclerodérmica</b>	1/453 (0,2%)	0/303 (0)	1/99 (1,0%)	0/51 (0)
<b>Alteración conducción</b>	157/398 (39,4%)	114/258 (44,2%)	30/90 (33,3%)	13/50 (26,0%)
<b>Insuficiencia mitral</b>	327/541 (60,4%)	217/348 (62,4%)	65/120 (54,2%)	45/73 (61,6%)
<b>Disfunción diastólica VI</b>	272/547 (49,7%)	181/352 (51,4%)	50/121 (41,3%)	41/74 (55,4%)
<b>Fibrosis miocárdica</b>	14/78 (17,9%)	5/44 (11,4%)	7/29 (24,1%)	2/5 (40,0%)
<b>FEVI &lt;50%</b>	26/538 (4,8%)	14/346 (4,0%)	9/122 (7,4%)	3/70 (4,3%)

### **6.1.3. CARACTERÍSTICAS SEROLÓGICAS DE LA COHORTE DE PACIENTES CON ES**

El perfil serológico del total de los pacientes y por tipo de ES (EScl, ESCd, ES *sine* esclerodermia) se expone en la *Tabla 5*.

Los ANA son positivos casi en la práctica totalidad de los pacientes en todos los grupos (96%), siendo en un 34% con un título  $\geq 640$ . Se tienen en cuenta los diferentes patrones de inmunofluorescencia de los ANA: centromérico (33%), moteado (39%), nucleolar (12%), homogéneo (13%), mixto (3%). Se observa que los patrones moteado y centromérico son por tanto los más frecuentemente observados en todos los subgrupos.

El 67,3% de los pacientes presentaron anticuerpos anticentrómero (ACA) o anticuerpos antitopoisomerasa (ATA). Los ACA son más frecuentes en la EScl, apareciendo en la cohorte en un 60,5% de los pacientes. Los anticuerpos antitopoisomerasa (ATA) son más frecuentes en la ESCd, su positividad alcanza el 47,5% de los casos. Hay otros autoanticuerpos cuya determinación es inferior al 50% de los sujetos, como es el caso de los anticuerpos RNA polimerasa III, que son claramente más frecuentes en la ESCd (31,7%) que en la EScl y ES *sine* esclerodermia. Los anticuerpos anti-PM/Scl son positivos en el 12,7% de los pacientes con ES, siendo más frecuente en la ESCd y menos frecuente en la ES *sine* esclerodermia. Los Ac anti-Ro aparecen en un 25% de los pacientes con ES. En ambos casos, mantienen frecuencias similares en los tres subgrupos. El factor reumatoide se observa en el 25,9% de casos de ES.

**Tabla 5. Características serológicas de la cohorte de pacientes con ES**

DATOS SEROLÓGICOS	Total ES (597)	ES limitada (392, 65,7%)	ES difusa (126, 21,1%)	ES sine esclerodermia (79, 13,2%)
<b>ANA</b>	575/596 (96,5%)	380/391 (97,2%)	121/126 (96,0%)	74/79 (93,7%)
<b>Título ≥640</b>	405/595 (68,1%)	262/390 (67,2%)	92/126 (73,0%)	49/79 (62,0%)
<b>Patrón ANA</b>				
<b>Centromérico</b>	188/566 (33,2%)	154/374 (41,2%)	5/118 (4,2%)	29/74 (39,2%)
<b>Moteado</b>	220/566 (38,9%)	132/374 (35,3%)	61/118 (51,7%)	27/74 (36,5%)
<b>Nucleolar</b>	68/566 (12,0%)	42/374 (11,2%)	18/118 (15,3%)	8/74 (10,8%)
<b>Homogéneo</b>	74/566 (13,1%)	36/374 (9,6%)	31/118 (26,3%)	7/74 (9,5%)
<b>Mixto</b>	16/566 (2,8%)	10/374 (2,7%)	3/118 (2,5%)	3/74 (4,1%)
<b>ATA</b>	116/566 (20,5%)	52/370 (14,1%)	57/120 (47,5%)	7/76 (9,2%)
<b>ACA</b>	310/583 (53,2%)	231/382 (60,5%)	29/122 (23,8%)	50/79 (63,3%)
<b>CENP-A</b>	132/353 (37,4%)	86/224 (38,4%)	22/78 (28,2%)	24/51 (47,1%)
<b>CENP-B</b>	138/354 (39,0%)	90/224 (40,2%)	24/79 (30,4%)	24/51 (47,1%)
<b>RNA polimerasa III</b>	64/359 (17,8%)	31/228 (13,6%)	26/82 (31,7%)	7/49 (14,3%)
<b>RP155</b>	46/342 (13,5%)	22/214 (10,3%)	19/77 (24,7%)	5/51 (9,8%)
<b>RP 11</b>	42/341 (12,3%)	21/213 (9,9%)	16/77 (20,8%)	5/51 (9,8%)
<b>PM/Scl</b>	56/433 (12,9%)	37/278 (13,3%)	13/92 (14,1%)	6/63 (9,5%)
<b>RNP</b>	18/555 (3,2%)	12/361 (3,3%)	2/117 (1,7%)	4/77 (5,2%)

<b>Fibrilarina (U3RNP)</b>	<b>6/351 (1,7%)</b>	<b>1/223 (0,4%)</b>	<b>4/81 (4,9%)</b>	<b>1/47 (2,1%)</b>
<b>Ku</b>	8/407 (2,0%)	5/259 (1,9%)	2/89 (2,2%)	1/59 (1,7%)
<b>Th/To</b>	3/351 (0,9%)	3/223 (1,3%)	0/81 (0)	0/47 (0)
<b>NOR90</b>	1/351 (0,3%)	1/223 (0,4%)	0/81 (0)	0/47 (0)
<b>Anti-PCC</b>	16/340 (4,7%)	11/220 (5,0%)	3/75 (4,0%)	2/45 (4,4%)
<b>Ro</b>	141/564 (25,0%)	97/369 (26,3%)	28/117 (23,9%)	16/78 (20,5%)
<b>Ro 52</b>	106/409 (25,9%)	73/259 (28,2%)	21/90 (23,3%)	12/60 (20,0%)
<b>La</b>	11/557 (2,0%)	5/363 (1,4%)	4/116 (3,4%)	2/78 (2,6%)
<b>AMA</b>	40/569 (7,0%)	32/370 (8,6%)	0/123 (0)	8/76 (10,5%)
<b>Anti-célula parietal</b>	34/565 (6,0%)	22/370 (5,9%)	4/122 (3,3%)	8/73 (11,0%)
<b>Anticardiolipina</b>	18/399 (4,5%)	16/259 (6,2%)	1/87 (1,1%)	1/53 (1,9%)
<b>Factor reumatoide</b>	119/459 (25,9%)	82/296 (27,7%)	20/99 (20,2%)	17/64 (26,6%)
<b>ANCA</b>	12/357 (3,4%)	9/229 (3,9%)	2/80 (2,5%)	1/48 (2,1%)
<b>Ac lúpico</b>	17/361 (4,7%)	12/230 (5,2%)	2/83 (2,4%)	3/48 (6,3%)
<b>Beta-2-glicoproteína</b>	23/361 (6,4%)	19/232 (8,2%)	2/81 (2,5%)	2/48 (4,2%)

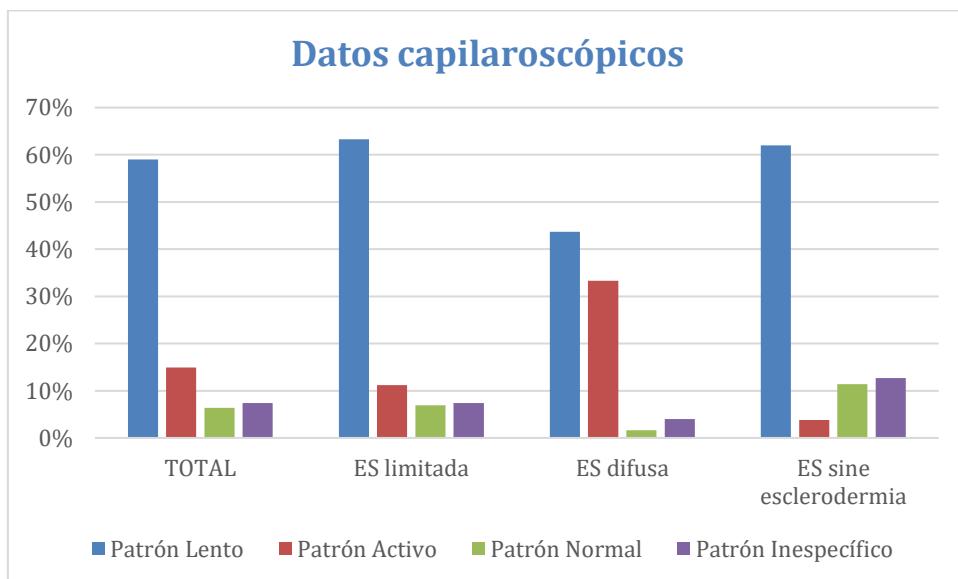
#### 6.1.4. CARACTERÍSTICAS CAPILAROSCÓPICAS DE LA COHORTE DE PACIENTES CON ES

En lo referente al perfil capilaroscópico, el patrón lento de la clasificación de Maricq es el predominante en todos los subtipos, aunque destaca que el patrón activo en la ES cutánea difusa se encuentra en el 33,3% de los pacientes. Se expone en la *Tabla 6* y en el *Gráfico 1*.

**Tabla 6. Características capilaroscópicas de la cohorte de pacientes con ES**

DATOS CAPILAROSCÓPICOS	Total ES (597)	ES limitada (392, 65,7%)	ES difusa (126, 21,1%)	ES sine esclerodermia (79, 13,2%)
<b>Patrón Lento</b>	352/597 (59,0%)	248/392 (63,3%)	55/126 (43,7%)	49/79 (62,0%)
<b>Patrón Activo</b>	89/597 (14,9%)	44/392 (11,2%)	42/126 (33,3%)	3/79 (3,8%)
<b>Patrón Normal</b>	38/597 (6,4%)	27/392 (6,9%)	2/126 (1,6%)	9/79 (11,4%)
<b>Patrón Inespecífico</b>	44/597 (7,4%)	29/392 (7,4%)	5/126 (4,0%)	10/79 (12,7%)
<b>Desconocido</b>	74/597 (12,3%)	44/392 (11,2%)	22/126 (17,4%)	8/79 (10,1%)

**Gráfico 1. Distribución de los datos capilaroscópicos en los diferentes subtipos de pacientes con ES**



#### **6.1.5. TRATAMIENTOS PRESCRITOS EN LA COHORTE DE PACIENTES CON ES**

Los fármacos más frecuentemente pautados en la cohorte (*Tabla 7*) son los inhibidores de la bomba de protones (IBP) en un 81,2%, seguido de los calcioantagonistas, utilizados en el 71,7% de los casos. El ácido acetilsalicílico (AAS) es el siguiente fármaco más utilizado en pacientes con ES en un 44,6%, especialmente en pacientes con EScd 61,1%.

El tratamiento inmunosupresor fue también ampliamente utilizado, en un 31,7% de los pacientes con ES. Fueron especialmente utilizados en la EScd, en un 62,7% de los casos. Los fármacos más utilizados fueron el MMF, en un 18,6%, la AZA, en un 9,2%, la CYC, en un 9%, el MTX, en un 8,2% y el tacrolimus, en un 4,9%. Con respecto a la terapia biológica, recibieron: rituximab en un 5,5% y anti-TNF $\alpha$  en un 0,8%.

**Tabla 7. Características de tratamientos de la cohorte de pacientes con ES**

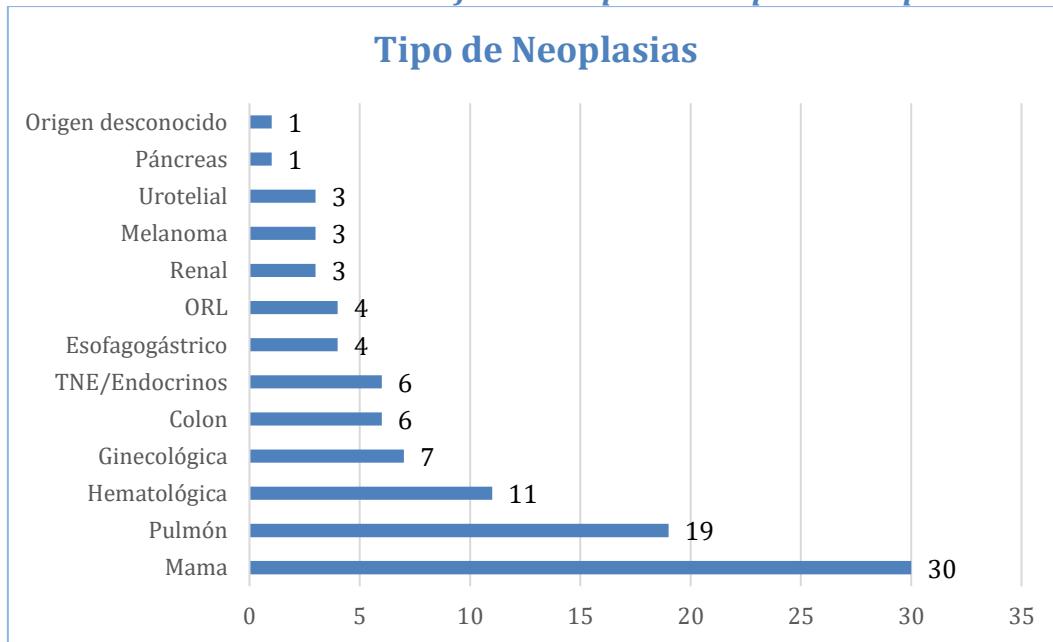
DATOS DE TRATAMIENTOS	Total ES (597)	ES limitada (392, 65,7%)	ES difusa (126, 21,1%)	ES <i>sine</i> esclerodermia (79, 13,2%)
<b>IBP</b>	485/597 (81,2%)	312/392 (79,6%)	108/126 (85,7%)	65/79 (82,3%)
<b>Calcioantagonistas</b>	428/597 (71,7%)	276/392 (70,4%)	110/126 (87,3%)	42/79 (53,2%)
<b>IECA</b>	178/597 (29,8%)	119/392 (30,4%)	42/126 (33,3%)	17/79 (21,5%)
<b>ARA-II</b>	100/597 (16,8%)	66/392 (16,8%)	23/126 (18,3%)	11/79 (13,9%)
<b>Estatinas</b>	145/597 (24,3%)	97/392 (24,7%)	28/126 (22,2%)	20/79 (25,3%)
<b>AAS</b>	266/597 (44,6%)	164/392 (41,8%)	77/126 (61,1%)	25/79 (31,6%)
<b>Antiagregantes no AAS</b>	56/597 (9,4%)	43/392 (11,0%)	7/126 (5,6%)	6/79 (7,6%)
<b>Anticoagulantes</b>	84/597 (14,1%)	59/392 (15,1%)	13/126 (10,3%)	12/79 (15,2%)
<b>D-penicilamina</b>	76/597 (12,7%)	20/392 (5,1%)	55/126 (43,7%)	1/79 (1,3%)
<b>Antifibróticos</b>	11/597 (1,8%)	6/392 (1,5%)	3/126 (2,4%)	2/79 (2,5%)
<b>N-acetilcisteína</b>	79/597 (13,2%)	45/392 (11,5%)	28/126 (22,2%)	6/79 (7,6%)
<b>Antagonistas receptor endotelina</b>	22/597 (3,7%)	12/126 (9,5%)	6/126 (4,8%)	4/126 (3,2%)
<b>Inhibidores fosfodiesterasa 5</b>	112/597 (18,8%)	72/392 (18,4%)	26/126 (20,6%)	14/79 (17,7%)
<b>Pentoxifilina</b>	37/597 (6,2%)	28/392 (7,1%)	7/126 (5,6%)	2/79 (2,5%)
<b>Análogos prostaglandinas</b>	38/597 (6,4%)	25/126 (19,8%)	9/126 (7,1%)	4/126 (3,2%)
<b>Inmunoglobulinas</b>	25/597 (4,2%)	8/392 (2,0%)	15/126 (11,9%)	2/79 (2,5%)
<b>Antipalúdicos</b>	132/597 (22,1%)	82/392 (20,9%)	38/126 (30,2%)	12/79 (15,2%)
<b>Corticoides</b>	263/597 (44,1%)	146/392 (37,2%)	93/126 (73,8%)	24/79 (30,4%)
<b>Inmunosupresores no corticoides</b>	189/597 (31,7%)	93/392 (23,7%)	79/126 (62,7%)	17/79 (21,5%)
<b>MMF</b>	111/597 (18,6%)	42/392 (10,7%)	57/126 (45,2%)	12/79 (15,2%)

<b>AZA</b>	55/597 (9,2%)	26/392 (6,6%)	27/126 (21,4%)	2/79 (2,5%)
<b>CYC</b>	54/597 (9,0%)	20/392 (5,1%)	29/126 (23,0%)	5/79 (6,3%)
<b>MTX</b>	49/597 (8,2%)	22/392 (5,6%)	23/126 (18,3%)	4/79 (5,1%)
<b>Tacrolimus</b>	29/597 (4,9%)	18/392 (4,6%)	9/126 (7,1%)	2/79 (2,5%)
<b>Ciclosporina</b>	2/597 (0,3%)	2/392 (0,5%)	0/126 (0)	0/79 (0)
<b>RTX</b>	33/597 (5,5%)	11/392 (2,8%)	22/126 (17,5%)	0/79 (0)
<b>AntiTNFa</b>	5/597 (0,8%)	5/392 (1,3%)	0/126 (0)	0/79 (0)
<b>Otros inmunosupresores</b>	20/597 (3,4%)	8/392 (2,0%)	10/126 (7,9%)	2/79 (2,5%)

## 6.2. ESTUDIO DE LOS PACIENTES CON CÁNCER Y ESCLERODERMIA

En la cohorte se describen 88 pacientes con neoplasias (siendo el 14,7% de los pacientes diagnosticados de ES), 8 de los cuales presentan dos neoplasias, y un paciente desarrolló hasta 3 neoplasias. Se excluyeron las neoplasias cutáneas no melanoma dada su clara relación con la exposición solar, por tanto, se describen 98 neoplasias en total. Su distribución según el tipo de tumor se expone en el *Gráfico 2*. Las tres neoplasias más frecuentes fueron el cáncer de mama, el de pulmón y las neoplasias hematológicas.

**Gráfico 2. Distribución de los diferentes tipos de neoplasias en pacientes con ES**



De los pacientes con ES y neoplasia, 79 (89,8%) fueron mujeres. La edad media de inicio de la ES en este grupo fue de 49 años (DE  $\pm 15,6$ ) y una mediana de 50 años (RI 36-50). El diagnóstico se produjo cuando los pacientes tenían una media de edad de 56 años (DE  $\pm 13,4$ ) y una mediana de 57 (RI 49-54). El tiempo medio entre el primer síntoma de ES y su diagnóstico fue de 7 años (DE  $\pm 11,3$ ) y una mediana de 2 (RI 0-9). De los 88 pacientes con ES y cáncer, 58 (65,9%) presentaban EScl, 18 (20,5%) EScd y 12 (13,6%) ES *sine* esclerodermia.

En este proyecto se realiza un estudio descriptivo y de análisis de los factores de riesgo de las tres neoplasias más frecuentes: mama, pulmón y hematológicas. Sus

características y los factores que predisponen su desarrollo se presentan a continuación en apartados específicos.

Respecto a los tumores menos frecuentes, se detectaron:

- Tumores digestivos en 11 pacientes: seis pacientes que desarrollaron adenocarcinoma de colon, tres casos de adenocarcinoma gástrico y un carcinoma escamoso de esófago. Se observó además un caso de adenocarcinoma de páncreas.
- Tumores ginecológicos en 7 pacientes, dos casos de carcinoma seroso de ovario, cuatro casos de adenocarcinoma de endometrio y una neoplasia con histología desconocida.
- Tumores endocrinos en 5 pacientes: cuatro pacientes presentaron un carcinoma papilar de tiroides y un paciente presentó un carcinoma medular de tiroides.
- Tumores otorrinolaringológicos en 3 pacientes: un carcinoma escamoso de lengua, otro en cavum y otro de laringe.
- Tres pacientes desarrollaron melanoma, no se estudiaron otras histologías de tumores cutáneos por su elevada frecuencia y su clara relación con la exposición solar.
- Dos pacientes presentaron carcinomas renales de células claras.
- Un paciente presentó un tumor primario de origen desconocido.

En cuanto a las segundas neoplasias, un paciente presentó adenocarcinoma de próstata y un adenocarcinoma pulmonar metacrónico. Dos pacientes presentaron carcinomas vesicales como segundos tumores metacrónicos de un carcinoma renal de células claras y un carcinoma escamoso de pulmón. Una paciente con diagnóstico previo de una neoplasia de mama presentó de forma metacrónica un cáncer de pulmón y un carcinoma renal de células claras. Una paciente con un carcinoma medular de tiroides (con un síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo 2A (MEN 2A)), presentó un feocromocitoma de forma sincrónica. Por último, una paciente con un cáncer de mama presentó un segundo tumor metacrónico, siendo un carcinoma nasofaríngeo VEB positivo.

Hasta el fin del estudio, 43 pacientes con neoplasia fueron exitus, suponiendo el 48,9% de los casos. La edad al exitus fue de 69 años tanto de media como de mediana, con una DE  $\pm 11,2$  y un RI 64-77, respectivamente. El tiempo medio entre el diagnóstico de la ES y el exitus tuvo una media de 11 años (DE  $\pm 8,4$ ) y una mediana de 10 años (RI 3-17).

Se estudió además la evolución de los pacientes oncológicos por tipo de tumor (*Tabla 8*). Se considera la curación del paciente si no existe recidiva de enfermedad oncológica a partir de los 5 años del tratamiento con intención radical. Durante su evolución, se cataloga la respuesta al tratamiento oncológico como: no evidencia de recidiva (NED, del inglés *not evidence of disease*), estabilidad de su neoplasia (SD, del inglés *stable disease*), respuesta parcial al tratamiento oncoespecífico (PR, del inglés, *partial response*), y progresión de cáncer a pesar de tratamiento específico (PD, del inglés, *progression disease*). Además, se recoge si el paciente ha sido exitus o si se desconoce su evolución.

Un total de 18 pacientes presentaron enfermedad metastásica (18,4%). Entre los pacientes con cáncer metastásico, 7 presentaron cáncer de pulmón, 3 neoplasia colorrectal, 3 esofagogástrica, 2 ginecológica, 2 cáncer de mama y 1 paciente neoplasia de cabeza y cuello.

**Tabla 8. Evolución de diferentes tipos de cáncer en pacientes con ES**

Tipos de neoplasias	Total (98)	Curación (49, 50%)	NED (8, 8,2%)	SD (3, 3,1%)	PR (2, 2%)	PD (1, 1%)	Exitus (32, 32,7%)	Desconocido (3, 3,1%)
<b>Mama</b>	30/98 (30,6%)	20/49 (40,8%)	4/8 (50,0%)	0/3 (0)	1/2 (50,0%)	1/1 (100%)	4/32 (12,5%)	0/3 (0)
<b>Pulmón</b>	19/98 (19,4%)	7/49 (14,3%)	2/8 (25,0%)	0/3 (0)	0/2 (0)	0/1 (0)	10/32 (31,3%)	0/3 (0)
<b>Hematológica</b>	11/98 (11,2%)	3/49 (6,1%)	0/8 (0)	1/3 (33,3%)	0/2 (0)	0/1 (0)	7/32 (21,9%)	0/3 (0)
<b>Ginecológica</b>	7/98 (7,1%)	5/49 (10,2%)	0/8 (0)	0/3 (0)	0/2 (0)	0/1 (0)	2/32 (6,3%)	0/3 (0)
<b>Colon</b>	6/98 (6,1%)	2/49 (4,1%)	0/8 (0)	0/3 (0)	0/2 (0)	0/1 (0)	3/32 (9,4%)	1/3 (33,3%)
<b>Esofagogástrico</b>	4/98 (4,1%)	0/49 (0)	0/8 (0)	0/3 (0)	0/2 (0)	0/1 (0)	4/32 (12,5%)	0/3 (0)
<b>ORL</b>	4/98 (4,1%)	3/49 (6,1%)	0/8 (0)	0/3 (0)	1/2 (50,0%)	0/1 (0)	0/32 (0)	0/3 (0)
<b>TNE/Endocrinios</b>	6/98 (6,1%)	4/49 (8,2%)	0/8 (0)	0/3 (0)	0/2 (0)	0/1 (0)	0/32 (0)	2/3 (66,6%)
<b>Renal</b>	3/98 (3,1%)	2/49 (4,1%)	0/8 (0)	1/3 (33,3%)	0/2 (0)	0/1 (0)	0/32 (0)	0/3 (0)
<b>Melanoma</b>	3/98 (3,1%)	2/49 (4,1%)	1/8 (12,5%)	0/3 (0)	0/2 (0)	0/1 (0)	0/32 (0)	0/3 (0)
<b>Urotelial</b>	3/98 (3,1%)	1/49 (2,0%)	1/8 (12,5%)	1/3 (33,3%)	0/2 (0)	0/1 (0)	0/32 (0)	0/3 (0)
<b>Páncreas</b>	1/98 (1,0%)	0/49 (0)	0/8 (0)	0/3 (0)	0/2 (0)	0/1 (0)	1/32 (3,1%)	0/3 (0)
<b>Origen desconocido</b>	1/98 (1,0%)	0/49 (0)	0/8 (0)	0/3 (0)	0/2 (0)	0/1 (0)	1/32 (3,1%)	0/3 (0)

\*NED: del inglés, not evidence of disease, SD: del inglés, stable disease, PR: del inglés, partial response, PD: del inglés, progression disease.

En la *Tabla 9* se describen los diferentes tratamientos utilizados, así como su intención (tratamiento radical o paliativo). Doce pacientes con cáncer de mama realizaron hormonoterapia, y dos pacientes con neoplasias vesicales realizaron resecciones transureterales (RTU).

**Tabla 9. Distribución de los tratamientos recibidos en diferentes tipos de cáncer en pacientes con ES**

Tipos de neoplasia	T. radical (64, 65,3%)	T. paliativo (13, 13,3%)	IQ (57, 58,2%)	QT (42, 42,9%)	T. dirigido (3, 3,1%)	Immunoterapia (1, 1,0%)	RT (23, 23,5%)	Otros (14, 14,3%)
<b>Mama</b>	26/64 (40,6%)	2/13 (15,4%)	27/57 (47,4%)	18/42 (42,9%)	1/3 (33,3%)	0/1 (0)	15/23 (65,2%)	12/14 (85,7%)
<b>Pulmón</b>	9/64 (14,1%)	6/13 (46,2%)	8/57 (14,0%)	11/42 (26,2%)	0/3 (0)	0/1 (0)	4/23 (17,4%)	0/14 (0)
<b>Hematológica</b>	8/64 (12,5%)	0/13 (0)	4/57 (7,0%)	6/42 (14,3%)	0/3 (0)	0/1 (0)	1/23 (4,3%)	0/14 (0)
<b>Ginecológica</b>	5/64 (7,8%)	0/13 (0)	5/57 (8,8%)	0/42 (0)	0/3 (0)	0/1 (0)	1/23 (4,3%)	0/14 (0)
<b>Colon</b>	2/64 (3,1%)	3/13 (23,1%)	3/57 (5,2%)	4/42 (9,5%)	2/3 (66,6%)	0/1 (0)	0/23 (0)	0/14 (0)
<b>Esofagogástrico</b>	0/64 (0)	1/13 (7,7%)	0/57 (0)	1/42 (2,3%)	0/3 (0)	0/1 (0)	0/23 (0)	0/14 (0)
<b>ORL</b>	3/64 (4,7%)	1/13 (7,7%)	1/57 (1,8%)	2/42 (4,8%)	0/3 (0)	0/1 (0)	2/23 (8,7%)	0/14 (0)
<b>TNE/Endocrinios</b>	4/64 (6,3%)	0/13 (0)	4/57 (7,0%)	0/42 (0)	0/3 (0)	0/1 (0)	0/23 (0)	0/14 (0)
<b>Renal</b>	2/64 (3,1%)	0/13 (0)	2/57 (3,5%)	0/42 (0)	0/3 (0)	0/1 (0)	0/23 (0)	0/14 (0)
<b>Melanoma</b>	3/64 (4,7%)	0/13 (0)	3/57 (5,3%)	0/42 (0)	0/3 (0)	1/1 (100%)	0/23 (0)	0/14 (0)
<b>Urotelial</b>	2/64 (3,1%)	0/13 (0)	0/57 (0)	0/42 (0)	0/3 (0)	0/1 (0)	0/23 (0)	2/14 (14,3%)
<b>Páncreas</b>	0/64 (0)	0/13 (0)	0/57 (0)	0/42 (0)	0/3 (0)	0/1 (0)	0/23 (0)	0/14 (0)
<b>Origen desconocido</b>	0/64 (0)	0/13 (0)	0/57 (0)	0/42 (0)	0/3 (0)	0/1 (0)	0/23 (0)	0/14 (0)

\*IQ: intervención quirúrgica, QT: quimioterapia, RT: radioterapia

Se realiza el estudio de la sincronicidad entre diagnóstico de neoplasia y ES. Se considera una neoplasia sincrónica a la ES si su diagnóstico se produce 3 años antes o después del diagnóstico de neoplasia. Se muestra en la *Tabla 10*. De forma global, el 39,8% de las neoplasias en pacientes con ES fueron sincrónicas. El 30,8% de pacientes con ES y cáncer de mama se diagnosticaron de forma sincrónica, así como el 23,1% de neoplasia de pulmón y el 10,3% de cánceres ginecológicos. Por el contrario, únicamente el 5,1% de las neoplasias hematológicas fueron sincrónicas.

**Tabla 10. Distribución de la sincronicidad entre la neoplasia y la ES en los diferentes tipos de cáncer**

Tipos de neoplasia	Neo anterior diagnóstico ES (31, 31,6%)	Neo posterior diagnóstico ES (67, 68,4%)	Tiempo entre ES y Neo ((10(1-16), años)	Tiempo entre Neo y ES ((7(3-12), años)	Tiempo entre ES +/- Neo ((10(1-16), años)	Tumor sincrónico ES (39, 39,8%)	Tumor no sincrónico ES (59, 60,2%)
<b>Mama</b>	12/31 (38,7%)	18/67 (26,8%)	9 (1-17)	10 (3-16)	9 (1-16)	12/39 (30,8%)	18/59 (30,5%)
<b>Pulmón</b>	4/31 (12,9%)	15/67 (22,4%)	10 (1-15)	2 (0-5)	8 (0-14)	9/39 (23,1%)	10/59 (16,9%)
<b>Hematológica</b>	1/31 (3,2%)	10/67 (14,9%)	10 (5-17)	7 (7-7)	8 (6-15)	2/39 (5,1%)	9/59 (15,3%)
<b>Ginecológica</b>	2/31 (6,5%)	5/67 (7,5%)	2 (1-2)	6 (5-6)	5 (2-6)	4/39 (10,3%)	3/59 (5,1%)
<b>Colon</b>	0/31 (0)	6/67 (9,0%)	14 (10-17)	ND	14 (10-17)	1/39 (2,6%)	5/59 (8,5%)
<b>TNE/Endocrinios</b>	5/31 (16,1%)	1/67 (1,5%)	9 (9-9)	7 (2-12)	9 (2-12)	3/39 (7,6%)	3/59 (5,1%)
<b>Esofagogástrico</b>	0/31 (0)	4/67 (6,0%)	13 (9-16)	ND	13 (9-16)	1/39 (2,6%)	3/59 (5,1%)
<b>ORL</b>	2/31 (6,5%)	2/67 (3,0%)	6 (6-6)	13 (9-16)	6 (6-13)	1/39 (2,6%)	3/59 (5,1%)
<b>Renal</b>	2/31 (6,5%)	1/67 (1,5%)	0 (0-0)	5 (5-5)	3 (1-4)	2/39 (5,1%)	1/59 (1,7%)
<b>Melanoma</b>	2/31 (6,5%)	1/67 (1,5%)	22 (22-22)	8 (5-11)	14 (8-18)	1/39 (2,6%)	2/59 (3,3%)
<b>Urotelial</b>	1/31 (3,2%)	2/67 (3,0%)	4 (3-6)	1 (1-1)	1 (1-4)	2/39 (5,1%)	1/59 (1,7%)
<b>Páncreas</b>	0/31 (0)	1/67 (1,5%)	1 (1-1)	ND	1 (1-1)	1/39 (2,6%)	0/59 (0)
<b>Origen desconocido</b>	0/31 (0)	1/67 (1,5%)	16	ND	16	0/39 (0)	1/59 (1,7%)

\*ND: no datos disponibles

## **6.2.1. ESTUDIO COMPARATIVO DE LA INCIDENCIA DE CÁNCER EN ES RESPECTO A LA POBLACIÓN GENERAL**

Se calcula la tasa de incidencia (TI) de desarrollar cáncer en pacientes con ES de manera global, así como el riesgo de los tipos de tumores más frecuentes: neoplasias de mama, pulmón y hematológicas. Se compara con las tasas de incidencia de la población general obtenidas a partir del registro REDECAN, y se calcula la tasa de incidencia estandarizada (SIR). La SIR es una medida para comparar la incidencia de una enfermedad en una población en particular con la incidencia en una población de referencia. Por tanto, se observa que la cohorte de ES presentó, respecto a la población general, un riesgo de cáncer global aumentado, con una SIR 7,46 (IC95% 6,72-8,29), Con respecto al cáncer de mama, la SIR fue de 9,76 (IC95% 7,96-11,95), en el cáncer de pulmón de 14,81 (IC95% 10,88-20,18), y en las neoplasias hematológicas de 12,72 (IC95% 8,72-18,57). Se expone en la *Tabla 11*.

