

Cánceres en personas que viven con el VIH: incidencia, mortalidad y mecanismos asociados

Marta Rava

Unidad de Coordinación de la cohort CoRIS.

Centro Nacional de Epidemiología, Instituto Carlos III, Madrid

Seminarios del Centro Nacional de Epidemiología, 23/10/2024



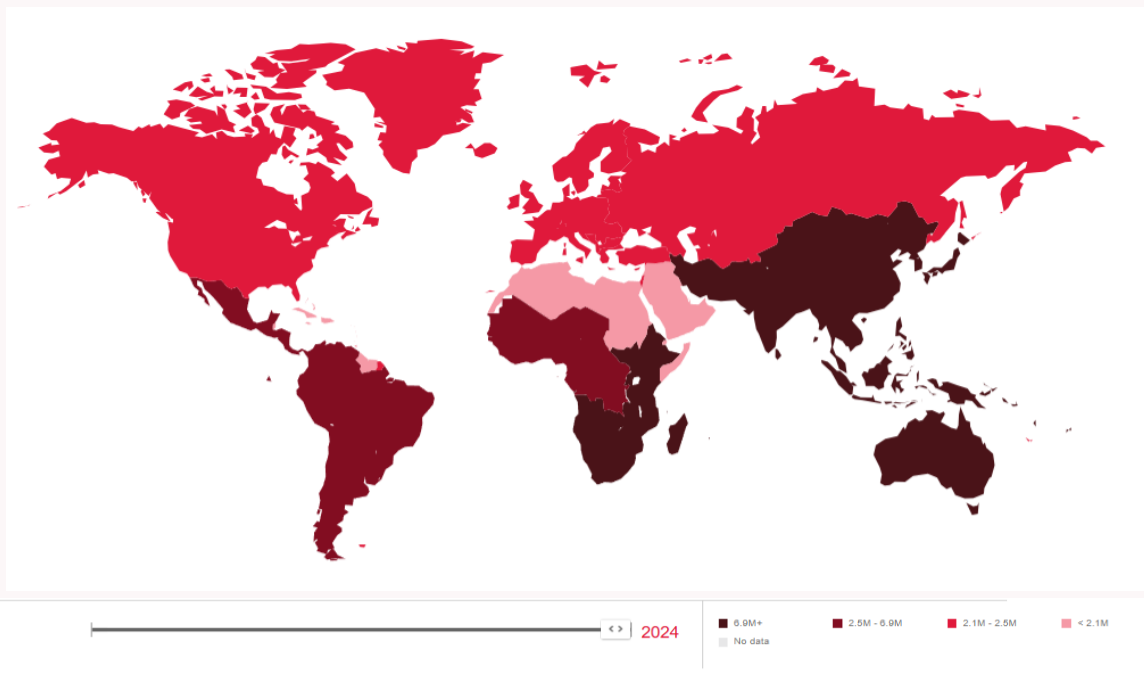
Situación de la infección por VIH en el mundo, 2024

En el mundo

Total: 40.8 millones

[37.0–45.6 millones]

En tratamiento: **31.6 millones (77.4%)**



en España

Total: 160,000

[130,000 – 180,000]

Tasa de nuevos diagnósticos de VIH en España (2023)

3,196

Nuevos diagnósticos

En tratamiento (2021): 96.6 %

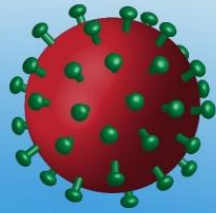
- Unidad de vigilancia de VIH, ITS y hepatitis. Vigilancia Epidemiológica del VIH y sida en España 2023: Sistema de Información sobre Nuevos Diagnósticos de VIH y Registro Nacional de Casos de Sida. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III/ División de control de VIH, ITS, Hepatitis virales y tuberculosis. Ministerio de Sanidad. Madrid; noviembre 2024.
- Unidad de vigilancia del VIH, ITS y hepatitis B y C. Actualización del Continuo de Atención del VIH en España, 2021. Madrid: Centro Nacional de Epidemiología – Instituto de Salud Carlos III/ División de control de VIH, ITS, Hepatitis Virales y Tuberculosis – Dirección General de Salud Pública; 2023

VIH y SIDA

HIV and AIDS: What's the Difference?

HIV

- HIV is the virus that causes HIV infection.
- HIV damages the immune system by killing CD4 cells.



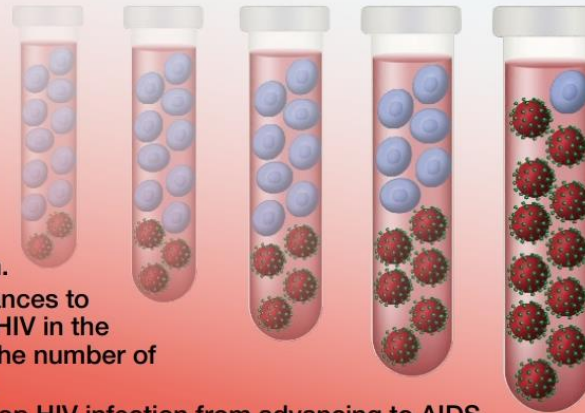
CD4 Cells

- CD4 cells are part of the immune system.
- HIV attacks and kills CD4 cells.
- Loss of CD4 cells makes it hard for the body to fight off infections.



Years without HIV medicines

2 4 6 8 10



AIDS

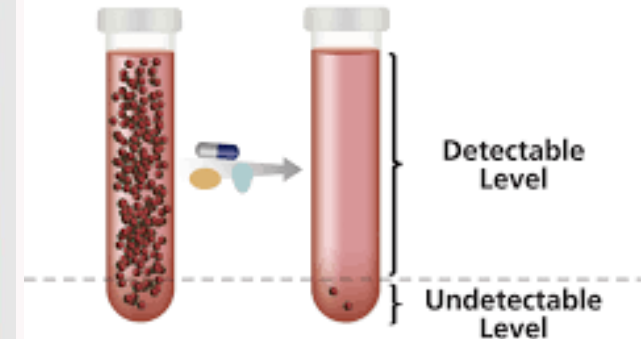
- AIDS is the last stage of HIV infection.
- As HIV infection advances to AIDS, the amount of HIV in the body increases and the number of CD4 cells decreases.
- HIV medicines can stop HIV infection from advancing to AIDS.
- Without HIV medicines, HIV advances to AIDS in about 10 years.
- ART (Antiretroviral treatment) can prevent HIV from spreading, and prevent HIV from advancing to AIDS.

Tratamiento antirretroviral (TAR)

Viral Suppression

Viral Load
Before
ART

Viral Load
With
ART



For more information, visit HIVinfo.NIH.gov.



Eventos definitorios de sida

- El SIDA es la última etapa de la infección por VIH.
- Aparece cuando el virus ha destruido las defensas del organismo hasta tal punto que facilita la aparición de infecciones oportunistas y de algunos tipos de cáncer.



WHO (2010) Antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents, recommendations for a public health approach 2010 revision.

1. Conditions which are AIDS defining among PLHIV*

Strongly recommend testing:

Neoplasms:

- Cervical cancer
- Non-Hodgkin lymphoma
- Kaposi's sarcoma

Cánceres definitorios de sida

Bacterial infections

- Mycobacterium Tuberculosis, pulmonary or extrapulmonary
- Mycobacterium avium complex (MAC) or Mycobacterium kansasii, disseminated or extrapulmonary
- Mycobacterium, other species or unidentified species, disseminated or extrapulmonary
- Pneumonia, recurrent (2 or more episodes in 12 months)
- Salmonella septicaemia, recurrent

Viral infections

- Cytomegalovirus retinitis
- Cytomegalovirus, other (except liver, spleen, glands)
- Herpes simplex, ulcer(s) >1 month/bronchitis/pneumonitis
- Progressive multifocal leucoencephalopathy

Parasitic infections

- Cerebral toxoplasmosis
- Cryptosporidiosis diarrhoea, >1 month
- Isosporiasis, >1 month
- Atypical disseminated leishmaniasis
- Reactivation of American trypanosomiasis (meningoencephalitis or myocarditis)

Fungal infections

- Pneumocystis carinii pneumonia
- Candidiasis, oesophageal
- Candidiasis, bronchial/ tracheal/ lungs
- Cryptococcosis, extra-pulmonary
- Histoplasmosis, disseminated/ extra pulmonary
- Coccidioidomycosis, disseminated/ extra pulmonary
- Penicilliosis, disseminated

Cáncer en personas con VIH

Table 1. Principal HIV-Associated Tumors.*

Cancer	Estimated No. of Cases/Yr in the United States among Persons with AIDS†	SIR after Combination ART in the United States‡	Role of Immunosuppression from HIV Infection	Etiologic Virus	Other Causative Factors
AIDS-defining					
Non-Hodgkin's lymphoma	1194	11.5	++ to ++++ for different types	EBV§	
Kaposi's sarcoma	765	498.1	+++	KSHV	
Cervical cancer	106	3.2	+	HPV	Tobacco
Non-AIDS-defining					
Lung cancer	376	2.0	+	?	Smoking, pulmonary infections
Anal cancer	313	19.1	+	HPV	
Hodgkin's lymphoma	179	7.7	++	EBV	
Oral cavity and pharyngeal cancer	100	1.6¶	0 to + for different types	HPV	Tobacco, alcohol
Hepatocellular carcinoma	117	3.2	0 or +	HBV, HCV	Alcohol, other hepatic insults
Vulvar cancer	15	9.4	+	HPV	
Penile cancer	13	5.3	+	HPV	

* Shown are the principal tumors that are associated with an increase in the standardized incidence ratio (SIR) among persons with human immunodeficiency virus (HIV) infection in the United States. Plus signs (from 0 to ++++) indicate the relative association of the cancer with immunosuppression and low CD4+ counts, with 0 indicating no association and ++++ indicating a substantial association. ART denotes anti-retroviral therapy, EBV Epstein-Barr virus, HBV hepatitis B virus, HCV hepatitis C virus, HPV human papillomavirus, and KSHV Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus.

† The information in this column is based on 2001–2005 data from Shiels et al.¹ The total number of cases per year of non-AIDS-defining cancers in persons with HIV infection (with or without AIDS), on the basis of 2004–2007 data from Shiels et al.,¹ is approximately 32% higher than the numbers listed here.

