

# Sistemik sklerozis hastalarında malignite ve risk faktörleri

## Malignancy and risk factors in systemic sclerosis patients

① Duygu Temiz Karadağ<sup>1</sup>, ② Burçin Gönül<sup>2</sup>, ③ Özlem Özdemir Işık<sup>1</sup>, ④ Senem Tekeoğlu<sup>1</sup>, ⑤ Ayten Yazıcı<sup>1</sup>,  
⑥ Ayşe Cefle<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Kocaeli, Türkiye

<sup>2</sup>Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Kocaeli, Türkiye

### Öz

**Amaç:** Sistemik sklerozis (SSk) hastalarında malignite genel topluma göre daha sık görülmektedir ve mortalitenin önde gelen nedenlerinden biridir. Bu çalışmada Ssk hastalarında malignite sıklığını, tiplerini ve ilişkili olduğu Ssk özelliklerini tanımlamayı amaçladık.

**Yöntem:** Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Romatoloji Bilim Dalı Kliniği'nde takip edilen ve 2013 Amerikan Romatoloji Koleji/Avrupa Romatizma ile Mücadele Kurumu Ssk sınıflama kriterlerini karşılayan 141 hastanın tıbbi kayıtları retrospektif olarak incelendi. Hastaların klinik, demografik, laboratuvar ve radyolojik bilgileri hasta dosyalarından elde edildi.

**Bulgular:** Malignite saptanan yedi olgunun ikisinde küçük hücre dışı akciğer kanseri, ikisinde meme kanseri, birinde larinks kanseri, birinde endometriyum kanseri ve birinde kondrosarkom saptandı. Malignite dışında bir kadın hastaya önemi belirsiz monoklonal gamopati tanısı konuldu. Malignite tanısı konulan hastaların dört tanesi sınırlı, üçü yaygın deri tutulumlu Ssk olarak değerlendirildi. Malignite gelişen Ssk hastalarında modifiye Rodnan Deri skoru gelişmeyen hastalara göre anlamlı olarak yüksek saptandı ( $p=0,045$ ). Hastalık alt tipi, cinsiyet, yaş, oto-antikor ve hastalık süresi açısından anlamlı fark bulunmadı.

**Sonuç:** Ssk hastalarında malignite riski artmış olduğundan hastalar dikkatli takip edilmelidir. Malignite tanısı Ssk'nın ortaya çıkışından önce, hastalıkla eş zamanlı ya da sonrasında saptanabilir. Özellikle anti-RNAP-III antikor pozitif olan hastalarda Ssk'nın paraneoplastik bir sendrom olarak görülebileceği akılda tutulmalı ve malignite açısından dikkatli olunmalıdır.

**Anahtar Kelimeler:** Sistemik sklerozis, malignite, paraneoplastik sendrom

### Abstract

**Objective:** Compared to the general population, malignancy is more common in patients with systemic sclerosis (SSc) and is one of the leading causes of mortality. The objective of this study was to assess the frequency and types of malignancies, and its association with SSc features.

**Methods:** Medical records of 141 patients who were followed up in the Department of Rheumatology at Kocaeli University Medical Faculty Hospital and who met the 2013 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism SSc classification criteria were retrospectively analyzed. Clinical, demographic, laboratory and radiological information of the patients were obtained from the patient files.

**Results:** Of the seven cases with malignancy, two had non-small cell lung cancer, two had breast cancer, one had larynx cancer, one had endometrium cancer, and one had chondrosarcoma. Apart from malignancy, a female patient was diagnosed with monoclonal gammopathy of undetermined significance. Four of the patients diagnosed with malignancy were evaluated as limited, and three with diffuse skin involvement. Modified Rodnan skin score was significantly higher in SSc patients with malignancy than in the patients without malignancy ( $p=0.045$ ). No significant difference was found in terms of disease subtype, gender, age, auto-antibody and disease duration.

**Conclusion:** Since the risk of malignancy is increased in patients with SSc, patients should be followed carefully. Malignancy can be diagnosed before the onset of SSc, concurrently or during the follow-up. SSc can be seen as a paraneoplastic syndrome, especially in patients with positive anti-RNAP-III antibody, and these patients should be monitored in terms of malignancy.