**Tabla 11. Comparativa de las tasas de incidencia de pacientes con ES respecto a la población general. La Tasa de incidencia se expresa cada 100000 personas-año**

Localización neoplasia	TI cáncer en ES	TI población general	SIR (IC95%)	P
Global	2948,1	395,3	7,46 (6,72-8,29)	<0,001
Mama	1005,0	103,3	9,76 (7,96-11,95)	<0,001
Pulmón	636,5	43,4	14,81 (10,88-20,18)	<0,001
Hematológico	368,5	29,4	12,72 (8,72-18,57)	<0,001

## **6.2.2. FACTORES DE RIESGO DE CÁNCER EN PACIENTES CON ES. ANÁLISIS UNIVARIANTE**

### **6.2.2.1. Características clínicas y epidemiológicas de los pacientes con ES con y sin cáncer**

Como se puede observar en la *Tabla 12*, la comparación de las características clínicas y epidemiológicas en los pacientes con y sin cáncer presenta diferencias significativas en las variables:

- La edad al inicio de la aparición de síntomas de ES fue significativamente mayor en pacientes con cáncer  $44 \pm 15,7$  vs  $49 \pm 15,6$ .
- Existe una mayor porporción de fallecimientos en pacientes con cáncer que en aquellos sin neoplasia. No se incluyó posteriormente en el análisis multivariante ya que no es una variable predictora de neoplasia.
- La proporción de pacientes exfumadores fue mayor en pacientes con cáncer, con un análisis de riesgo  $OR = 1,87$  (IC 95% 1,09-3,21).
- La hipertensión arterial fue más frecuente en el subgrupo con cáncer, presentando una  $OR = 1,88$  (IC 95% 1,19-2,97).
- La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) fue más frecuente en pacientes con neoplasia, con una  $OR = 2,66$  (IC 95% 1,06-6,68).
- La disfunción diastólica de VI fue más frecuente en pacientes con cáncer. La estimación del riesgo presentó una  $OR = 1,95$  (IC 95% 1,21-3,15).

**Tabla 12. Características clínicas y epidemiológicas de los pacientes con ES con y sin cáncer**

DATOS EPIDEMIOLÓGICOS Y CLÍNICOS	No neoplasia (509, 85,3%)	Neoplasia (88, 14,7%)	P
<b>DATOS EPIDEMIOLÓGICOS</b>			
<b>Sexo femenino</b>	449/509 (88,2%)	79/88 (89,8%)	0,672
<b>Edad al inicio ES</b>	44±15,7	49±15,6	<b>0,007</b>
<b>Exitus</b>	151/509 (29,7%)	43/88 (48,9%)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Edad exitus</b>	70 (62-79)	69 (64-77)	0,764
<b>Fumador/a</b>	47/509 (9,2%)	7/88 (8,0%)	0,699
<b>Exfumador/a</b>	77/509 (15,1%)	22/88 (25,0%)	<b>0,021</b>
<b>HTA</b>	176/507 (34,7%)	44/88 (50,0%)	<b>0,006</b>
<b>DLP</b>	93/507 (18,3%)	14/88 (15,9%)	0,583
<b>DM</b>	28/507 (5,5%)	6/88 (6,8%)	0,629
<b>SUBTIPO CUTÁNEO</b>			
<b>ES limitada</b>	334/509 (65,6%)	58/88 (65,9%)	0,958
<b>ES difusa</b>	108/509 (21,2%)	18/88 (20,5%)	0,871
<b>ES sine esclerodermia</b>	67/509 (13,2%)	12/88 (13,6%)	0,904
<b>AFFECCIÓN CUTÁNEA</b>			
<b>Fenómeno de Raynaud</b>	497/509 (97,6%)	84/88 (95,5%)	0,241
<b>Úlceras digitales</b>	234/509 (46,0%)	33/88 (37,5%)	0,140
<b>Telangiectasias</b>	379/509 (74,5%)	65/88 (73,9%)	0,906
<b>Calcinosis</b>	99/509 (19,4%)	18/88 (20,5%)	0,826
<b>AFFECCIÓN ARTICULAR</b>			
<b>Afección osteomuscular</b>	333/507 (65,7%)	51/88 (58,0%)	0,162
<b>Artralgias</b>	262/507 (51,7%)	39/88 (44,3%)	0,202
<b>Artritis</b>	102/507 (20,1%)	16/88 (18,2%)	0,674
<b>Miositis</b>	37/507 (7,3%)	6/88 (6,8%)	0,873
<b>Miopatía no inflamatoria</b>	31/507 (6,1%)	3/88 (3,4%)	0,313
<b>Roces</b>	16/505 (3,2%)	3/88 (3,4%)	0,906
<b>Contracturas</b>	32/439 (7,3%)	4/77 (5,2%)	0,506
<b>Osteólisis</b>	34/507 (6,7%)	5/88 (5,7%)	0,720

<b>AFECCIÓN DIGESTIVA</b>			
<b>Afección digestiva</b>	361/493 (73,2%)	59/87 (67,8%)	0,298
<b>Afección esofágica</b>	331/462 (71,6%)	52/76 (68,4%)	0,565
<b>Afección esofágica por manometría esofágica</b>	298/354 (84,2%)	46/56 (82,1%)	0,700
<b>Esofagitis</b>	74/235 (31,5%)	15/46 (32,6%)	0,881
<b>Barret</b>	13/234 (5,6%)	1/46 (2,2%)	0,336
<b>Afección gástrica</b>	82/395 (20,8%)	15/68 (22,1%)	0,808
<b>Afección intestinal</b>	64/395 (16,2%)	13/65 (20,0%)	0,447
<b>Afección hepática</b>	44/504 (8,7%)	5/87 (5,7%)	0,351
<b>AFECCIÓN RENAL</b>			
<b>Insuficiencia renal</b>	52/275 (18,9%)	11/55 (20,0%)	0,851
<b>Crisis renal esclerodérmica</b>	17/447 (3,8%)	2/81 (2,5%)	0,553
<b>AFECCIÓN RESPIRATORIA</b>			
<b>Afección respiratoria</b>	408/499 (81,8%)	76/88 (86,4%)	0,296
<b>DLCO&lt;80%</b>	303/408 (74,3%)	55/71 (77,5%)	0,567
<b>EPI</b>	212/478 (44,4%)	43/87 (49,4%)	0,382
<b>Alt pequeña vía aérea o atrapamiento aéreo</b>	161/466 (34,5%)	27/82 (32,9%)	0,775
<b>Bronquiectasias</b>	181/396 (45,7%)	33/78 (42,3%)	0,581
<b>HAP</b>	120/450 (26,7%)	23/77 (29,9%)	0,559
<b>EPOC</b>	16/478 (3,3%)	7/83 (8,4%)	<b>0,031</b>
<b>AFECCIÓN CARDIACA</b>			
<b>Afección cardiaca</b>	383/491 (78,0%)	70/88 (79,5%)	0,747
<b>Afección pericárdica</b>	79/483 (16,4%)	8/86 (9,3%)	0,094
<b>Cardiopatía isquémica macrovascular</b>	29/168 (17,3%)	7/32 (21,9%)	0,534
<b>Cardiopatía isquémica microvascular</b>	41/145 (28,3%)	12/29 (41,4%)	0,162
<b>Miocardiopatía esclerodérmica</b>	1/395 (0,3%)	0/58 (0)	1,000
<b>Alteración conducción</b>	136/333 (40,8%)	21/44 (47,7%)	0,198
<b>Insuficiencia mitral</b>	274/457 (60,0%)	53/84 (63,1%)	0,589
<b>Disfunción diastólica VI</b>	218/462 (47,2%)	54/85 (63,5%)	<b>0,006</b>
<b>Fibrosis miocárdica</b>	14/68 (20,6%)	0/10 (0)	0,194
<b>FEVI &lt;50%</b>	23/452 (5,1%)	3/86 (3,5%)	0,526

#### **6.2.2.2. Características serológicas de los pacientes con ES con y sin cáncer**

En el análisis univariante de las características serológicas (*Tabla 13*) se presentan diferencias estadísticamente significativas en:

- La positividad para PM/Scl supone un aumento de riesgo para el desarrollo de neoplasias, con una OR= 2,08 (IC 95% 1,06-2,08).
- La presencia de factor reumatoide se comporta como un factor protector. La estimación de riesgo presenta una OR= 0,50 (IC 95% 0,25-0,98).
- La positividad para beta-2-glicoproteína conlleva un aumento de riesgo para la aparición de cáncer, con una OR= 3,22 (IC 95% 1,30-8,01).

**Tabla 13. Características serológicas de los pacientes con ES con y sin cáncer**

DATOS SEROLÓGICOS	No neoplasia (508, 85,3%)	Neoplasia (88, 14,7%)	P
<b>ANA</b>	491/508 (96,7%)	84/88 (95,5%)	0,573
<b>Título ≥640</b>	348/507 (68,6%)	57/88 (64,8%)	0,473
<b>Patrón ANA</b>			
<b>Centromérico</b>	156/500 (31,2%)	32/87 (36,8%)	0,303
<b>Moteado</b>	193/500 (38,6%)	27/87 (31,0%)	0,178
<b>Nucleolar</b>	55/500 (11,0%)	13/87 (14,9%)	0,289
<b>Homogéneo</b>	65/500 (13,0%)	9/87 (10,3%)	0,491
<b>Mixto</b>	14/500 (2,8%)	2/87 (2,3%)	0,791
<b>ATA</b>	103/480 (21,5%)	13/86 (15,1%)	0,180
<b>ACA</b>	263/495 (53,1%)	47/88 (53,4%)	0,962
<b>CENP-A</b>	118/300 (39,3%)	14/53 (26,4%)	0,073
<b>CENP-B</b>	123/301 (40,9%)	15/53 (28,3%)	0,084
<b>RNA polimerasa III</b>	54/304 (17,8%)	10/55 (18,2%)	0,940
<b>RP155</b>	39/290 (13,4%)	7/52 (13,5%)	0,998
<b>RP11</b>	35/289 (12,1%)	7/52 (13,5%)	0,785
<b>PM/Scl</b>	42/367 (11,4%)	14/66 (21,2%)	<b>0,029</b>
<b>RNP</b>	13/472 (2,8%)	5/83 (6,0%)	0,121
<b>Ku</b>	8/343 (2,3%)	0/64 (0)	0,617
<b>Fibrilarina (U3RNP)</b>	6/298 (2,0%)	0/53 (0)	0,597
<b>Th/To</b>	3/298 (1,0%)	0/53 (0)	1,000
<b>NOR90</b>	1/298 (0,3%)	0/53 (0)	1,000
<b>Anti-PCC</b>	14/287 (4,9%)	2/53 (3,8%)	0,727
<b>Ro</b>	121/478 (25,3%)	20/86 (23,3%)	0,685
<b>Ro 52</b>	90/345 (26,1%)	16/64 (25,0%)	0,855
<b>La</b>	10/472 (2,1%)	1/85 (1,2%)	0,565
<b>AMA</b>	34/484 (7,0%)	6/85 (7,1%)	0,991
<b>Anti-célula parietal</b>	31/481 (6,4%)	3/84 (3,6%)	0,307
<b>Anticardiolipina</b>	13/340 (3,8%)	5/59 (8,5%)	0,112
<b>Factor reumatoide</b>	108/390 (27,7%)	11/69 (15,9%)	<b>0,040</b>
<b>ANCA</b>	10/304 (3,3%)	2/53 (3,8%)	0,857
<b>Ac lúpico</b>	16/304 (5,3%)	1/57 (1,8%)	0,251
<b>Beta-2-glicoproteína</b>	15/305 (4,9%)	8/56 (14,3%)	<b>0,008</b>

#### **6.2.2.3. Características capilaroscópicas de los pacientes con ES con y sin cáncer**

Se estudia el perfil capilaroscópico (*Tabla 14*) sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas en los dos grupos.

**Tabla 14. Características capilaroscópicas de los pacientes con ES con y sin cáncer**

DATOS CAPILAROSCÓPICOS	No neoplasia (443, 84,7%)	Neoplasia (80, 15,3%)	P
Patrón Lento	296/443 (66,8%)	56/80 (70,0%)	0,576
Patrón Activo	77/443 (17,4%)	12/80 (15,0%)	0,602
Patrón Normal	31/443 (7,0%)	7/80 (8,8%)	0,578
Patrón Indiferenciado	39/443 (8,8%)	5/80 (6,3%)	0,449

#### **6.2.2.4. Tratamientos de los pacientes con ES con y sin cáncer**

En la *Tabla 15* constan los tratamientos recibidos por el total de los pacientes ES con cáncer y ES sin cáncer. Las variables en las que se observaron diferencias estadísticamente significativas son:

- El uso de inhibidores de la bomba de protones (IBP) suponen un mayor riesgo en el desarrollo de cáncer en los pacientes con ES. La OR= 2,57 (IC95% 1,20-5,48).
- El uso de agonistas del receptor de la angiotensina II (ARA-II) conlleva un aumento de riesgo en la aparición de neoplasias en los pacientes con ES. El riesgo supone una OR= 2,14 (IC 95% 1,26-3,63).
- Sin embargo, el uso de ácido acetilsalicílico (AAS) se asocia a una reducción del riesgo de desarrollo de neoplasias en pacientes con ES. El estudio del riesgo presenta una OR= 0,53 (IC 95% 0,33-0,86).

**Tabla 15. Tratamientos de los pacientes con ES con y sin cáncer**

DATOS DE TRATAMIENTOS	No neoplasia (509, 85,3%)	Neoplasia (88, 14,7%)	P
<b>IBP</b>	405/509 (79,6%)	80/88 (90,9%)	<b>0,012</b>
<b>Calcioantagonistas</b>	367/509 (72,1%)	61/88 (69,3%)	0,592
<b>IECA</b>	148/509 (29,1%)	30/88 (34,1%)	0,342
<b>ARA-II</b>	76/509 (14,9%)	24/88 (27,3%)	<b>0,004</b>
<b>Estatinas</b>	125/509 (24,6%)	20/88 (22,7%)	0,712
<b>AAS</b>	238/509 (46,8%)	28/88 (31,8%)	<b>0,009</b>
<b>Antiagregantes no AAS</b>	47/509 (9,2%)	9/88 (10,2%)	0,768
<b>Anticoagulantes</b>	66/509 (13,0%)	18/88 (20,1%)	0,062
<b>D-penicilamina</b>	63/509 (12,4%)	13/88 (14,8%)	0,534
<b>Antifibróticos</b>	8/509 (1,6%)	4/88 (4,5%)	0,066
<b>N-acetilcisteína</b>	65/509 (12,8%)	14/88 (15,9%)	0,422
<b>Agonistas receptor endotelina</b>	20/509 (3,9%)	2/88 (2,3%)	0,446
<b>Inhibidores fosfodiesterasa 5</b>	97/509 (19,1%)	15/88 (17,0%)	0,655
<b>Pentoxifilina</b>	34/509 (6,7%)	3/88 (3,4%)	0,240
<b>Análogos prostaglandinas</b>	37/509 (7,3%)	2/88 (2,3%)	0,080
<b>Inmunoglobulinas</b>	20/509 (3,9%)	5/88 (5,7%)	0,449
<b>Antipalúdicos</b>	111/509 (21,8%)	21/88 (23,9%)	0,668
<b>Corticoides</b>	218/509 (42,8%)	45/88 (51,1%)	0,147
<b>Inmunosupresores no corticoides</b>	158/509 (31,0%)	31/88 (35,2%)	0,436
<b>MMF</b>	94/509 (18,5%)	17/88 (19,3%)	0,850
<b>AZA</b>	45/509 (8,8%)	10/88 (11,4%)	0,450
<b>CYC</b>	45/509 (8,8%)	9/88 (10,2%)	0,675
<b>MTX</b>	43/509 (8,4%)	6/88 (6,8%)	0,607
<b>Tacrolimus</b>	24/509 (4,7%)	5/88 (5,7%)	0,697
<b>Ciclosporina</b>	2/509 (0,4%)	0/88 (0)	1,000
<b>RTX</b>	29/509 (5,7%)	4/88 (4,5%)	0,662
<b>AntiTNFa</b>	5/509 (1,0%)	0/88 (0)	1,000
<b>Otros inmunosupresores</b>	15/509 (2,9%)	5/88 (5,7%)	0,188

### **6.2.3. DEFINICIÓN DE LOS FACTORES PREDICTORES INDEPENDIENTES DE CÁNCER.**

#### **ANÁLISIS MULTIVARIANTE**

En la *Tabla 16* se muestra el resumen de los factores clínicos, epidemiológicos, serológicos, capilaroscópicos y relacionados con el tratamiento que mostraron significación estadística en el análisis univariante, así como aquellos que se mantienen como variables independientes para riesgo de cáncer después de realizar el análisis multivariante. Son los siguientes:

- Los exfumadores, con una OR= 2,55 (IC 95% 1,24 – 5,23).
- La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), con una OR= 4,32 (IC 95% 1,45 – 12,88).
- La disfunción diastólica de VI, con una OR= 2,85 (IC 95% 1,23 – 6,59).
- La positividad para PM/Scl, con una OR= 3,23 (IC 95% 1,24 – 8,60).
- El consumo previo de ácido acetilsalicílico se relaciona inversamente con el riesgo de cáncer, siendo un factor protector, con una OR= 0,41 (IC 95% 0,21 – 0,83).

**Tabla 16. Análisis multivariante. Factores predictores independientes de cáncer**

	A. UNIVARIANTE		A. MULTIVARIANTE	
	OR (IC 95%)	P	OR (IC 95%)	P
<b>Edad al inicio ES</b>	-	0,007	1,02 (IC 95% 0,99 – 1,04)	0,208
<b>Exfumador</b>	1,87 (IC 95%, 1,09-3,21)	0,021	2,55 (IC 95% 1,24 – 5,23)	<b>0,011</b>
<b>HTA</b>	1,88 (IC 95%, 1,19-2,97)	0,006	0,98 (IC 95% 0,44 – 2,18)	0,957
<b>EPOC</b>	2,66 (IC 95%, 1,06-6,68)	0,031	4,32 (IC 95% 1,45 – 12,88)	<b>0,009</b>
<b>Disfunción diastólica</b>	1,95 (IC 95%, 1,21-3,14)	0,006	2,85 (IC 95% 1,23 – 6,59)	<b>0,014</b>
<b>PM/Scl</b>	2,08 (IC 95%, 1,06-2,08)	0,029	3,26 (IC 95% 1,24 – 8,60)	<b>0,017</b>
<b>FR</b>	0,50 (IC 95%, 0,25-0,98)	0,040	0,61 (IC 95% 0,26 – 1,46)	0,270
<b>Beta-2-glicoproteína</b>	3,22 (IC 95%, 1,30-8,01)	0,008	2,28 (IC 95% 0,73 – 7,08)	0,156
<b>IBP</b>	2,57 (IC 95%, 1,20-5,48)	0,012	1,62 (IC 95% 0,32 – 8,23)	0,560
<b>ARA-II</b>	2,14 (IC 95%, 1,26-3,63)	0,004	1,63 (IC 95% 0,72 – 3,67)	0,238
<b>AAS</b>	0,53 (IC 95%, 0,33-0,86)	0,009	0,41 (IC 95% 0,21 – 0,83)	<b>0,013</b>

### **6.3. ESTUDIO DE LOS PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA Y ES**

En la cohorte, 29 pacientes presentaron neoplasias de mama. Todas fueron mujeres, con una edad media al inicio de la ES de 47 años (DE ±16,1) y una mediana de 44 años (RI 36-60). Presentaron además una edad media al diagnóstico de ES de 55 años (DE ±12,3), y una mediana de 54 años (RI 45-63). Por tanto, el tiempo entre el inicio de la ES y su diagnóstico supuso una media de 8 años (DE ±10,5) y una mediana de 2 años (RI 1-10). La edad media al diagnóstico de cáncer fue de 56 años (DE ±11,8) y la mediana de 54 años (RI 49-60). Durante su evolución, fallecieron el 34,5% de las pacientes. El 69% de pacientes con cáncer de mama presentaron EScl, 17,2% EScd y 13,8% ES *sine* esclerodermia.

Respecto al estudio histológico, el carcinoma infiltrante de tipo no especial (CITNE) fue la histología más habitual, estando presente en 17 pacientes (58,6%). Otras histologías menos frecuentes fueron: el carcinoma mucinoso en 2 pacientes, un carcinoma papilar, un carcinoma lobulillar infiltrante (CLI), una enfermedad de Paget de mama y un carcinoma de mama oculto. Se desconoce la histología de un total de 6 pacientes.

#### **6.3.1. FACTORES DE RIESGO DE CÁNCER DE MAMA EN PACIENTES CON ES. ANÁLISIS**

##### **UNIVARIANTE**

###### **6.3.1.1. Características clínicas y epidemiológicas de los pacientes con ES y cáncer de mama y ES sin cáncer**

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en las características clínicas y epidemiológicas entre pacientes con cáncer de mama y pacientes sin cáncer (*Tabla 17*).

**Tabla 17. Características clínicas y epidemiológicas de los pacientes con ES con cáncer de mama y ES sin cáncer**

DATOS EPIDEMIOLÓGICOS Y CLÍNICOS	No neoplasia (509, 94,6%)	Mama (29, 5,4%)	P
<b>DATOS EPIDEMIOLÓGICOS</b>			
<b>Sexo femenino</b>	449/509 (88,2%)	29/29 (100%)	0,062
<b>Edad al inicio ES</b>	44±15,7	47±16,1	0,325
<b>Exitus</b>	151/509 (29,7%)	10/29 (34,5%)	0,582
<b>Edad exitus</b>	70 (60-79)	65 (60-72)	0,303
<b>Fumador/a</b>	47/509 (9,2%)	4/29 (13,8%)	0,415
<b>Exfumador/a</b>	77/509 (15,1%)	7/29 (24,1%)	0,194
<b>HTA</b>	176/507 (34,7%)	13/29 (44,8%)	0,268
<b>DLP</b>	93/507 (18,3%)	5/29 (17,2%)	0,881
<b>DM</b>	28/507 (5,5%)	2/29 (6,9%)	0,754
<b>SUBTIPO CUTÁNEO</b>			
<b>ES limitada</b>	334/509 (65,6%)	20/29 (69,0%)	0,712
<b>ES difusa</b>	108/509 (21,2%)	5/29 (17,2%)	0,609
<b>ES sine esclerodermia</b>	67/509 (13,2%)	4/29 (13,8%)	0,922
<b>AFFECCIÓN CUTÁNEA</b>			
<b>Fenómeno de Raynaud</b>	497/509 (97,6%)	27/29 (93,1%)	0,135
<b>Úlceras digitales</b>	234/509 (46,0%)	11/29 (37,9%)	0,398
<b>Telangiectasias</b>	379/509 (74,5%)	20/29 (69,0%)	0,511
<b>Calcinosis</b>	99/509 (19,4%)	5/29 (17,2%)	0,770
<b>AFFECCIÓN ARTICULAR</b>			
<b>Afección osteomuscular</b>	333/507 (65,7%)	21/29 (72,4%)	0,456
<b>Artralgias</b>	262/507 (51,7%)	17/29 (58,6%)	0,467
<b>Artritis</b>	102/507 (20,1%)	7/29 (24,1%)	0,601
<b>Miositis</b>	37/507 (7,3%)	2/29 (6,9%)	0,936
<b>Miopatía no inflamatoria</b>	31/507 (6,1%)	1/29 (3,4%)	0,556
<b>Roces</b>	16/505 (3,2%)	1/29 (3,4%)	0,933
<b>Contracturas</b>	32/439 (7,3%)	2/25 (8,0%)	0,894
<b>Osteólisis</b>	34/507 (6,7%)	2/29 (6,9%)	0,968

<b>AFECCIÓN DIGESTIVA</b>			
<b>Afección digestiva</b>	361/493 (73,2%)	19/29 (65,5%)	0,365
<b>Afección esofágica</b>	331/462 (71,6%)	15/25 (60,0%)	0,211
<b>Afección esofágica por manometría esofágica</b>	298/354 (84,2%)	13/16 (81,3%)	0,754
<b>Esofagitis</b>	74/235 (31,5%)	3/15 (20,0%)	0,350
<b>Barret</b>	13/234 (5,6%)	0/15 (0)	1,000
<b>Afección gástrica</b>	82/395 (20,8%)	4/22 (18,2%)	0,771
<b>Afección intestinal</b>	64/395 (16,2%)	3/21 (14,3%)	0,816
<b>Afección hepática</b>	44/504 (8,7%)	1/28 (3,6%)	0,340
<b>AFECCIÓN RENAL</b>			
<b>Insuficiencia renal</b>	52/275 (18,9%)	6/21 (28,6%)	0,282
<b>Crisis renal esclerodérmica</b>	17/447 (3,8%)	2/28 (7,1%)	0,382
<b>AFECCIÓN RESPIRATORIA</b>			
<b>Afección respiratoria</b>	408/499 (81,8%)	25/29 (86,2%)	0,545
<b>DLCO&lt;80%</b>	303/408 (74,3%)	19/25 (76,0%)	0,847
<b>EPI</b>	212/478 (44,4%)	12/28 (42,9%)	0,877
<b>Alteración pequeña vía aérea o atrapamiento aéreo</b>	161/466 (34,5%)	8/26 (30,8%)	0,693
<b>Bronquiectasias</b>	181/396 (45,7%)	11/25 (44,0%)	0,868
<b>HAP</b>	120/450 (26,7%)	10/25 (40,0%)	0,146
<b>EPOC</b>	16/478 (3,3%)	2/26 (7,7%)	0,245
<b>AFECCIÓN CARDIOLÓGICA</b>			
<b>Afección cardiaca</b>	383/491 (78,0%)	20/29 (69,0%)	0,257
<b>Afección pericárdica</b>	79/483 (16,4%)	2/28 (7,1%)	0,194
<b>Cardiopatía isquémica macrovascular</b>	29/168 (17,3%)	1/10 (10,0%)	0,551
<b>Cardiopatía isquémica microvascular</b>	41/145 (28,3%)	0/9 (0)	0,113
<b>Miocardiopatía esclerodérmica</b>	1/395 (0,3%)	0/18 (0)	1,000
<b>Alteración conducción</b>	136/333 (40,8%)	7/21 (33,3%)	0,496
<b>Insuficiencia mitral</b>	274/457 (60,0%)	15/28 (53,6%)	0,504
<b>Disfunción diastólica VI</b>	218/462 (47,2%)	16/28 (57,1%)	0,306
<b>Fibrosis miocárdica</b>	14/68 (20,6%)	0/5 (0)	0,576
<b>FEVI &lt;50%</b>	23/452 (5,1%)	0/29 (0)	0,385

#### **6.3.1.2. Características serológicas de los pacientes con ES con cáncer de mama y ES sin cáncer**

En la *Tabla 18* se describe el perfil serológico de pacientes con cáncer de mama y pacientes sin cáncer. Los anticuerpos anti- PM/Scl son significativamente más frecuentes en pacientes con cáncer de mama, con una OR= 2,90 (IC 95% 1,08-7,82).

**Tabla 18. Características serológicas de los pacientes con ES con cáncer de mama y ES sin cáncer**

DATOS SEROLÓGICOS	No neoplasia (508, 94,6%)	Mama (29, 5,4%)	P
<b>ANA</b>	491/508 (96,7%)	27/29 (93,1%)	0,314
<b>Título ≥640</b>	348/507 (68,6%)	18/29 (62,1%)	0,460
<b>Patrón ANA</b>			
<b>Centromérico</b>	156/500 (31,2%)	12/19 (41,4%)	0,252
<b>Moteado</b>	193/500 (38,6%)	8/29 (27,6%)	0,235
<b>Nucleolar</b>	55/500 (11,0%)	5/29 (17,2%)	0,303
<b>Homogéneo</b>	65/500 (13,0%)	1/29 (3,4%)	0,130
<b>Mixto</b>	14/500 (2,8%)	1/29 (3,4%)	0,383
<b>ATA</b>	103/480 (21,5%)	3/29 (10,3%)	0,152
<b>ACA</b>	263/495 (53,1%)	16/29 (55,2%)	0,830
<b>CENP-A</b>	118/300 (39,3%)	4/17 (23,5%)	0,193
<b>CENP-B</b>	123/301 (40,9%)	4/17 (23,5%)	0,156
<b>RNA polimerasa III</b>	54/304 (17,8%)	2/19 (10,5%)	0,419
<b>RP155</b>	39/290 (13,4%)	1/16 (6,25%)	0,406
<b>RP11</b>	35/289 (12,1%)	1/16 (6,25%)	0,479
<b>PM/Scl</b>	42/367 (11,4%)	6/22 (27,3%)	<b>0,028</b>
<b>RNP</b>	13/472 (2,8%)	1/27 (3,7%)	0,771
<b>Ku</b>	8/343 (2,3%)	0/21 (0)	1,000
<b>Fibrilarina (U3RNP)</b>	6/298 (2,0%)	0/18 (0)	1,000
<b>Th/To</b>	3/298 (1,0%)	0/18 (0)	1,000
<b>Anti-PCC</b>	14/287 (4,9%)	0/16 (0)	1,000
<b>Ro</b>	121/478 (25,3%)	6/27 (22,2%)	0,719
<b>Ro 52</b>	90/345 (26,1%)	5/22 (22,7%)	0,727
<b>La</b>	10/472 (2,1%)	1/27 (3,7%)	0,585
<b>NOR90</b>	1/298 (0,3%)	0/18 (0)	1,000
<b>AMA</b>	34/484 (7,0%)	2/28 (7,4%)	0,981
<b>Anti-célula parietal</b>	31/481 (6,4%)	3/29 (10,3%)	0,414
<b>Anticardiolipina</b>	13/340 (3,8%)	2/19 (10,5%)	0,155
<b>Factor reumatoide</b>	108/390 (27,7%)	5/22 (22,7%)	0,612
<b>ANCA</b>	10/304 (3,3%)	1/17 (5,9%)	0,567
<b>Ac lúpico</b>	16/304 (5,3%)	0/19 (0)	0,611
<b>Beta-2-glicoproteína</b>	15/305 (4,9%)	1/18 (5,6%)	0,904

### **6.3.1.3. Características capilaroscópicas de los pacientes con ES con cáncer de mama y ES sin cáncer**

En la *Tabla 19* se describen las características capilaroscópicas según el patrón de Maricq en pacientes con cáncer de mama y pacientes sin cáncer. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el análisis univariante.

**Tabla 19. Características capilaroscópicas de los pacientes con ES con cáncer de mama y ES sin cáncer**

DATOS CAPILAROSCÓPICOS	No neoplasia (443, 93,9%)	Mama (29, 6,1%)	P
<b>Patrón Lento</b>	296/443 (66,8%)	20/27 (74,1%)	0,435
<b>Patrón Activo</b>	77/443 (17,4%)	2/27 (7,4%)	0,178
<b>Patrón Normal</b>	31/443 (7,0%)	1/27 (3,7%)	0,509
<b>Patrón Indiferenciado</b>	39/443 (8,8%)	4/27 (14,8%)	0,293

#### **6.3.1.4. Tratamientos de los pacientes con ES con cáncer de mama y ES sin cáncer**

En la *Tabla 20* figuran los tratamientos utilizados de pacientes con cáncer de mama y ES y pacientes sin cáncer con ES. El uso de ácido acetilsalicílico (AAS) conllevó una menor asociación con el desarrollo de cáncer de mama respecto al grupo de ES sin neoplasia. La OR= 0,43 (IC 95% 0,19-0,99).

**Tabla 20. Tratamientos de los pacientes con ES con cáncer de mama y ES sin cáncer**

DATOS DE TRATAMIENTOS	No neoplasia (509, 94,6%)	Mama (29, 5,4%)	P
<b>IBP</b>	405/509 (79,6%)	27/29 (93,1%)	0,075
<b>Calcioantagonistas</b>	367/509 (72,1%)	21/29 (72,4%)	0,971
<b>IECA</b>	148/509 (29,1%)	5/29 (17,2%)	0,169
<b>ARA-II</b>	76/509 (14,9%)	10/29 (34,5%)	0,005
<b>Estatinas</b>	125/509 (24,6%)	6/29 (20,7%)	0,637
<b>AAS</b>	238/509 (46,8%)	8/29 (27,6%)	<b>0,044</b>
<b>Antiagregantes no AAS</b>	47/509 (9,2%)	3/29 (10,3%)	0,841
<b>Anticoagulantes</b>	66/509 (13,0%)	4/29 (13,8%)	0,898
<b>D-penicilamina</b>	63/509 (12,4%)	5/29 (17,2%)	0,443
<b>Antifibróticos</b>	8/509 (1,6%)	1/29 (3,4%)	0,587
<b>N-acetilcisteína</b>	65/509 (12,8%)	4/29 (13,8%)	0,873
<b>Antagonistas receptor endotelina</b>	2/88 (2,3%)	20/509 (3,9%)	0,446
<b>Inhibidores fosfodiesterasa 5</b>	97/509 (19,1%)	6/29 (20,7%)	0,828
<b>Pentoxifilina</b>	34/509 (6,7%)	2/29 (6,9%)	0,964
<b>Análogos prostaglandinas</b>	37/509 (7,3%)	1/29 (3,4%)	0,610
<b>Inmunoglobulinas</b>	20/509 (3,9%)	1/29 (3,4%)	0,896
<b>Antipalúdicos</b>	111/509 (21,8%)	7/29 (24,1%)	0,768
<b>Corticoides</b>	218/509 (42,8%)	12/29 (41,4%)	0,878
<b>Inmunosupresores no corticoides</b>	158/509 (31,0%)	9/29 (21,0%)	0,999
<b>MMF</b>	94/509 (18,5%)	5/29 (17,2%)	0,868
<b>AZA</b>	45/509 (8,8%)	1/29 (3,4%)	0,312
<b>CYC</b>	45/509 (8,8%)	1/29 (3,4%)	0,312
<b>MTX</b>	43/509 (8,4%)	4/29 (13,8%)	0,321
<b>Tacrolimus</b>	24/509 (4,7%)	1/29 (3,4%)	0,753
<b>Ciclosporina</b>	2/509 (0,4%)	0/29	1,000
<b>RTX</b>	29/509 (5,7%)	1/29 (3,4%)	0,608
<b>AntiTNFa</b>	5/509 (1,0%)	0/29	1,000
<b>Otros inmunosupresores</b>	15/509 (2,9%)	1/29 (3,4%)	0,877

### **6.3.2. DEFINICIÓN DE LOS FACTORES PREDICTORES INDEPENDIENTES DE CÁNCER DE MAMA. ANÁLISIS MULTIVARIANTE**

En el análisis multivariante la presencia de anti- PM/Scl sigue manteniendo su significación estadística, siendo el único factor independiente asociado al riesgo de cáncer de mama, con una OR= 2,85 (IC 95% 1,05 – 7,75). Se muestra en la *Tabla 21*.