‡ The information in this column is from Hernández-Ramírez et al.⁴

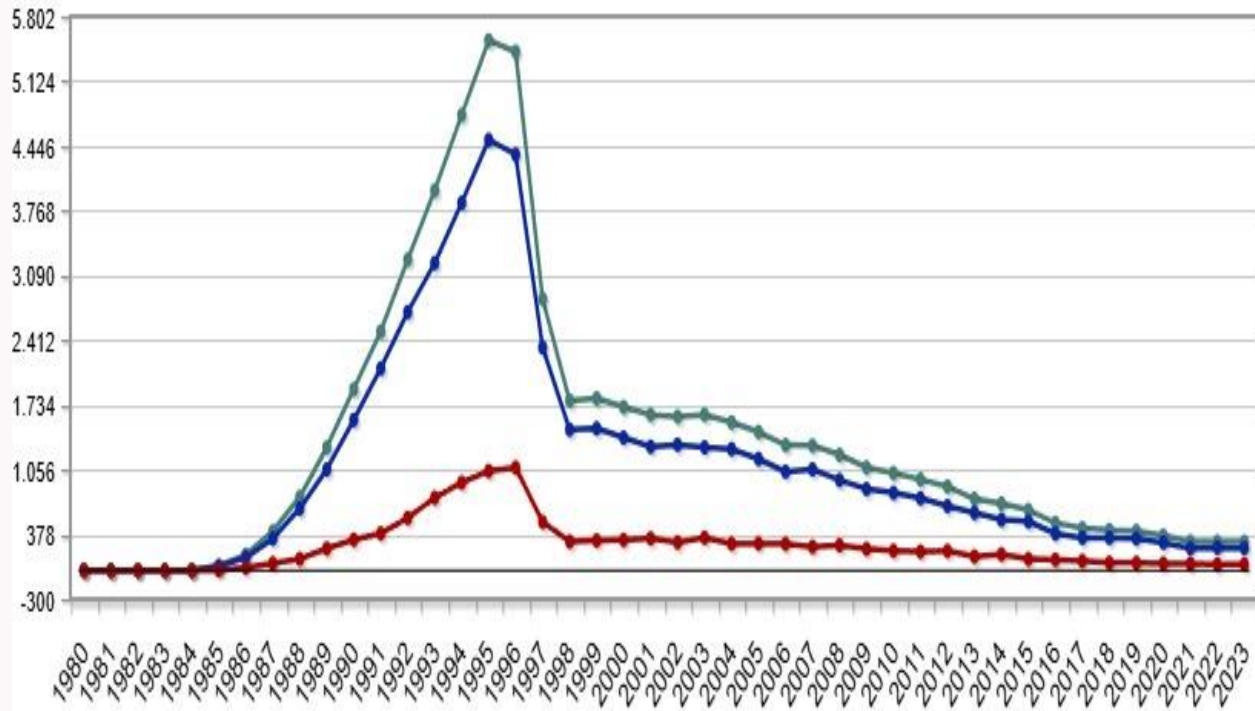
§ EBV is the cause of approximately 30 to 100% of the various forms of AIDS-defining non-Hodgkin's lymphoma; two exceptions are primary effusion lymphoma and large-B-cell lymphoma that develops in KSHV-related multicentric Castleman's disease, which are caused by KSHV. Approximately 80% of persons with primary effusion lymphoma are coinfecting with EBV.

¶ The SIR is for HPV-associated cancers; for HPV-unrelated cancers, the SIR is 2.2.

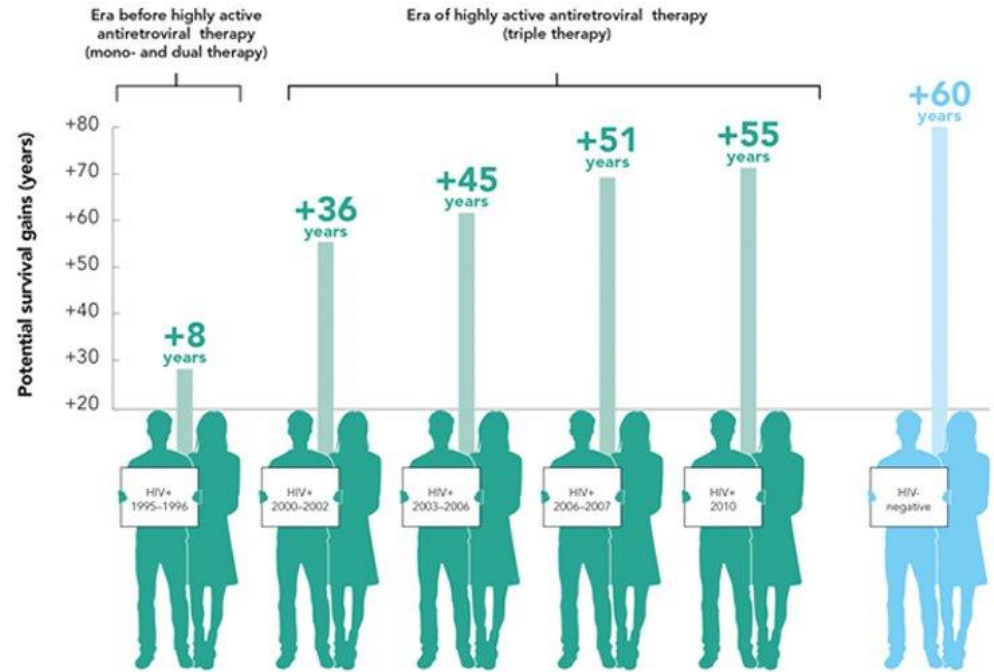
- Desde el inicio de la pandemia de VIH, se han observado **tasas elevadas** de cáncer en PVVIH.
- El aumento de riesgo se asocia con:
 - Inmunodeficiencia** inducida por el VIH.
 - Mayor prevalencia de **coinfeción** con virus oncogénicos.
 - Otros **factores importantes de riesgo de cáncer**, especialmente el consumo de tabaco.

Impacto del tratamiento antirretroviral en la mortalidad

Defunciones por causas (lista reducida) por sexo y grupos de edad
 Estadística de Defunciones según la Causa de Muerte, SIDA, Sexo, Todas las edades

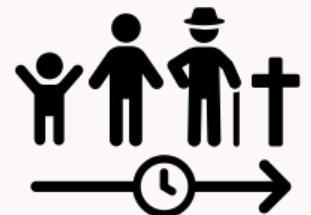


Expected impact of HIV treatment on a survival of a 20-year-old person living with HIV in a high-income country



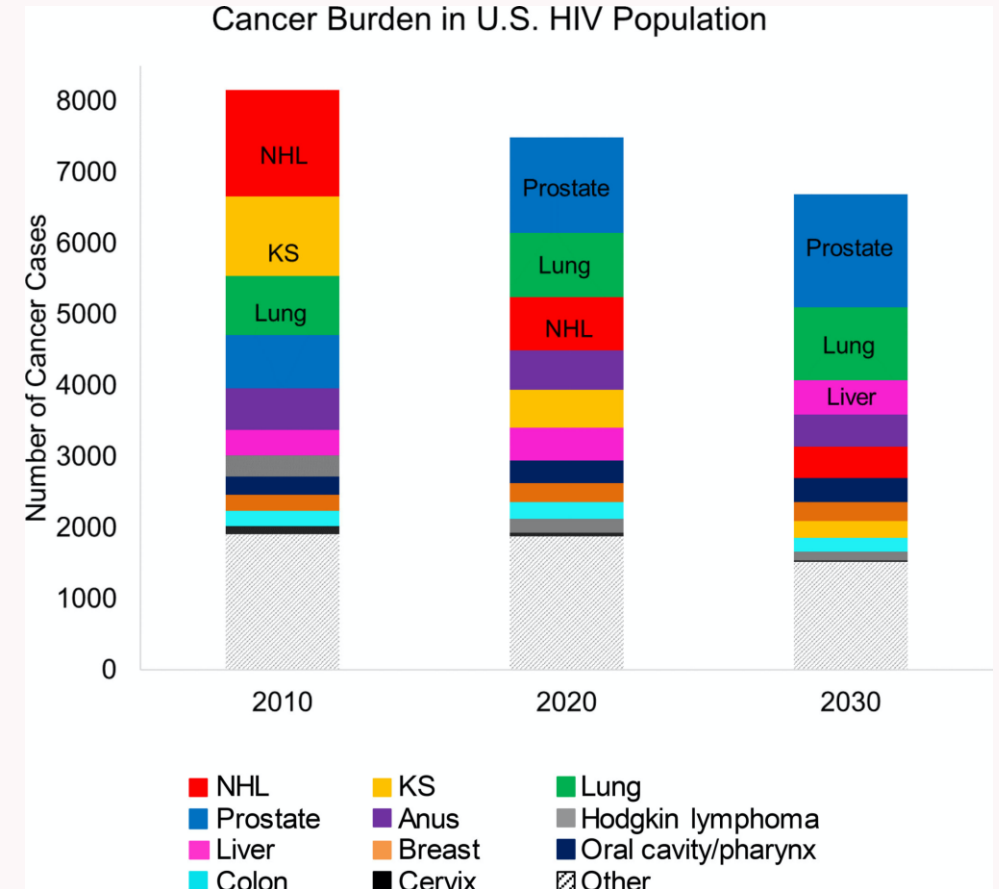
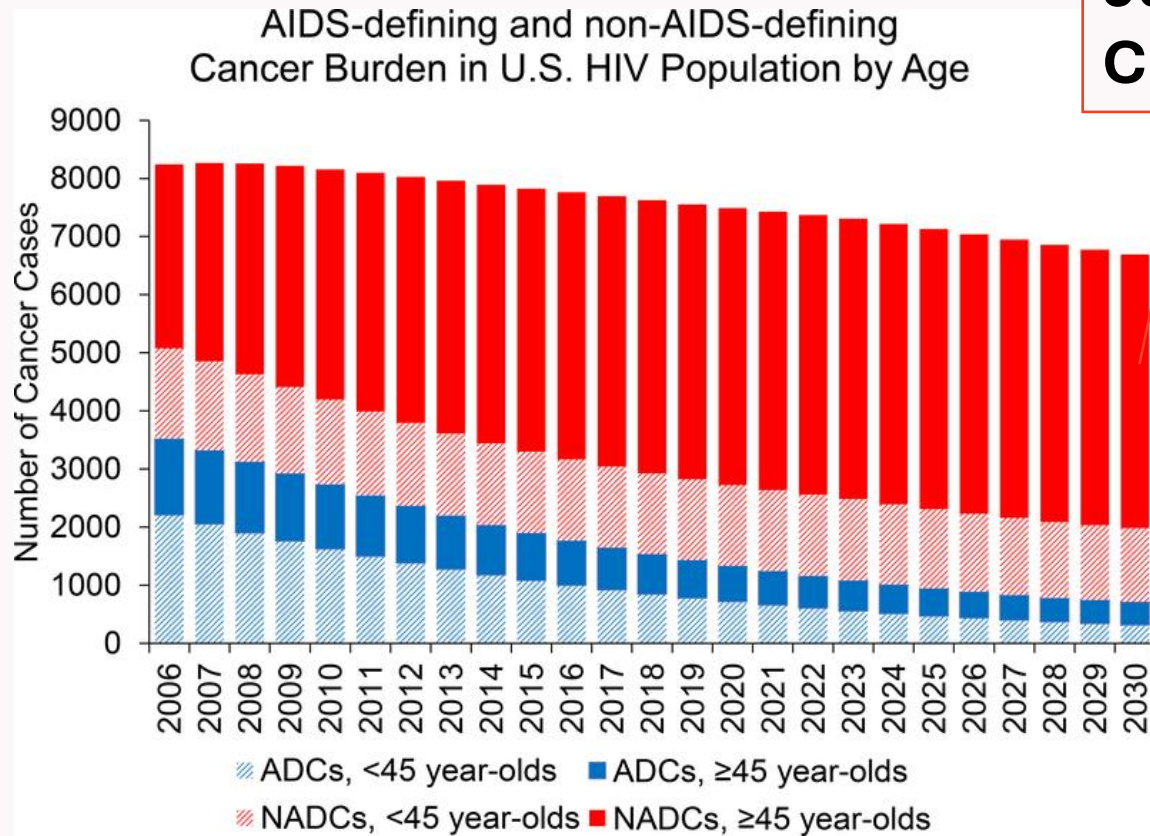
Source: Adapted from Lohse et al, 2007; Hoog et al, 2008, May et al, 2011 & Hogg et al, 2013.

➔ Aumento del riesgo de desarrollar enfermedades observadas en la población general



Los cánceres no definatorios del SIDA están contribuyendo cada vez más a la morbilidad en personas con VIH.

90%
CNDS



Estimated number of incident diagnoses of ADC and NADC in adults living with HIV in the United States during 2006–2030, stratified by age. Black segments represent ADC, green segments represent NADC, dark bars represent cancer cases among persons aged ≥45 y, and light bars represent cancer cases among those aged <45 y. ADC = AIDS-defining cancer; NADC = non-AIDS-defining cancer

Figure 4. Estimated cancer burden (incident cancer diagnoses) among adults living with HIV in the United States, by cancer type, in 2010, 2020, and 2030. KS = Kaposi sarcoma; NHL = non-Hodgkin lymphoma.