**Keywords:** Systemic sclerosis, malignancy, paraneoplastic syndrome

### İletişim / Correspondence:

Duygu Temiz Karadağ, Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Kocaeli, Türkiye

Tel.: +90 262 303 89 14 E-posta: dr\_dtemiz@hotmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-5891-2032

Geliş Tarihi/Received: 01.10.2020 Kabul Tarihi/Accepted: 17.11.2020

**Atıf / Cite this article as:** Temiz Karadağ D, Gönül B, Özdemir Işık Ö, Tekeoğlu S, Yazıcı A, Cefle A. Sistemik sklerozis hastalarında malignite ve risk faktörleri. Ulus Romatol Derg 2020;12(3):71-75

©Telif Hakkı 2020 Türkiye Romatoloji Derneği, Ulusal Romatoloji Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

©Copyright 2020 by the Turkish Society for Rheumatology / Journal of Turkish Society for Rheumatology published by Galenos Publishing House.



## Giriş

Sistemik sklerozis (SSk), oto-antikör pozitifliği, vaskülopati, deride ve iç organlarda progresif fibrozis ile karakterize olan kronik bir hastalıktır. Kanser SSk ile ilişkili olmayan ölümlerin önde gelen nedenleri arasındadır.<sup>[1]</sup> Malignite oranları, bildirilen kohortların özelliklerine göre değişmekle birlikte kabaca %11'e kadar artış göstermektedir.<sup>[2,3]</sup> SSk hastalarında malignitenin genel toplumdaki 1,5-5 kat daha fazla olduğu tahmin edilmektedir.<sup>[4-6]</sup> Akciğer, meme, deri, özofagus, orofarenks ve hepatoselüler kanser yanında lenfoproliferatif hastalıkların da geliştiği bildirilmiştir.<sup>[5,7,8]</sup>

SSk hastalarında malignite hastalığın ortaya çıkmasından önce, hastalıkla eş zamanlı veya tanıdan sonra görülebilir.<sup>[6]</sup> Malignite gelişimi için risk faktörleri arasında kadın cinsiyet, tanı anında ileri yaş ve diffüz deri tutulumunu gösteren çalışmalar vardır.<sup>[3,9]</sup> Hastalığa spesifik oto-antikörlerden anti-sentromer antikör (ACA) ve anti-topoizomeraz I (anti-Scl70) antikörü ile malignite gelişimi arasında net bir ilişki gösterilmemiştir.<sup>[3]</sup> Bununla birlikte meme kanseri ile sınırlı deri tutulumlu SSk ve ACA arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmalar vardır.<sup>[8]</sup> Son zamanlarda anti-RNA polimeraz III (anti-RNAP-III) antikörü pozitifliği ile SSk hastalarında malignite gelişimi arasında yakın ilişki bildirilmiştir.<sup>[10,11]</sup> Malignite açısından risk faktörleri arasında (i) tedavi amaçlı immünoşüpresif ilaçlara veya mesleki nedenlerle silika tozu gibi kimyasallara maruz kalma, (ii) kronik enflamasyon ve (iii) genetik yatkınlık gösterilmiştir.<sup>[12]</sup> Son yıllarda otoimmünitinin malignite gelişmesinde rol oynayabileceğine işaret eden kanıtlar artmaktadır.<sup>[13,14]</sup> SSk'nun hematolojik, kolorektal ve nazofaringeal tümörlerle ilişkili bir paraneoplastik sendrom olarak ortaya çıkabildiği düşünülmektedir.<sup>[15,16]</sup>

Bu çalışmada, merkezimizde takip ettiğimiz SSk kohortundaki malignite sıklığını, malignite için risk faktörü olarak bildirilmiş demografik, klinik ve laboratuvar özelliklerini değerlendirmeyi amaçladık.