**Tabla 21.** *Análisis multivariante. Factores predictores independientes de cáncer de mama*

	A. UNIVARIANTE		A. MULTIVARIANTE	
	OR (IC 95%)	P	OR (IC 95%)	P
PM/Scl	2,90 (IC 95%, 1,08-7,82)	0,028	2,85 (IC 95%, 1,05-7,75)	<b>0,040</b>
AAS	0,43 (IC 95%, 0,19-0,99)	0,044	0,43 (IC 95%, 0,17-1,09)	0,075

### **6.4. ESTUDIO DE LOS PACIENTES CON CÁNCER DE PULMÓN Y ES**

El total de pacientes con cáncer de pulmón como primera neoplasia fueron 17. El 88,2% de los pacientes fueron mujeres. La edad al primer síntoma de ES fue de 45 años de media (DE ±15,5) y de 49 años de mediana (RI 35-54). La edad media al diagnóstico de ES de 51 años en pacientes con cáncer de pulmón (DE ±12,8) y la mediana fue de 53 (RI 49-60). Por tanto, el tiempo entre el inicio de la ES y su diagnóstico supuso una media de 6 (DE ±10,1) y una mediana de 2 (RI 1-9). La edad media del diagnóstico de neoplasia fue de 59 años (DE ±11,2) y la mediana de 59 años (RI 52-68). Durante su evolución, fueron exitus el 64,7%. De los pacientes con cáncer de pulmón, el 47,1% presentaron EScl, el 35,3% EScd y el 17,6% ES *sine* esclerodermia.

Se estudiaron las diferentes histologías objetivadas. Se observaron 9 casos de adenocarcinoma pulmonar, suponiendo un 52,9%. El carcinoma escamoso representó el 29,4% de los casos, con una n= 5. Se objetivó un caso de carcinoma microcítico de pulmón (5,9%). Como histología más infrecuente, se detectaron dos pacientes con tumores neuroendocrinos de células grandes (11,8%). No se objetivaron casos de mesotelioma.

## **6.4.1. FACTORES DE RIESGO DE CÁNCER DE PULMÓN EN PACIENTES CON ES.**

### **ANÁLISIS UNIVARIANTE**

#### **6.4.1.1. Características clínicas y epidemiológicas de los pacientes con ES con cáncer de pulmón y ES sin cáncer**

Se estudian las características clínicas y epidemiológicas entre pacientes con cáncer de pulmón y pacientes sin cáncer en la *Tabla 22*. Las siguientes variables mostraron diferencias estadísticamente significativas:

- Los pacientes con cáncer de pulmón y ES presentaron mayor mortalidad que aquellos con ES sin cáncer. No se calculó la OR ni se incluyó posteriormente en el análisis multivariante ya que no es una variable predictora de neoplasia.
- La enfermedad pulmonar intersticial (EPI) se asoció de manera estadísticamente significativa con un mayor riesgo de cáncer de pulmón, con una OR= 4,08 (IC 95% 1,31-12,69).
- La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) también supone un mayor riesgo de cáncer de pulmón en pacientes con ES. La OR= 6,67 (IC 95% 1,73-25,72).
- La cardiopatía isquémica microvascular presentó una mayor representatividad en el cáncer de pulmón, con una diferencia estadísticamente significativa ( $p=0,008$ ), pero, dado que todos los pacientes estudiados por sospecha de CI microvascular presentaron alteraciones diagnósticas, no se puede considerar como factor de riesgo ni estimar la OR.

**Tabla 22. Características clínicas y epidemiológicas de los pacientes con ES con cáncer de pulmón y ES sin cáncer**

DATOS EPIDEMIOLÓGICOS Y CLÍNICOS	No neoplasia (509, 96,7%)	Pulmón (17, 3,3%)	P
<b>DATOS EPIDEMIOLÓGICOS</b>			
<b>Sexo femenino</b>	449/509 (88,2%)	15/17 (88,2%)	0,998
<b>Edad al inicio ES</b>	44±15,7	45±15,5	0,841
<b>Exitus</b>	151/509 (29,7%)	11/17 (64,7%)	<b>0,002</b>
<b>Edad exitus</b>	70 (60-79)	66 (57-69)	0,157
<b>Fumador/a</b>	47/509 (9,2%)	2/17 (11,8%)	0,724
<b>Exfumador/a</b>	77/509 (15,1%)	5/17 (29,4%)	0,110
<b>HTA</b>	176/507 (34,7%)	2/17 (11,8%)	0,050
<b>DLP</b>	93/507 (18,3%)	1/17 (5,9%)	0,188
<b>DM</b>	28/507 (5,5%)	0/17 (0)	1,000
<b>SUBTIPO CUTÁNEO</b>			
<b>ES limitada</b>	334/509 (65,6%)	8/17 (47,1%)	0,114
<b>ES difusa</b>	108/509 (21,2%)	6/17 (35,3%)	0,166
<b>ES sine esclerodermia</b>	67/509 (13,2%)	3/17 (17,6%)	0,592
<b>AFFECCIÓN CUTÁNEA</b>			
<b>Fenómeno de Raynaud</b>	497/509 (97,6%)	17/17 (100%)	0,522
<b>Úlceras digitales</b>	234/509 (46,0%)	8/17 (47,1%)	0,930
<b>Telangiectasias</b>	379/509 (74,5%)	13/17 (76,5%)	0,852
<b>Calcinosis</b>	99/509 (19,4%)	4/13 (23,5%)	0,677
<b>AFFECCIÓN ARTICULAR</b>			
<b>Afección osteomuscular</b>	333/507 (65,7%)	9/17 (52,9%)	0,278
<b>Artralgias</b>	262/507 (51,7%)	9/17 (52,9%)	0,918
<b>Artritis</b>	102/507 (20,1%)	1/17 (5,9%)	0,146
<b>Miositis</b>	37/507 (7,3%)	0/17 (0)	0,623
<b>Miopatía no inflamatoria</b>	31/507 (6,1%)	1/17 (5,9%)	0,969
<b>Roces</b>	16/505 (3,2%)	1/17 (5,9%)	0,535
<b>Contracturas</b>	32/439 (7,3%)	0/11 (0)	1,000
<b>Osteólisis</b>	34/507 (6,7%)	0/17 (0)	0,617

<b>AFECCIÓN DIGESTIVA</b>			
<b>Afección digestiva</b>	361/493 (73,2%)	7/16 (43,8%)	0,010
<b>Afección esofágica</b>	331/462 (71,6%)	6/11 (54,5%)	0,216
<b>Afección esofágica por manometría esofágica</b>	298/354 (84,2%)	2/7 (28,6%)	0,363
<b>Esofagitis</b>	74/235 (31,5%)	2/4 (50,0%)	0,431
<b>Barret</b>	13/234 (5,6%)	0/4 (0)	1,000
<b>Afección gástrica</b>	82/395 (20,8%)	1/10 (10,0%)	0,405
<b>Afección intestinal</b>	64/395 (16,2%)	2/10 (20,0%)	0,748
<b>Afección hepática</b>	44/504 (8,7%)	2/17 (11,8%)	0,664
<b>AFECCIÓN RENAL</b>			
<b>Insuficiencia renal</b>	52/275 (18,9%)	0/9 (0)	0,373
<b>Crisis renal esclerodérmica</b>	17/447 (3,8%)	0/15 (0)	1,000
<b>AFECCIÓN RESPIRATORIA</b>			
<b>Afección respiratoria</b>	408/499 (81,8%)	15/17 (88,2%)	0,495
<b>DLCO&lt;80%</b>	303/408 (74,3%)	11/13 (84,6%)	0,399
<b>EPI</b>	212/478 (44,4%)	13/17 (76,5%)	<b>0,002</b>
<b>Alteración pequeña vía aérea o atrapamiento aéreo</b>	161/466 (34,5%)	5/15 (33,3%)	0,922
<b>Bronquiectasias</b>	181/396 (45,7%)	8/15 (53,3%)	0,561
<b>HAP</b>	120/450 (26,7%)	3/14 (21,4%)	0,662
<b>EPOC</b>	16/478 (3,3%)	3/16 (18,8%)	<b>0,002</b>
<b>AFECCIÓN CARDIACA</b>			
<b>Afección cardiaca</b>	383/491 (78,0%)	13/17 (76,5%)	0,881
<b>Afección pericárdica</b>	79/483 (16,4%)	3/16 (18,8%)	0,799
<b>Cardiopatía isquémica macrovascular</b>	29/168 (17,3%)	1/5 (20,0%)	0,873
<b>Cardiopatía isquémica microvascular</b>	41/145 (28,3%)	4/4 (100%)	<b>0,008</b>
<b>Miocardiopatía esclerodérmica</b>	1/395 (0,3%)	0/11 (0)	1,000
<b>Alteración conducción</b>	136/333 (40,8%)	3/12 (25,0%)	0,272
<b>Insuficiencia mitral</b>	274/457 (60,0%)	9/15 (60,0%)	0,997
<b>Disfunción diastólica VI</b>	218/462 (47,2%)	9/15 (60,0%)	0,328
<b>Fibrosis miocárdica</b>	14/68 (20,6%)	0/2 (0)	1,000
<b>FEVI &lt;50%</b>	23/452 (5,1%)	2/15 (13,3%)	0,163

#### **6.4.1.2. Características serológicas de los pacientes con ES con cáncer de pulmón y ES sin cáncer**

En el análisis de las variables serológicas (*Tabla 23*) se observaron las siguientes diferencias estadísticamente significativas:

- El patrón homogéneo de los ANA supone un aumento de riesgo de cáncer de pulmón en ES, presentando una OR= 3,65 (IC 95% 1,31-10,21).
- La presencia de Ac anti-RNP se asocia a cáncer de pulmón. La OR= 5,43 (IC 95% 1,11-26,57).
- El Ac anti- $\beta$ -2-glicoproteína supone un aumento de riesgo de cáncer de pulmón en ES, con un análisis de riesgo con OR= 7,25 (IC 95% 1,74-30,14).
- Ningún paciente con cáncer de pulmón presentó factor reumatoide (FR), por tanto, la diferencia de porcentajes es significativa, considerándose como factor protector, aunque no sea posible el cálculo de la OR.

**Tabla 23. Características serológicas de los pacientes con ES con cáncer de pulmón y ES sin cáncer**

DATOS SEROLÓGICOS	No neoplasia (509, 96,7%)	Pulmón (17, 3,3%)	P
<b>ANA</b>	491/508 (96,7%)	17/17 (100%)	1,000
<b>Título ≥640</b>	348/507 (68,6%)	16/17 (94,1%)	0,051
<b>Patrón ANA</b>			
<b>Centromérico</b>	156/500 (31,2%)	1/17 (5,9%)	0,050
<b>Moteado</b>	193/500 (38,6%)	8/17 (47,1%)	0,482
<b>Nucleolar</b>	55/500 (11,0%)	2/17 (11,8%)	0,921
<b>Homogéneo</b>	65/500 (13,0%)	6/17 (35,3%)	<b>0,009</b>
<b>Mixto</b>	14/500 (2,8%)	0/17 (0)	1,000
<b>ATA</b>	103/480 (21,5%)	7/17 (41,2%)	0,054
<b>ACA</b>	263/495 (53,1%)	5/17 (29,4%)	0,054
<b>CENP-A</b>	118/300 (39,3%)	4/11 (36,4%)	0,843
<b>CENP-B</b>	123/301 (40,9%)	4/11 (36,4%)	0,765
<b>RNA polimerasa III</b>	54/304 (17,8%)	2/10 (20,0%)	0,856
<b>RP155</b>	39/290 (13,4%)	2/11 (18,2%)	0,653
<b>RP11</b>	35/289 (12,1%)	2/11 (18,2%)	0,548
<b>PM/Scl</b>	42/367 (11,4%)	1/13 (7,7%)	0,675
<b>RNP</b>	13/472 (2,8%)	2/15 (13,3%)	<b>0,020</b>
<b>Ku</b>	8/343 (2,3%)	0/12 (0)	1,000
<b>Fibrilarina (U3RNP)</b>	6/298 (2,0%)	0/10 (0)	1,000
<b>Th/To</b>	3/298 (1,0%)	0/10 (0)	1,000
<b>Anti-PCC</b>	14/287 (4,9%)	1/11 (9,1%)	0,531
<b>Ro</b>	121/478 (25,3%)	4/17 (23,5%)	0,868
<b>Ro 52</b>	90/345 (26,1%)	4/11 (36,4%)	0,447
<b>La</b>	10/472 (2,1%)	0/17 (0)	1,000
<b>NOR90</b>	1/298 (0,3%)	0/10 (0)	1,000
<b>AMA</b>	34/484 (7,0%)	1/16 (6,3%)	0,905
<b>Anti-célula parietal</b>	31/481 (6,4%)	0/16 (0)	0,614
<b>Anticardiolipina</b>	13/340 (3,8%)	2/13 (15,4%)	0,051
<b>Factor reumatoide</b>	108/390 (27,7%)	0/14 (0)	<b>0,026</b>
<b>ANCA</b>	10/304 (3,3%)	1/10 (10,0%)	0,256
<b>Ac lúpico</b>	16/304 (5,3%)	0/12 (0)	1,000
<b>Beta-2-glicoproteína</b>	15/305 (4,9%)	3/11 (27,3%)	<b>0,002</b>

#### **6.4.1.3. Características capilaroscópicas de los pacientes con ES con cáncer de pulmón y ES sin cáncer**

Respecto al patrón capilaroscópico según Maricq de pacientes con cáncer de pulmón y pacientes sin cáncer con ES, mostrados en la *Tabla 24*, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

**Tabla 24. Características capilaroscópicas de los pacientes con ES con cáncer de pulmón y ES sin cáncer**

DATOS CAPILAROSCÓPICOS	No neoplasia (443, 96,3%)	Pulmón (17, 3,7%)	P
Patrón Lento	296/443 (66,8%)	9/13 (69,2%)	0,855
Patrón Activo	77/443 (17,4%)	2/13 (15,4%)	0,851
Patrón Normal	31/443 (7,0%)	1/13 (7,7%)	0,923
Patrón Indiferenciado	39/443 (8,8%)	1/13 (7,7%)	0,889

#### **6.4.1.4. Tratamientos de los pacientes con ES con cáncer de pulmón y sin ES cáncer**

En la *Tabla 25* se muestran los tratamientos utilizados de pacientes con cáncer de pulmón y pacientes sin cáncer. Se observaron diferencias estadísticamente significativas en el mayor uso de los siguientes fármacos en los pacientes con cáncer de pulmón:

- Los anticoagulantes, con una OR= 3,66 (IC 95% 1,31-10,23).
- El uso de N-acetilcisteína, con una OR= 3,73 (IC 95% 1,33-10,42).
- Los corticoides, con una OR= 3,20 (IC 95% 1,11-9,23).
- El micofenolato mofetilo (MMF), con un aumento de riesgo OR= 3,09 (IC 95% 1,15-8,33).

**Tabla 25. Tratamientos de los pacientes con ES con cáncer de pulmón y ES sin cáncer**

DATOS DE TRATAMIENTOS	No neoplasia (509, 96,7%)	Pulmón (17, 3,3%)	P
<b>IBP</b>	405/509 (79,6%)	16/17 (94,1%)	0,140
<b>Calcioantagonistas</b>	367/509 (72,1%)	10/17 (58,8%)	0,232
<b>IECA</b>	148/509 (29,1%)	5/17 (29,4%)	0,976
<b>ARA-II</b>	76/509 (14,9%)	2/17 (11,8%)	0,718
<b>Estatinas</b>	125/509 (24,6%)	5/17 (29,4%)	0,648
<b>AAS</b>	238/509 (46,8%)	6/17 (35,3%)	0,351
<b>Antiagregantes no AAS</b>	47/509 (9,2%)	1/17 (5,9%)	0,637
<b>Anticoagulantes</b>	66/509 (13,0%)	6/17 (35,3%)	<b>0,008</b>
<b>D-penicilamina</b>	63/509 (12,4%)	3/17 (17,6%)	0,519
<b>Antifibróticos</b>	8/509 (1,6%)	1/17 (5,9%)	0,178
<b>N-acetilcisteína</b>	65/509 (12,8%)	6/17 (35,3%)	<b>0,008</b>
<b>Antagonistas receptor endotelina</b>	97/509 (19,1%)	5/17 (29,4%)	0,288
<b>Inhibidores fosfodiesterasa 5</b>	97/509 (19,1%)	5/17 (29,4%)	0,288
<b>Pentoxifilina</b>	34/509 (6,7%)	0/17 (0)	0,617
<b>Análogos prostaglandinas</b>	37/509 (7,3%)	0/17 (0)	1,000
<b>Inmunoglobulinas</b>	20/509 (3,9%)	2/17 (11,8%)	0,112
<b>Antipalúdicos</b>	111/509 (21,8%)	6/17 (35,3%)	0,188
<b>Corticoides</b>	218/509 (42,8%)	12/17 (70,6%)	<b>0,023</b>
<b>Inmunosupresores no corticoides</b>	158/509 (31,0%)	9/17 (52,9%)	0,056
<b>MMF</b>	94/509 (18,5%)	7/17 (41,2%)	<b>0,019</b>
<b>AZA</b>	45/509 (8,8%)	4/17 (23,5%)	0,050
<b>CYC</b>	45/509 (8,8%)	3/17 (17,6%)	0,215
<b>MTX</b>	43/509 (8,4%)	0/17 (0)	0,384
<b>Tacrolimus</b>	24/509 (4,7%)	0/17 (0)	1,000
<b>Ciclosporina</b>	2/509 (0,4%)	0/17 (0)	1,000
<b>RTX</b>	29/509 (5,7%)	1/17 (5,9%)	0,974
<b>AntiTNFa</b>	5/509 (1,0%)	0/17 (0)	1,000
<b>Otros inmunosupresores</b>	15/509 (2,9%)	1/17 (5,9%)	0,488

#### **6.4.2. DEFINICIÓN DE LOS FACTORES PREDICTORES INDEPENDIENTES DE CÁNCER DE PULMÓN. ANÁLISIS MULTIVARIANTE**

Las variables que mantienen la significación estadística en el análisis multivariante (*Tabla 26*) son:

- La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), con una OR= 12,44 (IC 95% 2,14 – 72,32).
- El uso de anticoagulantes, con una OR= 5,23 (IC 95% 1,28 – 21,44).

**Tabla 26. Análisis multivariante. Factores predictores independientes de cáncer de pulmón**

	A. UNIVARIANTE		A. MULTIVARIANTE	
	OR (IC 95%)	P	OR (IC 95%)	P
<b>EPI</b>	4,08 (IC 95%, 1,31-12,69)	0,002	1,56 (IC 95% 0,15-16,65)	0,715
<b>EPOC</b>	6,67 (IC 95%, 1,73-25,72)	0,002	12,44 (IC 95% 2,14-72,32)	<b>0,005</b>
<b>Patrón homogéneo</b>	3,65 (IC 95%, 1,31-10,21)	0,009	3,63 (IC 95% 0,74-17,87)	0,113
<b>ANA</b>				
<b>Anti-RNP</b>	5,432 (IC 95%, 1,11-26,57)	0,020	12,17 (IC 95% 0,98-150,78)	0,052
<b>Anti-β-2-glicoproteína</b>	7,25 (IC 95%, 1,74-30,14)	0,002	4,25 (IC 95% 0,58-31,25)	0,156
<b>Anticoagulantes</b>	3,66 (IC 95% 1,31-10,23)	0,008	5,23 (IC 95% 1,28-21,44)	<b>0,022</b>
<b>N-acetilcisteína</b>	3,73 (IC 95% 1,33-10,42)	0,008	3,83 (IC 95% 0,90-16,31)	0,070
<b>Corticoides</b>	3,20 (IC 95% 1,11-9,23)	0,023	4,25 (IC 95% 0,79-23,04)	0,093
<b>MMF</b>	3,09 (IC 95% 1,15-8,33)	0,019	1,051 (IC 95% 1,16-6,86)	0,958

## **6.5. ESTUDIO DE LOS PACIENTES CON NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS Y ES**

Se observaron 10 neoplasias primarias hematológicas. El 90% de los pacientes fueron mujeres. La media de edad al inicio de ES fue de 47 años (DE ±13,3) y la mediana también de 47 años (RI 37-54). La edad media al diagnóstico de ES de 53 años en los pacientes con neoplasias hematológicas (DE ±11,9) y la mediana de 54 años (RI 50-58). Por tanto, el tiempo entre el primer síntoma y el diagnóstico de ES tuvo una media de 6 años (±DE 9) y una mediana de 1 año (RI 0-8). La edad media al diagnóstico de cáncer fue de 63 años (DE ±16,4) y la mediana de 67 años (RI 52-76). Un 60% de los pacientes fallecieron. Con respecto a los subtipos cutáneos, los pacientes con neoplasias hematológicas se distribuyeron en: un 60% presentaron EScl, un 30% presentaron EScd y un 10% ES sin esclerodermia.

Un total de 3 pacientes presentaron una leucemia mieloide (30%). Respecto a los linfomas, 3 pacientes presentaron un linfoma no Hodgkin (30%) y no se observaron pacientes con enfermedad de Hodgkin. Se objetivaron dos casos de linfoma MALT (20%), uno pulmonar y otro parotídeo. Se describió un caso de linfoma cerebral (10%), y un paciente presentó un linfoma T (10%).

## **6.5.1. FACTORES DE RIESGO DE NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS EN PACIENTES CON ES. ANÁLISIS UNIVARIANTE**

### **6.5.1.1. Características clínicas y epidemiológicas de los pacientes con ES con neoplasias hematológicas y ES sin cáncer**

Se estudian las características clínicas y epidemiológicas entre pacientes con neoplasias hematológicas y ES y pacientes sin cáncer con ES en la *Tabla 27*. Las variables que presentaron significación estadística fueron:

- La afección esofágica diagnosticada por manometría esofágica fue significativamente menos frecuente en pacientes con neoplasias hematológicas, con una OR= 0,15 (IC 95% 0,04-0,58).
- La cardiopatía isquémica microvascular (sin incluir factores de riesgo cardiovascular) fue significativamente mayor en los pacientes con neoplasias hematológicas, con una OR= 10,15 (IC 95% 1,10-93,51).

**Tabla 27. Características clínicas y epidemiológicas de los pacientes con ES y cáncer hematológico y ES sin cáncer**

DATOS EPIDEMIOLÓGICOS Y CLÍNICOS	No neoplasia (509, 98,1%)	Hematológicas (10, 1,9%)	P
<b>DATOS EPIDEMIOLÓGICOS</b>			
<b>Sexo femenino</b>	449/509 (88,2%)	9/10 (90,0%)	0,862
<b>Edad al inicio ES</b>	44±15,7	47±13,3	0,502
<b>Exitus</b>	151/509 (29,7%)	6/10 (60,0%)	0,052
<b>Edad exitus</b>	70 (60-79)	75 (68-77)	0,244
<b>Fumador/a</b>	47/509 (9,2%)	1/10 (10,0%)	0,934
<b>Exfumador/a</b>	77/509 (15,1%)	0/10 (0)	0,372
<b>HTA</b>	176/507 (34,7%)	6/10 (60,0%)	0,097
<b>DLP</b>	93/507 (18,3%)	1/10 (10,0%)	0,498
<b>DM</b>	28/507 (5,5%)	0/10 (0)	1,000
<b>SUBTIPO CUTÁNEO</b>			
<b>ES limitada</b>	334/509 (65,6%)	6/10 (60,0%)	0,711
<b>ES difusa</b>	108/509 (21,2%)	3/10 (30,0%)	0,502
<b>ES sine esclerodermia</b>	67/509 (13,2%)	1/10 (10,0%)	0,769
<b>AFFECCIÓN CUTÁNEA</b>			
<b>Fenómeno de Raynaud</b>	497/509 (97,6%)	10/10 (100%)	0,623
<b>Úlceras digitales</b>	234/509 (46,0%)	5/10 (50,0%)	0,800
<b>Telangiectasias</b>	379/509 (74,5%)	7/10 (70,0%)	0,740
<b>Calcinosis</b>	99/509 (19,4%)	3/10 (30,0%)	0,406
<b>AFFECCIÓN ARTICULAR</b>			
<b>Afección osteomuscular</b>	333/507 (65,7%)	7/10 (70,0%)	0,776
<b>Artralgias</b>	262/507 (51,7%)	7/10 (70,0%)	0,251
<b>Artritis</b>	102/507 (20,1%)	1/10 (10,0%)	0,428
<b>Miositis</b>	37/507 (7,3%)	1/10 (10,0%)	0,746
<b>Miopatía no inflamatoria</b>	31/507 (6,1%)	0/10 (0)	1,000
<b>Roces</b>	16/505 (3,2%)	1/10 (10,0%)	0,231
<b>Contracturas</b>	32/439 (7,3%)	1/9 (11,1%)	0,664
<b>Osteólisis</b>	34/507 (6,7%)	1/10 (10,0%)	0,681

<b>AFECCIÓN DIGESTIVA</b>				
<b>Afección digestiva</b>	361/493 (73,2%)	8/10 (80,0%)	0,631	
<b>Afección esofágica</b>	331/462 (71,6%)	7/10 (70,0%)	0,909	
<b>Afección esofágica por manometría esofágica</b>	298/354 (84,2%)	4/9 (44,4%)	<b>0,022</b>	
<b>Esofagitis</b>	74/235 (31,5%)	3/7 (42,9%)	0,525	
<b>Barret</b>	13/234 (5,6%)	0/7 (0)	1,000	
<b>Afección gástrica</b>	82/395 (20,8%)	3/9 (33,3%)	0,360	
<b>Afección intestinal</b>	64/395 (16,2%)	2/9 (22,2%)	0,629	
<b>Afección hepática</b>	44/504 (8,7%)	0/7 (0)	1,000	
<b>AFECCIÓN RENAL</b>				
<b>Insuficiencia renal</b>	52/275 (18,9%)	0/3 (0)	1,000	
<b>Crisis renal esclerodérmica</b>	17/447 (3,8%)	0/8 (0)	1,000	
<b>AFECCIÓN RESPIRATORIA</b>				
<b>Afección respiratoria</b>	408/499 (81,8%)	8/10 (80,0%)	0,886	
<b>DLCO&lt;80%</b>	303/408 (74,3%)	6/9 (66,7%)	0,607	
<b>EPI</b>	212/478 (44,4%)	6/10 (60,0%)	0,325	
<b>Alteración pequeña vía aérea o atrapamiento aéreo</b>	161/466 (34,5%)	3/10 (30,0%)	0,765	
<b>Bronquiectasias</b>	181/396 (45,7%)	4/9 (44,4%)	0,940	
<b>HAP</b>	120/450 (26,7%)	3/10 (30,0%)	0,814	
<b>EPOC</b>	16/478 (3,3%)	0/10 (0)	1,000	
<b>AFECCIÓN CARDIACA</b>				
<b>Afección cardiaca</b>	383/491 (78,0%)	10/10 (100%)	0,094	
<b>Afección pericárdica</b>	79/483 (16,4%)	1/10 (10,0%)	0,589	
<b>Cardiopatía isquémica macrovascular</b>	29/168 (17,3%)	1/4 (25,0%)	0,686	
<b>Cardiopatía isquémica microvascular</b>	41/145 (28,3%)	4/5 (80,0%)	<b>0,013</b>	
<b>Miocardiopatía esclerodérmica</b>	1/395 (0,3%)	0/9 (0)	1,000	
<b>Alteración conducción</b>	136/333 (40,8%)	5/8 (62,5%)	0,219	
<b>Insuficiencia mitral</b>	274/457 (60,0%)	8/10 (80,0%)	0,200	
<b>Disfunción diastólica VI</b>	218/462 (47,2%)	7/10 (70,0%)	0,153	
<b>Fibrosis miocárdica</b>	14/68 (20,6%)	0/10	1,000	
<b>FEVI &lt;50%</b>	23/452 (5,1%)	0/10	1,000	

#### **6.5.1.2. Características serológicas de los pacientes con ES con neoplasias hematológicas y ES sin cáncer**

En el perfil serológico de pacientes con neoplasias hematológicas y pacientes sin cáncer con ES no se observaron diferencias estadísticamente significativas (*Tabla 28*).

**Tabla 28. Características serológicas de los pacientes con ES con cáncer hematológico y ES sin cáncer**

DATOS SEROLÓGICOS	No neoplasia (508, 98,1%)	Hematológicas (10, 1,9%)	P
<b>ANA</b>	491/508 (96,7%)	9/10 (90,0%)	0,255
<b>Título ≥640</b>	348/507 (68,6%)	4/10 (40,0%)	0,054
<b>Patrón ANA</b>			
<b>Centromérico</b>	156/500 (31,2%)	4/10 (40,0%)	0,553
<b>Moteado</b>	193/500 (38,6%)	4/10 (40,0%)	0,928
<b>Nucleolar</b>	55/500 (11,0%)	1/10 (10,0%)	0,92
<b>Homogéneo</b>	65/500 (13,0%)	0/10 (0)	0,624
<b>Mixto</b>	14/500 (2,8%)	0/10 (0)	1,000
<b>ATA</b>	103/480 (21,5%)	1/9 (11,1%)	0,452
<b>ACA</b>	263/495 (53,1%)	5/10 (50,0%)	0,844
<b>CENP-A</b>	118/300 (39,3%)	1/4 (25,0%)	0,560
<b>CENP-B</b>	123/301 (40,9%)	1/4 (25,0%)	0,521
<b>RNA polimerasa III</b>	54/304 (17,8%)	1/4 (25,0%)	0,707
<b>RP155</b>	39/290 (13,4%)	1/5 (20,0%)	0,671
<b>RP11</b>	35/289 (12,1%)	1/5 (20,0%)	0,594
<b>PM/SCL</b>	42/367 (11,4%)	2/7 (28,6%)	0,164
<b>RNP</b>	13/472 (2,8%)	0/10 (0)	1,000
<b>Ku</b>	8/343 (2,3%)	0/6 (0)	1,000
<b>Fibrilarina (U3RNP)</b>	6/298 (2,0%)	0/4	1,000
<b>Th/To</b>	3/298 (1,0%)	0/4 (0)	1,000
<b>Anti-PCC</b>	14/287 (4,9%)	1/4 (25,0%)	0,071
<b>Ro</b>	121/478 (25,3%)	1/10 (10,0%)	0,268
<b>Ro 52</b>	90/345 (26,1%)	1/6 (16,7%)	0,602
<b>La</b>	10/472 (2,1%)	0/10 (0)	1,000
<b>NOR90</b>	1/298 (0,3%)	0/4	1,000
<b>AMA</b>	34/484 (7,0%)	0/10 (0)	1,000
<b>Anti-célula parietal</b>	31/481 (6,4%)	0/10 (0)	1,000
<b>Anticardiolipina</b>	13/340 (3,8%)	0/5 (0)	1,000
<b>Factor reumatoide</b>	108/390 (27,7%)	1/7 (14,3%)	0,431
<b>ANCA</b>	10/304 (3,3%)	0/4 (0)	1,000
<b>Ac lúpico</b>	16/304 (5,3%)	0/5 (0)	1,000
<b>Beta-2-glicoproteína</b>	15/305 (4,9%)	1/5 (20,0%)	0,131

#### **6.5.1.3. Características capilaroscópicas de los pacientes con ES con neoplasias hematológicas y ES sin cáncer**

En la *Tabla 29* se describe si existen diferencias en el patrón capilaroscópico de Maricq de pacientes con neoplasias hematológicas y pacientes sin cáncer con ES. No se observaron diferencias estadísticamente significativas.

**Tabla 29. Características capilaroscópicas de los pacientes con ES y cáncer hematológico y ES sin cáncer**

DATOS CAPILAROSCÓPICOS	No neoplasia (443, 97,8%)	Hematológicas (10, 0,02%)	P
<b>Patrón Lento</b>	296/443 (66,8%)	9/10 (90,0%)	0,122
<b>Patrón Activo</b>	77/443 (17,4%)	0/10	0,224
<b>Patrón Normal</b>	31/443 (7,0%)	1/10 (10,0%)	0,714
<b>Patrón Indiferenciado</b>	39/443 (8,8%)	0/10	1,000

#### **6.5.1.4. Tratamientos de los pacientes con ES con neoplasias hematológicas y ES sin cáncer**

En la *Tabla 30* se exponen las características de los tratamientos utilizados de pacientes con neoplasias hematológicas y pacientes sin cáncer con ES. El uso de IECA fue significativamente mayor en pacientes con neoplasias hematológicas, con una OR= 3,66 (IC 95% 1,02-13,16).

