



**HAL**  
open science

## Survenue de cancers au cours de la sclérodermie systémique : facteurs de risque, impact sur la survie et revue de la littérature

J. Catano, A. Guedon, S. Riviere, F. Carrat, T. Mahevas, O. Fain, A. Mekinian

### ► To cite this version:

J. Catano, A. Guedon, S. Riviere, F. Carrat, T. Mahevas, et al.. Survenue de cancers au cours de la sclérodermie systémique : facteurs de risque, impact sur la survie et revue de la littérature. La Revue de Médecine Interne, 2019, 40, pp.637 - 644. 10.1016/j.revmed.2019.06.004 . hal-03487879

**HAL Id: hal-03487879**

**<https://hal.science/hal-03487879>**

Submitted on 20 Jul 2022

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

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



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

**Survenue de cancers au cours de la sclérodermie systémique : facteurs de risque, impact sur la survie et revue de la littérature**

Jennifer Catano<sup>1</sup>, Alexis Guedon<sup>2</sup>, Sébastien Riviere<sup>1</sup>, Fabrice Carrat<sup>2</sup>, Thibault Mahevas<sup>1</sup>, Olivier Fain<sup>1</sup>, Arsène Mekinian<sup>1</sup>.

1. Sorbonne Universités, UPMC Université Paris 06, UMR 7211, Service de Médecine Interne, Département Hospitalo-Universitaire Inflammation-Immunopathologie-Biothérapie (DHU i2B), F-75005, Paris, France.
2. Service de biostatistiques, Institut Pierre Louis d'Epidémiologie et de Santé Publique IPLESP, AP-HP, Hôpital Saint Antoine, F75012 Paris, France

**Correspondance à :** Arsene Mekinian, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Service de Médecine Interne, Hôpital Saint Antoine, AP-HP, 184 rue du Faubourg Saint Antoine, 75012 Paris.

E-mail: [arsene.mekinian@aphp.fr](mailto:arsene.mekinian@aphp.fr)

**Mots clés:** sclérodermie, cancer, néoplasie, anticorps anti-Scl70, crise rénale sclérodermique,

**Conflits d'intérêts :** aucuns.

# **Survenue de cancers au cours de la sclérodémie systémique : facteurs de risque, impact sur la survie et revue de la littérature**

## **Résumé**

### **Introduction**

Les patients atteints de sclérodémie systémique ont un risque plus élevé de cancer que la population générale. Dans cette étude, nous avons analysé la survenue de cancers chez ces patients, les risques associés et l'impact sur la survie globale.

### **Patients et Méthodes**

Dans une cohorte monocentrique de patients suivis de janvier 2004 à décembre 2017, nous avons recueilli les caractéristiques cliniques (survenue de cancer, exposition toxique, atteinte d'organe), biologiques et les traitements utilisés.

### **Résultats**

Deux-cent dix patients étaient inclus, et 21 patients (10%) ont développé un cancer solide au cours du suivi. Parmi ceux-ci, on notait des adénocarcinomes du sein (n=6, 28%), des cancers broncho-pulmonaires (n=6, 28%), digestifs (un adénocarcinome du sigmoïde, une tumeur carcinoïde de l'appendice), ovarien et du col utérin (n=1 de chaque cas), un mélanome, un carcinome rénal à cellules claires et un cancer papillaire de la thyroïde. Le délai médian entre l'inclusion et le diagnostic de cancer était de 4 [2-10] ans. La survenue de cancer n'était pas associée à une surmortalité avec une médiane de survie au premier quartile (75%) de 12 ans chez les patients ayant développé un cancer et de 11.6 ans en absence de cancer associé (p = 0,9). L'antécédent de crise rénale sclérodémique (HR 10.99, IC95% [1,95 – 62,07]; p=0,006) et la présence d'anticorps anti-Scl70 (HR 5,5, IC95% [1,40 – 21,67]; p=0.01) étaient significativement associés avec la survenue d'une néoplasie, alors que la présence d'un reflux gastro-œsophagien était inversement corrélée (HR 0,22, IC95% [0,056 – 0,867]; p=0,03).

### **Conclusion**

La survenue d'une crise rénale sclérodémique et la positivité des anticorps anti-Scl70 étaient associées à la survenue d'une néoplasie chez les patients suivis pour une sclérodémie systémique dans cette étude monocentrique.

**Mots clés:** sclérodémie, cancer, néoplasie, anticorps anti-Scl70, crise rénale sclérodémique.

## **Abstract :**

### **Introduction:**

Patients with systemic sclerosis (SSc) have an increased risk of malignancy. In this study, we aimed to analyze the prevalence of cancer, the risk factors and the impact on overall survival.

### **Patients and Methods :**

We analyzed clinical (history of cancer, toxic exposition, organ involvement), immunological and treatment data in a monocentric cohort of SSc patients followed between January 2004 and December 2017.