## Gereç ve Yöntem

### Hasta Seçimi

Çalışmaya, 2007-2019 arasında Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Romatoloji Polikliniği'ne başvurmuş ve 2013 yılına ait SSk American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism kriterlerini dolduran 141 hasta dahil edildi.<sup>[17]</sup>

Hastaların demografik, klinik ve laboratuvar verileri tıbbi kayıtlarından elde edildi. Hastaların SSk tanısı konulduğu sıradaki yaşları, malignite tanısı konulduğu sıradaki yaşları, cinsiyet, hastalık süresi, takip boyunca en yüksek modifiye

Rodnan cilt skoru (mRCS) değerleri, SSk'ya bağlı organ tutulumları ve uygulanan tedaviler kaydedildi. Serolojik testlerden anti-nükleer antikörler, ACA, anti-topoizomeraz antikör ve anti-RNAP-III antikörü sonuçları kaydedildi. Hastalar LeRoy kriterlerine göre diffüz ve sınırlı kutanöz SSk olarak sınıflandırıldı.<sup>[18]</sup>

Çalışmamız Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmış (KÜ GOKAEK 2019/72) ve Helsinki Bildirgesine uygun şekilde yürütülmüştür.

### İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz için SPSS 20.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) yazılımı kullanıldı. Değişkenlerin normal dağılım gösterip göstermediklerini belirlemek için görsel (histogram, olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov) kullanıldı. Sürekli veriler normal dağılımlarsa ortalama ± standart sapma, normal dağılmadıkları takdirde ortanca IQR olarak tanımlandı. Kategorik değişkenlerin değerlendirilmesinde yerine göre ki-kare testi kullanıldı. Sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. P değeri 0,05'in altında olduğu durumlarda istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

### Bulgular

SSk kohortumuzdaki 141 SSk hastasının 7'sine (%4,96) malignite tanısı konulmuştu. Malignite tanısı olan ve olmayan tüm hastaların ortalama yaşı 55,3±13,4 yıl, 93'ü (%66) sınırlı tip ve 124'ü (%87,9) kadın idi. Malignite tanısı olan ve olmayan hastaların klinik, demografik ve otoantikör sonuçları karşılaştırıldı (Tablo 1). Malignite olan SSk hastalarında mRCS olmayanlara göre anlamlı olarak yüksek saptandı (p=0,045). Malignite tanısı olan hastaların 2'sine akciğer, 2'sinde meme, 1'inde larinks, 1'inde endometriyum ve 1'inde konrosarkom saptandı (Tablo 2). Önemi belirsiz monoklonal gamopati (MGUS) saptanan bir hasta (8 numaralı hasta) analizlere dahil edilmedi, ancak Tablo 2'de malignite olan hastalarla birlikte özetlendi. Hastaların 3'ünde sınırlı ve 4'ünde diffüz deri tutulumu vardı. Bir meme kanseri dışında tüm malignite tanıları SSk tanısından sonra konulmuştu. Hastaların 2'sinde anti-topoizomeraz-I, 2'sinde ACA, 1'inde anti-RNAP-III antikörü pozitif saptandı. Hastalardan bir tanesinde (6 numaralı hasta) geniş SSk oto-antikör paneli çalışılmasına rağmen hastalığa spesifik oto-antikör negatif saptandı. Diğer spesifik oto-antikör negatif (1 numaralı hasta) hastada anti-RNAP-III antikörü olmayan rutin oto-antikör paneli tarandı. Tüm SSk hastalarının 34'üne başlıca interstisyel akciğer hastalığı (İAH) nedeniyle siklofosamid (CYC) tedavisi verilmişti. Malignite tanılı hastaların hiçbirinin CYC tedavisi almadığı

saptandı. Malignite tanılı hastaların ikisi (kondrosarkom ve akciğer kanseri) takip sırasında kaybedilmiştir. Ölümünden biri enfeksiyona bağlıdır, diğerinin sebebi bilinmemektedir. Larinks kanseri tanılı hasta takipten çıkmış olduğundan bilgilerine ulaşılamamıştır.

## Tartışma

Merkezimizde SSk tanısı ile takip ettiğimiz kohortumuzdaki malignite oranını %4,96 olarak tespit ettik. SSk kohortumuzda öne çıkan malignite türlerinin akciğer ve meme kanseri olduğunu saptadık. SSk hastalarında kanser riskinin arttığı pek çok toplum çalışmasında gösterilmiştir. Malignite oranları ile ilgili farklı veriler olmakla birlikte, bildirilen oranlar %4,6 ve %10 arasında değişmektedir. [19,20] Ülkemizden bildirilen bir çalışmada Sargin ve ark.[21]