**Tabla 30. Tratamientos de los pacientes con ES y cáncer hematológico y ES sin cáncer**

DATOS DE TRATAMIENTOS	No neoplasia (508, 98,1%)	Hematológicas (10, 1,9%)	P
<b>IBP</b>	405/509 (79,6%)	9/10 (90,0%)	0,416
<b>Calcioantagonistas</b>	367/509 (72,1%)	8/10 (80,0%)	0,581
<b>IECA</b>	148/509 (29,1%)	6/10 (60,0%)	<b>0,034</b>
<b>ARA-II</b>	76/509 (14,9%)	2/10 (20,0%)	0,657
<b>Estatinas</b>	125/509 (24,6%)	3/10 (30,0%)	0,693
<b>AAS</b>	238/509 (46,8%)	4/10 (40,0%)	0,671
<b>Antiagregantes no AAS</b>	47/509 (9,2%)	1/10 (10,0%)	0,934
<b>Anticoagulantes</b>	66/509 (13,0%)	1/10 (10,0%)	0,782
<b>D-penicilamina</b>	63/509 (12,4%)	3/10 (30,0%)	0,098
<b>Antifibróticos</b>	8/509 (1,6%)	0/10 (0)	1,000
<b>N-acetilcisteína</b>	65/509 (12,8%)	1/10 (10,0%)	0,795
<b>Antagonistas receptor endotelina</b>	20/509 (3,9%)	0/10 (0)	1,000
<b>Inhibidores fosfodiesterasa 5</b>	97/509 (19,1%)	2/10 (20,0%)	0,940
<b>Pentoxifilina</b>	34/509 (6,7%)	0/10 (0)	1,000
<b>Análogos prostaglandinas</b>	37/509 (7,3%)	0/10 (0)	1,000
<b>Inmunoglobulinas</b>	20/509 (3,9%)	0/10 (0)	1,000
<b>Antipalúdicos</b>	111/509 (21,8%)	1/10 (10,0%)	0,369
<b>Corticoides</b>	218/509 (42,8%)	5/10 (50,0%)	0,650
<b>Inmunosupresores no corticoides</b>	158/509 (31,0%)	2/10 (20,0%)	0,454
<b>MMF</b>	94/509 (18,5%)	0/10 (0)	0,221
<b>AZA</b>	45/509 (8,8%)	1/10 (10,0%)	0,898
<b>CYC</b>	45/509 (8,8%)	1/10 (10,0%)	0,898
<b>MTX</b>	43/509 (8,4%)	0/10 (0)	1,000
<b>Tacrolimus</b>	24/509 (4,7%)	0/10 (0)	1,000
<b>Ciclosporina</b>	2/509 (0,4%)	0/10 (0)	1,000
<b>RTX</b>	29/509 (5,7%)	0/10 (0)	1,000
<b>AntiTNFa</b>	5/509 (1,0%)	0/10 (0)	1,000
<b>Otros inmunosupresores</b>	15/509 (2,9%)	0/10 (0)	1,000

## **6.5.2. DEFINICIÓN DE LOS FACTORES PREDICTORES INDEPENDIENTES DE NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS. ANÁLISIS MULTIVARIANTE**

En el análisis multivariante, la afección esofágica detectada por manometría esofágica fue el único factor independiente que se asociaba a menor riesgo de neoplasia, y por tanto protector, con una OR= 0,05 (IC 95%, 0,004-0,48). Se expone en la *Tabla 31*.

**Tabla 31. Análisis multivariante. Factores predictores independientes de neoplasias hematológicas**

	A. UNIVARIANTE		A. MULTIVARIANTE	
	OR (IC 95%)	P	OR (IC 95%)	P
Afección esofágica por manometría esofágica	0,15 (IC 95%, 0,04-0,58)	0,022	0,05 (IC 95%, 0,004-0,48)	<b>0,010</b>
CI Microvascular	10,15 (IC 95%, 1,10-93,51)	0,013	1,76 (IC 95%, 0,14-21,79)	0,659
IECA	3,66 (IC 95%, 1,02-13,15)	0,034	0,94 (IC 95%, 0,11-7,99)	0,958

## **6.6. ESTUDIO DE LA SINCRONICIDAD DE LAS NEOPLASIAS EN PACIENTES CON ES**

Se consideran tumores sincrónicos los que se diagnostican en un intervalo de tiempo de 3 años antes o después del diagnóstico de ES. Se observaron 31 tumores sincrónicos (35,2%) y 57 tumores no sincrónicos (67,8%).

Respecto a los pacientes con tumores sincrónicos, el 80,6% fueron mujeres. La edad media al inicio de ES fue de 54 años (DE ±14,5) y la mediana de 51 años (RI 47-63). La edad media al diagnóstico de ES fue de 61 años (DE ±12,8) y la mediana de 60 años (RI 52-69). Por tanto, el tiempo entre el primer síntoma y el diagnóstico de ES fue de 7 años de media (DE ±12,6) y 3 años de mediana (RI 1-8). En cuanto a los subtipos cutáneos, un 61,3% presentaban EScl, un 19,4% de ESCd y un 19,4% de ES *sine* esclerodermia. Un 51,6% de los pacientes fallecieron durante su evolución.

El 94,7% de los pacientes con tumores no sincrónicos fueron mujeres. La edad media al inicio de ES fue de 46 años (DE ±15,6) y la mediana de 45 años (RI 34-58). La edad media al diagnóstico de ES fue de 54 años (DE ±13,1) y la mediana de 57 años (RI 44-62). Por tanto, el tiempo entre el primer síntoma y el diagnóstico de ES

tuvo una media de 7 años (DE  $\pm 10,6$ ) y una mediana de 2 años (RI 0-10). La edad media al diagnóstico de cáncer fue de 60 años (DE  $\pm 13,1$ ) y la mediana de 59 años (RI 51-71). El 68,4% presentaron EScl, el 21,2% EScd y el 10,5% ES *sine* esclerodermia. El 47,4% de los pacientes fueron exitus.

#### **6.6.1. FACTORES DE RIESGO DE NEOPLASIAS SINCRÓNICAS Y NO SINCRÓNICAS EN PACIENTES CON ES. ANÁLISIS UNIVARIANTE**

##### **6.6.1.1. Características clínicas y epidemiológicas de los pacientes con ES con neoplasias sincrónicas y no sincrónicas**

En la *Tabla 32* se describen las diferencias entre características clínico-epidemiológicas entre tumores sincrónicos o no sincrónicos. Se observaron diferencias estadísticamente significativas en las siguientes variables:

- La edad al inicio de los síntomas de ES fue significativamente mayor en pacientes con tumores sincrónicos ( $54 \pm 14,5$  vs  $46 \pm 15,6$ ).
- La afección osteomuscular se observó menos frecuentemente en tumores sincrónicos, con una OR= 0,36 (IC 95% 0,15-0,89).
- La afección digestiva se observó menos frecuentemente en tumores sincrónicos, con una OR= 0,37 (IC 95% 0,15-0,95).
- La alteración de pequeña vía aérea y/o atrapamiento aéreo se observó menos frecuentemente en tumores sincrónicos, con una OR= 0,32 (IC 95% 0,10-0,96).
- La insuficiencia mitral (IM) se observó menos frecuentemente en tumores sincrónicos, con una OR= 0,31 (IC 95% 0,12-0,78).

**Tabla 32. Características clínicas y epidemiológicas de los pacientes con ES con neoplasias sincrónicas y no sincrónicas**

DATOS EPIDEMIOLÓGICOS Y CLÍNICOS	Tumores sincrónicos (31, 35,2%)	Tumores no sincrónicos (57, 67,8%)	P
<b>DATOS EPIDEMIOLÓGICOS</b>			
<b>Sexo femenino</b>	25/31 (80,6%)	54/57 (94,7%)	0,050
<b>Edad al inicio ES</b>	54±14,5	46±15,6	<b>0,026</b>
<b>Exitus</b>	16/31 (51,6%)	27/57 (47,4%)	0,704
<b>Edad exitus</b>	69 (66-74)	70 (65-77)	0,976
<b>Fumador/a</b>	4/31 (12,9%)	3/57 (5,3%)	0,206
<b>Exfumador/a</b>	10/31 (32,3%)	12/57 (21,1%)	0,246
<b>HTA</b>	15/31 (48,4%)	29/57 (50,9%)	0,823
<b>DLP</b>	7/31 (22,6%)	7/57 (12,3%)	0,207
<b>DM</b>	2/31 (6,5%)	4/57 (7,0%)	0,920
<b>SUBTIPO CUTÁNEO</b>			
<b>ES limitada</b>	19/31 (61,3%)	39/57 (68,4%)	0,500
<b>ES difusa</b>	6/31 (19,4%)	12/57 (21,1%)	0,850
<b>ES sine esclerodermia</b>	6/31 (19,4%)	6/57 (10,5%)	0,249
<b>AFECCIÓN CUTÁNEA</b>			
<b>Fenómeno de Raynaud</b>	30/31 (96,8%)	54/57 (94,7%)	0,661
<b>Úlceras digitales</b>	10/31 (32,3%)	23/57 (40,4%)	0,454
<b>Telangiectasias</b>	21/31 (67,7%)	44/57 (77,2%)	0,335
<b>Calcinosis</b>	6/31 (19,4%)	12/57 (21,1%)	0,850
<b>AFECCIÓN ARTICULAR</b>			
<b>Afección osteomuscular</b>	13/31 (41,9%)	38/57 (66,7%)	<b>0,025</b>
<b>Artralgias</b>	11/31 (35,5%)	28/57 (49,1%)	0,219
<b>Artritis</b>	5/31 (16,1%)	11/57 (19,3%)	0,713
<b>Miositis</b>	2/31 (6,5%)	4/57 (7,0%)	0,920
<b>Miopatía no inflamatoria</b>	0/31 (0)	3/57 (5,3%)	0,549
<b>Roces</b>	1/31 (3,2%)	2/57 (3,5%)	0,944
<b>Contracturas</b>	1/26 (3,8%)	3/51 (5,9%)	0,703
<b>Osteólisis</b>	1/31 (3,2%)	4/57 (7,0%)	0,463

<b>AFECCIÓN DIGESTIVA</b>			
<b>Afección digestiva</b>	16/30 (53,3%)	43/57 (75,4%)	<b>0,036</b>
<b>Afección esofágica</b>	14/25 (56,0%)	38/51 (74,5%)	0,103
<b>Afección esofágica por manometría esofágica</b>	12/15 (80,0%)	34/41 (82,9%)	0,800
<b>Esofagitis</b>	3/12 (25,0%)	12/34 (35,3%)	0,513
<b>Barret</b>	0/12 (0)	1/34 (2,9%)	1,000
<b>Afección gástrica</b>	3/19 (15,8%)	12/49 (24,5%)	0,438
<b>Afección intestinal</b>	2/17 (11,8%)	11/48 (22,9%)	0,323
<b>Afección hepática</b>	1/31 (3,2%)	4/56 (7,1%)	0,452
<b>AFECCIÓN RENAL</b>			
<b>Insuficiencia renal</b>	3/20 (15,0%)	8/35 (22,9%)	0,483
<b>Crisis renal esclerodérmica</b>	1/28 (3,6%)	1/53 (1,9%)	0,642
<b>AFECCIÓN RESPIRATORIA</b>			
<b>Afección respiratoria</b>	27/31 (87,1%)	49/57 (86,0%)	0,883
<b>DLCO&lt;80%</b>	18/23 (78,3%)	37/48 (77,1%)	0,912
<b>EPI</b>	18/31 (58,1%)	25/56 (44,6%)	0,230
<b>Alt pequeña vía aérea o atrapamiento aéreo</b>	5/28 (17,9%)	22/54 (40,7%)	<b>0,037</b>
<b>Bronquiectasias</b>	13/27 (48,1%)	20/51 (39,2%)	0,447
<b>HAP</b>	8/24 (33,3%)	15/53 (28,3%)	0,655
<b>EPOC</b>	4/28 (14,3%)	3/55 (5,5%)	0,171
<b>AFECCIÓN CARDIACA</b>			
<b>Afección cardiaca</b>	22/31 (71,0%)	48/57 (84,2%)	0,141
<b>Afección pericárdica</b>	4/30 (13,3%)	4/56 (7,1%)	0,346
<b>Cardiopatía isquémica macrovascular</b>	3/9 (33,3%)	4/23 (17,4%)	0,327
<b>Cardiopatía isquémica microvascular</b>	3/6 (50,0%)	9/23 (39,1%)	0,630
<b>Miocardiopatía esclerodérmica</b>	0/16 (0)	0/42 (0)	1,000
<b>Alteración conducción</b>	5/20 (25,0%)	16/45 (35,6%)	0,401
<b>Insuficiencia mitral</b>	13/29 (44,8%)	40/55 (72,7%)	<b>0,012</b>
<b>Disfunción diastólica VI</b>	15/29 (51,7%)	39/56 (69,6%)	0,104
<b>Fibrosis miocárdica</b>	0/2 (0)	0/8 (0)	1,000
<b>FEVI &lt;50%</b>	2/30 (6,7%)	1/56 (1,8%)	0,240

#### **6.6.1.2. Características serológicas de los pacientes con ES con neoplasias sincrónicas y no sincrónicas**

En la *Tabla 33* constan las diferencias en las características serológicas:

- La positividad para Ac RNA polimerasa III fue significativamente más frecuente en pacientes con tumores sincrónicos, con una estimación de riesgo de una OR= 5,74 (IC 95% 1,28-25,70).

**Tabla 33. Características serológicas de los pacientes con ES con neoplasias sincrónicas y no sincrónicas**

DATOS SEROLÓGICOS	Tumores sincrónicos (31, 35,2%)	Tumores no sincrónicos (57, 67,8%)	P
<b>ANA</b>	29/31 (93,5%)	55/57 (96,5%)	0,527
<b>Título ≥640</b>	21/31 (67,7%)	36/57 (63,2%)	0,667
<b>Patrón ANA</b>			
<b>Centromérico</b>	10/31 (34,5%)	22/56 (39,3%)	0,515
<b>Moteado</b>	9/31 (29,0%)	18/56 (32,1%)	0,764
<b>Nucleolar</b>	6/31 (19,3%)	7/54 (12,5%)	0,390
<b>Homogéneo</b>	4/31 (12,9%)	5/56 (8,9%)	0,560
<b>Mixto</b>	0/31 (0)	2/56 (3,6%)	0,536
<b>ATA</b>	5/30 (16,7%)	8/56 (14,3%)	0,769
<b>ACA</b>	15/31 (48,4%)	32/57 (56,1%)	0,486
<b>CENP-A</b>	4/20 (20,0%)	10/33 (30,3%)	0,410
<b>CENP-B</b>	5/20 (25,0%)	10/33 (30,3%)	0,678
<b>RNA polimerasa III</b>	7/20 (35,0%)	3/35 (8,6%)	<b>0,015</b>
<b>RP155</b>	5/20 (25,0%)	2/32 (6,3%)	0,054
<b>RP11</b>	5/20 (25,0%)	2/32 (6,3%)	0,054
<b>PM/Scl</b>	6/24 (25,0%)	8/42 (19,0%)	0,569
<b>RNP</b>	1/27 (3,7%)	4/56 (7,1%)	0,537
<b>Ku</b>	0/24 (0)	0/40 (0)	1,000
<b>Fibrilarina (U3RNP)</b>	0/18 (0)	0/35 (0)	1,000
<b>Th/To</b>	0/18 (0)	0/35 (0)	1,000
<b>Anti-PCC</b>	1/19 (5,3%)	1/34 (2,9%)	0,671
<b>Ro</b>	8/29 (27,6%)	12/57 (21,1%)	0,498
<b>Ro 52</b>	6/23 (26,1%)	10/41 (24,4%)	0,880
<b>La</b>	0/29 (0)	1/56 (1,8%)	1,000
<b>NOR90</b>	0/18 (0)	0/35 (0)	1,000
<b>AMA</b>	1/29 (3,4%)	5/56 (8,9%)	0,350
<b>Anti-cel parietal</b>	0/28 (0)	3/56 (5,4%)	0,547
<b>Anticardiolipina</b>	1/21 (4,8%)	4/38 (10,5%)	0,447
<b>Factor reumatoide</b>	4/26 (15,4%)	7/43 (16,3%)	0,922
<b>ANCA</b>	1/19 (5,3%)	1/34 (2,9%)	0,671
<b>Ac lúpico</b>	0/20 (0)	1/37 (2,7%)	1,000
<b>Beta-2-glicoproteína</b>	2/19 (10,5%)	6/37 (16,2%)	0,565

#### **6.6.1.3. Características capilaroscópicas de los pacientes con ES con neoplasias sincrónicas y no sincrónicas**

Respecto a la capilaroscopia según Maricq de pacientes con tumores sincrónicos y no sincrónicos, no se observaron diferencias estadísticamente significativas (*Tabla 34*).

**Tabla 34. Características capilaroscópicas de los pacientes con ES con neoplasias sincrónicas y no sincrónicas**

DATOS CAPILAROSCÓPICOS	Tumores sincrónicos (28, 35,0%)	Tumores no sincrónicos (52, 65,0%)	P
<b>Patrón Lento</b>	17/28 (60,7%)	39/52 (75,0%)	0,184
<b>Patrón Activo</b>	5/28 (17,9%)	7/52 (13,5%)	0,599
<b>Patrón Normal</b>	4/28 (14,3%)	3/52 (5,8%)	0,199
<b>Patrón Indiferenciado</b>	2/28 (7,1%)	3/52 (5,8%)	0,809

#### **6.6.1.4. Tratamientos de los pacientes con ES con neoplasias sincrónicas y no sincrónicas**

Se expone en la *Tabla 35* las diferencias entre los tratamientos recibidos en pacientes con tumores sincrónicos o no sincrónicos con el diagnóstico de ES. El uso de ciclofosfamida (CYC) fue más frecuente en tumores no sincrónicos, pero dado a que en ningún paciente con tumor sincrónico había recibido CYC, no se pudo estimar el riesgo.

**Tabla 35. Tratamientos de los pacientes con ES con neoplasias sincrónicas y no sincrónicas**

DATOS DE TRATAMIENTOS	Tumores sincrónicos (31, 35,2%)	Tumores no sincrónicos (57, 67,8%)	P
<b>IBP</b>	26/31 (83,9%)	54/57 (94,7%)	0,090
<b>Calcioantagonistas</b>	18/31 (58,1%)	43/57 (75,4%)	0,091
<b>IECA</b>	7/31 (22,6%)	23/57 (40,4%)	0,093
<b>ARA-II</b>	9/31 (29,0%)	15/57 (26,3%)	0,785
<b>Estatinas</b>	6/31 (19,4%)	14/57 (24,6%)	0,578
<b>AAS</b>	6/31 (19,4%)	22/57 (38,6%)	0,064
<b>Antiagregantes no AAS</b>	3/31 (9,7%)	6/57 (10,5%)	0,900
<b>Anticoagulantes</b>	9/31 (29,0%)	9/57 (15,8%)	0,141
<b>D-penicilamina</b>	3/31 (9,7%)	10/57 (17,5%)	0,321
<b>Antifibróticos</b>	1/31 (3,2%)	2/57 (3,5%)	0,944
<b>N-acetilcisteína</b>	3/31 (9,7%)	11/57 (19,3%)	0,239
<b>Antagonistas receptor endotelina</b>	0/31 (0)	2/57 (3,5%)	1,000
<b>Inhibidores fosfodiesterasa 5</b>	5/31 (16,1%)	10/57 (17,5%)	0,866
<b>Pentoxifilina</b>	0/31 (0)	3/57 (5,3%)	0,549
<b>Análogos prostaglandinas</b>	0/31 (0)	1/57 (1,8%)	1,000
<b>Inmunoglobulinas</b>	1/31 (3,2%)	4/57 (7,0%)	0,463
<b>Antipalúdicos</b>	4/31 (12,9%)	17/57 (29,8%)	0,075
<b>Corticoides</b>	17/31 (54,8%)	28/57 (49,1%)	0,608
<b>Inmunosupresores no corticoides</b>	10/31 (32,3%)	21/57 (36,8%)	0,667
<b>MMF</b>	7/31 (22,6%)	10/57 (17,5%)	0,568
<b>AZA</b>	1/31 (3,2%)	9/57 (15,8%)	0,076
<b>CYC</b>	0/31 (0)	9/57 (15,8%)	<b>0,024</b>
<b>MTX</b>	1/31 (3,2%)	5/57 (8,8%)	0,324
<b>Tacrolimus</b>	2/31 (6,5%)	3/57 (5,3%)	0,818
<b>Ciclosporina</b>	0/31 (0)	0/57 (0)	1,000
<b>RTX</b>	0/31 (0)	4/57 (7,0%)	0,293
<b>AntiTNFa</b>	0/31 (0)	0/57 (0)	1,000
<b>Otros inmunosupresores</b>	1/31 (3,2%)	4/57 (7,0%)	0,463

## 6.6.2. DEFINICIÓN DE LOS FACTORES PREDICTORES INDEPENDIENTES DE CÁNCER SINCRÓNICO. ANÁLISIS MULTIVARIANTE

Las siguientes variables son factores predictores independientes en el análisis multivariante (*Tabla 36*):

- La presencia de afección osteomuscular, con una OR= 0,16 (IC 95%, 0,03-0,47). Es por tanto un factor protector.
- La positividad para RNA polimerasa III, con una OR= 6,28 (IC 95%, 1,06-37,09), como factor de riesgo de neoplasia.

**Tabla 36. Análisis multivariante. Factores predictores independientes de cáncer sincrónico**

	A. UNIVARIANTE		A. MULTIVARIANTE	
	OR (IC 95%)	P	OR (IC 95%)	P
<b>Edad inicio ES</b>	-	0,026	1,02 (IC 95% 0,92 - 1,13)	0,753
<b>Afección osteomuscular</b>	0,36 (IC 95%, 0,15-0,89)	0,025	0,16 (IC 95%, 0,03-0,47)	<b>0,020</b>
<b>Afección digestiva</b>	0,37 (IC 95%, 0,15-0,95)	0,036	0,52 (IC 95%, 0,06-4,40)	0,055
<b>Alteración pequeña vía</b>	0,32 (IC 95%, 0,10-0,96)	0,037	0,34 (IC 95%, 0,05-1,69)	0,264
<b>IM</b>	0,31 (IC 95%, 0,12-0,78)	0,012	0,21 (IC 95%, 0,04-1,10)	0,064
<b>Anti-RNA polimerasa III</b>	5,74 (IC 95%, 1,28-25,70)	0,015	6,28 (IC 95%, 1,06-37,09)	<b>0,043</b>

## **6.7. RESUMEN DE LOS FACTORES PREDICTORES INDEPENDIENTES DE CÁNCER EN ES**

Se expone en la *Tabla 37* los factores de riesgo global de cáncer, así como de cáncer de mama, de pulmón, hematológico o neoplasias sincrónicas encontrados en el presente estudio.

**Tabla 37. Factores de riesgo / protectores de cáncer en ES**

TIPOS DE CÁNCER	FACTORES DE RIESGO / PROTECTORES
<b>Global</b>	Exfumadores
	EPOC
	Disfunción diastólica de VI
	Anti-PM/Scl
	AAS (factor protector)
<b>Mama</b>	Anti-PM/Scl
<b>Pulmón</b>	EPOC
	Anticoagulantes
<b>Hematológico</b>	Afección esofágica diagnosticada por manometría esofágica (factor protector)
<b>Tumores sincrónicos</b>	Afección osteomuscular (factor protector)
	Anti- RNA polimerasa III



## 7. DISCUSIÓN

Los pacientes con ES presentan un aumento de riesgo de desarrollar neoplasias, siendo una importante causa de morbimortalidad en dicha población. Por lo tanto, la detección precoz del cáncer es crucial y supone un importante reto. Es importante determinar qué factores pueden predisponer al desarrollo de enfermedad oncológica, ya que se considera que el riesgo de cáncer es multifactorial y hasta el momento no hay resultados homogéneos en cuanto a la definición de los factores predictores (217).

Se ha llevado a cabo un estudio a partir de la cohorte de pacientes con ES del servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario Vall d'Hebron de Barcelona. Se han analizado 597 pacientes y se han definido las características clínico-epidemiológicas de los pacientes que presentaron cáncer.

Se observó un aumento de riesgo de cáncer en ES comparado con la población de general, con una SIR de 7,46 (IC 95% 6,72-8,29).

Se definieron los siguientes factores independientes de riesgo de cáncer en ES: la condición de ser exfumador, presentar EPOC, disfunción diastólica de ventrículo izquierdo o la positividad para Ac anti-PM/Scl. El uso de AAS se asoció con un menor riesgo de cáncer. En el caso del cáncer de mama, se identificó como factor de riesgo la positividad para Ac anti-PM/Scl. En el cáncer de pulmón, los factores de riesgo fueron presentar EPOC, así como recibir tratamiento anticoagulante. En las neoplasias hematológicas, se encontró que presentar una afección esofágica detectada por manometría esofágica se asoció a un menor de riesgo cáncer.

La positividad para Ac anti-RNA polimerasa III estuvo relacionada con la aparición de neoplasia sincrónica, por lo que el resultado apunta a que la ES puede comportarse como un fenómeno paraneoplásico en determinados casos.

## **7.1. DESCRIPCIÓN DE LOS PACIENTES CON CÁNCER Y ES**

Se ha realizado un análisis de las diferentes neoplasias más frecuentes de la cohorte: el cáncer de mama, el cáncer de pulmón y las neoplasias hematológicas, así como un estudio de las diferencias entre neoplasias sincrónicas o no sincrónicas al diagnóstico de ES. Las tres neoplasias más frecuentemente diagnosticadas en el mundo, excluyendo los tumores cutáneos no melanoma, son el cáncer de mama, de pulmón y colorrectal (149,152). En el contexto de ES, clásicamente se ha descrito el cáncer de pulmón como el más prevalente en la ES (209,210,218,225,227,236,258), aunque en estudios realizados en los últimos años se observa que el cáncer de mama puede ser el más frecuente (228,234,259,260). Este hecho puede estar justificado por el aumento de la detección de neoplasia de mama debido a los programas de detección precoz en la última década. Las neoplasias hematológicas tienen una alta prevalencia en algunos artículos (209–211,259,260), siendo la tercera neoplasia más frecuente en las diferentes cohortes de ES. Otras neoplasias como los tumores gastrointestinales y colorrectales, el melanoma, los tumores ginecológicos, las neoplasias uroteliales y los tumores de cabeza y cuello claramente estuvieron menos representadas en publicaciones anteriores y también en el presente estudio. **Carbonell, et al**, en el estudio realizado en el registro español de esclerodermia (RESCLE) observan que las neoplasias más prevalentes son el cáncer de mama, pulmón, hematológico y colorectal (115).

Respecto a la evolución de los diferentes tipos de cáncer, se observa curación en el 50% de los casos y fallecimiento en el 32,1%. El 17,9% de pacientes se encontraron en curso de tratamiento oncológico activo. Destaca por tanto que la mayor proporción fue de pacientes con tumores curados y de pacientes que fallecieron, encontrándose menos pacientes en curso de tratamiento oncológico activo. Este hecho se explica por las características del estudio, ya que es retrospectivo y engloba desde el año 1985 hasta 2021.

Con respecto a los diferentes tratamientos recibidos por los pacientes con cáncer, fueron intervenidos quirúrgicamente el 58,2%, recibieron quimioterapia el 42,9%, terapias dirigidas el 3,1%, inmunoterapia el 1%, tratamiento radioterápico el 23,5%, y otros tratamientos (incluyéndose hormonoterapia y RTU principalmente)

el 14,3%). Las terapias dirigidas y la inmunoterapia están francamente infrarrepresentadas en relación con lo que se utilizan estos tratamientos actualmente. Sin embargo, cabe recordar el carácter retrospectivo del estudio que explica este hecho, dado a que la primera terapia dirigida aprobada en España para el tratamiento del cáncer fue rituximab, en 1997, y, respecto a la inmunoterapia, el primer fármaco fue ipilimumab, comercializado en España en 2011.

Respecto a la sincronicidad entre el diagnóstico de cáncer y ES, el 39,8% de las neoplasias en pacientes con ES fueron sincrónicas. El 30,8% de pacientes con ES y cáncer de mama se diagnosticaron de forma sincrónica, así como el 23,1% de neoplasia de pulmón y el 5,1% de las neoplasias hematológicas. Respecto a los estudios realizados a partir del registro RESCLE, se observó que el desarrollo de cáncer con relación temporal al diagnóstico de ES fue del 18,9%. El estudio de la temporalidad entre el diagnóstico de cáncer y ES (*Figura 8* del Anexo) observó que más de dos tercios de los casos sucedieron tras el diagnóstico de ES y se pudieron diferenciar dos patrones: los casos que aparecieron alrededor de los 3 años de la ES y aquellos que se produjeron tras 10 años de curso de la enfermedad (115).

## **7.2. RIESGO DE NEOPLASIAS EN ES RESPECTO A LA POBLACIÓN GENERAL (SIR)**

En el estudio de riesgo de neoplasia respecto a la población general observamos un aumento claro del riesgo, con una SIR de 7,46, (IC 95% 6,72-8,29). En cuanto a la SIR de las neoplasias más prevalentes de la cohorte, suponiendo una SIR= 9,76 (IC95% 7,96-11,95) en el cáncer de mama, una SIR= 14,81 (IC 95% 10,88-20,18) en el cáncer de pulmón y una SIR= 12,72 (IC 95% 8,72-18,57) para neoplasias hematológicas. Los resultados obtenidos ponen en evidencia una SIR más elevada que los que se han comunicado en artículos previos.

En la revisión de la literatura que realizan **Marasini, et al** (213) en 2007, donde incluyen 3 artículos y un total de 732 pacientes, concluyen que la SIR para el cáncer de mama era de 1,62 (IC 95% 0,7-4,14), para el cáncer de pulmón de 5,9 (IC 9,5% 3,05-16,5) y para neoplasias hematológicas de 1,15 (IC95% 0,14-4,14) y, por lo tanto, no se evidenció aumento del riesgo en el cáncer de mama y hematológico, ya

que, en estas estimaciones, el IC incluye 1. Posteriormente, en 2013 se realizaron 3 metaanálisis: **Onishi, et al** (171), estimaron un aumento de riesgo de cáncer con una SIR 1,41 (IC95% 1,18-1,68). No observan un aumento de riesgo de cáncer de mama, pero sí de cáncer de pulmón (SIR 3,18 (IC95% 2,09-4,85)) y neoplasias hematológicas (SIR 2,57 (IC95% 1,79-3,68)). En el metaanálisis de **Zhang, et al** (214), el aumento de riesgo de cáncer de pulmón conllevó una SIR 3,24 (IC95% 2,02-4,89) y de cáncer hematológico una SIR 2,75 (IC95% 1,42-5,33), sin observarse un aumento de riesgo de cáncer de mama. Por último, **Bonifazi, et al** (215) describen un aumento de riesgo de cáncer con una SIR 1,75 (IC95% 1,41-2,18), para el cáncer de pulmón una SIR 4,35 (IC95% 2,08-9,09), para el cáncer hematológico una SIR 2,24 (IC95% 1,53-3,29), y tampoco se observó un aumento de riesgo de cáncer de mama. En nuestro medio, el cáncer de mama es el más prevalente en el sexo femenino (149), por tanto, el hecho de que en la ES la mayoría de las pacientes sean mujeres conlleva que en ES se pueda observar una elevada frecuencia de cáncer de mama. Recientemente, **Carbonell, et al** (115), a partir del registro RESCLE en el que se incluyen 1930 pacientes, se analizó la SIR de cáncer global y de los diferentes tipos de tumor, observando una SIR para cáncer global de 1,48 (IC95% 1,36-1,60), para cáncer de mama SIR= 1,31 (IC95% 1,10-1,54), para cáncer de pulmón SIR= 2,22 (IC95% 1,77-2,73) y para cáncer hematológico SIR= 2,03 (IC95% 1,52-2,62). Este trabajo consigue por tanto asociar también un mayor riesgo de cáncer de mama en la ES.

En el presente estudio la SIR es más elevada que en estudios previos, hecho favorecido por las características de la cohorte. Por ejemplo, el hecho de que los pacientes realicen seguimiento en una consulta monográfica especializada de ES en un único centro, así como el hecho de que el Hospital Universitario Vall d'Hebron sea centro de referencia en oncología, favorece establecer métodos de cribado precoz. Este hecho puede contribuir a aumentar el número de pacientes con neoplasia y enfermedades complejas como la ES. Además, el largo período de seguimiento de estos pacientes permite detectar neoplasias en mayor proporción. En el cálculo del SIR, no se estratificó con la población ajustada por edad y sexo, por lo que los valores también pueden resultar más elevados de lo esperable.

El aumento del riesgo de neoplasia en ES confirma la necesidad de describir los factores predictores de cáncer en esta población para realizar un diagnóstico precoz.

### **7.3. ANÁLISIS DE FACTORES DE RIESGO GLOBAL DE CÁNCER Y DE NEOPLASIA DE MAMA, PULMÓN Y HEMATOLÓGICA EN ES. ANÁLISIS EN LA SINCRONICIDAD ENTRE EL DIAGNÓSTICO DE ES Y EL DESARROLLO DE NEOPLASIA**

#### **7.3.1. FACTORES DE RIESGO CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICOS DE CÁNCER EN ES**

##### ***7.3.1.1. Cáncer global***

Con respecto a los factores epidemiológicos, en el presente estudio no se ha objetivado un mayor riesgo de cáncer global en varones, tal como se ha observado en estudios previos (209,210,225,227,228,236,258). El estudio más reciente dirigido a comparar la SIR por sexos fue el de **Kuo, et al** (209), donde observó una SIR en hombres de 1,88 (IC95% 1,28-2,64) y de 1,51 (IC95% 1,15-1,97) en mujeres.

En el análisis univariante se observó que la edad al inicio de la aparición de síntomas fue significativamente mayor en pacientes con cáncer. En estudios anteriores se han presentado resultados similares, con un mayor riesgo de cáncer en pacientes diagnosticados de ES con una edad más avanzada (115,205,211,217,228,259). **Fragouli, et al** (217) realizan una revisión de expertos (incluyendo 5 artículos) en la que concluyen que la edad avanzada en el momento del diagnóstico de ES es un factor de riesgo de cáncer. En la cohorte del estudio, el análisis multivariante las dos variables perdieron su poder predictivo, probablemente por un menor tamaño muestral.

Los pacientes con cáncer presentaban una mayor mortalidad, con diferencias estadísticamente significativas. La mitad de los pacientes con cáncer fallecieron, así como una tercera parte de los pacientes sin cáncer. En el registro europeo EUSTAR (65), el cáncer es una causa significativa de muerte en los pacientes con ES, representando el 13% de los fallecimientos, y en el registro español RESCLE, el 11% de las causas de la muerte son secundarias a cáncer (140). Según los datos

proporcionados por la *International Agency for Research on Cancer* (IARC), el cáncer es una de las principales causas de mortalidad en la población general, con aproximadamente 9,9 millones de muertes relacionadas con neoplasias en el año 2020. Con respecto al total de muertes por cáncer, el 18,2% se asocia al cáncer de pulmón, el 9,5% al cáncer colorrectal, el 8,4% al cáncer hepático, el 7,8% a las neoplasias gástricas y el 6,9% al cáncer de mama (150). Por lo tanto, es fundamental la detección temprana de cáncer en pacientes con ES para mejorar el pronóstico de la enfermedad.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el desarrollo de cáncer en pacientes fumadores, en cambio, la proporción de pacientes exfumadores fue mayor en pacientes con cáncer definiéndose como un factor de riesgo independiente, con una OR= 2,55 (IC 95% 1,24 – 5,23). Este hecho se puede justificar ya que en los últimos años el hábito tabáquico poblacional ha sido disminuido considerablemente (149), obteniéndose una representación considerablemente mayor en la cohorte estudiada de pacientes exfumadores que fumadores. **Crispo, et al** (261), describen en un estudio de casos y controles, que el riesgo acumulado de cáncer es de 0,2 (IC95% 0,01-0,4) en pacientes no fumadores, de 5,7 (IC95% 5,0-6,4) en pacientes exfumadores y de 15,7 (IC95% 14,4-17,0) en pacientes fumadores. Además, dicho riesgo acumulado se reduce significativamente si se abandona el hábito tabáquico antes de los 30 años (1,1 (IC95% 0,3-1,9)).