### **Results :**

Two hundred and ten patients with SSc were included. During the follow-up, twenty-one patients (10%) were diagnosed with malignancies. The underlying malignancies were breast adenocarcinoma (n = 6, 28%), lung cancer (n = 6, 28%), colorectal (colic adenocarcinoma, carcinoid tumor of the appendix), ovarian and cervix uteri, melanoma, kidney and papillary thyroid carcinoma (one of each). The median time between the first visit and the diagnosis of cancer was 4 [2-10] years. The overall survival in SSc patients with cancer was not significantly different from patients without cancer, with median survival during the first quartile (75%) at 12 years for patients with cancer and 11.6 years for those without cancer (p = 0.9). The history of renal scleroderma crisis (HR 10.99, IC95% [1.95 - 62.07]; p=0.006) and the presence of anti-topoisomerase I antibodies (HR 5.5, IC95% [1.40 - 21.67]; p=0.01) were associated with an increased risk of cancer, whereas the presence of gastroesophageal reflux was inversely associated with the cancer occurrence (HR 0.22, IC95% [0.056 - 0.867]; p=0.03).

### **Conclusion:**

The history of renal scleroderma crisis and the positivity of anti-topoisomerase I antibodies were associated with an increased risk of cancer in SSc patients in this monocentric study.

Key words: systemic sclerosis; cancer; autoantibodies, renal scleroderma crisis.

## **Introduction**

La sclérodermie systémique est une affection auto-immune chronique altérant le tissu conjonctif et les micro-vaisseaux. Elle est responsable d'anomalies de la microcirculation et d'une fibrose cutanée pouvant toucher d'autres organes (1).

Les patients atteints de sclérodermie systémique ont un risque de cancer plus élevé que la population générale (2). Ce risque concernerait en particulier les cancers solides broncho-pulmonaires et du sein (3), ainsi que les hémopathies malignes (4).

Les mécanismes physiopathologiques responsables de l'augmentation de la prévalence des néoplasies dans cette population sont multiples. Des facteurs génétiques (5), environnementaux et immunologiques, en particulier la présence d'anticorps anti-ARN polymérase III (6) ont été décrits. La fibrose atteignant les différents organes pourrait également favoriser l'oncogenèse (4). Enfin, certains traitements immunosuppresseurs utilisés dans la sclérodermie systémique peuvent être impliqués, comme par exemple le cyclophosphamide (30). Bien que plusieurs études aient soulevé ce risque de cancer associé, les données prospectives à long terme restent peu nombreuses, de même que l'impact des différents cancers sur la survie.

Dans cette étude incluant une cohorte monocentrique prospective, la survenue de néoplasies chez les patients atteints de sclérodermie systémique a été analysée, ainsi que les risques associés et l'impact sur la survie.

## **Méthodes**

### *Patients*

Tous les patients suivis dans le service de médecine interne de l'hôpital Saint-Antoine pour une sclérodermie systémique, définie selon les critères de l'«American College of Rheumatology - European League Against Rheumatism», étaient inclus de Janvier 2004 à Décembre 2017 (7).

Les caractéristiques recueillies comportaient le tabagisme, la prise de toxiques et d'alcool, les antécédents personnels et familiaux de cancers, les expositions professionnelles, le type de sclérodermie systémique, le début de la maladie (définie à partir du premier symptôme non-Raynaud), les organes atteints, le score de Rodnan, les données des épreuves fonctionnelles respiratoires (EFR) et de l'échographie cardiaque transthoracique. Les valeurs de la protéine C-réactive (CRP), du bilan hépatique et rénal, du bilan immunologique ont été recueillies, telle que la présence d'autoanticorps antinucléaires, des anticorps anti-Scl70, anti-centromères, anti-ARN Pol III et anti-RNP. Les traitements utilisés, la dose de prednisone, le type de traitement immunosuppresseur et la durée, la prise d'antiagrégants plaquettaires et d'inhibiteurs de la pompe à protons ont été également recueillis.

### *Analyses statistiques*

Les données étaient exprimées en médianes avec les valeurs extrêmes, ainsi qu'en nombre avec leur fréquence. Le test de t-Student ou Mann Whitney étaient utilisés pour comparer les variables continues et le test chi-square ou Fischer exact pour les variables qualitatives selon la distribution. L'analyse de survie était exprimée par les courbes de Kaplan Meier et menée avec le test de log-rank permettant de comparer les différents groupes. Le modèle de Cox « pas à pas » était utilisé pour déterminer les caractéristiques significatives en analyse univariée, puis le modèle de régression de Cox pour l'analyse multivariée, afin de détecter les variables indépendamment associées à la survenue d'une néoplasie.