Shiels, Meredith S., Jessica Y. Islam, Philip S. Rosenberg, H. Irene Hall, Evin Jacobson, and Eric A. Engels. 2018. 'Projected Cancer Incidence Rates and Burden of Incident Cancer Cases in HIV-Infected Adults in the United States Through 2030'. *Annals of Internal Medicine* 168 (12): 866–73.



Cánceres no definatorios de sida (CNDS)

1. Incidencia
2. Mortalidad
3. Marcadores biológicos
4. Líneas futuras

Que es CoRIS

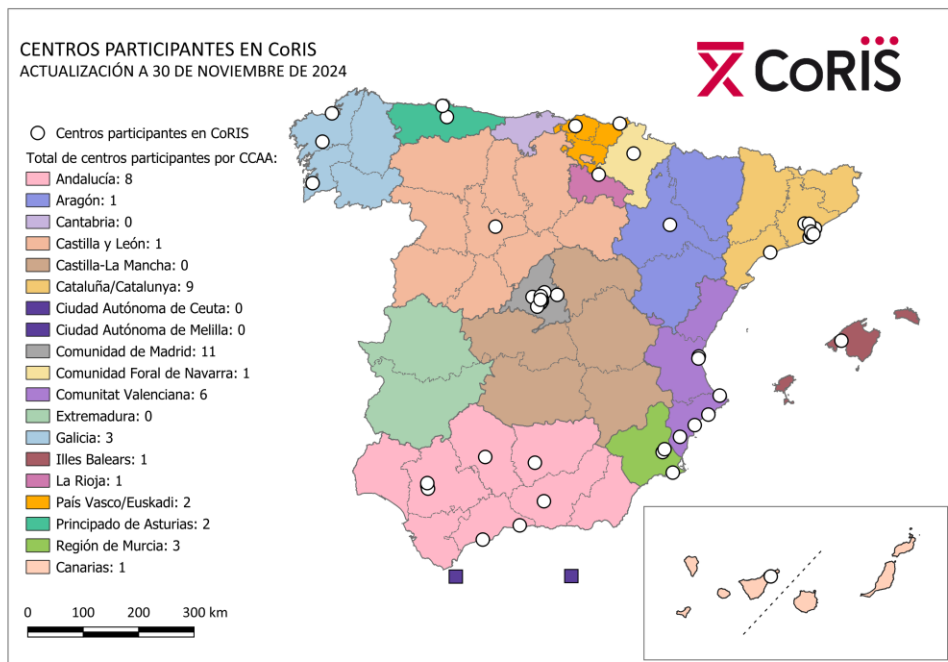
Cohorte abierta, prospectiva y multicéntrica de adultos VIH-positivos, naive a TAR, reclutados desde enero de 2004 hasta la actualidad en España.

Plataforma que permite almacenar muestras de sangre y de plasma de las personas participantes en la cohorte

50 centros
14 CCAA
> 21,000 participantes



> 40.000 muestras
62% participantes tienen
muestras en Biobanco



Unidad de coordinación de la cohorte CoRIS (CNE – ISCIII)



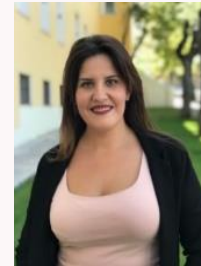
Inma Jarrín
Investigadora científica



Marta Rava
Científica titular



Rebeca Izquierdo
Investigadora
postdoctoral



Cristina Moreno
Investigadora predoctoral



Teresa Gomez
Investigadora



Cristina Marco
Investigadora
predoctoral



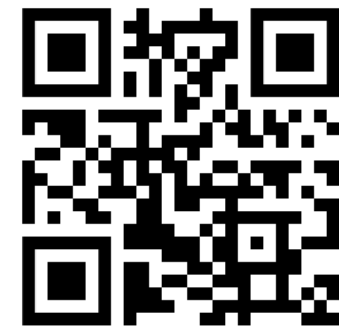
@Cohorte_coris




cohorte_coris



<https://coris.isciii.es/>



Incidence of non-AIDS-defining cancers in adults living with HIV in Spain (2004-2022) 

BACKGROUND

- Non-AIDS-defining cancers (NAADC) are one of the most common causes of morbidity and mortality in people with HIV (PWH).
- Since the introduction of antiretroviral therapy, the number of NAADC has increased over time. In Spain, the number of NAADC cases rose four-fold between 2004-2008 and 2019-2023, and incidence rates have increased from 2.8 to 6.9 per 1,000 person-years (Gómez-Ruiz et al., 2023).

AIMS

To estimate the incidence of non-AIDS-defining cancers (NAADC) and to examine the association between age and NAADC risk in men and women with HIV from the CoRIS cohort.

RESULTS

Participants (N=10,000) were followed up between 2004-2022. During 120,178 person-years of follow-up, 471 individuals developed a NAADC, with an incidence rate of 3.9 per 1,000 person-years (95% CI 3.5-4.3).

CONCLUSIONS

- Non-virus related NAADC represent most of the incident NAADC in PWH, with higher hazard in males than in females mainly after 60 years of age.
- The risk of developing a virus-related NAADC was similar in males and females.
- The progressive aging of PWH and the increasing risk of NAADC with age suggest the need for specific prevention and early detection programs for non-virus-related cancers, in addition to promoting strategies for preventing virus-related cancers.



Incidencia

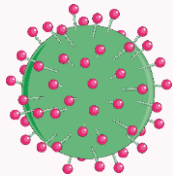
Incidencia de CNDS



1. Describir la **incidencia de CNDS**.
2. Estudiar la asociación entre la **edad** y el **riesgo** de CNDS.

En **hombres** y **mujeres** que viven con el VIH de la cohorte CoRIS

- Primer CNDS incidente (todos los cánceres excepto los cánceres definatorios de sida y el cáncer de piel no melanoma).
- 2004 – 2022.



CNDS de origen viral

VPH - Cáncer anal, vagina/vulva, cavidad oral y faringe

VHC - VHB - Cáncer de hígado

VEB - Linfoma de Hodgkin, nasofaringe



CNDS de origen no viral

Incidencia de CNDS

N. participantes: 18,426, 471 CNDS (2004 – 2022)



86% Hombres



35 años Edad mediana
[RIC 29-43]



63% HSH



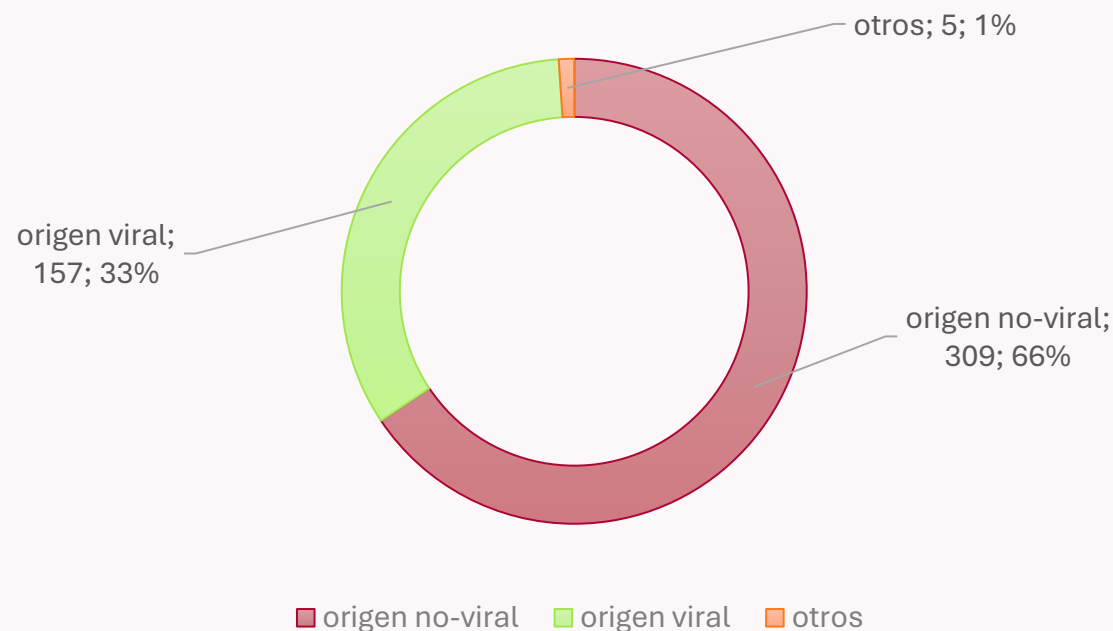
55% Españoles



388 cel/μL mediana CD4+
[RIC 211-579]

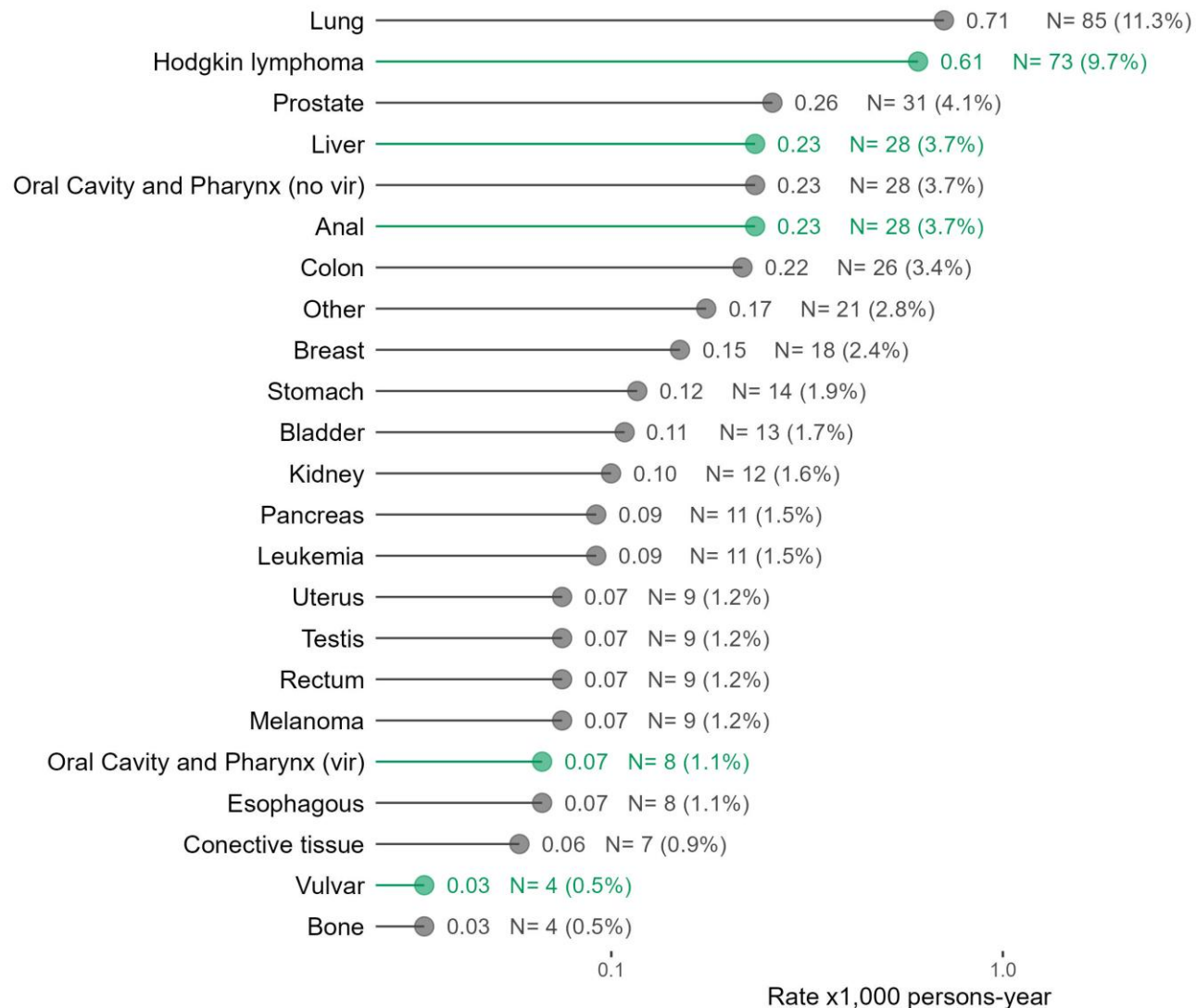


45% Fumadores



Personas-año: 120,178	Tasa x 1000 personas-año
Todos	3.92 (95% 3.58, 4.29)
Origen viral	1.31 (95% 1.12, 1.53)
Origen no-viral	2.57 (95% 2.30, 2.87)