En el análisis univariante, la presencia de hipertensión arterial supuso un aumento del riesgo de neoplasias en el análisis univariante pero no se definió como factor independiente en el análisis multivariante. **Bernal-Bello, et al**, describen una cohorte de 432 pacientes con ES del Hospital Universitario Vall d'Hebron de Barcelona, de los cuales 53 presentan neoplasia, y describen una asociación entre la HTA y el riesgo de cáncer en ES, con una OR 3,85 (IC95% 1,26-11,77) (100). En estudios previos realizados en la población general, se ha descrito una probable asociación entre la HTA y el riesgo de neoplasia, pero los resultados no son homogéneos. En el metaanálisis realizado por **Han, et al**, en el que se incluyen 29 artículos y 11 643 pacientes, concluyeron que la HTA es un factor de riesgo de cáncer de mama en pacientes postmenopáusicas (262). La HTA puede aumentar el riesgo

de cáncer global a través de varias vías, como son: la promoción del crecimiento de células cancerosas a través del aumento de la angiogénesis y la inflamación crónica. Además, la HTA también puede aumentar los niveles de estrógenos, que están relacionados con el riesgo de cáncer de mama (263,264).

En relación con los **factores clínicos**, no se evidenció un aumento de riesgo de cáncer entre los diferentes subtipos cutáneos. **Igusa, et al** (250), describen una cohorte de 2383 pacientes con ES, y observan que los pacientes con ES cutánea difusa tienen un 56% más de riesgo de desarrollo de enfermedad oncológica que los pacientes con otros subtipos. Probablemente se relaciona con que el subtipo difusa se asocia con una mayor inflamación crónica, lo que puede conducir a un mayor riesgo de cáncer. En el estudio de **Bernal-Bello, et al**, la presencia de telangiectasias se definió como factor protector (100), pero esta asociación no se ha descrito en otros estudios y su fisiopatología no está bien definida.

En cuanto a otras manifestaciones caracterizadas por inflamación crónica, en el estudio de **Carbonell, et al**, la presencia de colangitis biliar primaria (CBP) se definió como factor de riesgo de cáncer global, con una OR 2,35 (IC1,18-4,68) (115). Por su parte, **Liang, et al** (265) realizan una revisión sistemática, incluyéndose 17 estudios y 16 300 pacientes, y concluyen que los pacientes con CBP tienen un aumento de riesgo de neoplasia, con una SIR de 1,55 (IC95% 1,28-1,83). El mayor riesgo de cáncer, principalmente hepatocarcinoma, está relacionado con la inflamación crónica del hígado y la activación de factores de riesgo de crecimiento celular, lo que aumenta la aparición de mutaciones celulares que pueden conducir al desarrollo de células cancerosas. En la cohorte del estudio, se objetivó que el 5,7% de pacientes con cáncer y el 8,7% de pacientes sin cáncer presentaron afección hepática, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos, pero debida a la escasa representatividad no se pudo realizar análisis específico de CBP.

En el estudio actual, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) fue un factor de riesgo independiente de cáncer, con una OR= 4,32 (IC95% 1,448-12,881). Aunque la EPOC está íntimamente relacionada con el hábito tabáquico, no se ha

descrito previamente como factor de riesgo de cáncer global en ES. Sin embargo, la EPOC es un factor de riesgo ampliamente conocido de cáncer de pulmón en la población general. La prevalencia de EPOC en el cáncer de pulmón es del 40-70% (266-268).

No se ha observado un aumento de riesgo de cáncer en los pacientes con EPI. Sin embargo, **Morrisroe, et al** (211), en una cohorte de 1727 pacientes, observan que la presencia de EPI conlleva un mayor riesgo de cáncer global. Este hallazgo también se observa en el análisis de la cohorte del registro RESCLE (115). La EPI se ha relacionado ampliamente con un mayor riesgo de cáncer de pulmón en otros estudios en ES (210,215,225), por lo que dicha asociación puede justificar un aumento de la prevalencia de cáncer global en ES.

En nuestra cohorte no se observa relación con afección cardiaca global y riesgo de neoplasia, pero la disfunción diastólica de VI se definió como factor de riesgo independiente de neoplasia ( $OR= 2,85$  (IC 95% 1,236-8,595)). En otras cohortes, la afección cardiológica se ha descrito como factor de riesgo de cáncer. Así, **Hashimoto, et al** (225), en una cohorte de 405 pacientes describen la afección cardiaca (definida como FEVI <40%, trastorno de conducción o arritmia, insuficiencia cardiaca congestiva) como factor de riesgo para el desarrollo de cáncer de mama, con una  $OR= 8,2$  (IC95% 1,2-72,8), aunque los autores no conocen el motivo de esta asociación. Además, recientemente, un estudio a partir del registro RESCLE describió que la prevalencia de disfunción diastólica de VI es del 21% y que se asocia con un peor pronóstico, edad avanzada, mayor tiempo al diagnóstico de ES, presencia de telangiectasias y tratamiento vasodilatador (269). El mecanismo en que la disfunción diastólica de VI puede aumentar el riesgo de cáncer en ES puede deberse a los mecanismos patogénicos que la provocan: la inflamación crónica, el estrés oxidativo, la hipoxia tisular y la angiogénesis. Tanto la disfunción diastólica de VI como la HAP se relacionan con una mayor producción de factores de crecimiento y citoquinas que promueven el crecimiento tumoral (270). Dado a que la asociación de disfunción diastólica de VI con cáncer puede estar relacionada a que estos pacientes presenten una edad más avanzada, se realizó un subanálisis. La edad media de los pacientes con disfunción diastólica de VI con cáncer fue de  $55,8 \pm 15,5$ ,

y la de los pacientes sin cáncer de  $55,5 \pm 13,7$ , sin observarse diferencias estadísticamente significativas.

Por último, **Morrisroe, et al** (211) también relacionan la historia familiar de cáncer como factor de riesgo de neoplasia en pacientes con ES. Esta variable no se ha estudiado en el presente estudio.

### **7.3.1.2. Cáncer de mama**

No se han asociado factores clínico-epidemiológicos en el presente estudio con el riesgo de cáncer de mama.

En cuanto a los subtipos cutáneos, **Igusa, et al** (250), analizan una cohorte de 2383 pacientes con ES, y definen que el riesgo de cáncer de mama en pacientes con ES cutánea difusa (y también positividad para anti-RNA polimerasa III) presentó una SIR de 3,06 (IC95% 1,75-4,98). Se requieren más estudios para estudiar esta relación, aunque la mayor inflamación crónica observada en este subtipo cutáneo puede estar relacionada.

**Carbonell, et al** (115) definen, como factor de riesgo de cáncer de mama, la hinchazón de dedos o “*puffy fingers*” como primera manifestación de ES (OR 6,40 (IC95% 1,73-23,64)). Hipotetizan que la hinchazón de manos se produce como consecuencia de inflamación perivascular, seguida de una segunda fase de induración que lleva a la fibrosis dérmica (o esclerodactilia). Estos cambios son comunes a la afectación de otros órganos (271), lo que podría implicar que aquellos pacientes con ES y una presentación de fibrosis tendrían una mayor probabilidad de desarrollar cáncer de mama, aunque muy probablemente existan otros factores involucrados que se desconocen. No fue un factor estudiado en el presente estudio.

En 2020, **Morrisroe, et al** (211) relacionaron el desarrollo de cáncer de mama en ES con la edad avanzada al diagnóstico, así como la afección digestiva, con una OR 2,99 (IC95% 1,07-8,36). En este estudio, la afección digestiva incluye: RGE, esofagitis, dismotilidad esofágica, estenosis esofágica, dismotilidad intestinal,

diarrea e incontinencia fecal. Los autores manifiestan desconocer la fisiopatología de dicha asociación, además, no se ha relacionado la afección digestiva en otros estudios.

En el estudio de **Carbonell, et al**, la presencia de CBP se definió como factor de riesgo de cáncer de mama, con una OR 5,71 (IC95% 2,16-15,09) (115), de forma similar al riesgo de cáncer global, como se ha descrito previamente. Asimismo, describen también un mayor riesgo de cáncer de mama en pacientes afectos de EPI, con una OR 3,29 (IC95% 1,69-6,39), pero no existen otros estudios que establezcan esta relación y los autores desconocen la fisiopatología que explica dicha relación causal.

Además, **Morrisroe, et al** (211) sugieren que la historia familiar de cáncer de mama en pacientes con ES supone un factor de riesgo y, por otra parte, tener antecedentes de embarazos previos, se define como un factor protector. Estas variables no se han estudiado en el presente estudio.

#### **7.3.1.3. Cáncer de pulmón**

Los pacientes con cáncer de pulmón presentaban mayor mortalidad. Aunque no se han realizado previamente estudios de mortalidad en los pacientes con ES y cáncer de pulmón, en la población general, la mortalidad en cáncer de pulmón es claramente más alta (149).

La edad avanzada al primer síntoma de ES no se ha asociado a un factor de riesgo de cáncer de pulmón, en cambio, en otros estudios como el de **Carbonell, et al** (115), se asoció con una OR 1,06 (IC95% 1,02-1,10).

En relación con los subtipos cutáneos de ES, **Igusa, et al** (250), describen en su cohorte que los pacientes con ES cutánea limitada presentaban más riesgo de cáncer de pulmón. En nuestra cohorte no hemos observado diferencias estadísticamente significativas.

Además, tampoco se encontró un mayor riesgo de cáncer de pulmón en pacientes fumadores y exfumadores. **Pontifex, et al** (230) describen que el riesgo de cáncer de pulmón en ES es hasta 7 veces mayor en pacientes fumadores.

La EPOC se definió como factor de riesgo independiente, con una OR= 12,44 (IC95% 2,141-72,316). Aún así, el hecho de que el intervalo de confianza sea amplio indica que existe una mayor incertidumbre en la medida del efecto, por lo que se debe tener en cuenta que el resultado puede estar influenciado por factores como el tamaño de la muestra y la variabilidad de los datos. Como se ha descrito anteriormente, la relación entre EPOC y cáncer en la población general es clara (266,268). **Mouronte-Roibás, et al**, realizan una revisión en la que se incluyen 11 estudios, con tamaños muestrales que variaban de 624 a 72 653 pacientes. La prevalencia de EPOC en pacientes con cáncer de pulmón oscila entre el 28,4% y el 39,8% (268).

La presencia de enfermedad pulmonar intersticial (EPI) conllevaba un aumento de riesgo en la actual cohorte, pero perdió su poder predictivo en el análisis multivariante. La EPI también se ha relacionado previamente con el riesgo de cáncer de pulmón en pacientes con ES, debido a que la inflamación crónica persistente del tejido pulmonar puede crear un ambiente propicio para la proliferación celular (211,217,229,250). **Colaci, et al** (229) estudian una cohorte de 16 pacientes con ES y cáncer de pulmón, y definen como factores de riesgo clínico la disminución de la FVC<75%. Este factor no se ha estudiado en el presente estudio.

#### **7.3.1.4. Neoplasias hematológicas**

En nuestro estudio no se observaron diferencias estadísticamente significativas para la edad al inicio de los síntomas de ES respecto a las neoplasias hematológicas. **Morrisroe, et al** (211) y **Carbonell, et al** (115) relacionaron la edad avanzada al inicio de los síntomas de ES como un factor de riesgo para el desarrollo de neoplasias hematológicas.

La afección esofágica diagnosticada por manometría esofágica fue un factor protector (OR= 0,05 (IC 95% 0,004-0,48)) en nuestra cohorte. En estudios previos

no se ha descrito esta relación. La escasa representación de pacientes con neoplasia hematológica y afección esofágica diagnosticada por manometría puede conducir a un sesgo en este resultado, ya que, observando los datos de la afección esofágica global, se encontraron 7 de 10 pacientes (70%), y cuando incluimos el diagnóstico por manometría, la proporción fue de 4 de 9 pacientes (44,4%). En comparación con los pacientes sin cáncer, en los que el diagnóstico de afección esofágica global fue del 71,6%, y del 84,2% para pacientes con diagnóstico por manometría, se observa una importante diferencia en los porcentajes de ambos grupos. Esto puede conducir a que el resultado final sea estadísticamente significativo, aunque se debería ampliar la cohorte para establecer mejor esta relación.

Hay que tener en cuenta que, en el estudio, no se valoraron factores asociados a riesgo de neoplasias hematológicas y otras EAS. Así, en el síndrome de Sjögren los factores de riesgo que se asocian a linfoma son: parotidomegalia, púrpura palpable, hipergammaglobulinemia, anemia, leucopenia, y especialmente linfocitopenia y los niveles bajos de C3/C4 en el momento del diagnóstico (177).

#### **7.3.1.5. Tumores sincrónicos**

La afección osteomuscular global se definió como factor protector independiente, con una OR= 0,16 (IC 95% 0,032-0,474). No se había relacionado previamente dicha entidad en estudios previos. La afección osteomuscular engloba manifestaciones que se desarrollan en fases más avanzadas de la enfermedad (más de 3 años desde el diagnóstico), como la osteólisis o contracturas, y, por tanto, predominan en los pacientes con tumores no sincrónicos. Aún así, la escasa representatividad de la afección osteomuscular en los dos grupos ha podido condicionar dicha asociación, dada la cantidad limitada de datos y la mayor probabilidad de que los resultados sean influenciados por datos atípicos, por lo que se considera que se necesitarán más estudios para confirmar dicha relación.

Hay pocos estudios que analicen las diferencias en relación con la sincronicidad entre el diagnóstico de ES y cáncer (272).

## 7.3.2. FACTORES DE RIESGO SEROLÓGICOS DE CÁNCER EN ES

### 7.3.2.1. Cáncer global

La presencia de Ac anti-PM/Scl se definió como factor de riesgo independiente, con una OR= 3,27 (IC95% 1,24-8,60). La primera cohorte de pacientes con ES en la que se definió anti-PM/Scl como factor independiente fue el estudio de **Bernal-Bello, et al** (100), también realizada a partir de los pacientes del hospital Universitario Vall d'Hebron de Barcelona. Se observó un incremento de cáncer en presencia de anti-PM/Scl, con una OR= 2,08 (IC 95% 1,06-2,08). En el estudio actual se incluyeron más pacientes de la misma cohorte y confirma los resultados observados previamente. En la literatura se ha descrito que la presencia de anti-PM/Scl aumenta el riesgo de cáncer de forma sincrónica con diferentes EAS. Así, en 2015, **Muro, et al** (200) analizan por primera vez la presencia de Ac anti-PM/Scl en diferentes EAS (DM, ES y enfermedad indiferenciada del tejido conectivo). La positividad de Ac anti-PM/Scl en pacientes con DM se asoció con riesgo de cáncer y de EPI. En 2017, **Bruni, et al** (259) describieron a un paciente con ES y positividad para anti-PM/Scl, que se diagnostica de un tumor pancreático, y que tras su resección presenta resolución de su ES, por lo que postulan que la ES se comportó como un síndrome paraneoplásico. Al realizar el análisis inmunohistoquímico del tumor, se observó expresión de PM/Scl. Respecto a la fisiopatología, se ha sugerido que los exosomas podrían ser la conexión entre Ac anti-PM/Scl y cáncer en ES. El complejo PM/Scl es el homólogo humano del exosoma de la levadura *Saccharomyces cerevisiae*. Los exosomas son vesículas que contienen proteínas y diferentes fragmentos de RNA, y se encuentran predominantemente en el núcleo celular, donde se ensambla el ribosoma. Se han relacionado con la eliminación de desechos celulares y el procesamiento del RNA y, además, han demostrado estar involucrados en la respuesta inmune y en la comunicación celular, y tienen un papel importante en el desarrollo de cáncer, induciendo la transformación celular o creando un ambiente favorable para la proliferación y metástasis tumorales. El complejo PM/Scl está compuesto por varias proteínas con actividad ribonucleasa que pueden actuar como autoantígenos (PM/Scl-100 y PM/Scl-75). El Ac anti-PM/Scl podría desempeñar por tanto un papel aún no aclarado en la respuesta inmune (241,273-276).

En nuestra cohorte no se ha definido como factor de riesgo de cáncer global la positividad para anti-RNA polimerasa III, como sí se objetiva en estudios previos (108,207,248,250–252). La primera vez en la que se describe esta relación fue en 2010, a través del estudio de **Shah, et al** (108) (se describe en el apartado 7.3.2.5). **Igusa, et al** (250), en un estudio unicéntrico en el que incluyen 2383 pacientes con ES, entre los cuales 205 (8,6%) desarrollaron cáncer, observaron que, dentro de los 3 años del inicio de ES, el riesgo de cáncer aumentó en pacientes con anti-RNA polimerasa III, con un SIR 2,84 (IC95% 1,89-4,10). Entre los pacientes con anti-RNA polimerasa III, el riesgo de cáncer fue diferente según el subtipo de ES: los pacientes con ES cutánea difusa tenían un mayor riesgo de cáncer de mama, mientras que los pacientes con ES cutánea limitada tenían un alto riesgo de cáncer de pulmón. El estudio más reciente, publicado en 2021, de **Lertphanichkul, et al** (251), a partir de una cohorte de 125 pacientes, observan que 20 presentan Ac anti-RNA polimerasa III, y de estos, más de la mitad presentan cáncer (n: 11, 55%). En nuestra cohorte, se incluyen más pacientes con neoplasias no sincrónicas que sincrónicas, por lo que este hecho puede justificar que no se encuentren diferencias estadísticamente significativas en el análisis de riesgo de cáncer global.

En nuestra cohorte no se han relacionado otros anticuerpos como factor de riesgo de cáncer global. Sin embargo, **Carbonell, et al** (115) describieron que la presencia de ACA se comportó como un factor protector para el riesgo de neoplasia, con una OR 0,66 (IC95% 0,45-0,97). Resultados similares se habían observado previamente en el estudio de **Igusa, et al** (250), quienes describieron que los pacientes con ACA (y ES cutánea limitada) presentaban un menor riesgo de cáncer, con una SIR 0,59 (IC95% 0,44-0,77). Tradicionalmente, se ha relacionado la presencia de ACA con una forma menos grave de ES, en particular, con la ES cutánea limitada y con un menor grado de fibrosis pulmonar, afección cardiaca o úlceras digitales. Aunque también se ha relacionado con HAP, su presencia se ha asociado con una mayor supervivencia (91). Aunque resulta difícil establecer una hipótesis sobre la explicación fisiopatológica del menor riesgo de malignidad en relación con la presencia de ACA, probablemente se deba a que estos pacientes presentan una enfermedad menos grave.

Por último, los Ac anti-RNPC-3 (U-11/U-12) se han asociado a mayor riesgo de neoplasia, de forma similar a Ac anti-RNA polimerasa III, observándose una sincronicidad entre el diagnóstico de ES y cáncer de 0,9 años (108,109). No se han estudiado en nuestra cohorte.

#### **7.3.2.2. Cáncer de mama**

El único factor independiente asociado a cáncer de mama fue la positividad para anti-PM/Scl, con una OR= 2,85 (IC 95% 1,050-7,747). Como se ha descrito anteriormente, anti-PM/Scl puede tener un papel en la respuesta inmunitaria e influir en los mecanismos fisiopatológicos del cáncer a través de su relación con los exosomas. No se ha descrito previamente anti-PM/Scl como factor de riesgo de cáncer de mama.

En nuestra cohorte de 29 pacientes con cáncer de mama, el 10,5% presentaban anti-RNA polimerasa III, frente al 17,8% de los pacientes sin cáncer (de un total de 508), por lo que la presencia de Ac anti-RNA polimerasa III no se definió como factor de riesgo de cáncer de mama. **Morrisroe, et al** (211) han relacionado de Ac anti-RNA polimerasa III con el riesgo de cáncer de mama cuando su diagnóstico se establece en menos de 5 años respecto al diagnóstico de ES, con una OR 4,28 (IC95% 1,29-14,2).

En el presente estudio no se han relacionado otros Ac con el riesgo de cáncer de mama. **Carbonell, et al** (115) relacionan la presencia de anti-Ro con el riesgo de cáncer de mama, con una OR 2,14 (IC95% 1,01-4,56). Este factor de riesgo no se ha descrito en otros estudios con respecto al cáncer de mama.

#### **7.3.2.3. Cáncer de pulmón**

No se observó relación con anticuerpos específicos de ES y riesgo de cáncer de pulmón en la cohorte estudiada. **Colaci, et al** (229) estudian una cohorte de 16 pacientes con ES y cáncer de pulmón, y definen como factores de riesgo la presencia de ATA. En el estudio de **Igusa, et al** (250), describen que la presencia de ACA supone un factor protector, con una SIR 0,59 (IC95% 0,44-0,76). Posteriormente,

**Carbonell, et al** (115) también describen la presencia de ATA como factor de riesgo de cáncer de pulmón, con una OR 2,61 (IC95% 1,00-6,79) y la presencia de ACA como factor protector, con una OR 0,15 (IC95% 0,03-0,72).

#### **7.3.2.4. Neoplasias hematológicas**

No se observaron factores de riesgo serológicos para las neoplasias hematológicas. En el estudio de **Morrisroe, et al** (211), se relacionó la ausencia de anticuerpos específicos de ES como un factor de riesgo para el desarrollo de neoplasias hematológicas en ES.

#### **7.3.2.5. Tumores sincrónicos**

La positividad para Ac RNA polimerasa III se ha erigido como factor independiente de neoplasia sincrónica en el análisis multivariante (OR= 6,28 (IC 95% 1,064-37,089)). Este hecho apunta a que la ES se comporte por tanto como una enfermedad paraneoplásica en pacientes con positividad para Ac RNA polimerasa III. Esta relación se ha estudiado previamente, y se ha postulado como el factor de riesgo más claro para el desarrollo de neoplasia en los pacientes con ES (108,207,247-252). **Shah, et al** (108), en 2010, definieron por primera vez la relación entre anti-RNA polimerasa III y aparición de cáncer sincrónico, y evaluaron si anticuerpos específicos de ES pueden estar involucrados. En la cohorte se incluyeron 23 pacientes con ES que presentaban cáncer, y se estudió la presencia de Ac: 5 pacientes con ATA, 8 pacientes con ACA y 6 pacientes con anti-RNA polimerasa III. En 4 pacientes no se detectó ningún Ac. Se observó que el tiempo entre el diagnóstico de cáncer y ES en pacientes con anti-RNA polimerasa III fue significativamente menor (1,2 años) que en pacientes con otros Ac estudiados (13,4 años para ATA, 11,1 años para ACA, 2,3 años en pacientes con Ac negativos). Además, la expresión de antígeno RNA polimerasa III se evaluó mediante inmunohistoquímica en tejido tumoral de pacientes con anti-RNA polimerasa III sérico, observándose que en 4 de los 5 tumores disponibles mostraron un patrón robusto de tinción nucleolar. En contraste, la tinción nucleolar contra RNA polimerasa III fue negativa para los 4 tumores examinados en el grupo sin Ac, mostrando diferencia estadísticamente significativa. En este estudio, la respuesta de

Ac y la expresión de antígenos tumorales están asociados, por lo que los autores proponen que la malignidad puede iniciar la respuesta inmunitaria específica para el desarrollo de ES en pacientes determinados. A partir de observarse dicha relación, diferentes autores exploran en sus cohortes la relación entre el riesgo de cáncer en ES y positividad para anti-RNA polimerasa III, observándose también relación causal. **Lazzaroni, et al** (247), describen, a partir del registro EUSTAR, una cohorte de 4986 pacientes, siendo la más numerosa hasta el momento. Los pacientes anti-RNA polimerasa III tienen un alto riesgo de presentar una neoplasia en los 5 años posteriores al diagnóstico de ES. Estos resultados sugieren que se debe realizar un seguimiento regular y establecer estrategias de cribado de cáncer en estos pacientes. Posteriormente, **Igusa, et al** (250) realizan el estudio unicéntrico con una cohorte más numerosa, y **Lertphanichkul, et al** (251), realizan el estudio más reciente hasta la fecha, como se ha descrito previamente. Finalmente, en el estudio de **Joseph, et al** (245), describen además alteraciones genéticas en el locus de POLR3A, el gen que codifica RPC1 (una subunidad de anti-RNA polimerasa III) en pacientes con cáncer y ES, respaldando que la ES se pueda comportar como enfermedad paraneoplásica en estos pacientes.

### **7.3.3. FACTORES DE RIESGO CAPILAROSCÓPICOS DE CÁNCER EN ES**

Los diferentes **patrones capilaroscópicos** no se identificaron como factores de riesgo de desarrollo de cáncer global, cáncer de mama, de pulmón o hematológico, ni tampoco en el análisis de los tumores sincrónicos. **Bernal-Bello, et al** (100) describió en una cohorte de 432 pacientes relación entre el riesgo de cáncer y el patrón lento en la capilaroscopia, pero hacen falta más estudios para definir este factor de riesgo (217).

### **7.3.4. FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS AL CÁNCER CON EL TRATAMIENTO DE ES**

#### **7.3.4.1. Cáncer global**

En el análisis de los **factores de riesgo asociados a tratamientos**, el uso de AAS se definió como factor protector independiente de desarrollo de cáncer global, con una OR de 0,41 (IC 95% 0,205-0,830). **Bernal-Bello, et al** (100), también obtuvo en

mismo resultado con un número de pacientes menor, con una OR 0,33 (IC95% 0,12-0,90). Existe evidencia científica previa en la que se objetiva que el uso de AAS puede reducir el riesgo de padecer cáncer colorrectal (277,278). Se ha postulado que la reducción del riesgo de cáncer colorrectal de la AAS se debe a su capacidad para inhibir la enzima ciclooxygenasa-2 (COX-2), la cual está implicada en la inflamación y en la formación de pólipos precancerosos en colon y recto. La inflamación crónica del tracto gastrointestinal se ha relacionado con un mayor riesgo de cáncer colorrectal, por lo que la inhibición de la COX-2 por la AAS puede ayudar a reducir la inflamación y, por ende, reducir el riesgo de desarrollar cáncer colorrectal. Además, se ha demostrado que la AAS puede inducir la muerte de células cancerosas y prevenir la angiogénesis, lo que puede limitar el crecimiento y la propagación del cáncer colorrectal. Esta disminución de riesgo se ha descrito para otros tipos de neoplasia, como el colangiocarcinoma, el cáncer de mama, próstata, pulmón, pancreático y ovárico, pero estos hallazgos se deben interpretar con cautela por la heterogeneidad de dichos estudios (279-284).

En el análisis univariante, el uso de IBP se asoció a riesgo de desarrollar neoplasia, con una OR= 2,57 (IC 95% 1,203-5,480), pero perdió su poder predictivo en el análisis multivariante. No se ha descrito previamente como factor de riesgo de cáncer en ES. **Guo, et al**, han realizado recientemente un metaanálisis que estudia la relación entre IBP y cáncer en la población general, englobando 24 estudios y 8 066 349 pacientes. El uso prolongado de IBP está relacionado con un mayor riesgo de cáncer gástrico, con un RR de 1,82 (IC95% 1,46-2,29) (285).

De forma similar, el uso de ARA-II tenía significación estadística en el análisis univariante (OR= 2,14 (IC 95% 1,259-3,625)) pero no en el análisis multivariante. El uso de estos fármacos se ha descrito previamente como factor de riesgo de cáncer en la población general, aunque dicha relación no ha quedado claramente establecida, ya que los resultados no son homogéneos (286,287).

En cuanto al uso de calcioantagonistas, no se observó relación con el riesgo de cáncer. En estudios anteriores se han comunicado resultados discordantes. En el estudio de **Carbonell, et al** (115) el uso de calcioantagonistas presenta una menor

asociación con el cáncer global, con una OR 0,54 (IC 95% 0,37-0,79). Por otra parte, **Morrisroe, et al** (211) en su cohorte demostraron que el uso de calcioantagonistas se comportó como un factor de riesgo de cáncer, con una OR 1,47 (IC95% 1,06-2,02). La mayoría de los estudios realizados en la población general no confirman esta relación (288,289).

No se observó relación con el riesgo de cáncer con uso de vasodilatadores, a diferencia del estudio de **Carbonell, et al** (115) en el que los vasodilatadores se asociaron como factor protector del desarrollo de cáncer (OR 0,46 (IC 0,26-0,80). Estos fármacos son ampliamente utilizados para la afección vascular en la ES, por lo que hipotetizan que el infratratamiento de estas afecciones podría favorecer el desarrollo de cáncer, aunque no se realiza una explicación fisiopatológica clara.

En el presente estudio no se ha podido demostrar relación con el uso de fármacos inmunosupresores en el riesgo de cáncer global. Algunos fármacos inmunosupresores se han asociado clásicamente a un mayor riesgo de cáncer. Por ejemplo, la ciclofosfamida se ha relacionado con un mayor riesgo de presentar linfoma, neoplasia de pulmón y, especialmente, cáncer urotelial (205,206,218). La azatioprina (AZA) y el micofenolato mofetilo (MMF) se han relacionado con la aparición también de linfoma y neoplasias cutáneas (219,220).

#### **7.3.4.2. Cáncer de mama**

Se encontró una relación significativa del uso de AAS como factor protector en el análisis univariante (OR= 0,43 (IC 95% 0,189-0,997), pero no en el multivariante. Esta relación no se ha objetivado previamente en pacientes con cáncer de mama y ES, pero sí en la población general, como se ha descrito anteriormente. Así, **Zhong, et al**, realizan una revisión sistemática en la que incluyen 32 estudios y calculan que, en la población general, el uso de AAS es un factor protector en cáncer de mama, con un RR 0,90 (IC95% 0,85-0,95) (284).

En el estudio no se asoció el uso de otros fármacos con el riesgo de cáncer de mama. **Carbonell, et al** (115) relacionan el uso de IBP como factor protector para el

desarrollo de cáncer de mama, con una OR 0,24 (IC95% 0,11-0,54), de forma similar al riesgo descrito para cáncer global.

En cuanto a los fármacos inmunosupresores, tampoco se observó un aumento de riesgo respecto al cáncer de mama, en cambio, en el estudio de la cohorte del registro RESCLE, en el que se relacionó su uso con un factor protector. Hipotetizan que, dado que en este estudio la presencia de EPI se erigió como factor de riesgo de cáncer de mama, es posible que la falta de tratamiento de la EPI (por tanto, del uso de inmunosupresores) conlleven a la respuesta inflamatoria mantenida y a la fibrosis, hecho que pudiera favorecer el desarrollo de cáncer de mama, pero se necesitan más estudios para definir esta asociación (115).

#### ***7.3.4.3. Cáncer de pulmón***

Con respecto al riesgo de cáncer de pulmón, el uso de anticoagulantes se definió como factor independiente, con una OR 5,23 (IC 95% 1,276-21,441). En una revisión posterior de los pacientes con cáncer de pulmón y uso de anticoagulantes orales, se observó que el total de los 6 pacientes presentaron enfermedad tromboembólica venosa (ETEV), por lo que puede suponer un factor confusor, ya que la ETEV no es una variable incluida en el presente estudio. Es ampliamente conocido el aumento del riesgo de ETEV en los pacientes con cáncer de pulmón. Se ha descrito recientemente además que el perfil molecular de los pacientes con cáncer de pulmón puede determinar un aumento de riesgo de ETEV, especialmente en aquellos pacientes con traslocaciones de ALK y ROS1, así como mutaciones de EGFR (290-294).

#### ***7.3.4.4. Neoplasias hematológicas***

Los fármacos anti-TNF $\alpha$  aumentan el riesgo de desarrollar neoplasias hematológicas (221), pero no se ha objetivado relación en la presente cohorte, probablemente por el tamaño de la muestra.

#### **7.3.4.5. Tumores sincrónicos**

No se han asociado factores de riesgo asociados al tratamiento en el caso de tumores sincrónicos en el presente estudio y tampoco en estudios previos.

### **7.4. PROPUESTA DE ALGORITMO DE CRIBADO DE CÁNCER EN PACIENTES CON ES EN BASE A LOS RESULTADOS DEL PROYECTO Y A LOS DESCritos EN LA LITERATURA**

El cribado de cáncer es un procedimiento clave para la detección temprana de la enfermedad neoplásica, lo que puede aumentar significativamente las tasas de supervivencia y mejorar el pronóstico. Los métodos de cribado varían según el tipo de cáncer, pero incluyen exámenes físicos, análisis de sangre, pruebas de imagen. Es importante que las personas que presentan factores de riesgo o síntomas de cáncer se sometan a un cribado, ya que puede permitir una detección temprana y un tratamiento más efectivo.

Dado que los pacientes con ES pertenecen a una población con mayor riesgo de cáncer, es importante definir qué factores de riesgo están relacionados. Al comprender mejor los factores de riesgo específicos asociados con la ES y el cáncer, se pueden tomar medidas preventivas y realizar un seguimiento más adecuado en los pacientes considerados de alto riesgo. En la definición de paciente con ES y alto riesgo de desarrollar cáncer, consideramos que se deben incluir las siguientes variables que han sido descritas en artículos previos y validadas en el análisis actual (univariante o multivariante): la edad avanzada al inicio de los síntomas y la edad avanzada al diagnóstico de ES, los fumadores o exfumadores, la historia familiar de cáncer, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la enfermedad pulmonar intersticial, la positividad para Ac anti-RNA-polimerasa III y Ac anti-PM/Scl. Por otra parte, factores como el sexo masculino, la ES cutánea difusa, la hipertensión arterial, los Ac anti-RNPC-3 (U11/U12), el patrón lento en capilaroscopia, el uso de IBP y de ARA-II, son factores de riesgo que se han propuesto en diferentes trabajos pero que deben ser validados en otras cohortes (*Tabla 10 del Anexo*).