## Résultats

Deux-cent dix patients suivis pour une sclérodémie systémique étaient inclus, dont 189 femmes (90%), avec un âge moyen au diagnostic de 48.7±5 ans. La sclérodémie systémique était de forme cutanée limitée chez 137 (66%) et diffuse chez 72 patients (34%). Les caractéristiques générales des patients sont présentées dans le **Tableau 1**. Au cours du suivi médian de 72.5 mois [1 - 160], 21 patients (10%) ont développé un cancer solide dont 17 femmes (81%), avec un délai médian de survenue de 4 [2-10] ans après le diagnostic de sclérodémie. Les cancers étaient des adénocarcinomes du sein (n=6, 28%), des cancers broncho-pulmonaires (n=6, 28%), des cancers digestifs (adénocarcinome du sigmoïde=1, une tumeur carcinoïde de l'appendice=1), un cancer ovarien et du col utérin, un mélanome, un carcinome rénal à cellules claires, un cancer papillaire de la thyroïde et deux néoplasies d'origine indéterminée. On relevait un tabagisme chez seulement deux des 6 patients ayant présenté un cancer broncho-pulmonaire.

La comparaison des caractéristiques des patients ne montrait aucune différence significative en considérant l'âge, le sexe, les atteintes d'organes, le score de Rodnan, le tabagisme, l'exposition professionnelle, les facteurs de risques cardiovasculaires, les traitements immunosuppresseurs, la prise d'inhibiteurs de pompe à protons ou d'aspirine (**Tableau 1**). Aucune myosite paranéoplasique associée à la sclérodémie n'était diagnostiquée au cours du suivi.

Au cours du suivi de 72,5 mois [1 - 160], on observait 31 décès (15%) dont 5 cas en rapport avec la néoplasie (16%). La médiane de survie n'était pas significativement différente chez les patients avec et sans cancer au cours du suivi, avec une médiane au premier quartile (75%) de 12 ans en cas de cancer associé et de 11.6 ans en absence de cancer (p = 0,9) (**Figure 1**).

L'analyse univariée puis multivariée permettait de mettre en évidence une association significative entre l'antécédent de crise rénale sclérodémique (HR 10,99, IC95% [1,95 – 62,07]; p=0,006) ou la présence d'anticorps anti-Sc170 (HR 5,5, IC95% [1,40 – 21,67] ; p=0,01) avec la survenue d'un cancer. La présence d'un reflux gastro-œsophagien était inversement corrélée à la survenue d'un cancer (HR 0,22, IC95% [0,056 – 0,867] ; p=0,03).

## Discussion

Dans cette étude observationnelle monocentrique, la survenue de cancers au cours de la sclérodémie systémique et les facteurs associés et la survie globale étaient analysés. Les nombreuses données de la littérature concluent à un risque majoré de néoplasie au cours de la sclérodémie systémique et dix pourcents des patients ont développé un cancer au cours du suivi médian de 6 ans dans cette série (4, 10) (**Tableau 2**). La prévalence globale de cancer sur cinq ans dans la population générale française n'était que de 2% en 2018 (32). Cette prévalence était également élevée dans d'autres cohortes de patients atteints de sclérodémie systémique, notamment à 12% dans celle de Bernal-Bello (8).

Les cancers du sein (28%) et broncho-pulmonaires (28%) sont les cancers les plus fréquents. Ces résultats sont concordants avec leur incidence respective dans la population générale. Le cancer du sein est en effet le plus fréquent chez la femme en France (incidence 28.6% en 2018) et le cancer du poumon le deuxième tous sexes confondus (incidence 12.3% en 2018) (32). Le cancer du côlon n'était en revanche que très peu représenté et aucune hémopathie maligne n'a été mise en évidence dans cette cohorte.

La sclérodémie systémique peut s'associer à différents types de néoplasies. Une augmentation statistiquement significative de cancers du poumon et de lymphomes non-hodgkiniens était mise en évidence dans la méta-analyse de Zhang et al (4). A ceux-ci, s'ajoutaient les cancers du foie et de vessie dans celle d'Onishi et al (10). En revanche, aucune des deux méta-analyses ne montrait d'association avec le cancer du sein (4, 10), alors qu'il était majoritaire dans la cohorte anglaise avec 42.2% de cancer du sein contre 10% de cancers broncho-pulmonaires (6) (**Tableau 2**).

La présence d'anticorps anti-Scl70 et un antécédent de crise rénale sclérodermique étaient significativement associés à la survenue de cancer dans cette étude. Les fréquences et le type de cancers, ainsi que les facteurs de risque identifiés des principales séries de la littérature sont représentés dans le **Tableau 2**. La positivité des anticorps anti-Scl 70 avait déjà été mise en évidence en association aux néoplasies pulmonaires dans une cohorte italienne (21). Il s'agit d'anticorps retrouvés chez 40% des sclérodermies, dirigés contre la topoisomérase I, une enzyme capable de générer des réarrangements de la structure de l'ADN. Ils sont classiquement associés aux formes diffuses de sclérodémie et à un moins bon pronostic (33). La crise rénale sclérodermique serait plus fréquemment associée aux sclérodermies cutanées diffuses et aux anticorps anti-Scl 70 (34). Le lien direct avec l'oncogénèse reste difficile à déterminer.