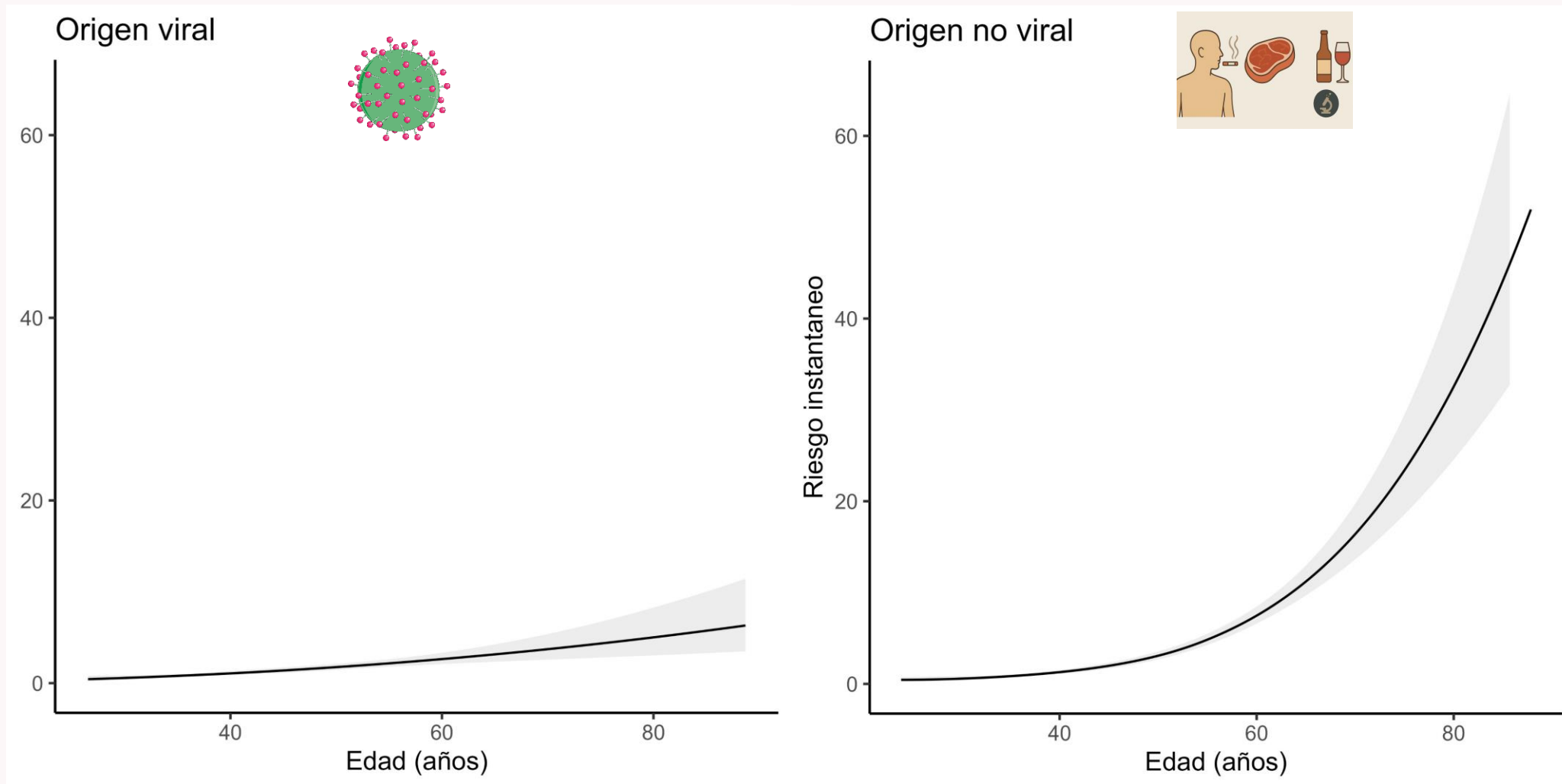
Incidencia por tipo de cáncer



● CNDS de origen viral

Se excluyen los 'CNDS de origen desconocido' (N=5)

Riesgo instantáneo de cáncer no sida por edad



Modelos de supervivencia paramétricos flexibles con la edad como escala de tiempo.

Tipos de cáncer no sida mas frecuentes por sexo

Canceres mas frecuentes en **hombres** (N = 489)

Tasas de incidencia de CNDS ajustadas por edad

0.70 (95%CI 0.55, 0.89)
X 1.000 personas-año

Pulmón

14.1%

**Linfoma
Hodgkin**

13.9%

0.68 (95%CI 0.53, 0.86)
X 1.000 personas-año

Próstata

6.3%

0.31 (95%CI 0.22, 0.45)
X 1.000 personas-año

Ano

5.7%

0.28 (95%CI 0.19, 0.40)
X 1.000 personas-año



Canceres mas frecuentes en **mujeres** (N = 120)

Tasas de incidencia de CNDS ajustadas por edad

0.82 (95%CI 0.51, 1.32)
X 1.000 personas-año

14.2%

Mama

13.3%

Pulmón

0.47 (95%CI 0.24, 0.90)
X 1.000 personas-año

7.5%

Útero

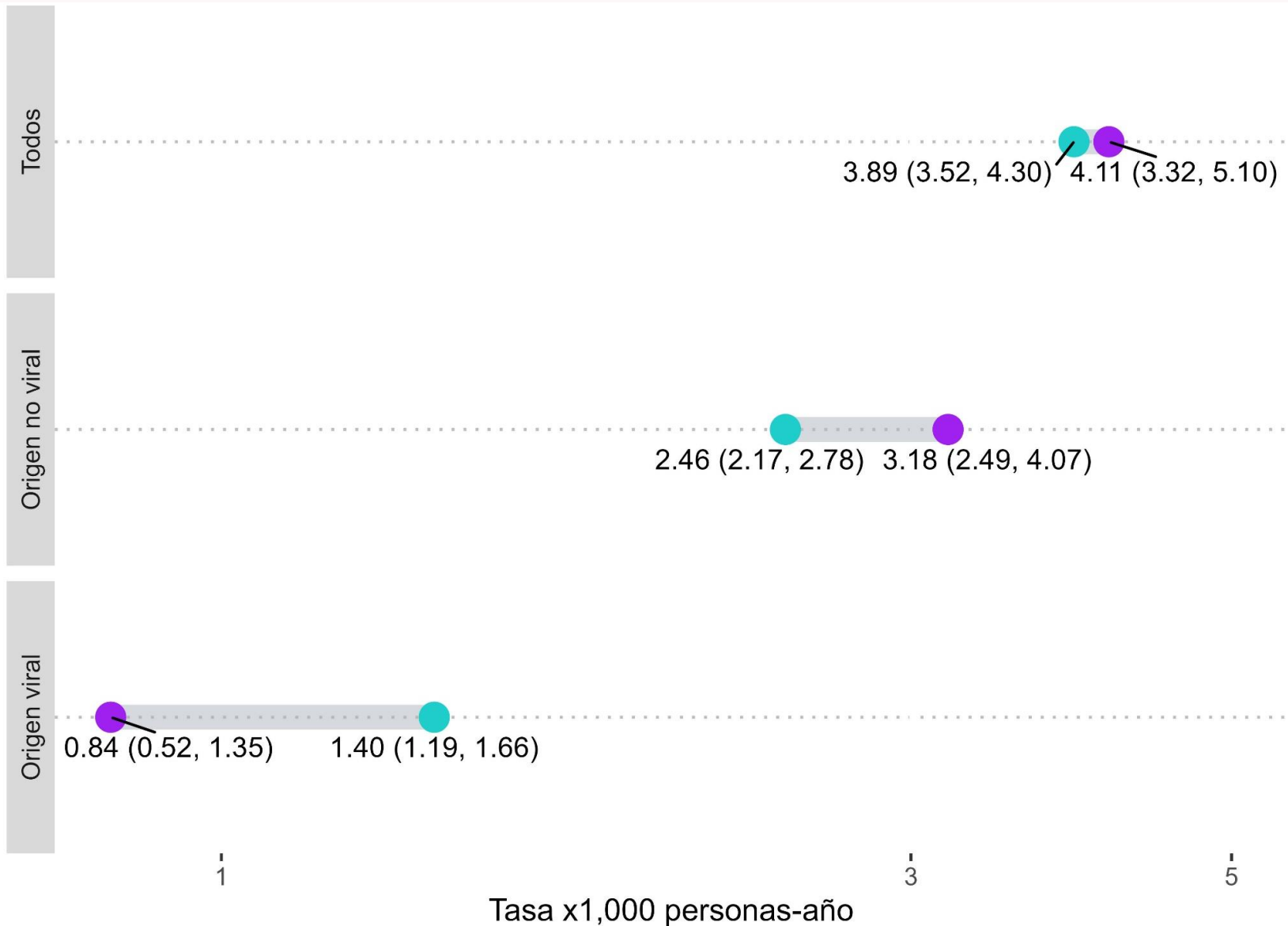
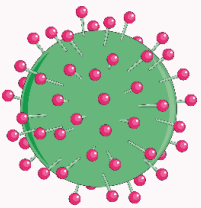
0.28 (95%CI 0.13, 0.62)
X 1.000 personas-año