Por otra parte, dado a que los tres tipos de neoplasia más habituales en pacientes con ES son el cáncer de mama, pulmón y neoplasias hematológicas, se deberá tener en cuenta especialmente a la hora de establecer medidas de cribado en los tres tipos de neoplasia (*Tablas 11-13 del Anexo*).

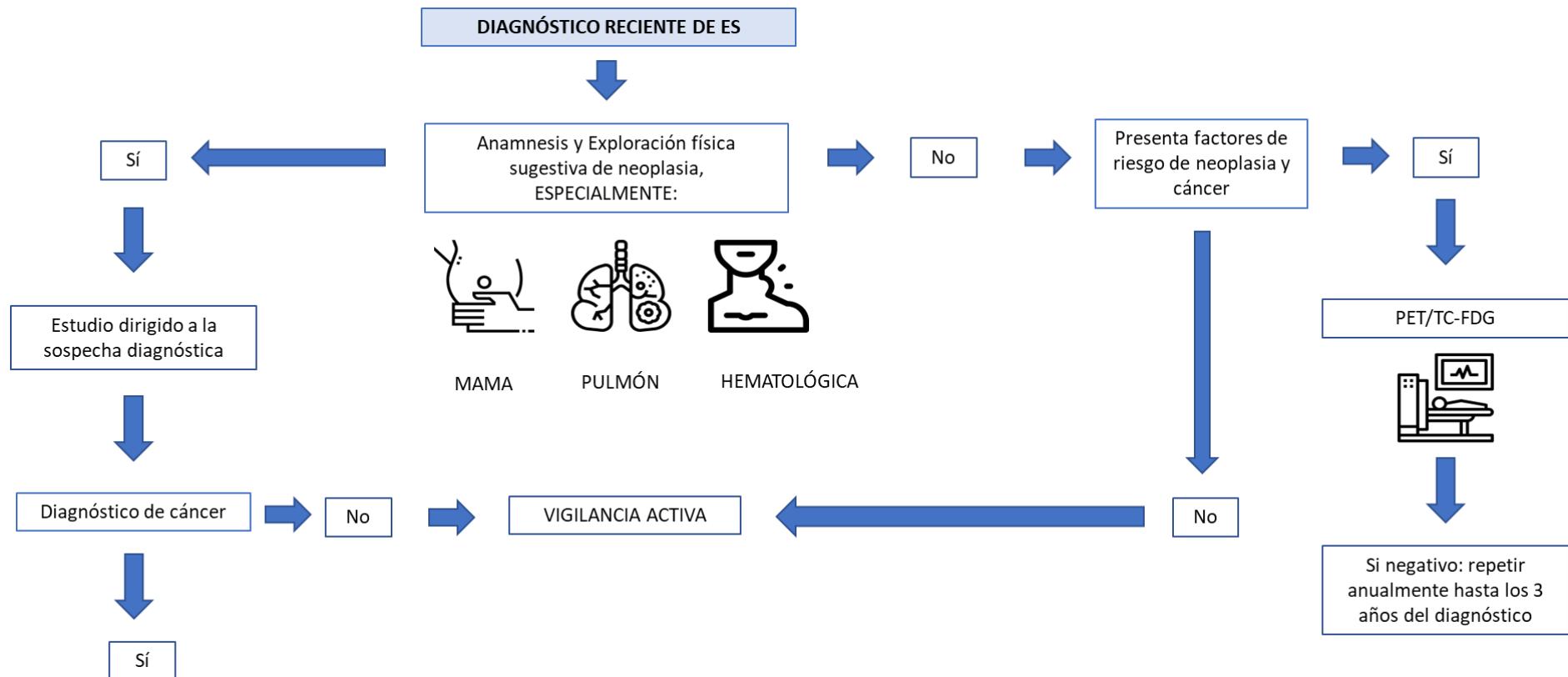
En pacientes con diagnóstico reciente de ES se deberá realizar una anamnesis y una exploración física para buscar proactivamente signos y síntomas relacionados con diferentes tipos de cáncer. En pacientes que además presenten los factores de riesgo descritos, se debe realizar una prueba de imagen como cribado de neoplasia oculta al diagnóstico de ES.

Así, **Shah, et al** (205), recomiendan que a los pacientes con ES y positividad para anti-RNA polimerasa III se debe establecer un cribado de neoplasia. **Bernal-Bello, et al** (253), también consideran que además los pacientes con anti-PM/Scl podrían también beneficiarse del cribado de neoplasia para así establecer un diagnóstico precoz.

Dado a que el diagnóstico precoz de neoplasia impacta sobre la morbi-mortalidad de la ES, consideramos que es de suma importancia realizar un algoritmo de cribado de cáncer donde se incluyan los factores de riesgo y factores protectores tanto observados en el estudio actual como descritos en la literatura.

En los pacientes con perfil de alto riesgo de neoplasia, si el cribado inicial es negativo al diagnóstico de ES, se debe considerar repetir anualmente un PET/TC-FDG durante los primeros 3 años tras el diagnóstico de ES. Se expone una propuesta de cribado de neoplasia oculta en ES en el siguiente algoritmo (*Figura 1*).

**Figura 1. Algoritmo diagnóstico de neoplasia en pacientes con diagnóstico reciente de ES**



## **7.5. LIMITACIONES Y FORTALEZAS DEL ESTUDIO**

La ES es una enfermedad infrecuente, lo que representa una de las principales limitaciones del estudio. Al tratarse de un estudio de un único centro, la muestra puede ser demasiado pequeña para obtener resultados estadísticamente significativos. Aunque la cohorte permita disponer de datos relevantes, el tamaño muestral puede seguir siendo insuficiente para obtener conclusiones precisas, especialmente cuando se realizan análisis de determinadas variables con menor representatividad o al hacer el subanálisis de los diferentes tipos de neoplasia, debido a la menor muestra disponible. Esto dificulta o incluso impide el análisis en algunos tipos de tumores.

El diseño retrospectivo del estudio también es más susceptible de sufrir sesgos, ya que implica recopilar datos sobre eventos que ya ocurrieron en el pasado, lo que conlleva no tener el control sobre la selección muestral o la recopilación de datos. Además, los datos pueden ser incompletos, lo que puede afectar a la calidad del estudio.

En el cálculo del SIR, no se estratificó con la población ajustada por edad y sexo, por lo que los valores pueden resultar más elevados de lo esperable.

Con respecto al análisis multivariante, no se han añadido los valores de edad al diagnóstico de cáncer ni el hábito tabáquico si no mostraban diferencias estadísticamente significativas en el análisis univariante. Además, no se cuantificó el factor de exposición al tabaco. Esto puede suponer un factor confusor porque estas dos variables son factores ya conocidos asociados a neoplasia.

A pesar de esto, el estudio ofrece información valiosa para los médicos clínicos al mostrar las características de los pacientes con ES en nuestro medio. Los resultados podrían también motivar nuevas investigaciones para identificar factores predictores de riesgo de cáncer en pacientes con ES, con el objetivo de estratificar el riesgo y realizar una detección precoz.



## 8. CONCLUSIONES

- En la cohorte de pacientes con esclerodermia del Hospital Universitario Vall d'Hebron se observa un importante aumento de riesgo de desarrollo de neoplasia respecto a la población general. Las neoplasias más prevalentes en la cohorte fueron el cáncer de mama, el cáncer de pulmón y las neoplasias hematológicas.
- Los factores de riesgo independientes asociados a mayor riesgo de neoplasia global en la cohorte fueron: la condición de ser exfumador, presentar EPOC, disfunción diastólica de VI o positividad para anti-PM/Scl. El tratamiento con AAS se asocia a una reducción del riesgo de neoplasia (factor protector).
- El factor de riesgo independiente asociado a mayor riesgo de cáncer de mama fue la positividad para anti-PM/Scl. Con respecto al cáncer de pulmón, los factores de riesgo fueron presentar EPOC y el uso de anticoagulantes. En el caso de las neoplasias hematológicas, la afección esofágica diagnosticada por manometría esofágica se asocia a una reducción del riesgo de cáncer (factor protector).
- La positividad para Ac RNA polimerasa III fue un factor de riesgo independiente con la aparición de neoplasia sincrónica. La afección osteomuscular se asoció a una reducción del riesgo (factor protector).
- El desarrollo sincrónico de cáncer en pacientes con esclerodermia tiene una presentación clínica distinta en comparación con pacientes con neoplasias no sincrónicas. Este hallazgo sugiere que puede haber una relación patogénica común entre ambas entidades.
- El cribado de neoplasia se debe implementar en pacientes con factores de riesgo de desarrollo de cáncer.



## **9. LÍNEAS DE FUTURO**

En primer lugar, consideramos que los resultados del estudio se deberían validar en otras cohortes, incidiendo sobretodo en la valoración del Ac anti-PM/Scl como factor de riesgo.

Por otra parte, hemos iniciado un nuevo estudio para valorar la expresión de antígenos específicos de ES en tejido tumoral de pacientes con ES. Compararemos los resultados con muestras de pacientes oncológicos sin ES. Para ello, se dispone de una beca de Proyecto de Investigación en Salud del Instituto de Salud Carlos III y el Ministerio de Ciencia e Innovación, concedida en enero de 2023 (Expediente PI22/01804).

Se seleccionarán las muestras tumorales disponibles de los pacientes con ES y cáncer identificados en el actual estudio. Se recogerán biopsias de controles de pacientes con neoplasia sin ES con la misma histología, edad. Se determinará mediante análisis inmunohistoquímico la presencia de antígenos específicos de ES (ACA, ATA, RNA polimerasa III y PM/Scl) en el tejido neoplásico de pacientes con cáncer y ES, y se comparará con tejidos tumorales de pacientes sin ES. Los hallazgos diferenciales pueden confirmar que en determinados casos la ES puede comportarse como un fenómeno paraneoplásico.

También consideramos muy importante determinar las diferencias entre los tumores sincrónicos y no sincrónicos para identificar de forma más precisa los pacientes en los que la ES sea paraneoplásica y por tanto se deba realizar un cribado de cáncer en el momento del diagnóstico y establecer la periodicidad de este.



## 10. BIBLIOGRAFÍA

1. Rodnan GP, Benedek TG. An historical account of the study of progressive systemic sclerosis (diffuse scleroderma). *Ann Intern Med.* 1962;57:305–19.
2. Gamarra AJ, Arroyave DJ, Quintana G, Herrera FR, Matucci-Cerinic M. Historia del compromiso cutáneo de la esclerosis sistémica. *Revista Colombiana de Reumatología.* 2013;20(3):155–70.
3. LeRoy EC, Black C, Fleischmajer R, Jablonska S, Krieg T, Medsger TA, et al. Scleroderma (systemic sclerosis): Classification, subsets and pathogenesis. *Journal of Rheumatology.* 1988;15(2):202–5.
4. Fonollosa-Pla V, Simeón-Aznar C. Esclerodermia. *Med Clin (Barc).* 2004;122(11):418–9.
5. Gabrielli A, Avvedimento E V., Krieg T. Scleroderma. *New England Journal of Medicine.* 2009;360(19):1989–2003.
6. Chifflot 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.
7. Silman A. Scleroderma--demographics and survival. *J Rheumatol Suppl.* 1997;48:58–61.
8. Barnes J, Mayes MD. Epidemiology of systemic sclerosis: Incidence, prevalence, survival, risk factors, malignancy, and environmental triggers. *Curr Opin Rheumatol.* 2012;24(2):165–70.
9. Airò P, Tabaglio E, Frassi M, Scarsi M, Danieli E, Rossi M. Prevalence of systemic sclerosis in Valtrompia in northern Italy. A collaborative study of rheumatologists and general practitioners. *Clin Exp Rheumatol.* 2007;25(6):878–80.
10. Arias-Nuñez MC, Llorca J, Vazquez-Rodriguez TR, Gomez-Acebo I, Miranda-Filloy JA, Martin J, et al. Systemic sclerosis in northwestern Spain: A 19-year epidemiologic study. *Medicine.* 2008;87(5):272–80.
11. Mayes MD, Lacey J V., 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.
12. Luo Y, Wang Y, Wang Q, Xiao R, Lu Q. Systemic sclerosis: Genetics and epigenetics. *J Autoimmun.* 2013;41:161–7.
13. Simeón-Aznar CP, Fonollosa-Plá V, Tolosa-Vilella C, Espinosa-Garriga G, Ramos-Casals M, Campillo-Grau M, et al. Registry of the Spanish Network for Systemic Sclerosis: Clinical Pattern According to Cutaneous Subsets and Immunological Status. *Semin Arthritis Rheum.* 2012;41(6):789–800.
14. Arnett FC, Cho M, Chatterjee S, Aguilar MB, Reveille JD, Mayes MD. Familial occurrence frequencies and relative risks for systemic sclerosis (Scleroderma) in three United States cohorts. *Arthritis Rheum.* 2001;44(6):1359–62.
15. 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.

16. Simeón CP, Fonollosa V, Tolosa C, Palou E, Selva A, Solans R, et al. Association of HLA class II genes with systemic sclerosis in Spanish patients. *Journal of Rheumatology*. 2009;36(12):2733–6.
17. Beretta L, Rueda B, Marchini M, Santaniello A, Simeón CP, Fonollosa V, et al. Analysis of class II human leucocyte antigens in Italian and Spanish systemic sclerosis. *Rheumatology*. 2012;51(1):52–9.
18. Stevens AM, Kanaan SB, Torok KS, Medsger TA, Mayes MD, Reveille JD, et al. Brief Report: HLA-DRB1, DQA1, and DQB1 in Juvenile-Onset Systemic Sclerosis. *Arthritis and Rheumatology*. 2016;68(11):2772–7.
19. Acosta-Herrera M, Kerick M, López-Isac E, Assassi S, Beretta L, Simeón-Aznar CP, et al. Comprehensive analysis of the major histocompatibility complex in systemic sclerosis identifies differential HLA associations by clinical and serological subtypes. *Ann Rheum Dis*. 2021 Aug 1;80(8):1040–7.
20. López-Isac E, Acosta-Herrera M, Kerick M, Assassi S, Satpathy AT, Granja J, et al. GWAS for systemic sclerosis identifies multiple risk loci and highlights fibrotic and vasculopathy pathways. *Nat Commun*. 2019 Dec 1;10(1).
21. Bossini-Castillo L, Villanueva-Martin G, Kerick M, Acosta-Herrera M, López-Isac E, Simeón CP, et al. Genomic Risk Score impact on susceptibility to systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2021 Jan 1;80(1):118–27.
22. Colletti M, Galardi A, De Santis M, Guidelli GM, Di Giannatale A, Di Luigi L, et al. Exosomes in systemic sclerosis: Messengers between immune, vascular and fibrotic components? *Int J Mol Sci*. 2019 Sep 1;20(18).
23. Lei W, Luo Y, Yan K, Zhao S, Li Y, Qiu X, et al. Abnormal DNA methylation in CD4+ T cells from patients with systemic lupus erythematosus, systemic sclerosis, and dermatomyositis. *Scand J Rheumatol*. 2009;38(5):369–74.
24. Lu Q. The critical importance of epigenetics in autoimmunity. *J Autoimmun*. 2013 Mar 1;41:1–5.
25. Li T, Ortiz-Fernández L, Andrés-León E, Ciudad L, Javierre BM, López-Isac E, et al. Epigenomics and transcriptomics of systemic sclerosis CD4+ T cells reveal long-range dysregulation of key inflammatory pathways mediated by disease-associated susceptibility loci. *Genome Med*. 2020 Sep 25;12(1).
26. Marie I. Systemic sclerosis and exposure to heavy metals. *Autoimmun Rev*. 2019;18(1):62–72.
27. Katsumoto T, Whitfield M, Connolly M. The Pathogenesis of Systemic Sclerosis. *Annu Rev Pathol Mech Dis*. 2011;6:509–37.
28. Stern EP, Denton CP. The Pathogenesis of Systemic Sclerosis. *Rheumatic Disease Clinics of North America*. 2015;41(3):367–82.
29. Mora GF. Systemic sclerosis: Environmental factors. *Journal of Rheumatology*. 2009;36(11):2383–96.
30. Marie I, Gehanno JF, Bubenheim M, Duval-Modeste AB, Joly P, Dominique S, et al. Prospective study to evaluate the association between systemic sclerosis and occupational exposure and review of the literature. *Autoimmun Rev*. 2014;13(2):151–6.
31. Walecka I, Roszkiewicz M, Malewska A. Potential occupational and environmental factors in SSc onset. *Annals of Agricultural and Environmental Medicine*. 2018;25(4):596–601.
32. Nietert PJ, Silver RM. Systemic sclerosis: Environmental and occupational risk factors. *Curr Opin Rheumatol*. 2000;12(6):520–6.

33. Rubio-Rivas M, Moreno R, Corbella X. Occupational and environmental scleroderma. Systematic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol*. 2017;36(3):569–82.
34. Janowsky E, Kupper L, Hulka B. Meta-analyses of the relation between silicone breast implants and the risk of connective-tissue diseases. *New England Journal of Medicine*. 2000;342(11):781–90.
35. Masi AT, Rodnan GP, Medsger TA. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum*. 1980;23(5):581–90.
36. Sáez-Comet L, Simeón-Aznar CP, Pérez-Conesa M, Vallejo-Rodríguez C, Tolosa-Vilella C, Iniesta-Arandia N, et al. Applying the ACR/EULAR systemic sclerosis classification criteria to the Spanish scleroderma registry cohort. *Journal of Rheumatology*. 2015;42(12):2327–31.
37. Walker JG, Pope J, Baron M, LeClercq S, Hudson M, Taillefer S, et al. The development of systemic sclerosis classification criteria. *Clin Rheumatol*. 2007;26(9):1401–9.
38. LeRoy EC, Medsger J. Criteria for the classification of early systemic sclerosis. *Journal of Rheumatology*. 2001;28(7):1573–6.
39. Poormoghim H, Lucas M, Fertig N, Medsger TA. Systemic sclerosis sine scleroderma: Demographic, clinical, and serologic features and survival in forty-eight patients. *Arthritis Rheum*. 2000 Feb;43(2):444–51.
40. 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. *Arthritis Rheum*. 2013;65(11):2737–47.
41. Steen VD, Medsger TA. Improvement in skin thickening in systemic sclerosis associated with improved survival. *Arthritis Rheum*. 2001;44(12):2828–35.
42. Avouac J, Fransen J, Walker UA, Riccieri V, Smith V, Muller C, et al. Preliminary criteria for the very early diagnosis of systemic sclerosis: Results of a Delphi consensus study from EULAR scleroderma trials and research group. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(3):476–81.
43. Koenig M, Joyal F, Fritzler MJ, Roussin A, Abrahamowicz M, Boire G, et al. Autoantibodies and microvascular damage are independent predictive factors for the progression of Raynaud's phenomenon to systemic sclerosis: A twenty-year prospective study of 586 patients, with validation of proposed criteria for early systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. 2008;58(12):3902–12.
44. Trapiella-Martínez L, Díaz-López JB, Caminal-Montero L, Tolosa-Vilella C, Guillén-Del Castillo A, Colunga-Argüelles D, et al. Very early and early systemic sclerosis in the Spanish scleroderma Registry (RESCLE) cohort. *Autoimmun Rev*. 2017 Aug 1;16(8):796–802.
45. Cutolo M, Sulli A, Secchi ME, Olivieri M, Pizzorni C. The contribution of capillaroscopy to the differential diagnosis of connective autoimmune diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2007 Dec 1;21(6):1093–108.
46. Cutolo M, Pizzorni C, Tuccio M, Burroni A, Craviotto C, Basso M, et al. Nailfold videocapillaroscopic patterns and serum autoantibodies in systemic sclerosis. *Rheumatology*. 2004;43(6):719–26.
47. Cutolo M, Pizzorni C, Secchi ME, Sulli A. Capillaroscopy. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2008;22(6):1093–108.

48. Cutolo M, Sulli A, Pizzorni C, Accardo S. Nailfold videocapillaroscopy assessment of microvascular damage in systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 2000;27(1):155–6.
49. Maricq HR, Leroy EC, D'angelo WA, Medsger TA, Rodnan GP, Sharp GC, et al. Diagnostic potential of in vivo capillary microscopy in scleroderma and related disorders. *Arthritis Rheum.* 1980;2:183–9.
50. Guillén-Del-Castillo A, Simeón-Aznar CP, Callejas-Moraga EL, Tolosa-Vilella C, Alonso-Vila S, Fonollosa-Pla V, et al. Quantitative videocapillaroscopy correlates with functional respiratory parameters: A clue for vasculopathy as a pathogenic mechanism for lung injury in systemic sclerosis. *Arthritis Res Ther.* 2018;20(1):1–10.
51. Cutolo M, Paolino S, Smith V. Nailfold capillaroscopy in rheumatology: ready for the daily use but with care in terminology. *Clin Rheumatol.* 2019;38(9):2293–7.
52. Shand L, Lunt M, Nihtyanova S, Hoseini M, Silman A, Black CM, et al. Relationship between change in skin score and disease outcome in diffuse cutaneous systemic sclerosis: Application of a latent linear trajectory model. *Arthritis Rheum.* 2007;56(7):2422–31.
53. Clements P, Lachenbruch P, Siebold J, White B, Weiner S, Martin R et al. Inter and intraobserver variability of total skin thickness score (modified Rodnan TSS) in systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 1995;22(7):1281–5.
54. Bassel M, Hudson M, Taillefer SS, Schieir O, Baron M, Thombs BD. Frequency and impact of symptoms experienced by patients with systemic sclerosis: Results from a Canadian National Survey. *Rheumatology.* 2011;50(4):762–7.
55. Wigley FM, Flavahan NA. Raynaud's phenomenon. *New England Journal of Medicine.* 2016;375(6):556–65.
56. Bowling J, Dowd P. Raynaud's disease. *Lancet.* 2003;361:2078–80.
57. Akesson A, Wollheim F. Organ manifestations in 100 patients with progressive systemic sclerosis: A comparison between the CREST syndrome and diffuse scleroderma. *British Journal of Rheumatologyurnal of Rheumatology.* 1989;28:281–6.
58. Ebert EC. Esophageal disease in progressive systemic sclerosis. *Curr Treat Options Gastroenterol.* 2008;11(1):64–9.
59. Ntoumazios SK, Voulgari P V., Potsis K, Koutis E, Tsifetaki N, Assimakopoulos DA. Esophageal Involvement in Scleroderma: Gastroesophageal Reflux, the Common Problem. *Semin Arthritis Rheum.* 2006;36(3):173–81.
60. Hershcovici T, Jha LK, Johnson T, Gerson L, Stave C, Malo J, et al. Systematic review: The relationship between interstitial lung diseases and gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;34(11–12):1295–305.
61. Bédard Méhot D, Leblanc É, Lacasse Y. Meta-analysis of Gastroesophageal Reflux Disease and Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Chest.* 2019;155(1):33–43.
62. Ebert EC. Gastric and enteric involvement in progressive systemic sclerosis. *J Clin Gastroenterol.* 2008;42(1):5–12.
63. Frech TM, Mar D. Gastrointestinal and Hepatic Disease in Systemic Sclerosis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2018;44(1):15–28.
64. Marí-Alfonso B, Simeón-Aznar CP, Guillén-Del Castillo A, Rubio-Rivas M, Trapiella-Martínez L, Todolí-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 Jun 1;47(6):849–57.
65. Tyndall AJ, Bannert B, Vonk M, Airò 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.
  66. Hassoun P. Lung Involvement in Systemic Sclerosis. *Presse Med.* 2011;40(1 Pt 2):e3–e17.
  67. Sakr L, Hudson M, Wang M, Younanian E, Baron M, Bernatsky S, et al. Interstitial lung disease is associated with an increased risk of lung cancer in systemic sclerosis: Longitudinal data from the Canadian Scleroderma Research Group. *J Scleroderma Relat Disord.* 2018;3(3):221–7.
  68. Phung S, Strange G, Chung LP, Leong J, Dalton B, Roddy J, et al. Prevalence of pulmonary arterial hypertension in an Australian scleroderma population: Screening allows for earlier diagnosis. *Intern Med J.* 2009;39(10):682–91.
  69. Mathai S, Hassoun P. Pulmonary arterial hypertension associated with systemic sclerosis. *Expert Rev Respir Med.* 2011;5(2):267–79.
  70. Desai C, Lee D, Shah S. Systemic sclerosis and the heart: current diagnosis and management. *Curr Opin Rheumatol.* 2011;23(6):545–54.
  71. Champion HC. The Heart in Scleroderma. *Rheumatic Disease Clinics of North America.* 2008;34(1):181–90.
  72. Sanz Pérez I, Martínez Valle F, Guillén-del-Castillo A, Roque Pérez A, Cuéllar Calàbria H, Pizzi MN, et al. Subclinical cardiovascular disease and Systemic Sclerosis: A comparison between risk charts, quantification of coronary calcium and carotid ultrasonography. *Autoimmun Rev.* 2018 Sep 1;17(9):900–5.
  73. Dunne JV, Chou JP, Viswanathan M, Wilcox P, Huang SH. Cardiac tamponade and large pericardial effusions in systemic sclerosis: A report of four cases and a review of the literature. *Clin Rheumatol.* 2011;30(3):433–8.
  74. Smith JW, Clements PJ, Levisman J, Furst D, Ross M. Echocardiographic features of progressive systemic sclerosis (PSS). Correlation with hemodynamic and postmortem studies. *Am J Med.* 1979;66(1):28–33.
  75. Thietart S, Louati K, Gatfosse M, Sornay-Rendu E, Gaigneux E, Lemeunier L, et al. Overview of osteo-articular involvement in systemic sclerosis: Specific risk factors, clinico-sonographic evaluation, and comparison with healthy women from the French OFELY cohort. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2018;32(4):591–604.
  76. Ranque B, Authier FJ, Berezne A, Guillevin L, Mounthon L. Systemic sclerosis-associated myopathy. *Ann N Y Acad Sci.* 2007;1108:268–82.
  77. Ranque B, Authier FJ, Le-Guern V, Pagnoux C, Berezne A, Allanore Y, et al. A descriptive and prognostic study of systemic sclerosis-associated myopathies. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(9):1474–7.
  78. Paik J, Wigley F, Shah A, Corse A, Casciola-Rosen L, Hummers L. Fibrosing myopathy in systemic sclerosis associates with higher mortality. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2017;69(11):1764–70.
  79. Matas-García A, Guillén-Del-Castillo A, Kislik B, Selva-O'Callaghan A, Espinosa G, Prieto-González S, et al. Clinico-pathological phenotypes of

- Systemic Sclerosis associated myopathy: analysis of a multicenter large cohort. *Rheumatology (Oxford)*. 2023;62(SI):SI82–90.
80. Nihtyanova SI, Sari A, Harvey JC, Leslie A, Derrett-Smith EC, Fonseca C, et al. Using Autoantibodies and Cutaneous Subset to Develop Outcome-Based Disease Classification in Systemic Sclerosis. *Arthritis and Rheumatology*. 2020 Mar 1;72(3):465–76.
81. Russo K, Hoch S, Dima C, Varga J, Teodorescu M. Circulating anticentromere CENP-A and CENP-B antibodies in patients with diffuse and limited systemic sclerosis, systemic lupus erythematosus, and rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2000;27(1):142–8.
82. Reveille JD, Solomon DH. Evidence-based guidelines for the use of immunologic tests: Anticentromere, Scl-70, and nucleolar antibodies. *Arthritis Rheum*. 2003;49(3):399–412.
83. Kuwana M, Okano Y, Pandey JP, Silver RM, Fertig N, Medsger TA. Enzyme-linked immunosorbent assay for detection of anti-RNA polymerase III antibody: Analytical accuracy and clinical associations in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. 2005;52(8):2425–32.
84. Skaug B, Assassi S. Biomarkers in systemic sclerosis. *Curr Opin Rheumatol*. 2019 Nov 1;31(6):595–602.
85. Walker JG, Fritzler MJ. Update on autoantibodies in systemic sclerosis. *Curr Opin Rheumatol*. 2007;19(6):580–91.
86. Nosal RS, Superville SS, Varacallo M. Biochemistry, Antinuclear Antibodies (ANA). In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan–. 2021.
87. Tan EM, Rodnan GP, Garcia I, Moroi Y, Fritzler MJ, Peebles C. Diversity of antinuclear antibodies in progressive systemic sclerosis. Anti-centromere antibody and its relationship to CREST syndrome. *Arthritis Rheum*. 1980;23(6):617–25.
88. Satoh M, Ceribelli A, Hasegawa T, Tanaka S. Clinical Significance of Antinucleolar Antibodies: Biomarkers for Autoimmune Diseases, Malignancies, and others. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2022 Oct 1;63(2):210–39.
89. Moroi Y, Peebles C, Fritzler MJ, Steigerwald J, Tant EM. Autoantibody to centromere (kinetochore) in scleroderma sera. *Medical Sciences*. 1980;77(3):1627–31.
90. Hu PQ, Fertig N, Medsger TA, Wright TM. Correlation of serum anti-DNA topoisomerase I antibody levels with disease severity and activity in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. 2003;48(5):1363–73.
91. Steen VD. Autoantibodies in systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum*. 2005;35(1):35–42.
92. Kuwana M, Kaburaki J, Mimori T, Tojo T, Homma M. Autoantibody reactive with three classes of RNA polymerases in sera from patients with systemic sclerosis. *J Clin Invest*. 1993;91:1399–404.
93. Hung EW, Mayes MD, Sharif R, Assassi S, Machicao VI, Hosing C. Gastric Antral Vascular Ectasia and Its Clinical Correlates in Patients with Early Diffuse Systemic Sclerosis in the SCOT Trial. *J Rheumatol*. 2013;40(4):455–60.
94. Ghrénassia E, Avouac J, Khanna D, Derk CT, Distler O, Suliman YA, et al. Prevalence, correlates and outcomes of gastric antral vascular ectasia in

- systemic sclerosis: A EUSTAR case-control study. *Journal of Rheumatology*. 2014;41(1):99–105.
95. Lazzaroni MG, Airò P. Anti-RNA polymerase III antibodies in patients with suspected and definite systemic sclerosis: Why and how to screen. *J Scleroderma Relat Disord*. 2018;3(3):214–20.
  96. Shah AA, Laiho M, Rosen A, Casciola-Rosen L. Protective Effect Against Cancer of Antibodies to the Large Subunits of Both RNA Polymerases I and III in Scleroderma. *Arthritis and Rheumatology*. 2019;71(9):1571–9.
  97. Mahler M, Raijmakers R. Novel aspects of autoantibodies to the PM/Scl complex: Clinical, genetic and diagnostic insights. *Autoimmun Rev*. 2007;6(7):432–7.
  98. Guillen-Del Castillo A, Pilar Simeón-Aznar C, Fonollosa-Pla V, Alonso-Vila S, Reverte-Vinaixa MM, Muñoz 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.
  99. D'Aoust J, Hudson M, Tatibouet S, Wick J, Mahler M, Baron M, et al. Clinical and serologic correlates of anti-pm/scl antibodies in systemic sclerosis: A multicenter study of 763 patients. *Arthritis and Rheumatology*. 2014;66(6):1608–15.
  100. Bernal-Bello D, García-de-Tena J, Guillén-del-Castillo A, Selva-O'Callaghan A, Callejas-Moraga E, Marín-Sánchez A. Novel risk factors related to cancer in scleroderma. *Autoimmun Rev*. 2017;16(5):461–8.
  101. Rozman B, Čučnik 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.
  102. 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. *Journal of Rheumatology*. 2010;37(10):2071–5.
  103. Mecoli CA, Gutierrez-Alamillo L, Yang Q, Sampedro M, Woods A, Hummers LK, et al. PM-Scl and Th/To in systemic sclerosis: a comparison of different autoantibody assays. *Clin Rheumatol*. 2021 Jul 1;40(7):2763–9.
  104. Mecoli CA, Adler BL, Yang Q, Hummers LK, Rosen A, Casciola-Rosen L, et al. Cancer in Systemic Sclerosis: Analysis of Antibodies Against Components of the Th/To Complex. *Arthritis and Rheumatology*. 2021 Feb 1;73(2):315–23.
  105. Aggarwal R, Lucas M, Fertig N, Oddis C v., Medsger TA. Anti-U3 RNP autoantibodies in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. 2009;60(4):1112–8.
  106. Sacks DG, Okano Y, Steen V, Curtiss E, Shapiro L, Medsger Jr T. Isolated pulmonary hypertension in systemic sclerosis with diffuse cutaneous involvement: association with serum anti-U3RNP antibody. *J Rheumatol*. 1996;23(4):639–42.
  107. Fujii T, Mimori T, Akizuki M. Detection of autoantibodies to nucleolar transcription factor NOR 90/hUBF in sera of patients with rheumatic diseases, by recombinant autoantigen-based assays. *Arthritis Rheum*. 1996;39(8):1313–8.
  108. Shah AA, Rosen A, Hummers L, Wigley F, Casciola-Rosen L. Close temporal relationship between onset of cancer and scleroderma in patients with RNA polymerase I/III antibodies. *Arthritis Rheum*. 2010;62(9):2787–95.