Aucun traitement n'était identifié comme facteur favorisant de cancer dans cette cohorte. Le cyclophosphamide oral utilisé au cours de la sclérodémie systémique était associé à une incidence plus élevée de carcinomes épidermoïdes cutanés, d'angiosarcomes et de carcinomes urothéliaux in situ dans certaines études précédentes (31). Le nombre faible de patients traités par cyclophosphamide, ainsi qu'un traitement majoritairement par voie intraveineuse pourrait expliquer l'absence d'association significative dans cette étude.

Quant au reflux gastro-œsophagien, il semblait être un facteur protecteur. Certaines cohortes l'associent aux formes cutanées limitées de meilleur pronostic (34) et les sclérodermies cutanées limitées étaient associées à une diminution du risque de développement de cancer de 30% lorsqu'elles étaient associées aux anticorps anti-centromères dans la cohorte d'Igusa et al (28).

Malgré les nombreuses données de la littérature, l'identification de facteurs de risque semble difficile en raison de l'hétérogénéité des néoplasies identifiées. Par ailleurs, en absence de score d'activité facile à utiliser en routine il est difficile de déterminer si le risque de cancer est associé à une maladie active et progressive, à l'image de ce qu'on observe au cours de la polyarthrite rhumatoïde.

Dans cette étude, la présence d'un cancer n'était pas associée à une augmentation de la mortalité. Ces résultats doivent être interprétés avec prudence devant un faible nombre de cancers et des localisations multiples. La surveillance régulière et le dépistage précoce pourraient également être responsables d'une diminution de la surmortalité. Au contraire, le risque de décès était augmenté dans la cohorte espagnole de Bernal-Bello et al. La mortalité par néoplasies dans cette population était évaluée à 9% selon le registre de l'«European Scleroderma Trials and Research ».

Notre étude comporte des limites, notamment son caractère rétrospectif, monocentrique et un effectif limité rendant les résultats difficiles à extrapoler. De plus, l'analyse concerne des néoplasies diverses avec un délai d'apparition pouvant aller jusqu'à plus de dix ans après le diagnostic de sclérodémie systémique. Bien que certaines données de la littérature convergent avec les résultats de cette étude, des études prospectives de plus grande ampleur sont nécessaires pour étayer ces résultats.

## **Conclusion**

Dans cette cohorte, l'antécédent d'une crise rénale sclérodermique et la positivité des anticorps anti-Scl70 étaient associés à la survenue d'une néoplasie chez les patients suivis pour une sclérodermie systémique. Les néoplasies regroupaient en majorité les cancers broncho-pulmonaires et les cancers du sein.