153 hastalık SSk kohortunda 7 hastada (%4,5) malignite bildirmiştir. On üç merkezin yer aldığı ve 340 hastanın alındığı ülkemize ait bir başka çalışmada 25 hastada (%7,35) malignite varlığı tespit edilmiştir.[22]

SSk hastalarında malignite ile cinsiyet, yaş, sigara kullanımı veya hastalığın alt tipleri arasında önemli bir ilişki gösterilememiştir.[23] Bazı çalışmalar, erkek hastalarda, sigara içenlerde, diffüz kütanöz alt tipine sahip olanlarda veya SSk başlangıcında daha ileri yaşta olanlarda kanser riskinin daha yüksek olabileceğini ileri sürmüştür.[24,25] Ancak, bu ilişkileri desteklemeyen sonuçların bildirilmesi nedeniyle veriler tartışmalı olmaya devam etmektedir. [19] Bizim kohortumuzda malignite gelişimi ile cinsiyet, hastalığın ortaya çıktığı yaş ve hastalık alt tipleri arasında bir ilişki saptamadık.

**Tablo 1.** Malignite tanısı olan ve olmayan SSk hastalarının demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri

	Malignite olan hastalar (n=7) Ort ± SS/n (%)		Malignite olmayan hastalar (n=134) Ort ± SS/n (%)		p
Cinsiyet (Kadın)	5	(%71,4)	119	(%88,8)	0,200
Yaş	58	±8,72	55,1	±13,6	0,617
Hastalık ortaya çıktığında yaş	41,9	±11,8	47,5	±13,2	0,209
Hastalık süresi	11	±10,3	6,89	±4,03	0,563
Hastalık tipi (sınırlı)	4	(%57,1)	89	(%66,4)	0,446
mRCS	27,5	±7,78	13,5	±8,41	0,045
İnterstitiyel akciğer hastalığı	3	(%42,9)	52	(%40,3)	0,593
Pulmoner hipertansiyon	1	(%14,3)	8	(%6,2)	0,390
SRK	0	-	0	-	-
Enflamatuvar artrit	1	(%14,3)	11	(%8,71)	0,492
Raynaud fenomeni	6	(%85,7)	129	(%96,3)	0,146
Sklerodaktili	5	(%71,4)	105	(%78,4)	0,417
Telenjektazi	6	(%85,7)	77	(%57,5)	0,172
Kalsinozis	0	-	6	(%4,5)	0,727
ANA	6	(%85,7)	127	(%98,4)	0,148
Anti-topoizomeraz-I	2	(%28,6)	43	(%33,9)	0,565
Anti-sentromer	2	(%28,6)	63	(%47)	0,246

ANA: Antinükleer antikor, mRCS: Modifiye Rodnan cilt skoru, SRK: Skleroderma renal kriz, SS: Standart sapma

**Tablo 2.** Malignite saptanan SSk hastalarının demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri

Hasta no	Cinsiyet	Hastalık tipi	mRCS	Yaş*	SSk-malignite interval**	Malignite tipi	İAH	PAH	Sigara	Oto-ak
1	Erkek	diffüz	8	49	9	Larinks	yok	yok	yok	¥
2	Kadın	sınırlı	10	48	7	Endometriyum	yok	yok	yok	ACA
3	Kadın	diffüz	18	45	10	Akciğer	var	yok	var	anti-Sc170
4	Kadın	diffüz	22	46	12	Akciğer	yok	yok	var	anti-Sc170
5	Erkek	sınırlı	4	59	17	Kondrosarkom	var	yok	var	ACA
6	Kadın	sınırlı	13	48	0	Meme	yok	yok	var	¥
7	Kadın	diffüz	25	57	-6	Meme	var	yok	yok	RNAP-III
8	Kadın	sınırlı	4	63	12	MGUS	yok	yok	yok	ACA

ACA: Anti-sentromer antikor, İAH: İnterstitiyel akciğer hastalığı, MGUS: Önemi belirsiz monoklonal gamopati, mRCS: Modifiye Rodnan cilt skoru PAH: Pulmoner arteriyel hipertansiyon, Yaş\*: Malignite tanısı konulduğu sıradaki yaş, SSk-malignite interval, \*\*: Malignite tanısı konulduğu sıradaki hastalık süresi, RNAP-III: Anti-RNA polimeraz-III, ¥: ACA ve anti-Sc170 negatif olup RNAP-III bilinmeyen hastalar