5.0%

Otros

Tasas de incidencia de CNDS ajustadas por edad en hombres y mujeres

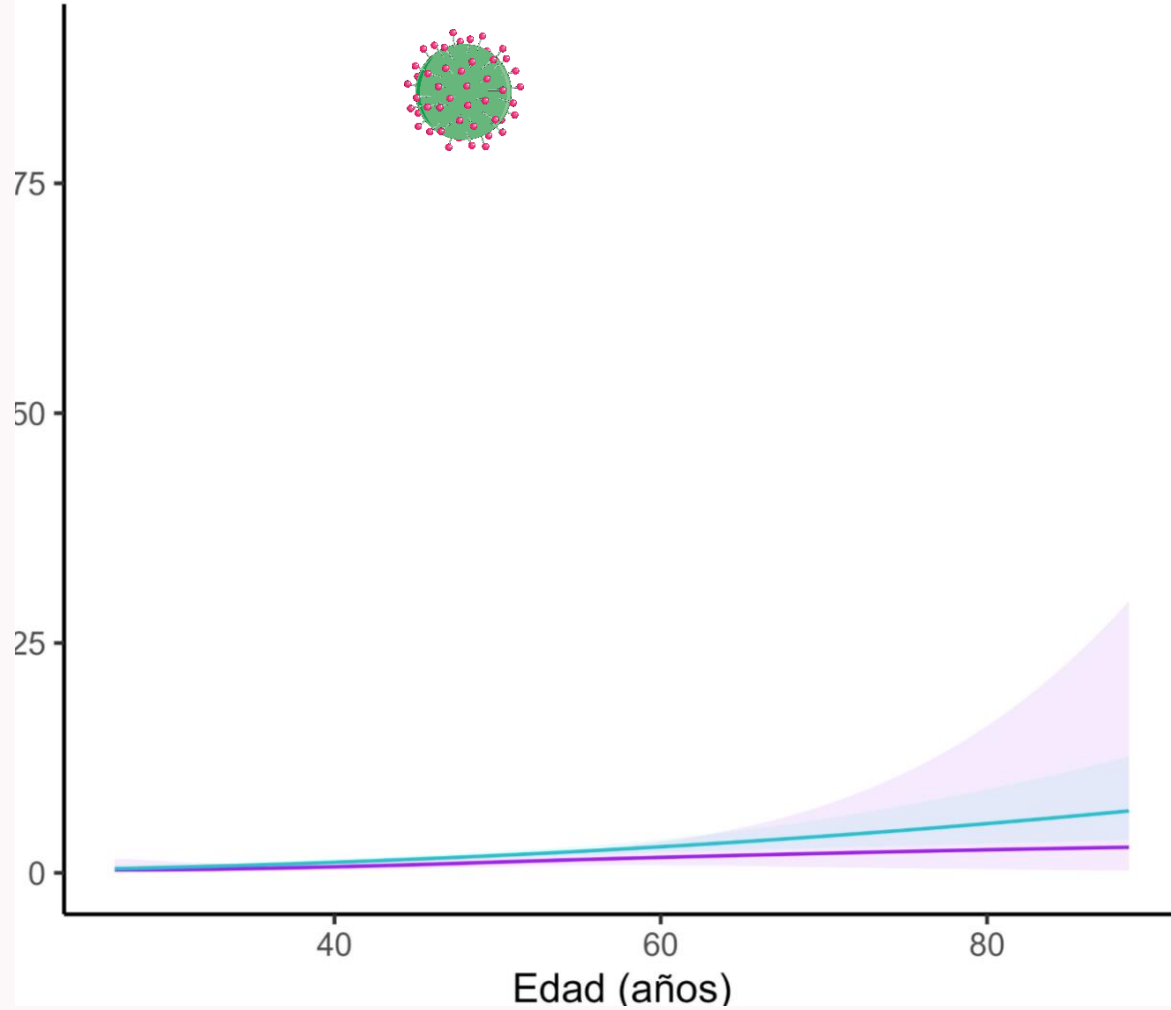
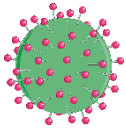
Sexo ● F ● M



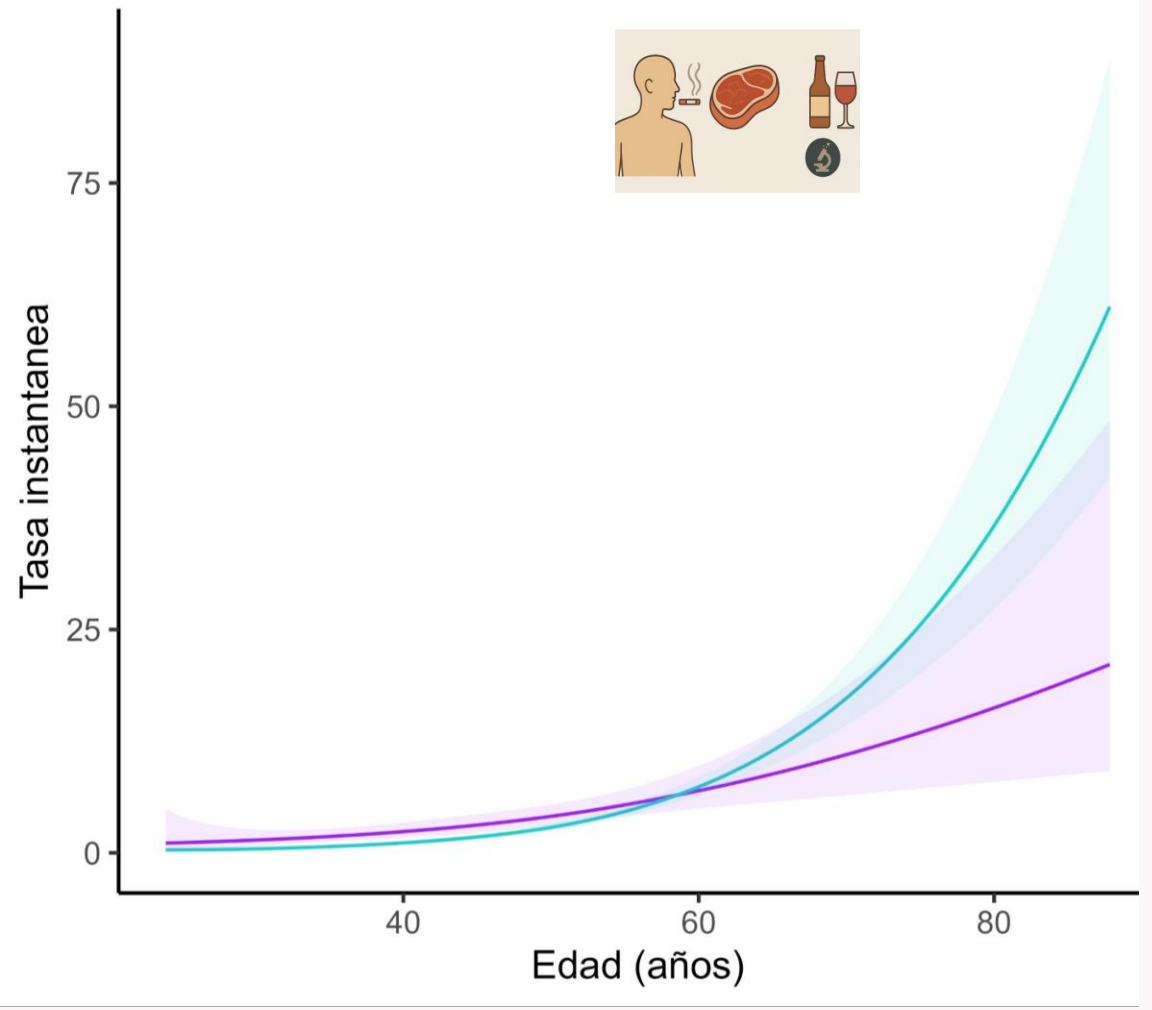
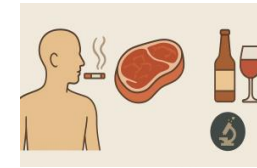
Riesgo instantáneo de CNDS por edad en hombres y mujeres

Sexo F M

Origen viral

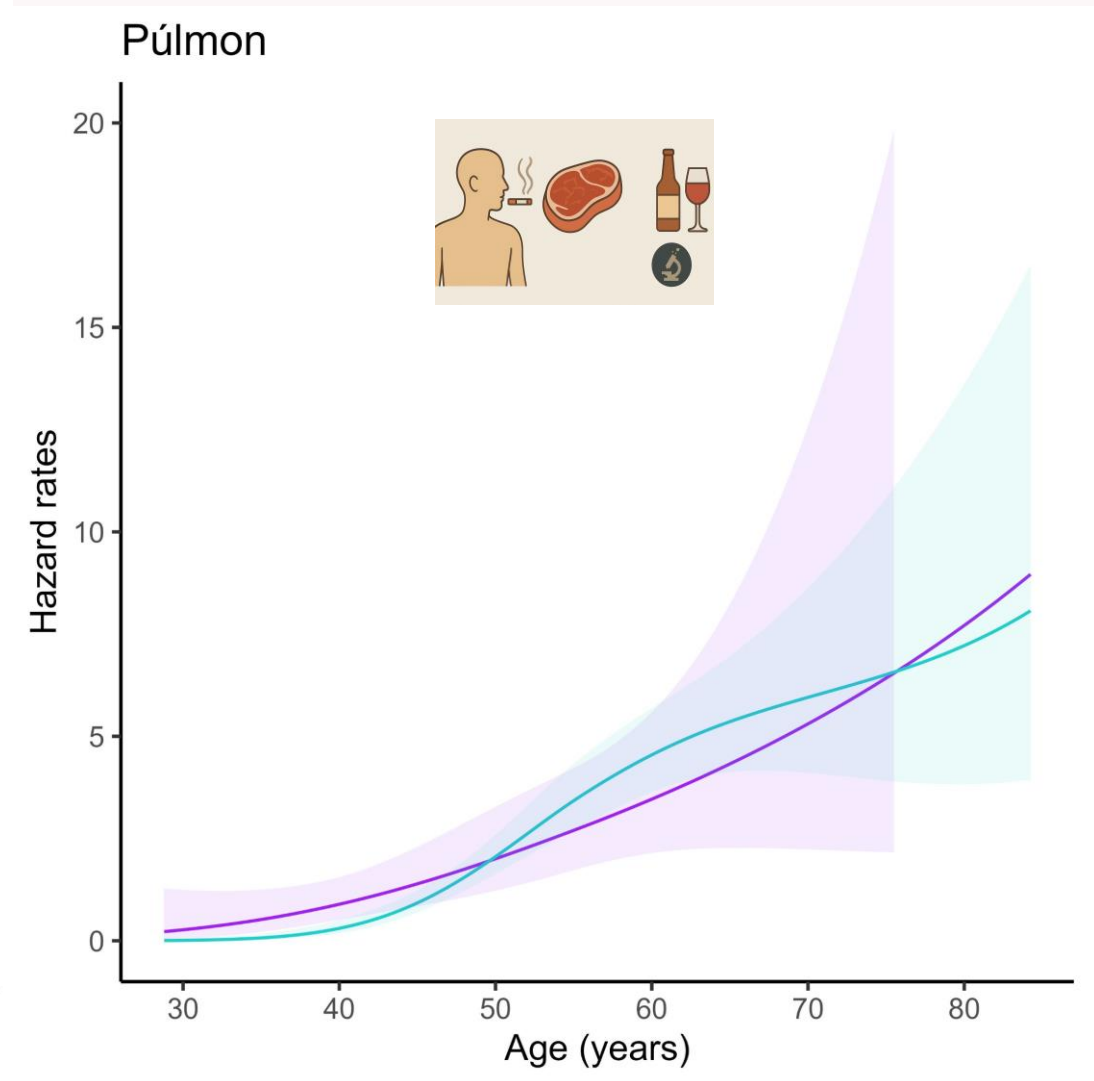
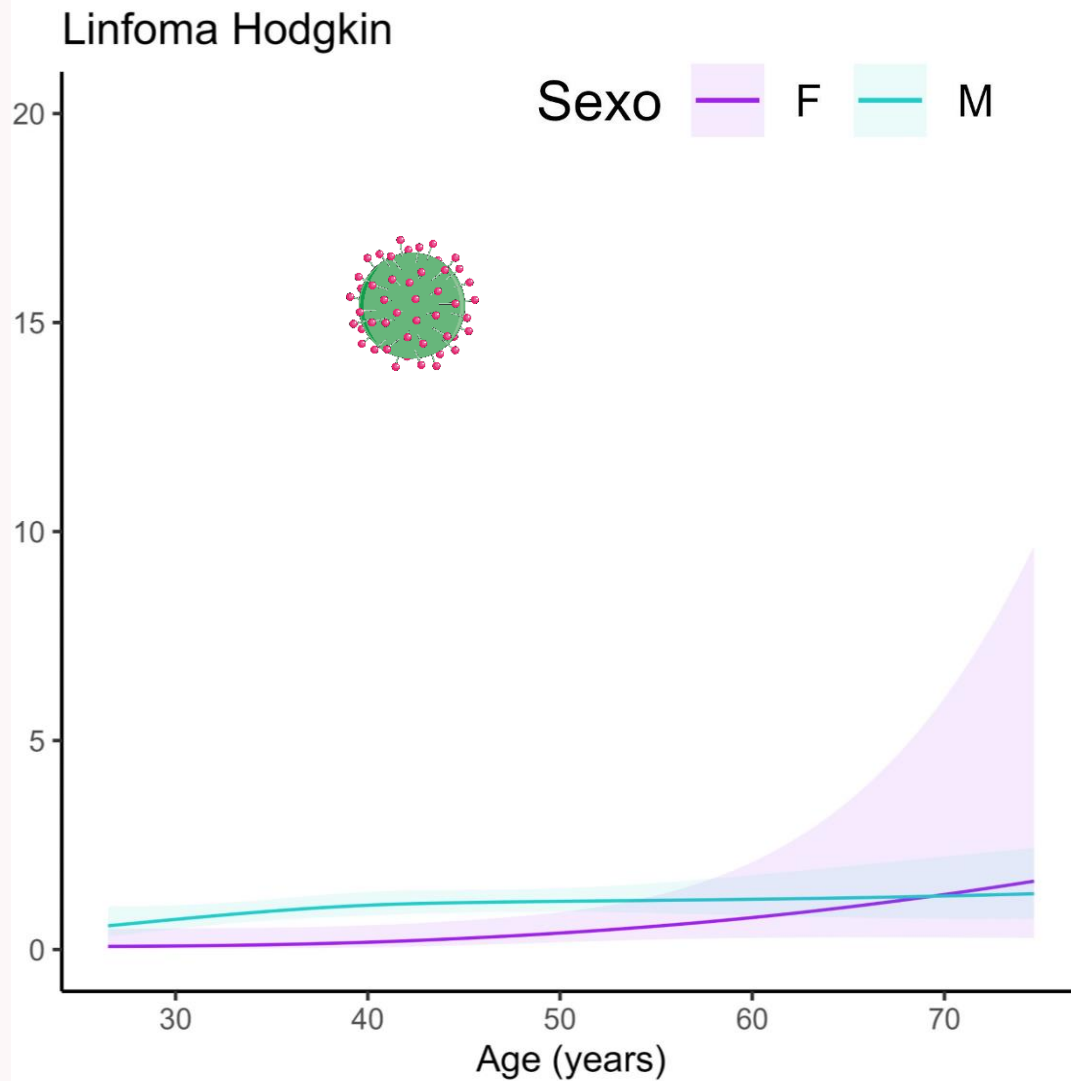