**Conflits d'intérêt : aucun en rapport avec ce travail.**

## **Titre des Tableaux et Figures**

**Tableau 1.** Caractéristiques des patients avec et sans néoplasie associée.

**Tableau 2.** Cancers au cours de la sclérodermie systémique : données de la littérature.

**Figure 1.** Survie globale des patients avec sclérodermie systémique avec et sans néoplasie associée.

**Tableau 1. Caractéristiques des patients avec et sans néoplasie associée.**

	Tous les patients N=210	Avec Néoplasie N= 21	Sans Néoplasie N= 189
<b>Caractéristiques générales</b>			
Age au diagnostic (années)	31 [12 - 74]	54 [14 - 74]	43,5 [12 - 72]
Sexe (ratio femmes/hommes)	189/21	17/4	172/17
Tabagisme (n; %)	66 (31)	6 (17)	53 (28)
Exposition professionnelle (n; %)	31 (15)	4 (19)	27 (14)
Hypertension artérielle (n; %)	42 (20)	5 (14)	37 (20)
Diabète (n; %) /Hypercholestérolémie (n; %)	4 (1.9)/ 25 (11.9)	0 (0)/ 1 (3)	4 (2.1)/ 24 (12.7)
<b>Caractéristiques SSc</b>			
Sclérodémie diffuse (n; %)	81 (38.5)	19 (48)	62 (33)
Antécédent d'ulcères digitaux (n; %)	70 (33)	5 (14)	65 (34)
Calcifications sous cutanées (n; %)	70 (33.3)	4 (11.4)	62 (32.8)
RGO (n; %)	140 (66)	11 (31)*	120 (63.5)
Score de Rodnan	7 [0 - 30]	9 [0 - 30]	6 [2 - 30]
Atteinte articulaire (n; %)	107 (51)	13 (37)	85 (45)
PID (n; %)	86 (41)	9 (43)	77 (40.7)
HTAP (n; %)	7 (3.3)	0 (0)	7 (3.7)
BNP (mg/L)	31 [0 ; 1141]	43.5 [63 ; 58]	31 [65 ; 86]
CVF (% théorique)	96 [19 ; 149]	95 [99 ; 11]	96 [96 ; 16]
DLCO (% théorique)	65 [21 ; 117]	70.5 [68 ; 31]	65 [65 ; 46]
Crise rénale sclérodermique (n; %)	7 (3.3)	2 (5.71)*	5 (2.65)
Atteinte cardiaque (n; %)	5 (2)	0 (0)	5 (2.65)
CRP (mg/l)	3 [0 ; 147]	3.45 [0 ; 5]	3 [0 ; 7]
Anticorps anti-centromere (n; %)	71 (33.8)	7 (20)	60 (31.8)
Anticorps anti-SCL70 (n; %)	46 (21.9)	8 (22.9)*	37 (19.6)
Anticorps anti-ARN pol III (n; %)	3 (1.4)	1 (2.9)	2 (1.1)
Connectivites associées / myosites (n; %)	34 (16.2) / 5 (2.4)	4 (19) / 1 (0.5)	30 (15.9) / 4 (2.1)
<b>Traitements reçus</b>			
Corticoïdes (n; %)	39 (18.6)	5 (14.3)	32 (16.9)
Cyclophosphamide (n; %)	5 (2.4)	1 (2.9)	4 (2.1)
Méthotrexate (n; %)	10 (4.8)	2 (5.7)	8 (4.2)
Mycophénolate mofétil (n; %)	6 (2.9)	1 (2.9)	5 (2.7)
Rituximab (n; %)	2 (0.9)	0 (0)	2 (1.1)
IgIv (n; %)	2 (0.9)	0 (0)	2 (1.1)
Aspirine (n; %)	21 (10)	2 (5.7)	18 (9.5)
Sildénafil / Bosentan (n; %)	1 (0.5)/ 6 (2.9)	0 (0)/ 0 (0)	1 (0.5)/ 5 (2.7)
Statine (n; %)	6 (2.86)	0 (0)	6 (3.2)
IPP (n; %)	130 (61.9)	15 (42.9)	109 (57.7)
<b>Décès (n; %)</b>	31 (14.8)	4 (11.4)	22 (11.6)
<b>Suivi (mois)</b>	72,5 [1 - 160]	78.5 [12 - 160]	74 [3 - 149]

SSc, Sclérodémie systémique ; RGO, reflux gastro-œsophagien ; PID, pneumopathie infiltrante diffuse ; HTAP, hypertension artérielle pulmonaire ; BNP, Brain natriuretic peptide ; CVF, capacité vitale fonctionnelle ; DLCO, capacité de transfert de l'oxyde de carbone ; CRP, protéine C réactive ; IgIv, immunoglobulines intraveineuses ; IPP, inhibiteur de pompe à protons.

\*p<0.05 entre les patients avec et sans cancer associé.

**Tableau 2. Cancers au cours de la sclérodémie systémique : données de la littérature.**

Auteur/ Année	N patients / N cancers (%)	Age / Sexe Féminin (%)	Sclérodémie diffuse	Sclérodémie diffuse avec cancer (%)	Type de cancer	Facteurs de risque	Facteurs protecteurs
<b>Igusa 2018 (Etats Unis) [28]</b>	2383 / 205 (9)	- / (83)	913 (38)	77 (38)	sein (70), poumon (30), hémopathies, mélanome, prostate, thyroïde, colorectal, ovaire, langue, rein	SSc diffuse avec ARN Pol III (SIR 2.05, IC 95% [1.44 - 2.84])	SSc limitée (SIR 0.70, IC 95% [0.59 -0.84]), anti-centromères (SIR 0.59, IC 95% [0.44– 0.77])
<b>Sargin 2018 (Turquie) [16]</b>	153 / 7 (5)	56.3/ 129 (84)	77 (50)	5 (71)	poumon (1), tractus gastro-intestinal (adénocarcinome gastrique et tumeur neuroendocrine) (2), Syndrome myélodysplasique (1), mélanome (2)	Aucun	Aucun
<b>Bernal-Bello 2017 (Espagne) [8]</b>	432 / 53 (12)	- / 383 (89)	92 (21)	13 (25)	sein (15), poumon (10), hémopathie (9), cancer cutané (7), thyroïde (4), endomètre (3), métastase sans primitif (3), gastroduodéal (2), ovaire (1), colon (1), rénal (1), pheochromocytome (1), schwannome (1)	Anti-PMScl (OR 3.13; IC 95% [1.18–8.62])	Aspirine (OR 0.48, IC 95% [0.25–0.94])
<b>Kaşıfoğlu 2016 (Turquie) [17]</b>	340 / 25 (7)	49±11 / 314 (92)	165 (49)	16 (64)	vessie (4), sein (3), poumon non à petite cellule (3), hémopathies (MM, LNH, LMC) (3), col de l'utérus (2), ovaire (2), endomètre (2), cutané (1), adénocarcinome d'origine indéterminée (1), larynx (1), cancer papillaire de la thyroïde (1), colon (1), tumeur neuroendocrine (1), glioblastome (1), sarcome du tissu mou (1), estomac (1)	Aucun	Aucun
<b>Saigusa 2015 (Japon) [18]</b>	261 / 17 (7)	- / 241 (92)	-	-	sein (1), colorectal (2), uretère (1), gastrique (2), col utérin (1)	ARN Pol III	Aucun
<b>Shah 2015 (Etats Unis) [19]</b>	1044 / 168 (16)	- / 863 (83)	385 (37)	68 (41)	-	Age avancé au diagnostic (OR 1.04, IC 95% [1.02–1.05]), peau blanche (OR 2.71, IC 95% [1.22–6.04])	Aucun