109. 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 and Rheumatology*. 2017;69(6):1306–12.
110. Betteridge ZE, Woodhead F, Lu H, Shaddick G, Bunn CC, Denton CP, et al. Brief Report: Anti-Eukaryotic Initiation Factor 2B Autoantibodies Are Associated With Interstitial Lung Disease in Patients With Systemic Sclerosis. *Arthritis and Rheumatology*. 2016;68(11):2778–83.
111. Kaji K, Fertig N, Medsger TA, Satoh T, Hoshino K, Hamaguchi Y, et al. Autoantibodies to RuvBL1 and RuvBL2: A novel systemic sclerosis-related antibody associated with diffuse cutaneous and skeletal muscle involvement. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014;66(4):575–84.
112. Wallwork R, Casciola-Rosen L, Shah AA. Anti-ANP32A antibodies in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2022 Feb 1;81(2):301–2.
113. Steen VD. The Many Faces of Scleroderma. *Rheumatic Disease Clinics of North America*. 2008;34(1):1–15.
114. Chan EKL. Anti-Ro52 Autoantibody Is Common in Systemic Autoimmune Rheumatic Diseases and Correlating with Worse Outcome when Associated with interstitial lung disease in Systemic Sclerosis and Autoimmune Myositis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2022 Oct 1;63(2):178–93.
115. Carbonell C, Marcos M, Guillén-del-Castillo A, Rubio-Rivas M, Argibay A, Marín-Ballvé A, et al. Standardized incidence ratios and risk factors for cancer in patients with systemic sclerosis: Data from the Spanish Scleroderma Registry (RESCLE). *Autoimmun Rev*. 2022 Oct 1;21(10).
116. Hamaguchi Y, Takehara K. Anti-nuclear autoantibodies in systemic sclerosis : News and perspectives. *J Scleroderma Relat Disord*. 2018;3(3):201–13.
117. 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):E7526–34.
118. Kowal-Bielecka O, Fransen J, Avouac J, Becker M, Kulak A, Allanore Y, et al. Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(8):1327–39.
119. Tolosa Vilella C, Simeón Aznar C, Gabarró Julià L. El fenómeno de Raynaud [Raynaud's phenomenon]. *Med Clin*. 2009;132(18):712–8.
120. Rirash F, Tingey PC, Harding SE, Maxwell LJ, Tanjong Ghogomu E, Wells GA, et al. Calcium channel blockers for primary and secondary Raynaud's phenomenon. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017;2017(12).
121. Thompson AE, Shea B, Welch V, Fenlon D, Pope JE. Calcium-channel blockers for Raynaud's phenomenon in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. 2001;44(8):1841–7.
122. Stringer T, Femia AN. Raynaud's phenomenon: Current concepts. *Clin Dermatol*. 2018;36(4):498–507.
123. Tingey T, Shu J, Smuczek J, Pope J. Meta-analysis of healing and prevention of digital ulcers in systemic sclerosis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013;65(9):1460–71.
124. Hachulla E, Hatron PY, Carpentier P, Agard C, Chatelus E, Jego P, et al. Efficacy of sildenafil on ischaemic digital ulcer healing in systemic sclerosis: The placebo-controlled SEDUCE study. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(6):1009–15.

125. Prete M, Fatone MC, Favino E, Perosa F. Raynaud's phenomenon: From molecular pathogenesis to therapy. *Autoimmun Rev.* 2014;13(6):655–67.
126. Motegi SI, Sekiguchi A, Saito S, Ishibuchi H, Kishi C, Yasuda M, et al. Successful treatment of Raynaud's phenomenon and digital ulcers in systemic sclerosis patients with botulinum toxin B injection: Assessment of peripheral vascular disorder by angiography and dermoscopic image of nail fold capillary. *Journal of Dermatology.* 2018;45(3):349–52.
127. Fernández-Codina A, Walker KM, Pope JE. Treatment Algorithms for Systemic Sclerosis According to Experts. *Arthritis and Rheumatology.* 2018;70(11):1820–8.
128. Tashkin DP, Roth MD, Clements PJ, Furst DE, Khanna D, Kleerup EC. Mycophenolate Mofetil versus Oral Cyclophosphamide in Scleroderma-related Interstitial Lung Disease: Scleroderma Lung Study II (SLS-II), a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2016;4(9):708–719.
129. Herrick AL, Pan X, Peytrignet S, Lunt M, Hesselstrand R, Mouthon L, et al. Treatment outcome in early diffuse cutaneous systemic sclerosis: The European Scleroderma Observational Study (ESOS). *Ann Rheum Dis.* 2017;76(7):1207–18.
130. Distler O, Highland KB, Gahlemann M, Azuma A, Fischer A, Mayes MD, et al. Nintedanib for Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease. *New England Journal of Medicine.* 2019;380(26):2518–28.
131. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, Badagliacca R, Berger RMF, Brida M, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J.* 2022;43(38):3618–731.
132. Murdaca G, Spanò F, Puppo F. Current therapies for the treatment of systemic sclerosis-related pulmonary arterial hypertension: efficacy and safety. *Expert Opin Drug Saf.* 2014;13(3):295–305.
133. Argula RG, Ward C, Feghali-Bostwick C. Therapeutic challenges and advances in the management of systemic sclerosis-related pulmonary arterial hypertension (SSc-PAH). *Ther Clin Risk Manag.* 2019;15:1427–42.
134. Sitbon O, Channick R, Chin KM, Frey A, Gaine S, Galie N, et al. Selexipag for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *New England Journal of Medicine.* 2015;373(26):2522–33.
135. Bose N, Chiesa-Vottero A, Chatterjee S. Scleroderma renal crisis. *Semin Arthritis Rheum.* 2015;44(6):687–94.
136. Nihtyanova SI, Schreiber BE, Ong VH, Rosenberg D, Moinzadeh P, Coghlan JG, et al. Prediction of pulmonary complications and long-term survival in systemic sclerosis. *Arthritis and Rheumatology.* 2014;66(6):1625–35.
137. Rubio-Rivas M, Royo C, Simeón CP, Corbella X, Fonollosa V. Mortality and survival in systemic sclerosis: Systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum.* 2014;44(2):208–19.
138. Ranque B, Mouthon L. Geoepidemiology of systemic sclerosis. *Autoimmun Rev.* 2010;9(5):A311–8.
139. Freire M, Rivera A, Sopeña B, Tolosa-Vilella C, Guillén-del-Castillo A, Colunga-Argüelles D. 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.

140. Simeón-Aznar CP, Fonollosa-Plá 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 (United States)*. 2015;94(43).
141. Ioannidis JPA, Vlachoyiannopoulos PG, Haidich AB, Medsger TA, Lucas M, Michet CJ, et al. Mortality in systemic sclerosis: An International meta-analysis of individual patient data. *American Journal of Medicine*. 2005;118(1):2–10.
142. Komócsi A, Vorobcsuk A, Faludi R, Pintér T, Lenkey Z, Költo G, et al. The impact of cardiopulmonary manifestations on the mortality of SSC: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Rheumatology (United Kingdom)*. 2012;51(6):1027–36.
143. Steen VD, Medsger TA. Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972–2002. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(7):940–4.
144. 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*. 2002;81(2):139–53.
145. Mihai C, Landewé R, Van Der Heijde D, Walker UA, Constantin PI, Gherghe AM, et al. Digital ulcers predict a worse disease course in patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(4):681–6.
146. Bryan C, Knight C, Black CM, Silman AJ. Prediction of five-year survival following presentation with scleroderma: Development of a simple model using three disease factors at first visit. *Arthritis Rheum*. 1999;42(12):2660–5.
147. Beretta L, Santaniello A, Cappiello F, Chawla N V, Vonk MC, Carreira PE, et al. Development of a five-year mortality model in systemic sclerosis patients by different analytical approaches. *Clin Exp Rheumatol*. 2010;28(2Suppl58):S18–27.
148. Rubio-Rivas M, Corbella X, Guillén-del-Castillo A, Tolosa Vilella C, Colunga Argüelles D, Argibay A, et al. Spanish scleroderma risk score (RESCLESCORE) to predict 15-year all-cause mortality in scleroderma patients at the time of diagnosis based on the RESCLE cohort: Derivation and internal validation. *Autoimmun Rev*. 2020;19(5):102507.
149. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Las cifras del cáncer en España. 2023.
150. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, et al. Global cancer observatory: cancer today (2018). Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Accesible en: <https://gco.iarc.fr/today>, [último acceso el 17/01/2023].
151. Ferlay J, Laversanne M, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, et al. Global cancer observatory: cancer tomorrow (2020). Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Accesible en: <https://gco.iarc.fr/tomorrow>, último acceso [17/01/2023].
152. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Mathers C, Parkin DM, Piñeros M, et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int J Cancer*. 2019 Apr 15;144(8):1941–53.
153. Red Española de Registros de Cáncer. REDECAN. Disponible en: <https://www.redecan.org>, [último acceso el 17/01/2023].

154. Instituto Nacional de Estadística (INE). Defunciones según la causa de muerte. Disponible en: <https://www.ine.es/jaxiT3/Tabla.htm?t=6609>, [último acceso el 17/01/2023].
155. EUROSTAT. Tobacco consumption statistics. Disponible en: [https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php/Tobacco\\_consumption\\_statistics](https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php/Tobacco_consumption_statistics), [último acceso el 17/01/2023].
156. Plummer M, de Martel C, Vignat J, Ferlay J, Bray F, Franceschi S. Global burden of cancers attributable to infections in 2012: a synthetic analysis. *Lancet Glob Health.* 2016 Sep 1;4(9):e609–16.
157. Rungay H, Shield K, Charvat H, Ferrari P, Sornpaisarn B, Obot I, et al. Global burden of cancer in 2020 attributable to alcohol consumption: a population-based study. *Lancet Oncol.* 2021 Aug 1;22(8):1071–80.
158. WHO Cancer Mortality Database. Disponible en: <https://www-dep.iarc.fr/WHOdb/WHOdb.html>, [último acceso el 17/01/2023].
159. National Cancer Institute (NIH). Disponible en: [cancer.gov](http://cancer.gov), [último acceso el 17/01/2023].
160. Okada F. Inflammation-Related Carcinogenesis: Current Findings in Epidemiological Trends, Causes and Mechanisms. *Yonago Acta Med.* 2014;57:65–72.
161. Makkouk A, Weiner GJ. Cancer immunotherapy and breaking immune tolerance: New approaches to an old challenge. *Cancer Res.* 2015 Jan 1;75(1):5–10.
162. Hoesel B, Schmid JA. The complexity of NF-κB signaling in inflammation and cancer. *Mol Cancer.* 2013 Aug 2;12(1).
163. Beyaert R, Beaugerie L, Van Assche G, Brochez L, Renauld JC, Viguer M, et al. Cancer risk in immune-mediated inflammatory diseases (IMID). *Mol Cancer.* 2013 Aug 29;12(1).
164. Leandro MJ, Isenberg DA. Rheumatic diseases and malignancy - Is there an association? *Scand J Rheumatol.* 2001;30(4):185–8.
165. Mandal S, Pile K, Chacko RT, Danda D. Malignancy and autoimmunity: Causally or casually related? *Int J Rheum Dis.* 2014;17(6):601–5.
166. Shah AA, Casciola-Rosen L, Rosen A. Review: Cancer-induced autoimmunity in the rheumatic diseases. *Arthritis and Rheumatology.* 2015;67(2):317–26.
167. Yang Y, Fujita J, Tokuda M, Bandoh S, Ishida T. Lung cancer associated with several connective tissue diseases: With a review of literature. *Rheumatol Int.* 2001;21(3):106–11.
168. Adžić TN, Pešut DP, Nagorni-Obradović LM, Stojšić JM, Vasiljević MD, Bouros D. Clinical features of lung cancer in patients with connective tissue diseases: A 10-year hospital based study. *Respir Med.* 2008;102(4):620–4.
169. Simon TA, Thompson A, Gandhi KK, Hochberg MC, Suissa S. Incidence of malignancy in adult patients with rheumatoid arthritis: A meta-analysis. *Arthritis Res Ther.* 2015;17(1):1–10.
170. Thomas E, Brewster DH, Black RJ, Macfarlane GJ. Risk of malignancy among patients with rheumatic conditions. *Int J Cancer.* 2000;88(3):497–502.
171. 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.

172. Smitten AL, Simon TA, Hochberg MC, Suissa S. A meta-analysis of the incidence of malignancy in adult patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2008;10(2):1–8.
173. Dreyer L, Mellemkær L, Andersen AR, Bennett P, Poulsen UE, Ellingsen TJ, et al. Incidences of overall and site specific cancers in TNF $\alpha$  inhibitor treated patients with rheumatoid arthritis and other arthritides - A follow-up study from the DANBIO Registry. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(1):79–82.
174. Mercer LK, Lunt M, Low ALS, Dixon WG, Watson KD, Symmons DPM, et al. Risk of solid cancer in patients exposed to anti-tumour necrosis factor therapy: Results from the British Society for Rheumatology Biologics Register for Rheumatoid Arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(6):1087–93.
175. Buchbinder R, Barber M, Heuzenroeder L, Wluka AE, Giles G, Hall S, et al. Incidence of melanoma and other malignancies among rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2008;59(6):794–9.
176. Dreyer L, Cordtz RL, Hansen IMJ, Kristensen LE, Hetland ML, Mellemkjaer L. Risk of second malignant neoplasm and mortality in patients with rheumatoid arthritis treated with biological DMARDs: A Danish population-based cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(4):510–4.
177. Solans-Laqué R, López-Hernandez A, Angel Bosch-Gil J, Palacios A, Campillo M, Vilardell-Tarres M. Risk, Predictors, and Clinical Characteristics of Lymphoma Development in Primary Sjögren's Syndrome. *Semin Arthritis Rheum.* 2011;41(3):415–23.
178. Liang Y, Yang Z, Qin B, Zhong R. Primary Sjögren's syndrome and malignancy risk: A systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(6):1151–6.
179. Mao S, Shen H, Zhang J. Systemic lupus erythematosus and malignancies risk. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2016;142(1):253–62.
180. Bernatsky S, Ramsey-Goldman R, Labrecque J, Joseph L, Boivin JF, Petri M, et al. Cancer risk in systemic lupus: An updated international multi-centre cohort study. *J Autoimmun.* 2013;42(2013):130–5.
181. Cader RA, Yee AKM, Yassin A, Ahmad I, Haron SN. Malignancy in Systemic Lupus Erythematosus (SLE) patients. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention.* 2018;19(12):3551–5.
182. Egiziano G, Bernatsky S, Shah AA. Cancer and Autoimmunity: Harnessing Longitudinal Cohorts to Probe the Link. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2016;30(1):53–62.
183. Dreyer L, Faurschou M, Mogensen M, Jacobsen S. High incidence of potentially virus-induced malignancies in systemic lupus erythematosus: A long-term followup study in a Danish cohort. *Arthritis Rheum.* 2011;63(10):3032–7.
184. Zhang M, Li XM, Wang GS, Qian L, Tao JH, Ma Y, et al. Thyroid cancer in systemic lupus erythematosus: A meta analysis. *Int J Clin Exp Pathol.* 2014;7(9):6270–3.
185. Goobie GC, Bernatsky S, Ramsey-goldman R, Clarke AE. Malignancies in Systemic Lupus Erythematosus – a 2015 Update. *Curr Opin Rheumatol.* 2016;27(5):454–60.

186. Ruiz-Irastorza G, Ugarte A, Egurbide M V., Garmendia M, Pijoan JI, Martinez-Berriotxoa A, et al. Antimalarials may influence the risk of malignancy in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2007;66(6):815–7.
187. Williams RC. Dermatomyositis and malignancy: a review of the literature. *Ann Intern Med.* 1959;50(5):1174–81.
188. Barnes B, Mawr B. Systemic sclerosis and malignancy: A review of the literature. *Ann Intern Med.* 1976;84(1):68–76.
189. Levine SM. Cancer and myositis: New insights into an old association. *Curr Opin Rheumatol.* 2006;18(6):620–4.
190. Selva-O'Callaghan A, Trallero-Araguás E, Grau-Junyent JM, Labrador-Horrillo M. Malignancy and myositis: Novel autoantibodies and new insights. *Curr Opin Rheumatol.* 2010;22(6):627–32.
191. Qiang JK, Kim WB, Baibergenova A, Alhusayen R. Risk of malignancy in dermatomyositis and polymyositis: A systematic review and meta-analysis. *J Cutan Med Surg.* 2017;21(2):131–6.
192. Sigurgeirsson B, Lindelöf B, Edhag O, Allander E. Risk of cancer in patients with dermatomyositis or polymyositis. A population-based study. *N Engl J Med.* 1992;326(6):363–7.
193. Trallero-Araguás E, Rodrigo-Pendás JÁ, Selva-O'Callaghan A, Martínez-Gómez X, Bosch X, Labrador-Horrillo M, et al. Usefulness of anti-p155 autoantibody for diagnosing cancer-associated dermatomyositis: A systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum.* 2012;64(2):523–32.
194. Airio A, Pukkala E, Isomäki H. Elevated cancer incidence in patients with dermatomyositis: a population based study. *J Rheumatol.* 1995;22(7):1300–3.
195. Targoff IN, Mamyrava G, Trieu EP, Perurena O, Koneru B, O'Hanlon TP, et al. A novel autoantibody to a 155-kd protein is associated with dermatomyositis. *Arthritis Rheum.* 2006;54(11):3682–9.
196. Pinal-Fernandez I, Ferrer-Fabregas B, Trallero-Araguas E, Balada E, Martínez MA, Milisenda JC, et al. Tumour TIF1 mutations and loss of heterozygosity related to cancer-associated myositis. *Rheumatology (United Kingdom).* 2018;57(2):388–96.
197. De Vooght J, Vulsteke JB, De Haes P, Bossuyt X, Lories R, De Langhe E. Anti-TIF1-γautoantibodies: Warning lights of a tumour autoantigen. *Rheumatology (United Kingdom).* 2020;59(3):469–77.
198. Muro Y, Hosono Y, Sugiura K, Ogawa Y, Mimori T, Akiyama M. Anti-PM/Scl antibodies are found in Japanese patients with various systemic autoimmune conditions besides myositis and scleroderma. *Arthritis Res Ther.* 2015;17(1):1–10.
199. Fiorentino DF, Chung LS, Christopher-Stine L, Zaba L, Li S, Mammen AL, et al. Most patients with cancer-associated dermatomyositis have antibodies to nuclear matrix protein NXP-2 or transcription intermediary factor 1γ. *Arthritis Rheum.* 2013;65(11):2954–62.
200. Yang H, Peng Q, Yin L, Li S, Shi J, Zhang Y, et al. Identification of multiple cancer-associated myositis-specific autoantibodies in idiopathic inflammatory myopathies: A large longitudinal cohort study. *Arthritis Res Ther.* 2017;19(1):1–9.

201. Allenbach Y, Benveniste O, Stenzel W, Boyer O. Immune-mediated necrotizing myopathy: clinical features and pathogenesis. *Nat Rev Rheumatol.* 2020 Dec 1;16(12):689–701.
202. Shelly S, Beecher G, Milone M, Liewluck T, Ernste F, Triplett J, et al. Cancer and immune-mediated necrotizing myopathy: a longitudinal referral case-controlled outcomes evaluation. *Rheumatology.* 2023;62(1):281–9.
203. Trallero-Araguás E, Gil-Vila A, Martínez-Gómez X, Pinal-Fernández I, Alvarado-Cardenas M, Simó-Perdigó M, et al. Cancer screening in idiopathic inflammatory myopathies: Ten years experience from a single center. *Semin Arthritis Rheum.* 2022 Apr 1;53:151940.
204. Selva-O'Callaghan A, Trallero-Araguás E, Ros J, Gil-Vila A, Lostes J, Agustí A, et al. Management of Cancer-Associated Myositis. *Curr Treatm Opt Rheumatol.* 2022 Oct 21;8 (4):91–104.
205. Shah AA, Casciola-Rosen L. Cancer and scleroderma: A paraneoplastic disease with implications for malignancy screening. *Curr Opin Rheumatol.* 2015;27(6):563–70.
206. Kaşifoğlu T, Yaşar Bilge, Yıldız F, Özén G, Pehlivan Y, Yılmaz N, et al. Risk factors for malignancy in systemic sclerosis patients. *Clin Rheumatol.* 2016;35(6):1529–33.
207. 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):1–10.
208. Monfort JB, Lazareth I, Priollet P. Sclérodermie systémique paranéoplasique : à propos de 3 cas et revue de la littérature. *J Mal Vasc.* 2016;41(6):365–70.
209. 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.
210. Olesen AB, Sværke C, Farkas DK, Sørensen HT. Systemic sclerosis and the risk of cancer: A nationwide population-based cohort study. *British Journal of Dermatology.* 2010;163(4):800–6.
211. 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).* 2020;72(11):1625–35.
212. Wooten M. Systemic sclerosis and malignancy: A review of the literature. *South Med J.* 2008;101(1):59–62.
213. B. Marasini, L. Conciato, L. Belloli et al. Systemic Sclerosis and Cancer. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2009;22(3):573–8.
214. 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 [Internet].* 2013;37(5):523–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.canep.2013.04.014>
215. Bonifazi M, Tramacere I, Pomponio G, Gabrielli B, Avvedimento E V., La Vecchia C, et al. Systemic sclerosis (scleroderma) and cancer risk: Systematic review and meta-analysis of observational studies. *Rheumatology (United Kingdom).* 2013;52(1):143–54.
216. Maria ATJ, Partouche L, Goulabchand R, Rivière S, Rozier P, Bourgier C, et al. Intriguing relationships between cancer and systemic sclerosis: Role of the immune system and other contributors. *Front Immunol.* 2019;10(JAN):1–14.

217. Fragoulis GE, Daoussis D, Pagkopoulou E, Garyfallos A, Kitas GD, Dimitroulas T. Cancer risk in systemic sclerosis: identifying risk and managing high-risk patients. *Expert Rev Clin Immunol*. 2020;16(12):1105–13.
218. Szekanecz É, Szamosi S, Horváth Á, Németh Á, Juhász B, Szántó J, et al. Malignancies associated with systemic sclerosis. *Autoimmun Rev*. 2012;11(12):852–5.
219. Cho HG, Kuo KY, Xiao K, Batra P, Li S, Tang JY, et al. Azathioprine and risk of multiple keratinocyte cancers. *J Am Acad Dermatol*. 2018;78(1):27–28.e1.
220. Vos M, Plasmeijer EI, van Bemmel BC, van der Bij W, Klaver NS, Erasmus ME, et al. Azathioprine to mycophenolate mofetil transition and risk of squamous cell carcinoma after lung transplantation. *Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2018;37(7):853–9.
221. Calip GS, Patel PR, Adimadhyam S, Xing S, Wu Z, Sweiss K, et al. Tumor necrosis factor-alpha inhibitors and risk of non-Hodgkin lymphoma in a cohort of adults with rheumatologic conditions. *Int J Cancer*. 2018;143(5):1062–71.
222. Wadström H, Frisell T, Askling J. Malignant neoplasms in patients with rheumatoid arthritis treated with tumor necrosis factor inhibitors, tocilizumab, abatacept, or rituximab in clinical practice: A nationwide cohort study from Sweden. *JAMA Intern Med*. 2017;177(11):1605–12.
223. Obradović MMS, Hamelin B, Manevski N, Couto JP, Sethi A, Coissieux MM, et al. Glucocorticoids promote breast cancer metastasis. *Nature*. 2019;567(7749):540–4.
224. Bernal-Bello D, García de Tena J, Simeón-Aznar C, Fonollosa-Pla V. Systemic sclerosis, breast cancer and calcium channel blockers: A new player on the scene? *Autoimmun Rev*. 2014;13(8):880–1.
225. 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. *Internal Medicine*. 2012;51(13):1683–8.
226. 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 (United Kingdom)*. 2015;54(11):1991–9.
227. Hill CL, Nguyen AM, Roder D, Roberts-Thomson P. Risk of cancer inpatients with scleroderma: A population based cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2003;62(8):728–31.
228. Derk CT, Rasheed M, Artlett CM, Jimenez SA. A cohort study of cancer incidence in systemic sclerosis. *Journal of Rheumatology*. 2006;33(6):1113–6.
229. 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.
230. 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.
231. 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):1–11.

232. 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.
233. Launay D, Le Berre R, Hatron PY, Peyrat JP, Hachulla E, Devulder B, et al. Association between systemic sclerosis and breast cancer: Eight new cases and review of the literature. *Clin Rheumatol.* 2004;23(6):516–22.
234. Derk CT. Associations of breast cancer development in patients with systemic sclerosis: An exploratory study. *Clin Rheumatol.* 2007;26(10):1615–9.
235. Vázquez-Del Mercado M, Martínez-García EA, Daneri-Navarro A, Gómez-Bañuelos E, Martín-Márquez BT, Pizano-Martínez O, et al. Presence of anti-TIF-1 $\gamma$ , anti-Ro52, anti-SSA/Ro60 and anti-Su/Ago2 antibodies in breast cancer: a cross-sectional study. *Immunopharmacol Immunotoxicol.* 2021;43(3):328–33.
236. 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.
237. Wipff J, Coriat R, Masciocchi M, Caramaschi P, Derk CT, Hachulla E, et al. Outcomes of Barrett's oesophagus related to systemic sclerosis: a 3-year EULAR Scleroderma Trials and Research prospective follow-up study. *Rheumatology (Oxford).* 2011;50(8):1440–4.
238. Antonelli A, Ferri C, Ferrari SM, Di Domenicantonio A, Giuggioli D, Galleri D, et al. Increased risk of papillary thyroid cancer in systemic sclerosis associated with autoimmune thyroiditis. *Rheumatology (United Kingdom).* 2016;55(3):480–4.
239. Patel HS, Aggarwal V, Thapa R. Scleroderma associated with renal cell carcinoma: A case report and literature review. *J Scleroderma Relat Disord.* 2021;3:316–9.
240. Watad A, McGonagle D, Bragazzi NL, Tiosano S, Comaneshter D, Shoenfeld Y, et al. Autoantibody status in systemic sclerosis patients defines both cancer risk and survival with ANA negativity in cases with concomitant cancer having a worse survival. *Oncoimmunology.* 2019;8(6):1–9.
241. Gauderon A, Roux-Lombard P, Spoerl D. Antinuclear Antibodies With a Homogeneous and Speckled Immunofluorescence Pattern Are Associated With Lack of Cancer While Those With a Nucleolar Pattern With the Presence of Cancer. *Front Med (Lausanne).* 2020 Apr 30;7:165.
242. 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.
243. Hoa S, Lazizi S, Baron M, Wang M, Fritzler MJ, Hudson M. Association between autoantibodies in systemic sclerosis and cancer in a national registry. *Rheumatology.* 2022 Jul 6;61(7):2905–14.
244. 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.
245. Joseph CG, Darrah E, Shah AA, Skora AD, Casciola-Rosen LA, Wigley FM, et al. Association of the autoimmune disease scleroderma with an immunologic response to cancer. *Science (1979).* 2014;343(6167):152–7.

246. Teng MWL, Smyth MJ. Can cancer trigger autoimmunity? *Science* (1979). 2014;343(6167):147–8.
247. 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. *Journal of Rheumatology*. 2017;44(5):639–47.
248. 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. *Journal of Rheumatology*. 2011;38(7):1329–34.
249. Nikpour M, Hissaria P, Byron J, Sahhar J, Micallef M, Pasparis W, et al. Prevalence, correlates and clinical usefulness of antibodies to RNA polymerase III in systemic sclerosis: a cross-sectional analysis of data from an Australian cohort. *Arthritis Res Ther*. 2011 Dec 22;13(6):R211.
250. Igusa T, Hummers LK, Visvanathan K, Richardson C, Wigley FM, Casciola-Rosen L. Autoantibodies and scleroderma phenotype define subgroups at high-risk and low-risk for cancer. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(8):1179–1186.
251. Lertphanichkul C, Smith GP. Evaluation of malignancy risk in scleroderma by antibody profile. *British Journal of Dermatology*. 2021 Feb 1;184(2):369–71.
252. 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. *Journal of Dermatology*. 2015;42(5):524–7.
253. Bernal-Bello D, Guillén-del Castillo A, Selva-O'Callaghan A, Fonollosa-Pla V, de Tena JG, Simeón-Aznar CP. Understanding the Role of Antibodies as Markers of Cancer-Associated Systemic Sclerosis: Comment on the Article by Shah et al. *Arthritis and Rheumatology*. 2017;69(9):1914–5.
254. Bruni C, Lages A, Patel H, Nihtyanova SI, Green B, AbuHilal M, et al. Resolution of paraneoplastic PM/Scl-positive systemic sclerosis after curative resection of a pancreatic tumour. *Rheumatology (United Kingdom)*. 2017;56(2):317–8.
255. Boonstra M, Huizinga TWJ, de Vries-Bouwstra JK. Auto-antibodies and cancer in systemic sclerosis. *Autoimmun Rev*. 2017;16(8):883–4.
256. Lopez L, Barnetche T, Galli G, Seneschal J, Blanchard E, Shipley E, et al. Clinical and immunological features of patients with cancer-associated systemic sclerosis: An observational study. *Joint Bone Spine*. 2023 May;90(3):105555.
257. REDECAN. Estimaciones de la incidencia del cáncer en España, 2022. Disponible en: <https://redecan.org/storage/documents/873877e1-af1b-43fe-8d97-0ee1434fe261.pdf>, [último acceso el 17/01/2023].
258. 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.
259. 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):853.
260. 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.

261. Crispo A, Brennan P, Jöckel KH, Schaffrath-Rosario A, Wichmann HE, Nyberg F, et al. The cumulative risk of lung cancer among current, ex- and never-smokers in European men. *Br J Cancer*. 2004 Oct 4;91(7):1280–6.
262. Han H, Guo W, Shi W, Yu Y, Zhang Y, Ye X, et al. Hypertension and breast cancer risk: A systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2017 Mar 20;7.
263. Yager JD, Davidson NE, Hopkins Bloomberg J. Estrogen Carcinogenesis in Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2006;354:270–82.
264. Russo J, Russo IH. The role of estrogen in the initiation of breast cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2006;101(1–5):89–96.
265. Liang Y, Yang Z, Zhong R. Primary biliary cirrhosis and cancer risk: A systematic review and meta-analysis. *Hepatology*. 2012 Oct;56(4):1409–17.
266. Dai J, Yang P, Cox A, Jiang G. Lung cancer and chronic obstructive pulmonary disease: From a clinical perspective. *Oncotarget*. 2017;8(11):18513–24.
267. Cavaillès A, Brinchault-Rabin G, Dixmier A, Goupil F, Gut-Gobert C, Marchand-Adam S, et al. Comorbidities of COPD. *European Respiratory Review*. 2013 Dec 1;22(130):454–75.
268. Mouronte-Roibás C, Leiro-Fernández V, Fernández-Villar A, Botana-Rial M, Ramos-Hernández C, Ruano-Ravina A. COPD, emphysema and the onset of lung cancer. A systematic review. *Cancer Lett*. 2016 Nov 28;382(2):240–4.
269. González García A, Fabregat M, Manzano L, Guillén Del Castillo A, Rubio Rivas M. Left ventricular diastolic dysfunction in systemic sclerosis: Clinical, immunological and survival differences in the Spanish RESCLE registry. *Semin Arthritis Rheum*. 2022;55(152033).
270. Le Pavec J, Humbert M, Mouthon L, Hassoun PM. Systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010 Jun 15;181(12):1285–93.
271. Derk CT, Jimenez SA. Systemic sclerosis: current views of its pathogenesis. *Autoimmun Rev*. 2003;2:181–91.
272. Guilpain P, Mollevi C. Cancer-associated systemic sclerosis in a Canadian cohort: beyond strengths and weaknesses of epidemiological studies. *Rheumatology*. 2022 Jul 6;61(7):2717–9.
273. Brouwer R, Pruij G, van Venrooij W. The human exosome: an autoantigenic complex of exoribonucleases in myositis and scleroderma. *Arthritis Res*. 2001;3:102–6.
274. Melo SA, Sugimoto H, O'Connell JT, Kato N, Villanueva A, Vidal A, et al. Cancer Exosomes Perform Cell-Independent MicroRNA Biogenesis and Promote Tumorigenesis. *Cancer Cell*. 2014 Nov 10;26(5):707–21.
275. Fu H, Yang H, Zhang X, Xu W. The emerging roles of exosomes in tumor-stroma interaction. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2016 Sep 1;142(9):1897–907.
276. Marin-Vicente C, Domingo-Prim J, Eberle AB, Visa N. RRP6/EXOSC10 is required for the repair of DNA double-strand breaks by homologous recombination. *J Cell Sci*. 2015;128(6):1097–107.
277. Xu XR, Yousef GM, Ni H. Cancer and platelet crosstalk: opportunities and challenges for aspirin and other antiplatelet agents. *Blood*. 2018;131(16):1777–89.
278. Song Y, Zhong X, Gao P, Zhou C, Shi J, Wu Z, et al. Aspirin and Its Potential Preventive Role in Cancer: An Umbrella Review. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020 Jan 23;11:3.

279. Zhang D, Bai B, Xi Y, Wang T, Zhao Y. Is aspirin use associated with a decreased risk of ovarian cancer? A systematic review and meta-analysis of observational studies with dose-response analysis. *Gynecol Oncol*. 2016 Aug 1;142(2):368–77.
280. Bosetti C, Rosato V, Gallus S, La Vecchia C. Aspirin and urologic cancer risk: An update. *Nat Rev Urol*. 2012 Feb;9(2):102–10.
281. Shiao J, Thomas KM, Rahimi AS, Rao R, Yan J, Xie XJ, et al. Aspirin/antiplatelet agent use improves disease-free survival and reduces the risk of distant metastases in Stage II and III triple-negative breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat*. 2017 Feb 1;161(3):463–71.
282. Choi J, Ghoz HM, Peeraphatdit T, Baichoo E, Addissie BD, Harmsen WS, et al. Aspirin Use and the Risk of Cholangiocarcinoma ‡ HHS Public Access. *Hepatology*. 2016;64(3):785–96.
283. Jiang M jie, Dai J juan, Gu D na, Huang Q, Tian L. Aspirin in pancreatic cancer: chemopreventive effects and therapeutic potentials. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*. 2016 Dec 1;1866(2):163–76.
284. Zhong S, Chen L, Zhang X, Yu D, Tang J, Zhao J. Aspirin use and risk of breast cancer: Systematic review and meta-analysis of observational studies. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*. 2015 Nov 1;24(11):1645–55.
285. Peng TR, Wu TW, Li CH. Association between proton-pump inhibitors and the risk of gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Oncol*. 2023 Jan 28;1:99–109.
286. Sipahi I, Debanne SM, Rowland DY, Simon DI, Fang JC. Angiotensin-receptor blockade and risk of cancer: Meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Oncol*. 2010 Jul;11(7):627–36.
287. Deshayes F, Nahmias C. Angiotensin receptors: A new role in cancer? *Trends in Endocrinology and Metabolism*. 2005;16(7):293–9.
288. Grimaldi-Bensouda L, Klungel O, Kurz X, De Groot MCH, Maciel Afonso AS, De Bruin ML, et al. Calcium channel blockers and cancer: a risk analysis using the UK Clinical Practice Research Datalink (CPRD). *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2016;6(1):e009147.
289. 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 Epidemiology Biomarkers and Prevention*. 2017 Aug 1;26(8):1345–8.
290. Muñoz AJ, Ortega I, Font C, Pachón V, Castellón V, Martínez-Marín V, et al. Multivariable clinical-genetic risk model for predicting venous thromboembolic events in patients with cancer. *Br J Cancer*. 2018 Apr 1;118(8):1056–61.
291. Zhu VW, Zhao JJ, Gao Y, Syn NL, Zhang SS, Ou SHI, et al. Thromboembolism in ALK+ and ROS1+ NSCLC patients: A systematic review and meta-analysis. *Lung Cancer*. 2021 Jul 1;157:147–55.
292. Mulder FI, Candeloro M, Kamphuisen PW, Di Nisio M, Bossuyt PM, Guman N, et al. The khorana score for prediction of venous thromboembolism in cancer patients: A systematic review and meta-analysis. *Haematologica*. 2019;104(6):1277–87.
293. Guman NAM, van Geffen RJ, Mulder FI, van Haaps TF, Hovsepjan V, Labots M, et al. Evaluation of the Khorana, PROTECHT, and 5-SNP scores for prediction

- of venous thromboembolism in patients with cancer. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2021 Dec 1;19(12):2974–83.
- 294. Wang J, Hu B, Li T, Miao J, Zhang W, Chen S, et al. The EGFR-rearranged adenocarcinoma is associated with a high rate of venous thromboembolism. *Ann Transl Med*. 2019 Dec;7(23):724–724.
  - 295. Araújo FC, Camargo CZ, Kayser C. Validation of the ACR/EULAR classification criteria for systemic sclerosis in patients with early scleroderma. *Rheumatol Int*. 2017;37(11):1825–33.
  - 296. Sargin G, Senturk T, Cildag S. Systemic sclerosis and malignancy. *Int J Rheum Dis*. 2018;21(5):1093–7.