Origen no viral



Modelos de supervivencia paramétricos flexibles con la edad como escala de tiempo.

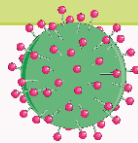
Riesgo instantáneo de cáncer de pulmón y linfoma de Hodgkin por edad en hombres y mujeres



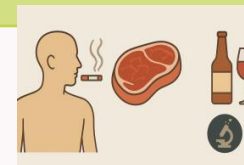
Modelos de supervivencia paramétricos flexibles con la edad como escala de tiempo.

Conclusiones

- ✓ El **progresivo envejecimiento** de las PVVIH y el **aumento de la incidencia de CNDS con la edad** sugieren la necesidad de estrategias específicas de **prevención y diagnóstico precoz** de cáncer adaptadas a las PVVIH.




- Vacunación frente al VPH
- Cribado y tratamiento de lesiones cervicales precancerosas
- Vacunación frente al VHB
- Tratamiento de la infección por VHB y VHC
- Inicio precoz del TAR



- Intervenciones para dejar de fumar
- Promoción de un estilo de vida saludable
- Evitar exposición solar excesiva
- Participar en cribados rutinarios recomendados
- Inicio precoz del TAR



Mortality due to non-AIDS-defining cancers among people living with HIV in Spain over 18 years of follow-up

I. Suárez-García^{1,2,3} · Félix Gutierrez^{2,4} · José A. Pérez-Molina^{2,5} · Santiago Moreno^{2,5} · Teresa Aldamiz^{2,6} · Eulalia Valencia Ortega⁷ · Adrián Curran⁸ · Sara Gutiérrez González⁹ · Víctor Asensi¹⁰ · Concha Amador Prous¹¹ · Inma Jarrin^{2,12} · Marta Rava^{2,12}  · CoRIS

02

Mortalidad

Mortalidad por cáncer no sida en PVVIH

- Durante las últimas décadas:
 - El TAR ha mejorado su **efectividad**.
 - La **prevención** del cáncer ha mejorado gracias a la vacuna frente al VPH, el tratamiento del VHC y las campañas de cribado.
 - Las **estrategias terapéuticas** frente al cáncer han evolucionado.
 - La mortalidad por CNDS se ha mantenido constante y ahora representa la **causa de mortalidad principal en PVVIH**.



- Describir la mortalidad por CNDS en PVVIH.
- Compararlas con las de la población general.
- Evaluar los posibles factores de riesgo.



Longitudinal trends in causes of death among adults with HIV on antiretroviral therapy in Europe and North America from 1996 to 2020: a collaboration of cohort studies



Adam Trickey, Kathleen McGinnis, M John Gill, Sophie Abgrall, Juan Berenguer, Christoph Wyen, Mojgan Hessamfar, Peter Reiss, Katharina Kusejko, Michael J Silverberg, Arkaitz Imaz, Ramon Teira, Antonella d'Arminio Monforte, Robert Zangerle, Jodie L Guest, Vasileios Papastamopoulos, Heidi Crane, Timothy R Sterling, Sophie Grabar, Suzanne M Ingle, Jonathan A C Sterne

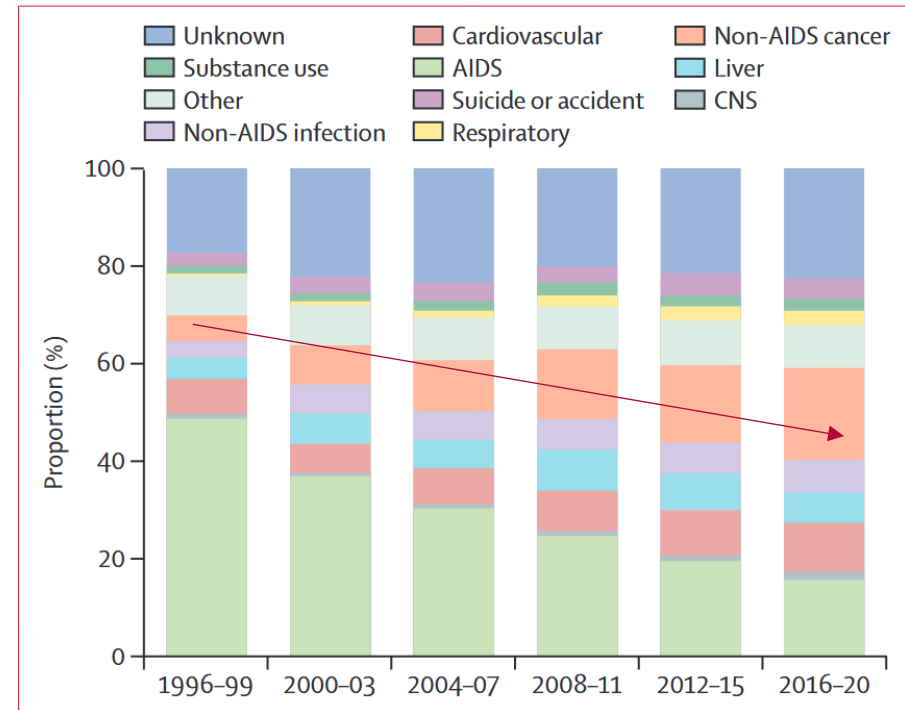


Figure 1: Proportions of each cause of death category among people with HIV who died, by calendar year period of death

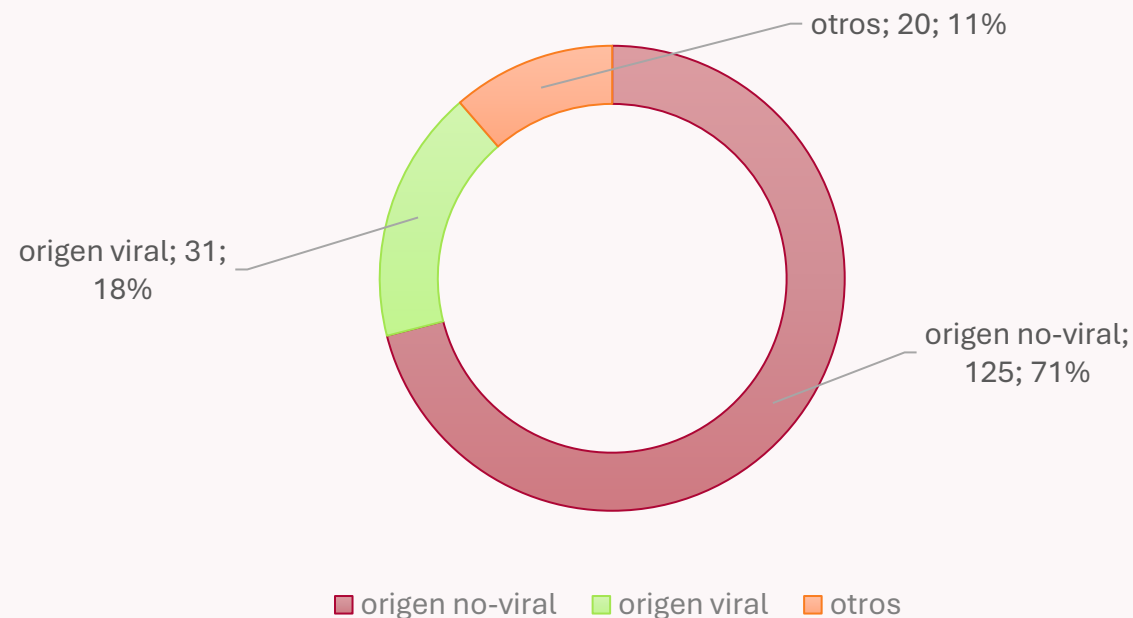
Mortalidad por CNDS



N. participantes: 17,978 (2004 – 2021)

176/851 (21%)