Otoimmün hastalıklarda malign transformasyonun bazı organlardaki kronik enflamasyon ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür.<sup>[26]</sup> Akciğer kanserinin İAH ile ilişkisini gösteren sonuçlar SSk hastalarında akciğer parankimindeki enflamasyonun malignite gelişiminde rol oynayabileceğini düşündürmektedir.<sup>[27]</sup> Kohortumuzda akciğer kanseri gelişen hastalardan birinde pulmoner fibrozis bulgusu vardı, ancak klinik olarak önemli bulunmadığından immünoşüpresif tedavi verilmedi.

Bağışıklık sistemini baskılayıcı tedaviler varsayımsal olarak, SSk hastalarında kanser gelişimini tetikleyebilir. CYC, özellikle lenfoproliferatif ve mesane kanseri açısından risk teşkil eden bir ilaçtır.<sup>[28]</sup> Mikofenolat mofetil (MMF) kullanımının melanom dışı deri kanseri ve lenfomanın ortaya çıkışını modüle ettiği bildirilmiştir.<sup>[29,30]</sup> Bununla birlikte, bizim kohortumuzda meme kanserinden 6 yıl sonra SSk gelişen sadece bir hastada İAH nedeniyle 6 kür CYC ve ardından MMF ile tedaviye devam edildi.

Bazı SSk hastalarında kanser ve anti-RNAP-III antikoru arasındaki ilişkiyi ve zamansal çakışmayı gösteren çalışmalar bu durumun ortak bir patogenezele ilişkili olduğunu düşündürmektedir.<sup>[31]</sup> Tümör hücreleri tarafından RNAP-III ekspresyonu yakın zamanda kanıtlanmıştır ve bu antijenin belirli bazı SSk hastalarında maligniteye karşı immün yanıt başlatıyor olabileceği fikri öne sürülmüştür.<sup>[32]</sup> Son kanıtlar, bazı anti-RNAP-III antikoru pozitif olan hastalarda sklerodermanın kanserlerle ilişkili paraneoplastik bir fenomeni temsil ettiğini öne sürmüştür.<sup>[33]</sup> Moinsadeh ve ark.'nın<sup>[11]</sup> 2,177 SSk hastasını içeren bir kohortta yaptıkları çalışma sonucu, SSk klinik bulgularının ortaya çıktığı ilk 36 ay içerisinde kanser gelişimi anti-RNAP-III antikoru pozitif hastalarda Scl-70 ve ACA'ya göre altı kat daha fazla bulunmuş. Kanser ve SSk ortaya çıkışının zamansal çakışması iki olayı tetikleyen ortak bir mekanizmanın varlığını akla getirmiştir. Benzer ilişkinin dermatomyozit hastalarında adenokarsinom gelişiminde görülüyor olması, bazı SSk hastalarında anti-RNAP-III antikoru pozitifliğinin paraneoplastik sendromla ilişkisini desteklemektedir.<sup>[34]</sup> Bizim kohortumuzdaki RNAP III pozitif bir kadın hastada meme kanseri tanısından 6 yıl sonra SSk gelişmesi paraneoplastik fenomeni düşündürmektedir.

SSk hastalarında paraneoplastik bir fenomen olarak ortaya çıktığı düşünülen multipl myelom ve MGUS ile ilgili olgu bildirimleri mevcuttur.<sup>[35,36]</sup> Bu olgularda SSk ortaya çıkışı ve hematolojik tanıların örtüştüğü görülmektedir. Bizim hastamızda MGUS SSk tanısından 12 yıl sonra ortaya çıkmıştır. Bu durum paraneoplastikten çok rastlantısal birlikteliği de düşündürmektedir.

## Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızın başlıca kısıtlılığı retrospektif olarak planlanmış olmasıdır. Diğer bir kısıtlılık, malignite saptanan hastaların 2'sinde SSk'ya spesifik oto-antikör saptanamamıştır, ancak bu hastalara rutin tarama testi içerisinde olmadığından anti-RNAP-III antikoru bakılamamıştır. Çalışmamızın bir diğer kısıtlılığı tek merkez olması ve buna bağlı örneklem sayısının az olmasıdır. Bu nedenle çalışmanın sonuçları yorumlanırken, örneklem azlığı göz önünde bulundurulmalıdır.