<b>Moinzadeh 2014 (Angleterre) [6]</b>	2177 / 154 (7)	- / 1794 (82)	710 (33)	53 (34)	sein (65), poumon (16), hémopathie (19), gastro-intestinal (17), génito-urinaire (6), gynécologique (17), cutané (6)	Anti-ARN pol III (HR 2.96, IC 95% [1.85 - 4.73]; P < 0.001, âge avancé (HR 1.46, IC 95% [1.28 - 1.67])	Aucun
<b>Colaci 2014 (Italie) [3]</b>	318 / 12 (4)	51.5 ± 14.5 / 287 (90)	40 (13)	0	cancers du sein	Aucun	Aucun
<b>Zhang 2013 Méta analyse [4]</b>	7183 / -	-	-	-	poumon, LNH, hémopathies, pas d'élévation significative du risque de cancer du sein	Sexe masculin	Aucun
<b>Onishi 2013 Méta analyse [10]</b>	6641 / -	54 / 5266 (79)	20.0–34.8%	-	poumon, foie, vessie, hémopathies	Sexe masculin	Aucune
<b>Bonifazi 2013 Méta analyse [15]</b>	7167 / 524 (7)	-	-	-	poumon, hémopathies	Aucun	Aucun
<b>Colaci 2013 (Italie) [21]</b>	318 / 16 (5)	51.4±14 / 287(90)	-	-	poumon	Anti-Sc170 (OR 6.4, IC 95% [1.7–24.1]; p=0.006) Diminution de CVF (OR 6.7, IC 95% [2.2–20.7])	Aucun
<b>Hashimoto 2012 (Japon) [20]</b>	405 / 27 (7)	- / 376 (93)	135 (33)	13 (48)	poumon (10), sein (4), gastrique (3), lymphome (2), colon (1), œsophage (1) utérus (1), Thyroïde (1), MM (1), syndrome myélodysplasique (1), médiastin (1), métastase sans primitif connu (1)	Aucun	Aucun
<b>Szekanecz 2012 (Hongrie) [11]</b>	218 / 10 (5)	-	-	5 (50)	LNH (3), poumons (2), seins (2), leiomyosarcome (1), œsophage (1), col utérin (1), cutané non mélanome (1)	Aucun	Aucun