Muertes por CNDS



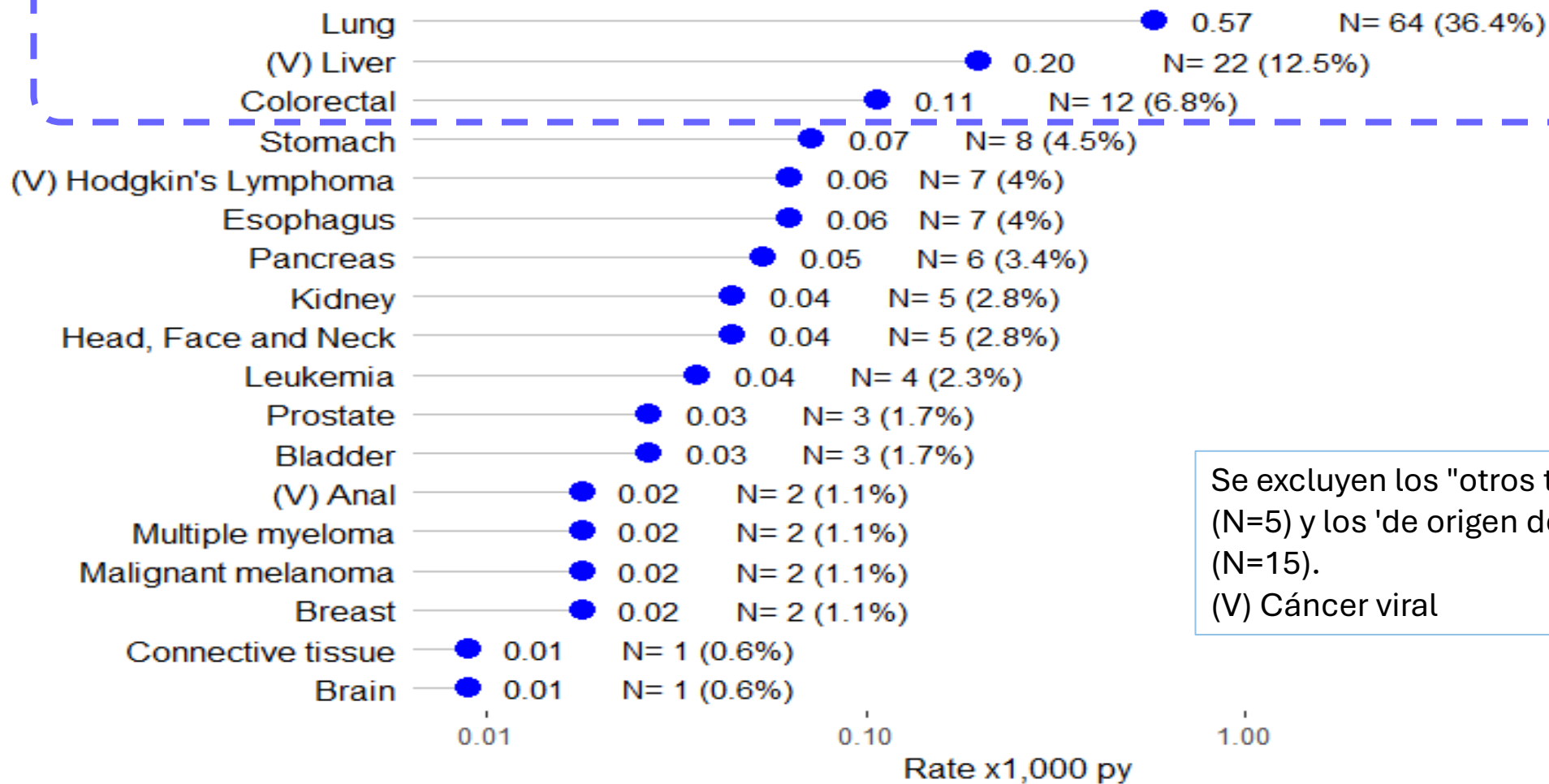
personas-año: 111,325	Tasa de mortalidad x 1000 personas-año (95%CI)	O/E	SMR
Todos	1.58 (1.36, 1.83)	176/98	1.79 (1.54, 2.07)
Origen viral	0.28 (0.20, 0.40)	31/6.4	4.82 (3.39, 6.85)
Origen no-viral	1.12 (0.94, 1.34)	125/81	1.54 (1.29, 1.83)

INē

Instituto Nacional de Estadística

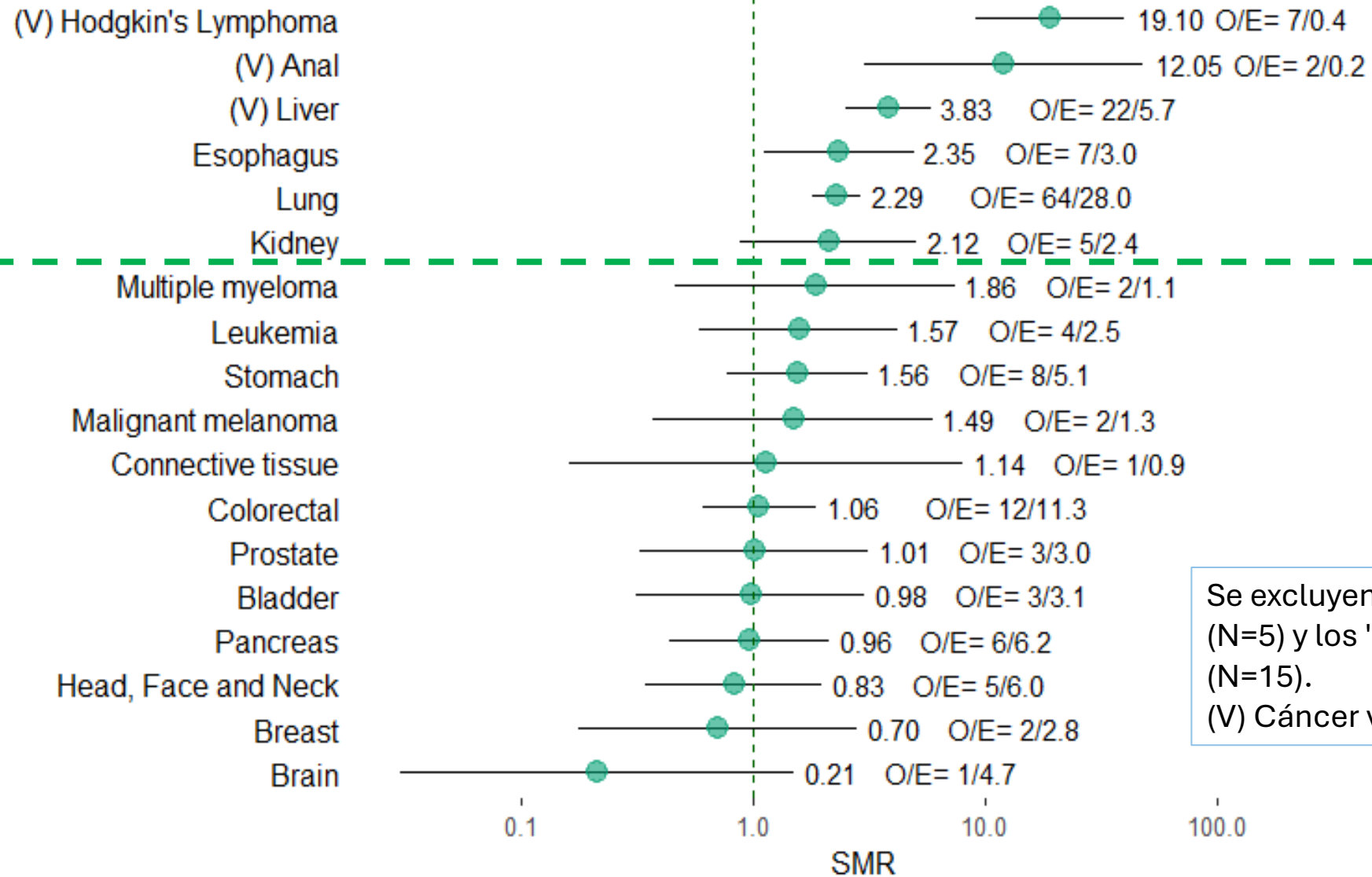
Razones de mortalidad estandarizadas (SMR) por edad, sexo y año de calendario utilizando las tasas de mortalidad por CNDS de la población general española

Tasa de mortalidad por tipo de cáncer x 1,000 p-a (2004-2021)



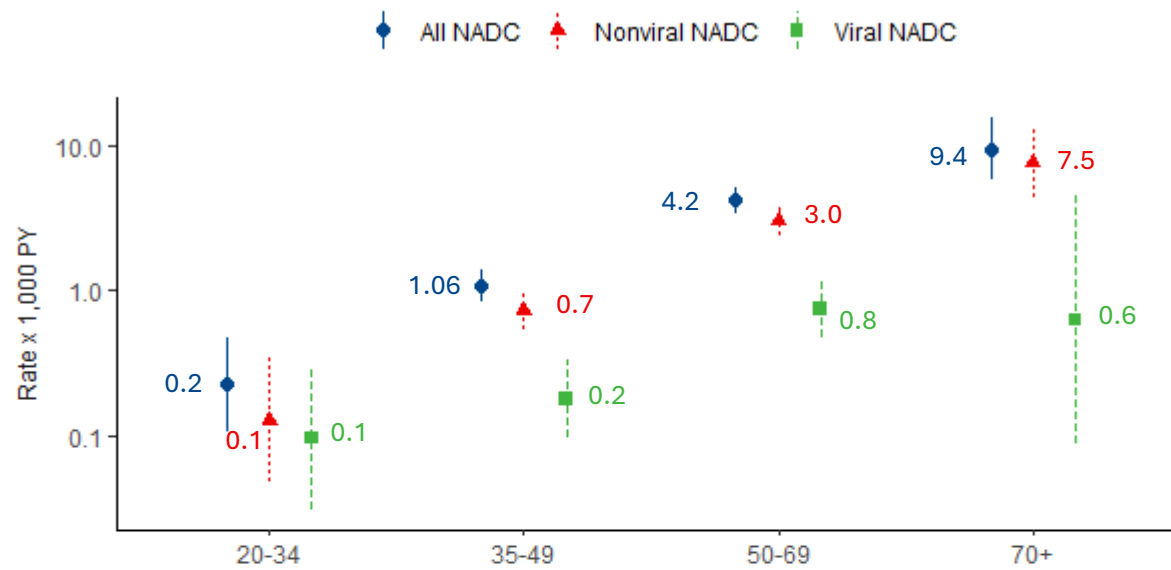
Se excluyen los "otros tipos de cáncer" (N=5) y los 'de origen desconocido' (N=15).
(V) Cáncer viral

SMR por tipo de cáncer (2004-2021)