## Sonuç

Genel nüfusla karşılaştırıldığında SSk hastalarında malignite oranları yüksektir. Malignite tanısı SSk'nın ortaya çıkışından sonra görülebileceği gibi hastalıkla eş zamanlı ya da öncesinde de saptanabilir. Özellikle anti-RNAP-III antikoru pozitif olan hastalarda SSk'nın paraneoplastik bir sendrom olarak görülebileceği akılda tutulmalı ve hastalar bu açıdan dikkatli takip edilmelidir.

## Etik

**Etik Kurul Onayı:** Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmış (KÜ GOKAEK 2019/72) ve Helsinki Bildirgesi'ne uygun şekilde yürütülmüştür.

**Hasta Onayı:** Retrospektif çalışma.

**Hakem Değerlendirmesi:** Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir

## Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: D.T.K., Ö.Ö.I., S.T., A.Y., A.C., Konsept: D.T.K., A.C., Dizayn: D.T.K., A.Y., A.C., Veri Toplama veya İşleme: D.T.K., B.G., Ö.Ö.I., S.T., Analiz veya Yorumlama: D.T.K., B.G., Ö.Ö.I., S.T., A.Y., A.C., Literatür Arama: D.T.K., Yazan: D.T.K.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

**Finansal Destek:** Yazarlar herhangi bir yerden finansal destek almamışlardır.

## Kaynaklar

1. Hao Y, Hudson M, Baron M, et al. Early mortality in a multinational systemic sclerosis inception cohort. *Arthritis Rheumatol* 2017;69:1067-77.
2. Pokeerbox MR, Giovannelli J, Dauchet L, et al. Survival and prognosis factors in systemic sclerosis: data of a French multicenter cohort, systematic review, and meta-analysis of the literature. *Arthritis Res Ther* 2019;21:86.