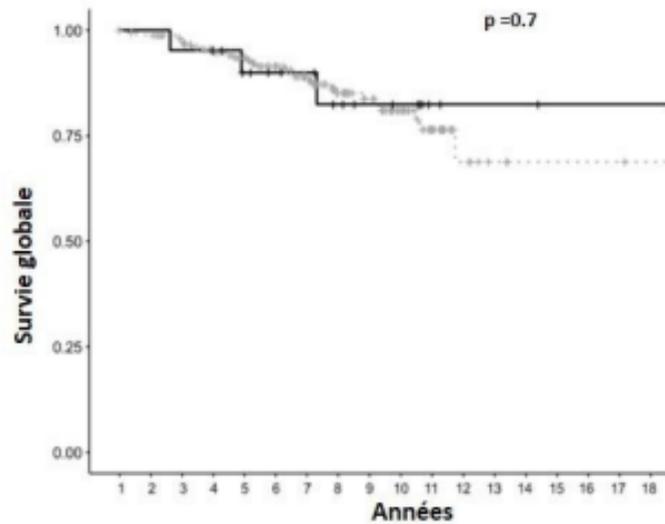
<b>Kuo 2012 (Taiwan) [22]</b>	2053 / 83 (4)	- / 1581 (77)	-	-	poumons (21), sein (11), langue (11), tube digestif (9), hémopathies (7), col utérin (4), autres (20)	-	-
<b>Olesen 2010 (Danemark) [2]</b>	2040 / 222 (11)	- / 1586 (78)	-	-	poumon (29), sein (26), hémopathies (18), gynécologiques, prostate, œsophage, pancréas, colorectal, rein, vessie, cutané, col utérin	Sexe masculin	Aucun
<b>Chatterjee 2005 (Etats Unis) [23]</b>	538 / 45 (8)	- / 436 (81)	187 (35)	10 (22)	poumon (10), sein (9), prostate (3), col utérin (3), foie (3), Hodgkin (2), MM (2), thyroïde (2), cérébral (1), rein (1), vessie (1), œsophage (1), estomac (1)	Aucun	Aucun
<b>Hill 2003 (Australie) [24]</b>	441 / 84 (19)	57,6 / 363 (82)	88 (20)	10 (12)	poumon (12), sein (8), mélanome (5), prostate (3), vessie (3), rectal (2), hémopathies (2), ORL (2), œsophage (1), estomac (1), foie (1), pancréas (1), ovaire (1), rein (1), thyroïde (1)	SSc diffuse (SIR 2.73; IC 95% [1.31 - 5.02])	Aucun
<b>Higuchi 2000 (Japon) [25]</b>	43 / 7 (16)	- / 31 (72)	-	-	poumons (2), gastrique (2), colon (1), utérus (1), foie (1)	Anti-centromères (Chi2 = 8.482, p < 0.05).	Aucun
<b>Abu Shakra 1993 (Canada) [26]</b>	248 / 18 (7)	- / 210 (85)	99 (40)	9 (50)	poumon (7), sein (5), gynécologiques (2), ORL (1), prostate (1), mélanome (1), testicule (1)	Age avancé au diagnostic	Aucun
<b>Roumm 1985 (Etats Unis) [27]</b>	680 / 25 (4)	50,1 / 202 (77)	-	-	poumon (9), sein (5), hémopathies (3), colon (2), pancréas (1), ORL (2), mélanome (1), prostate (1), ovaire (1), fibrosarcome (1)	Fibrose pulmonaire (62% vs 28%,)	Aucun
<b>Cette étude</b>	210 / 21 (10)	31 / 189 (90)	81 (38)	19 (48)	sein (6), poumon (6), tube digestif (2), gynécologiques (2), mélanome (1), rein (1), thyroïde (1)	Crise rénale sclérodermique (HR 10.99, IC95% 1.95 - 62.07) Anti-Scl70 (HR 5.5 IC95% 1.40 - 21.67)	RGO (HR 0.22, IC95% 0.056 - 0.867)

N : nombre ; SSc : sclérodémie systémique; SIR : Standardized Incidence Ratio ; MM : myélome multiple ; LNH : lymphome non-hodgkinien ; LMC : leucémie myéloïde chronique ; CVF : capacité vitale fonctionnelle ; ORL : oto-rhino-laryngologique ; RGO : reflux gastro-œsophagien.

## Références :

1. Abraham DJ, Krieg T, Distler J, Distler O. Overview of pathogenesis of systemic sclerosis. *Rheumatology*. 2009; 48:3–7.
2. Olesen AB, Svaerke C, Farkas DK, Sørensen HT. Systemic sclerosis and the risk of cancer: a nationwide population-based cohort study. *Br J Dermatol*. 2010;163:800-6.
3. 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;13:132-7.
4. Zhang J-Q, Wan Y-N, Peng W-J, Yan J-W, Li B-Z, Mei B, et al. The risk of cancer development in systemic sclerosis: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol*. 2013;37:523-7.
5. 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*. 2014;343:152-7.
6. 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:R53.
7. Hoogen F van den, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:1747–55.
8. Bernal-Bello D, de Tena JG, Guillén-Del Castillo A, Selva-O’Callaghan A, Callejas-Moraga EL, Marín-Sánchez AM, et al. Novel risk factors related to cancer in scleroderma. *Autoimmun Rev*. 2017;16:461-8.
9. Lazzaroni M-G, Cavazzana I, Colombo E, Dobrota R, Hernandez J, Hesselstrand R, et al. Malignancies in Patients with Anti-RNA Polymerase III Antibodies and Systemic Sclerosis: Analysis of the EULAR Scleroderma Trials and Research Cohort and Possible Recommendations for Screening. *J Rheumatol*. 2017;44:639-47.
10. Onishi A, Sugiyama D, Kumagai S, Morinobu A. Cancer incidence in systemic sclerosis: meta-analysis of population-based cohort studies. *Arthritis Rheum*. 2013;65:1913-21.
11. Szekanecz É, Szamosi S, Horváth Á, Németh Á, Juhász B, Szántó J, et al. Malignancies associated with systemic sclerosis. *Autoimmun Rev*. 2012;11:852-5.
12. 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*. 2011;50:1440-4.
13. Walker UA, Tyndall A, Czirják L, Denton C, Farge-Bancel D, Kowal-Bielecka O, et al. Clinical risk assessment of organ manifestations in systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials And Research group database. *Ann Rheum Dis*. 2007;66:754–63.
14. Rubio-Rivas M, Royo C, Simeón CP, Corbella X, Fonollosa V. Mortality and survival in systemic sclerosis: systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2014;44:208-19.
15. Bonifazi M, Tramacere I, Pomponio G, Gabrielli B, Avvedimento EV, La Vecchia C, et al. Systemic sclerosis (scleroderma) and cancer risk: systematic review and meta-analysis of observational studies. *Rheumatology*. 2013;52:143-54.
16. Sargin G, Senturk T, Cildag S. Systemic sclerosis and malignancy. *Int J Rheum Dis*. 2018;21:1093-7.
17. Kaşifoğlu T, Yaşar Bilge Ş, Yıldız F, Özen G, Pehlivan Y, Yılmaz N, et al. Risk factors for malignancy in systemic sclerosis patients. *Clin Rheumatol*. 2016;35:1529-33.