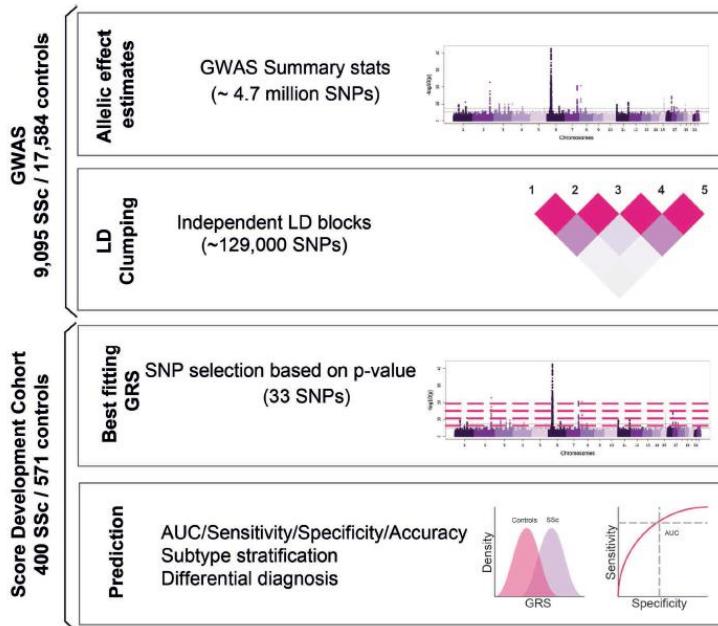
# 11. ANEXO

## 11.1. Tabla 1. HLA y características clínicas en esclerosis sistémica

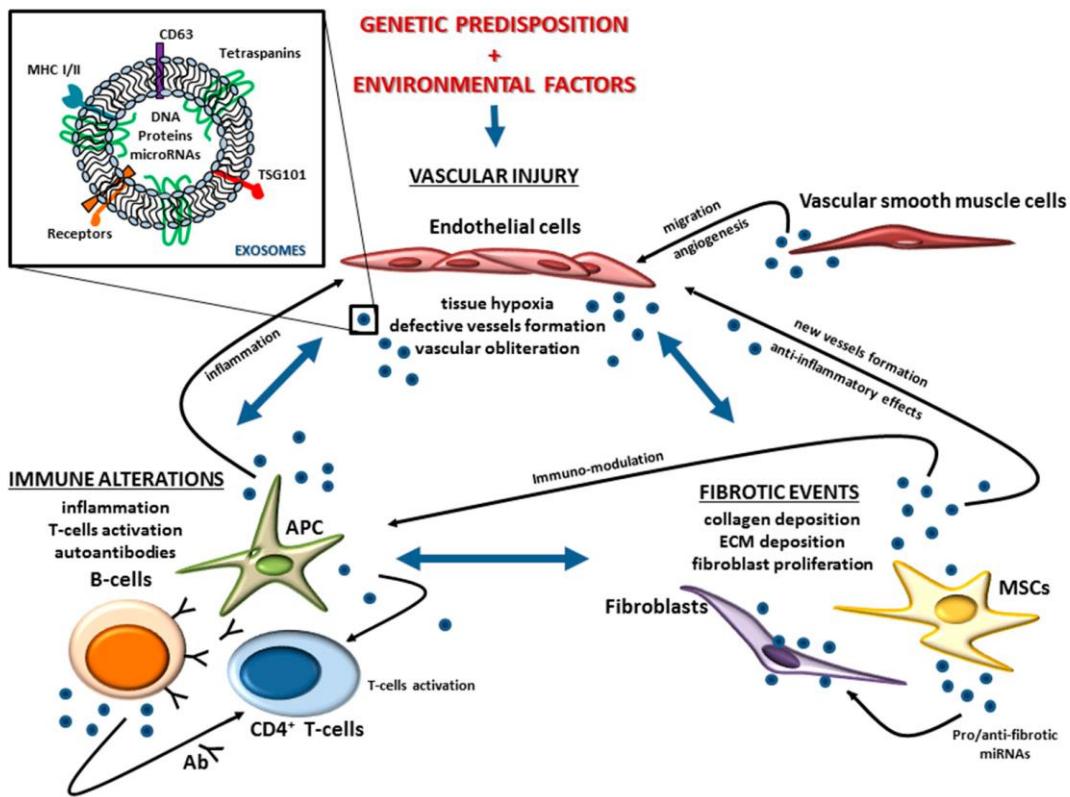
HLA	ALEOS	ASOCIACIÓN	POBLACIÓN
<b>HLA-A</b>	A23	Características clínicas graves	Caucásicos
<b>HLA-B</b>	B*62	Fibrosis pulmonar	Caucásicos
	B*13, B*65	Hipertensión pulmonar	Caucásicos
<b>HLA-C</b>	Cw*14	Escasa afección cutánea	Caucásicos
	Cw*0602	Fibrosis pulmonar	Caucásicos
<b>HLA-DR</b>	DR11	Características clínicas graves	Caucásicos
	DR2	Escl	Sudafricanos
	DRB1*0301		
	DRB1*15	EScd, Fibrosis pulmonar, ATA	Sudafricanos, Coreanos
	DRB1*11	AFA, EScl, Importante afección cutánea	Caucásicos
	DRB1*0407	Crisis renal esclerodérmica	Americanos
	DRB5*01	Enfermedad pulmonar intersticial	Japoneses
<b>HLA-DQ</b>	DQB1*0603/14	AFA	Sudafricanos
	DQB1	ATA	Italianos y Españoles
	DQB1*0301	ACA	Americanos, Españoles, Alemanes, Holandeses, Belgas
	DQA1*0501		Italianos, Suecos, Británicos y Noruegos
<b>HLA-DP</b>	DPA1/B1	ATA	
	DPA1/B1	ATA	Sudafricanos

ATA: anticuerpos anti-topoisomerasa I, ACA: anticuerpos anticentrómero, AFA: anticuerpos anti-fibrilarina.

**11.2. Figura 1. Representación de un proceso de desarrollo de un PRS (21)**



**11.3. Figura 2. Posible rol de los exosomas en ES**



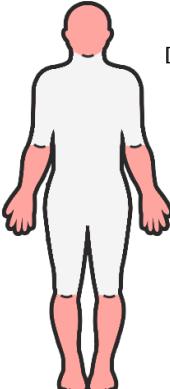
Los exosomas son nano-vesículas producidas por células inmunitarias, endoteliales, fibroblastos, vasculares y células madre mesenquimales, que están implicadas en el mecanismo de comunicación entre células. Pueden contener diferentes tipos de moléculas, que transportan entre células, y que permiten regular procesos inflamatorios, fibróticos y de angiogénesis (Colletti, et al, 2019) (22).

#### 11.4. Tabla 2. Criterios de clasificación ACR para la esclerodermia (1980)

CRITERIO MAYOR
Esclerodermia proximal: engrosamiento e induración simétrica de la piel de los dedos y de la piel proximal a las articulaciones metacarpofalángicas.
CRITERIOS MENORES
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Esclerodactilia: los cambios arriba indicados pero limitados a los dedos de las manos.</li> <li>2. Cicatrices digitales o pérdida de sustancia de los pulpejos de los dedos: áreas deprimidas en las puntas de los dedos o pérdida de tejido en los pulpejos, como resultado de isquemia.</li> <li>3. Fibrosis pulmonar basal bilateral: patrón reticular de densidades lineales o lineonodulares bilaterales, más pronunciado en las porciones basales de ambos pulmones en un estudio radiológico de rutina. Puede tener la apariencia de moteado difuso o pulmón "en panal de abeja". Estos cambios no deben ser atribuibles a enfermedad pulmonar primaria.</li> </ol>

Se cumplen criterios de clasificación de ES si un paciente reúne el criterio mayor o dos o más criterios menores.

#### 11.5. Figura 3. Criterios de clasificación para la esclerodermia (1988)

ESCLERODERMIA LIMITADA	CARACTERÍSTICAS	ESCLERODERMIA DIFUSA
 <p>Años Distal a codos y rodillas Ausente</p> <p>HTP Telangiectasias Calcinosis</p> <p>70-80% ACA Dilataciones ca pilares</p> <p>Favorable</p>	<p><b>Fenómeno de Raynaud</b></p> <p><b>Esclerodermia</b></p> <p><b>Manifestaciones clínicas</b></p> <p><b>Perfil inmunológico</b></p> <p><b>Capilaroscopia</b></p> <p><b>Pronóstico</b></p>	<p>&lt;1 año</p> <p>Distal y proximal (criterio mayor) Codos y rodillas</p> <p>Afectación visceral temprana, EPI, CRE, GI, cardiaca, roces tendinosos</p> <p>30% ATA Ausencia de ACA</p> <p>Pérdida capilar</p> <p>Desfavorable</p>

## 11.6. Tabla 3. Criterios de clasificación de preesclerodermia/ ES (LeRoy y Medsger, 2001)

### ESCLERODERMIAS LIMITADA Ó PREESCLERODERMIAS

Fenómeno de Raynaud objetivo documentado por: 1) Observación directa de 2 de las siguientes manifestaciones: palidez acra, cianosis o sufusión o 2) Respuesta a la exposición al frío por: evidencia del retraso en la recuperación o Test de Nielssen

Asociado a:

Alteraciones capilaroscópicas: dilatación o pérdida capilar

ó

Presencia de anticuerpos selectivos de ES (ACA/ ATA/ RNA pol III/ Th-To/ Fibrilarina/ PM/Scl)

Si el fenómeno de Raynaud es subjetivo tienen que cumplir los 2 criterios para tener EScl definida.

EScl puede formar parte de un síndrome overlap con otras conectivopatías.

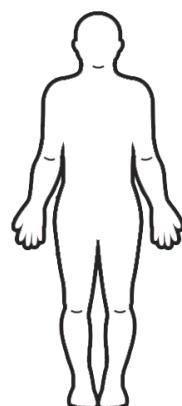
### ESCLERODERMIAS CUTÁNEAS LIMITADAS

Criterios de esclerodermia limitada y cambios proximales cutáneos

### ESCLERODERMIAS CUTÁNEAS DIFUSAS

Criterios de esclerodermia limitada y cambios cutáneos distales

## 11.7. Figura 4. Características de la ES sine esclerodermia



CARACTERÍSTICAS	ES SINE ESCLERODERMIA
<b>Fenómeno de Raynaud</b>	Presente en casi todos los pacientes
<b>Esclerodermia</b>	Ausente
<b>Manifestaciones clínicas</b>	Afección visceral establecida
<b>Perfil inmunológico</b>	ANA positivos
<b>Capilaroscopia</b>	Presencia de dilatación capilar
<b>Pronóstico</b>	Favorable

**11.8. Tabla 4. Criterios de clasificación de ACR-EULAR para la ES (2013)**

ÍTEM	SUB-ÍTEM	PUNTOS
Esclerosis cutánea de los dedos de ambas manos que se extiende sobrepasando las articulaciones metacarpofalángicas (MCF) (criterio suficiente)	-	9
Esclerosis de los dedos (sólo se cuenta la puntuación más alta)	“Puffy fingers”, dedos “en salchicha” Esclerodactilia (distal MCF y interfalángica proximal (IFP))	2 4
Lesiones en las puntas de los dedos (sólo se cuenta la puntuación más alta)	Úlceras digitales (distal a IFP) “Pitting” o “mordedura de rata”	2 3
Telangiectasias (máculas redondas, no arañas vasculares)	-	2
Alteraciones capilaroscópicas (dilatación y/o pérdida capilar)	-	2
Hipertensión arterial pulmonar y/o enfermedad pulmonar intersticial (máxima puntuación 2)	Hipertensión arterial pulmonar Enfermedad pulmonar intersticial (TC, Rx o crepitantes “en velcro”)	2 2
Fenómeno de Raynaud	-	3
Autoanticuerpos relacionados con SSc (ACA, ATA, anti-RNA polimerasa III) (máxima puntuación 3)	Anticentrómero Antitopoisomerasa I Anti-RNA polimerasa III	3

*La puntuación total se determina sumando las puntuaciones máximas de cada categoría. Pacientes con puntuación mayor o igual a 9 son clasificados de ES definida. Los criterios de exclusión son: 1) No se puede aplicar a pacientes con induración cutánea que no afecte a los dedos; 2) No se puede aplicar a síndromes esclerodermiformes (40). Estos criterios de clasificación han sido validados posteriormente en diferentes estudios. Presentan una sensibilidad del 91% y una especificidad del 92%. Superan tanto la sensibilidad como la especificidad de los anteriores, son capaces de clasificar a más pacientes con EScl y ES sine esclerosis cutánea e incluye pacientes en fases iniciales de la enfermedad (36,40,295).*

### 11.9. Figura 5. Criterios diagnósticos de VEDOSS / EES

	Paciente en riesgo de presentar VEDOSS	Criterios de VEDOSS	ESS
Fenómeno de Raynaud	+ ANA positivos	+/- Patrón capilaroscópico esclerodermiforme	+ Alteraciones incipientes*
	+ Puffy fingers	+/- anticuerpos específicos de ES (ACA, ATA)	

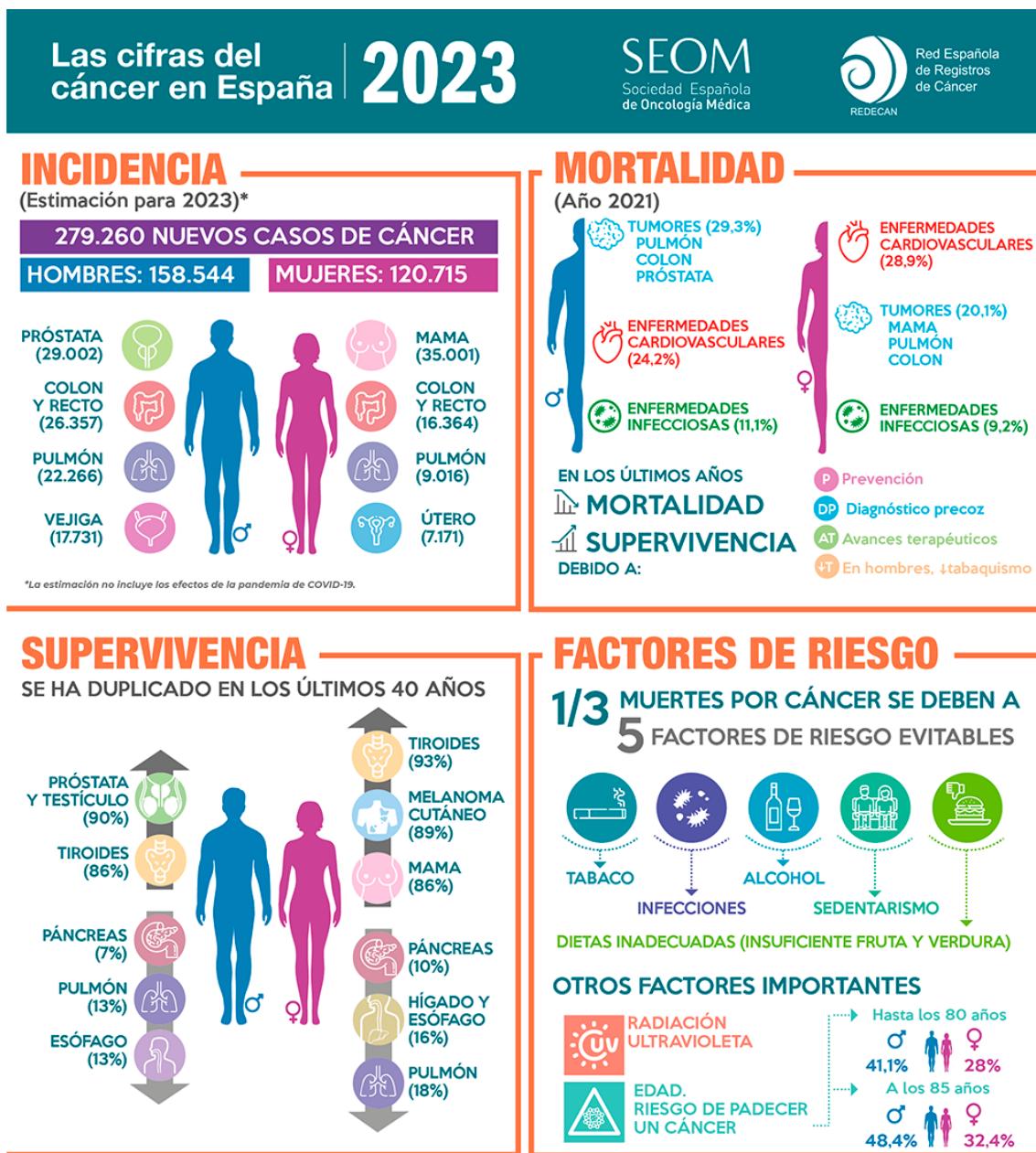
\*Alteraciones incipientes: DLCO baja sin EPI/HAP, esfínter esofágico inferior hipotensio, disfunción diastólica de VI sin otra etiología objetivada, telangiectasias, úlcera, calcinosis, artritis

**11.10. Tabla 5. Características clínicas asociadas con anticuerpos específicos para ES**

Ac	Subtipo	Úlceras digitales	EPI	HAP	Afección cardiaca	Afección renal	Afección muscular	Afección articular
<b>ACA</b>	EScl	11-61	6-20	0-19	2-16	0-1	0-3	20-60
<b>ATA</b>	EScd	41-63	67-89	0-14	9-20	4-10	6-13	36-86
<b>Anti-RNA polimerasa III</b>	EScd	7-51	7-66	4-10	7-50	14-43	0-4	24-88
<b>Anti-U3 RNP</b>	EScd, EScl	40-58	12-36	0-31	10-23	6-12	10-33	10-89
<b>Anti- PM/Scl</b>	EScl	47	17-50	3-8	6-11	4-8	35-58	58-75
<b>Anti-Ku</b>	EScl	0-29	43-57	14-46	0-21	0-2	43-100	43
<b>Anti- Th/To</b>	EScl	24-29	16-48	28-32	7-21	4-5	6	60
<b>Anti- U1 RNP</b>	EScl	30-49	22-49	14-18	3-11	0-7	20-27	52-94
<b>Anti- U11/U12 RNP</b>	EScd, EScl	N/D	79	0	24	6	6	79
<b>Anti-eIF22B</b>	EScd	50	86	0	67	N/D	29	N/D
<b>Anti-RuvBL1/2</b>	EScd	86	56	12	30	3	27	N/D

\*Cada afección se expresa en porcentaje

11.11. Figura 6. Infografía "Las cifras del cáncer en España, 2023"



\*Realizada por SEOM por el día mundial contra el cáncer (149)

**11.12. Tabla 6. Artículos científicos que relacionan cáncer y ES entre 2000-2009**

Autor, año	Localización	Tiempo de seguimiento	N (M/H)	Neoplasias	SIR (IC 95%)		
					Global	Mujeres	Hombres
<b>Higuchi, 2000</b> (244)	Japón	1982-1996	43 (31/12)	n: 7, Estómago: 2, Pulmón: 2, Colon:1, Útero: 1, Hígado: 1	5,1 (1,7-10,8)	N/D	
<b>Thomas, 2000</b> (170)	Escocia	1981-1996	652 (527/125)	n: 36	N/D	1,23 (0,81-1,78)	0,95 (0,41-1,87)
<b>Hill, 2003</b> (227)	Australia	1993-2000	441 (363/78)	n: 47, Pulmón: 12, Mama: 8, Gastrointestinal: 4, Vejiga: 3, Próstata: 3, Hematológico: 2, Otros: 15	1,99 (1,46-2,65)	1,73 (1,18-2,46)	2,79 (1,59-4,53)
<b>Chatterjee, 2005</b> (258)	Detroit, EEUU	1973-2004	538 (436/102)	n: 45, Pulmón: 10, Mama: 9, Próstata: 3, Cervix: 3, Hígado: 3, LNH: 2, Otros: 15	0,91 (0,66-1,22)	1,01 (0,70-1,41)	1,13 (0,49-2,23)
<b>Derk, 2006</b> (228)	Filadelfia, EEUU	1987-2002	769 (N/D)	n: 90, Mama: 25, Orofaringe: 12, Pulmón: 10, Esófago: 7, LNH: 7, Colon: 5, Otros: 24	1,55 (1,16-1,93)	1,6 (1,12-2,07)	1,88 (1,01-2,74)
<b>Kang, 2009</b> (236)	Corea del Sur	1990-2007	112 (83/19)	n: 9, Pulmón: 4, Esófago: 1, Hígado: 1, Estómago: 1, Páncreas: 1, Primario desconocido: 1	4,2 (2,3-6,1)	3,7 (1,2-6,2)	6,4 (1,6-11,2)

**11.13. Tabla 7. Artículos científicos que relacionan cáncer y ES entre 2010-2015**

Autor, año	Localización	Tiempo de seguimiento	N (M/H)	Neoplasias	SIR (IC 95%)		
					Global	Mujeres	Hombres
<b>Olesen, 2010</b> (210)	Dinamarca	1977-2006	2040 (1586/454)	n: 186, Pulmón: 29, Piel no melanoma: 28, Mama: 26, Hematológico: 18, LNH: 10, Colon: 9, Otros: 66	1,4 (1,2-1,6)	1,3 (1,1-1,5)	2,0 (1,5-2,7)
<b>Siau, 2011</b> (260)	Bristol, Gran Bretaña	N/D	68 (58/10)	n: 15, Mama: 5, Hematológico: 5, Piel: 4, Otros: 1	3,15 (1,77-5,20)	N/D	
<b>Hashimoto, 2012</b> (225)	Japón	1973-2008	405 (376/29)	n: 27, Pulmón: 10, Mama: 4, Estómago: 3, Linfomas: 2, Colon: 1, Esófago: 1, Otros: 6	1,24 (0,77-1,71)	1,23 (0,75-1,71)	1,40 (0,54-3,35)
<b>Kuo, 2012</b> (209)	Taiwan	1996-2008	2053 (1581/472)	n: 83, Pulmón: 21, Mama: 11, Orofaringe: 11, Gastrointestinal: 9, Hematológico: 7, Cervicouterino: 4, Otros: 20	1,63 (1,31-2,01)	1,51 (1,15-1,97)	1,88 (1,28-2,64)

**11.14. Tabla 8. Artículos científicos que relacionan cáncer y ES entre 2016-actualidad**

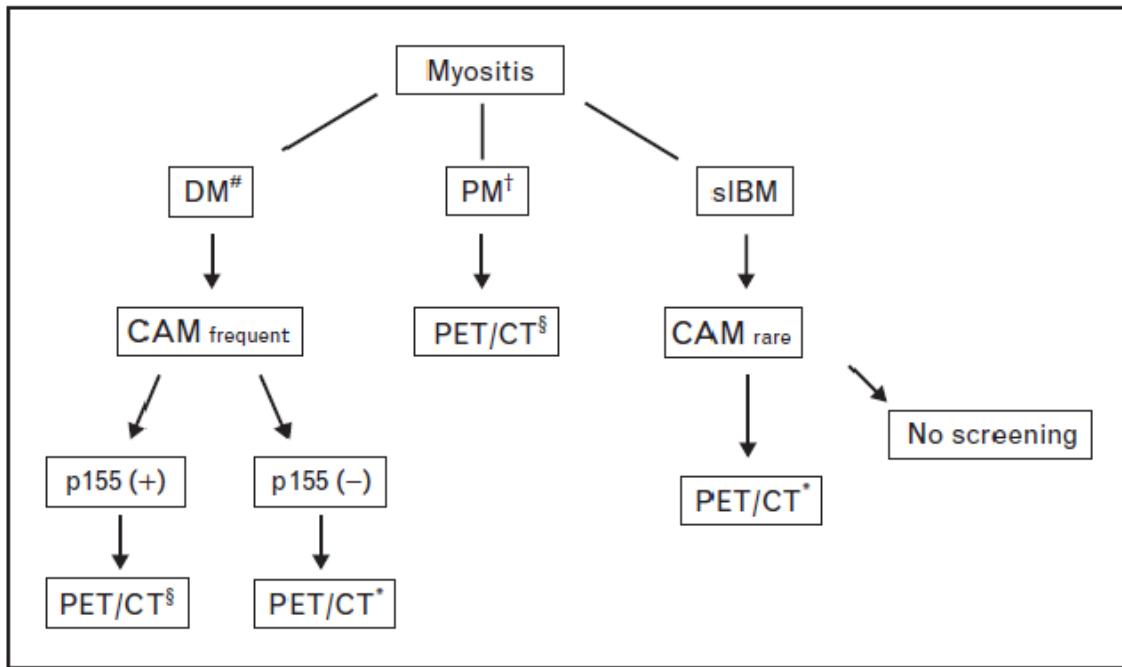
Autor, año	Localización	Tiempo de seguimiento	N (M/H)	Neoplasias	SIR (IC 95%)		
					Global	Mujeres	Hombres
<b>Kasifoglu, 2016</b> (206)	Estudio multicéntrico	N/D	340 (314/26)	n: 28, Vejiga: 4, Mama: 3, Pulmón: 3, Hematológico: 3, Cervix: 2, Ovario: 2, Otros: 11		N/D	
<b>Sargin, 2018</b> (296)	Turquía	2013-2017	153 (129/24)	n: 7, Melanoma: 2, Pulmón: 1, Síndrome mielodisplásico: 1, TNE: 1, Gástrico: 1, Ovario: 1		N/D	
<b>Morrisroe, 2020</b> (211)	Australia	2008-2015	1727 (1483/244)	n: 245, Mama: 74, Melanoma: 37, Hematológico: 33, Ginecológico: 33, Gastrointestinal: 29, Pulmón: 25, Otros: 14	2,15 (1,84-2,49)	1,18 (0,77-1,80)	N/D
<b>Partouche, 2020</b> (259)	Montpellier	2003-2018	358	n: 67, Mama: 22, Pulmón: 9, Gastrointestinal: 8, Piel: 8, Hematológico: 6, Urinario: 5, Otros: 5		N/D	

**11.15. Tabla 9. Estudios en pacientes con ES y cáncer y positividad para Ac anti-RNA polimerasa III**

Autor, año	Localización	N (RNA pol III)*	Sincronicidad**	Tipos de neoplásia
<b>Shah, 2010</b> (108)	EEUU	6/23 (26,1%)	6/6 (100%)	Mama: 3, pulmón, ovario, hematológica
<b>Airo, 2011</b> (248)	Italia	7 /16 (43,8%)	3/7 (42,9%)	Mama: 3, hematológica, esófago, próstata, colangiocarcinoma
<b>Nikpour, 2011</b> (249)	Australia	14/69 (20,3%)	6/14 (54,5%)	-
<b>Moinzandeh, 2014</b> (207)	Reino unido	41/288 (14,2%)	21/38 (55,3%)	-
<b>Saigusa, 2015</b> (252)	Japón	7/22 (31,8%)	3/7 (42,9%)	Colorectal: 2, gástrica: 2, ginecológica, mama, genitourinario
<b>Lazzaroni, 2017</b> (247)	Europa	28/158 (17,7%)	14/28 (50%)	Mama: 11, piel no melanoma: 3, melanoma: 2 hematológica, otros: 11
<b>Igusa, 2018</b> (250)	EEUU	45/278 (16,2%)	28/45 (62,2%)	-
<b>Lertphanichkul, 2021</b> (251)	Tailandia + EEUU	11/20 (55%)	-	-

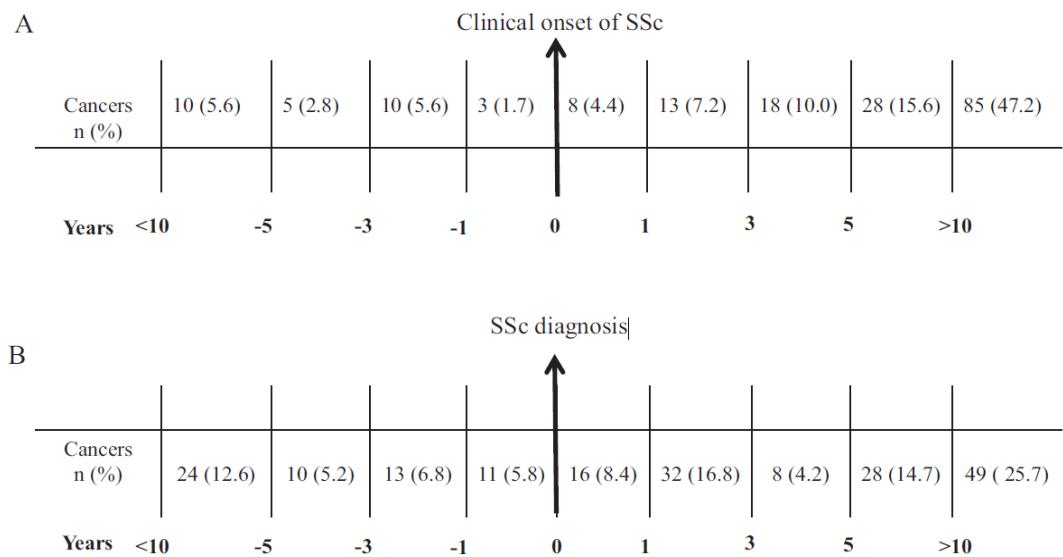
\* Número de pacientes con RNA pol III entre afectos ES y cáncer; \*\* Número de pacientes con sincronicidad entre ES y cáncer en pacientes con RNA pol III entre el total de pacientes con RNA pol III, cáncer y ES

11.16. Figura 7. Algoritmo diagnóstico de neoplasias ocultas en miositis (190)



CAM, cancer-associated myositis; DM<sup>#</sup>, dermatomyositis, including amyopathic forms; sIBM, sporadic inclusion body myositis; PM<sup>†</sup>, polymyositis, confirm diagnosis; PET/CT<sup>\*</sup>, PET/computed tomography, once at diagnosis. PET/CT<sup>§</sup>, yearly for 3–5 years. p155 (–), usually seen in interstitial lung disease and with positive antisynthetase autoantibodies; p155 (+), usually seen when other autoantibodies are negative and occasionally, anti-Mi2 is positive.

**11.17. Figura 8. Relación temporal entre el diagnóstico de cáncer y primer síntoma y el diagnóstico de ES**



\*Relación temporal entre el diagnóstico de cáncer y el primer síntoma ES (A). Relación temporal entre el diagnóstico de cáncer y de ES (B) (115)

### 11.18. Tabla 10. Factores de riesgo / protectores de cáncer global en ES

TIPOS DE CÁNCER	FACTORES DE RIESGO / PROTECTORES
<b>Global</b>	Sexo masculino*
	EScd
	Edad avanzada al inicio de los síntomas de ES
	Fumadores / Exfumadores
	Historia familiar de cáncer
	HTA*
	EPOC
	EPI
	CBP*
	Telangiectasias (factor protector)
	Disfunción diastólica de VI*
	Anti-RNA-polimerasa III
	Anti-PM/Scl
	Anti-RNPC-3 (U11/U12)*
	Patrón lento en capilaroscopia
	IBP*
	ARA-II*
	AAS (factor protector)*

\*Aquellos factores que requieren de más estudios para ser validados

### 11.19. Tabla 11. Factores de riesgo / protectores de cáncer de mama en ES

TIPOS DE CÁNCER	FACTORES DE RIESGO / PROTECTORES
<b>Mama</b>	Edad avanzada al inicio de los síntomas de ES
	Manifestaciones gastrointestinales*
	Anti-RNA polimerasa III
	Anti-PM/Scl
	Historia familiar de neoplasia de mama
	Embarazo (factor protector)
	AAS (factor protector)*

\*Aquellos factores que requieren de más estudios para ser validados

**11.20. Tabla 12. Factores de riesgo de cáncer de pulmón en ES**

TIPOS DE CÁNCER	FACTORES DE RIESGO / PROTECTORES
<b>Pulmón</b>	EPOC
	EPI
	Reducción de la FVC
	ATA
	ACA (factor protector)
	Anticoagulantes*

\*Aquellos factores que requieren de más estudios para ser validados

**11.21. Tabla 13. Factores de riesgo / protectores de cáncer hematológico en ES**

TIPOS DE CÁNCER	FACTORES DE RIESGO / PROTECTORES
<b>Neoplasias hematológicas</b>	Edad avanzada al inicio de los síntomas de ES
	Manometría esofágica compatible con ES (factor protector) *
	Ausencia de Ac relacionados con ES

\*Aquellos factores que requieren de más estudios para ser validados