3. Wooten M. Systemic sclerosis and malignancy: a review of the literature. *South Med J* 2008;101:59-62.
4. Szekanecz E, Andras C, Sandor Z, et al. Malignancies and soluble tumor antigens in rheumatic diseases. *Autoimmun Rev* 2006;6:42-7.
5. Szekanecz E, Szamosi S, Gergely L, Keszthelyi P, Szekanecz Z, Szucs G. Incidence of lymphoma in systemic sclerosis: a retrospective analysis of 218 Hungarian patients with systemic sclerosis. *Clin Rheumatol* 2008;27:1163-6.
6. Derk CT, Rasheed M, Artlett CM, Jimenez SA. A cohort study of cancer incidence in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2006;33:1113-6.
7. Chatterjee S, Dombi GW, Severson RK, Mayes MD. Risk of malignancy in scleroderma: a population-based cohort study. *Arthritis Rheum* 2005;52:2415-24.
8. Launay D, Le Berre R, Hatron PY, et al. Association between systemic sclerosis and breast cancer: eight new cases and review of the literature. *Clin Rheumatol* 2004;23:516-22.
9. Bernatsky S, Ramsey-Goldman R, Clarke A. Malignancy and autoimmunity. *Curr Opin Rheumatol* 2006;18:129-34.
10. Shah AA, Rosen A. Cancer and systemic sclerosis: novel insights into pathogenesis and clinical implications. *Curr Opin Rheumatol* 2011;23:530-5.
11. Moinszadeh P, Fonseca C, Hellmich M, et al. Association of anti-RNA polymerase III autoantibodies and cancer in scleroderma. *Arthritis Res Ther* 2014;16:R53.
12. Olesen AB, Svaerke C, Farkas DK, Sorensen HT. Systemic sclerosis and the risk of cancer: a nationwide population-based cohort study. *Br J Dermatol* 2010;163:800-6.
13. Saigusa R, Asano Y, Nakamura K, et al. Association of anti-RNA polymerase III antibody and malignancy in Japanese patients with systemic sclerosis. *J Dermatol* 2015;42:524-7.
14. Lazzaroni MG, Cavazzana I, Colombo E, et al. Malignancies in Patients with Anti-RNA Polymerase III Antibodies and Systemic Sclerosis: Analysis of the EULAR Scleroderma Trials and Research Cohort and Possible Recommendations for Screening. *J Rheumatol* 2017;44:639-47.
15. Racanelli V, Prete M, Minoia C, Favoino E, Perosa F. Rheumatic disorders as paraneoplastic syndromes. *Autoimmun Rev* 2008;7:352-8.
16. Szekanecz Z, Szekanecz E, Bako G, Shoenfeld Y. Malignancies in autoimmune rheumatic diseases—a mini-review. *Gerontology* 2011;57:3-10.
17. van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis* 2013;72:1747-55.
18. LeRoy EC, Black C, Fleischmajer R, et al. Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. *J Rheumatol* 1988;15:202-5.
19. Szekanecz É, Szamosi S, Horváth Á, et al. Malignancies associated with systemic sclerosis. *Autoimmun Rev* 2012;11:852-5.
20. Catano J, Guedon A, Riviere S, et al. Survenue de cancers au cours de la sclérodémie systémique: facteurs de risque, impact sur la survie et revue de la littérature [Cancers in systemic sclerosis: risk factors, impact on survival and literature review]. *Rev Med Interne* 2019;40:637-44.
21. Sargin G, Senturk T, Cildag S. Systemic sclerosis and malignancy. *Int J Rheum Dis* 2018;21:1093-7.
22. Kaşifoğlu T, Yaşar Bilge Ş, Yıldız F, et al. Risk factors for malignancy in systemic sclerosis patients. *Clin Rheumatol* 2016;35:1529-33.
23. Chen M, Liu X, Xu Y, et al. Clinicopathological characteristics of lung cancer in patients with systemic sclerosis. *Clin Respir J* doi: 10.1111/crj.13249
24. 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.
25. Igusa T, Hummers LK, Visvanathan K, et al. Autoantibodies and scleroderma phenotype define subgroups at high-risk and low-risk for cancer. *Ann Rheum Dis* 2018;77:1179-86.
26. Goobie GC, Bernatsky S, Ramsey-Goldman R, Clarke AE. Malignancies in systemic lupus erythematosus: a 2015 update. *Curr Opin Rheumatol* 2015;27:454-60.
27. Morrisroe K, Hansen D, Huq M, et al. Incidence, risk factors and outcomes of cancer in systemic sclerosis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2020;72:1625-35.
28. Bernatsky S, Clarke AE, Suissa S. Hematologic malignant neoplasms after drug exposure in rheumatoid arthritis. *Arch Intern Med* 2008;168:378-81.
29. DePry JL, Reed KB, Cook-Norris RH, Brewer JD. Iatrogenic immunosuppression and cutaneous malignancy. *Clin Dermatol* 2011;29:602-13.
30. O'Neill JO, Edwards LB, Taylor DO. Mycophenolate mofetil and risk of developing malignancy after orthotopic heart transplantation: analysis of the transplant registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2006;25:1186-91.
31. Shah AA, Rosen A, Hummers L, Wigley F, Casciola-Rosen L. Close temporal relationship between onset of cancer and scleroderma in patients with RNA polymerase I/III antibodies. *Arthritis Rheum* 2010;62:2787-95.
32. Joseph CG, Darrach E, Shah AA, et al. Association of the autoimmune disease scleroderma with an immunologic response to cancer. *Science* 2014;343:152-7.
33. Shah AA, Xu G, Rosen A, et al. Brief report: anti-RNPC-3 antibodies as a marker of cancer associated scleroderma. *Arthritis Rheumatol* 2017;69:1306-12.
34. Shah AA, Casciola-Rosen L. Cancer and scleroderma: a paraneoplastic disease with implications for malignancy screening. *Curr Opin Rheumatol* 2015;27:563-70.
35. Ibrahim RA, Abdalla NEH, Shabaan EAH, Mostafa NBH. An Unusual Presentation of a Rare Scleroderma Mimic: What is Behind the Scenes? *Curr Rheumatol Rev* 2019;15:172-5.
36. Santos-Faria D, Leite Silva J, Sousa-Neves J, Ramos Rodrigues J, Afonso C, Peixoto D. Systemic sclerosis and myositis as a paraneoplastic syndrome secondary to multiple myeloma. *Acta Reumatol Port* 2018;43:316-7.