18. Saigusa R, Asano Y, Nakamura K, Miura S, Ichimura Y, Takahashi T, et al. Association of anti-RNA polymerase III antibody and malignancy in Japanese patients with systemic sclerosis. *J Dermatol.* 2015;42:524-7.
19. Shah AA, Hummers LK, Casciola-Rosen L, Visvanathan K, Rosen A, Wigley FM. Examination of autoantibody status and clinical features associated with cancer risk and cancer-associated scleroderma. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67:1053-61.
20. Hashimoto A, Arinuma Y, Nagai T, Tanaka S, Matsui T, Tohma S, et al. Incidence and the risk factor of malignancy in Japanese patients with systemic sclerosis. *Intern Med.* 2012;51:1683-8.
21. 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;12:374-9.
22. Kuo C-F, Luo S-F, Yu K-H, Chou I-J, Tseng W-Y, Chang H-C, et al. Cancer risk among patients with systemic sclerosis: a nationwide population study in Taiwan. *Scand J Rheumatol.* 2012;41:44-9.
23. Chatterjee S, Dombi GW, Severson RK, Mayes MD. Risk of malignancy in scleroderma: a population-based cohort study. *Arthritis Rheumatol.* 2005;52:2415-24.
24. Hill CL, Nguyen A-M, Roder D, Roberts-Thomson P. Risk of cancer in patients with scleroderma: a population based cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2003;62:728-31.
25. Higuchi M, Horiuchi T, Ishibashi N, Yoshizawa S, Niho Y, Nagasawa K. Anticentromere antibody as a risk factor for cancer in patients with systemic sclerosis. *Clin Rheumatol.* 2000;19:123-6.
26. Abu-Shakra M, Guillemin F, Lee P. Cancer in systemic sclerosis. *Arthritis Rheumatol.* 1993;36:460-4.
27. Roumm AD, Medsger TA. Cancer and systemic sclerosis. An epidemiologic study. *Arthritis Rheum.* 1985;28:1336-40.
28. Igusa T, Hummers LK, Visvanathan K, Richardson C, Wigley FM, Casciola-Rosen L, et al. Autoantibodies and scleroderma phenotype define subgroups at high-risk and low-risk for cancer. *Ann Rheum Dis.* 2018;77:1179-86.
29. Pontifex EK, Hill CL, Roberts-Thomson P. Risk factors for lung cancer in patients with scleroderma: a nested case-control study. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:551-3.
30. Schottenfeld D, Beebe-Dimmer J. Chronic inflammation: a common and important factor in the pathogenesis of neoplasia. *CA Cancer J Clin.* 2006;56:69-83.
31. Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, Goldin J, Roth MD, Furst DE, et al. Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. *N Engl J Med.* 2006;354:2655-66.
32. Cancer today [Internet]. [cited 2019 Mar 5]. Available from: <http://gco.iarc.fr/today/hom>
33. Hamaguchi Y. Autoantibody profiles in systemic sclerosis: Predictive value for clinical evaluation and prognosis. *J Dermatol.* 2010;37:42-53.
34. Gonzalez R, Storr M, Bloching H, Seige M, Ott R, Allescher H-D. Autoantibody profile in progressive systemic sclerosis as markers for esophageal involvement. *J Clin Gastroenterol.* 2001;32:123.



Sans cancer	189	180	170	157	142	122	100	75	62	45	27	9	5	3	3	3	3	2
Avec Cancer	21	21	20	19	16	14	13	10	8	7	3	2	2	2	1	1	1	1
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18