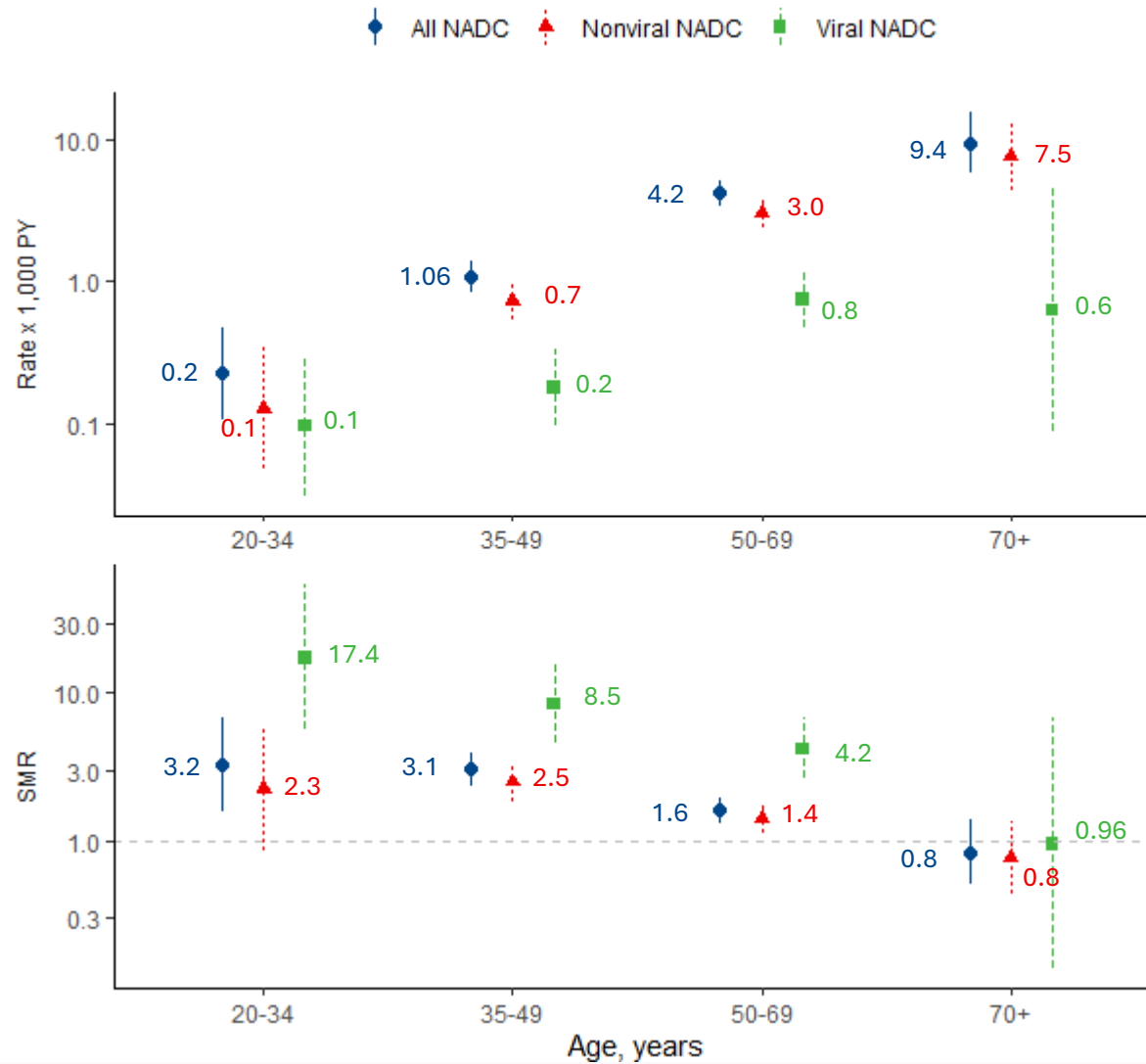


Se excluyen los "otros tipos de cáncer" (N=5) y los 'de origen desconocido' (N=15).
(V) Cáncer viral

Tasa de mortalidad por CNDS por edad



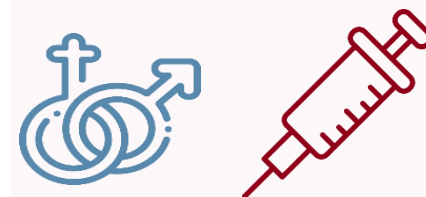
Tasa de mortalidad por CNDS por edad



Características demográficas y hábitos de estilo de vida asociados con la mortalidad por CNDS

Table 3 Association between participants' characteristics and non-AIDS defining cancer mortality

	Adjusted MRR (95%CI)				
	All NADC	Nonviral NADC	Lung	Viral NADC	Liver
Males vs females	1.17 (0.76, 1.80)	1.11 (0.77, 1.62)	1.66 (0.87, 3.16)	1.08 (0.38, 3.03)	2.17 (0.83, 5.70)
Transmission route, ref. MSM	1				
Injecting drug user	1.86 (1.02, 3.39)	1.92 (0.79, 4.66)	2.64 (0.86, 8.07)	2.28 (0.59, 8.88)	27.80 (2.00, 386.71)
Heterosexual	1.51 (1.08, 2.13)	1.40 (0.91, 2.16)	2.63 (1.16, 5.97)	1.69 (0.60, 4.81)	8.86 (2.22, 35.40)
Other/Unknown	1.20 (0.60, 2.41)	1.46 (0.67, 3.18)	3.33 (0.88, 12.61)	0.00 (0.00, 0.00)	0.00 (0.00, 0.00)
Educational level, ref. None/primary	1				
Secondary/university	1.49 (0.85, 2.60)	1.27 (0.67, 2.42)	0.68 (0.39, 1.17)	4.72 (1.45, 15.38)	3.87 (0.79, 19.02)
Other/Unknown	1.32 (0.88, 1.98)	1.20 (0.77, 1.86)	0.55 (0.24, 1.26)	1.10 (0.25, 4.80)	0.17 (0.02, 1.75)
Region of origin, ref. Europe	1				
Sub-Saharan Africa	0.78 (0.31, 1.94)	Extra-Europe*:	Extra-Europe*:	Extra-Europe*:	Extra-Europe*:
Latin America	0.51 (0.23, 1.11)	0.68 (0.35, 1.30)	0.42 (0.11, 1.60)	0.81 (0.27, 2.46)	0.19 (0.02, 1.76)
Other/Unknown	1.14 (0.44, 2.98)				
Smoking status [#] , ref. Never smoker	1	1		1	1
Smoker	2.23 (1.05, 4.70)	3.51 (1.12, 10.99)	18.20 (3.28, 101.14)	1.09 (0.33, 3.64)	0.67 (0.14, 3.23)
Ex-Smoker	1.68 (0.81, 3.46)	2.62 (0.88, 7.87)	7.06 (1.11, 44.83)	0.61 (0.13, 2.99)	0.32 (0.05, 2.18)
Unknown	1.05 (0.43, 2.60)	1.45 (0.42, 4.92)	9.53 (1.80, 50.54)	0.52 (0.19, 1.43)	1.35 (0.38, 4.81)



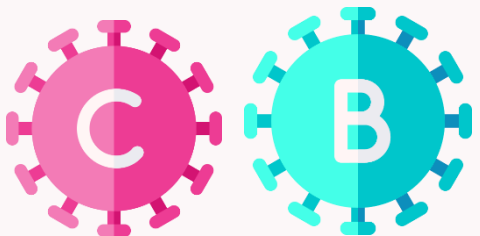
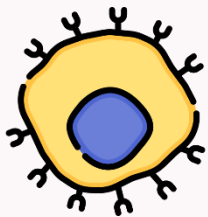
- Modelos de riesgos proporcionales de **Cox por causa específica** (riesgos competitivos) y edad como escala de tiempo.
 - Sexo, categoría de transmisión, nivel educativo y país de origen *a la entrada en la cohorte*
 - Consumo de tabaco, CD4+, carga viral y infección por hepatitis B y C *cambiantes en el tiempo*

Características clínicas asociadas a la mortalidad por CNDS

Table 3 Association between participants' characteristics and non-AIDS defining cancer mortality

	Adjusted MRR (95%CI)				
	All NADC	Nonviral NADC	Lung	Viral NADC	Liver
CD4 [#] , cell/μL, ref. ≥ 500					
≤ 200	9.76 (5.35, 17.80)	8.74 (4.10, 18.63)	2.39 (1.06, 5.38)	21.65 (4.67, 100.31)	1.91 (0.42, 8.65)
200–349	4.17 (2.31, 7.54)	4.68 (2.28, 9.59)	1.64 (0.88, 3.06)	3.16 (0.71, 14.12)	1.96 (0.72, 5.29)
350–499	2.61 (1.62, 4.22)	2.42 (1.37, 4.30)	1.59 (1.16, 2.19)	5.31 (2.23, 12.64)	1.58 (1.02, 2.45)
Unknown	4.70 (1.32, 16.70)	5.57 (1.48, 20.93)	1.44 (0.29, 7.21)	0.00 (0.00, 0.00)	3.67 (0.79, 17.04)
Viral load [#] , copies/ml, ref < 50					
51–10,000	1.04 (0.63, 1.72)	0.50 (0.26, 0.99)	1.07 (0.82, 1.40)	1.89 (0.78, 4.56)	0.89 (0.51, 1.58)
≥ 10,000	0.76 (0.43, 1.34)	0.88 (0.54, 1.43)	1.30 (0.85, 1.99)	0.55 (0.16, 1.87)	1.61 (0.79, 3.28)
Unknown	0.44 (0.12, 1.65)	0.52 (0.15, 1.81)	2.55 (0.57, 11.42)	0.00 (0.00, 0.00)	3.45 (0.87, 13.68)
CD4/CD8 [#] , ref > 0,4					
≤ 0,4	0.73 (0.43, 1.23)	0.67 (0.36, 1.26)	1.46 (0.80, 2.64)	0.52 (0.16, 1.77)	0.71 (0.21, 2.44)
Unknown	0.66 (0.41, 1.06)	0.63 (0.35, 1.13)	1.58 (0.57, 4.34)	0.53 (0.22, 1.29)	0.23 (0.04, 1.37)
AIDS diagnosis at enrolment					
Yes	1.12 (0.85, 1.47)	1.14 (0.83, 1.55)	0.94 (0.53, 1.68)	1.11 (0.56, 2.21)	1.34 (0.68, 2.64)
Hepatitis C virus antibodies [#] , ref No					
Yes	1.59 (0.98, 2.57)	1.17 (0.59, 2.33)	1.46 (0.71, 3.02)	4.04 (1.69, 9.62)	2.49 (0.25, 24.47)
Unknown	2.14 (1.31, 3.49)	2.63 (1.33, 5.23)	3.05 (1.35, 6.89)	0.96 (0.27, 3.40)	0.78 (0.11, 5.77)
Hepatitis B surface antigen [#] , ref No					
Yes	2.03 (1.22, 3.38)	1.62 (0.80, 3.29)	1.62 (0.61, 4.32)	3.59 (0.93, 13.85)	3.63 (0.88, 15.08)
Unknown	0.68 (0.42, 1.10)	0.59 (0.34, 1.05)	0.56 (0.27, 1.14)	1.27 (0.56, 2.87)	1.86 (1.07, 3.24)

Cambiante en el tiempo
Edad como escala de tiempo



- Modelos de riesgos proporcionales de **Cox por causa específica** (riesgos competitivos) y edad como escala de tiempo.
 - Sexo, categoría de transmisión, nivel educativo y país de origen *a la entrada en la cohorte*
 - Consumo de tabaco, CD4+, carga viral y infección por hepatitis B y C *cambiantes en el tiempo*

Conclusiones

- ✓ El cáncer se consolida como una de las principales causas de mortalidad en PVVIH.
- ✓ La **mortalidad** por CNDS se asoció principalmente con **factores prevenibles** como la inmunodeficiencia, el tabaquismo y la coinfección por hepatitis B y C.
- ✓ Estos hallazgos subrayan la necesidad de un **diagnóstico precoz del VIH** y estrategias personalizadas para la **detección temprana y prevención del cáncer**, especialmente en personas jóvenes.

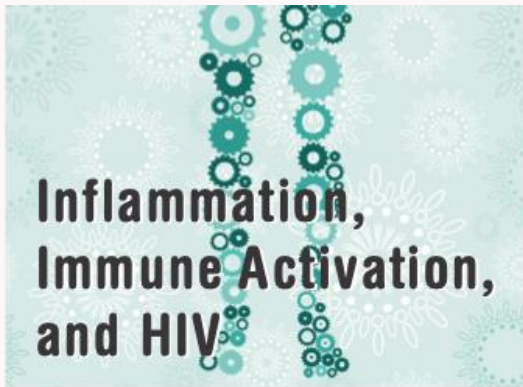
Markers of Inflammation and Immune Dysfunction and Non-AIDS Cancer Risk in Adults With HIV

*Rebeca Izquierdo, PhD,^{a,b} Alejandro Vallejo, PhD,^{b,c} Ines Suárez-García, MD, PhD,^{b,d}
Adrián Martín-Hondarza,^c Félix Gutierrez, MD, PhD,^{b,e} Jose A. Perez-Molina, MD, PhD,^{b,c,f}
David Vinuesa García, MD, PhD,^{b,g} Juan Macías, MD, PhD,^{b,h} Antonio Rivero, MD, PhD,^{b,i}
Julián Olalla, MD,^j Marta Montero-Alonso, MD,^k Víctor Asensi, MD,^l Santiago Moreno, MD, PhD,^{b,f,m}
Inma Jarrín, PhD,^{a,b} and Marta Rava, PhD,^{a,b} CoRIS Cohort*

03

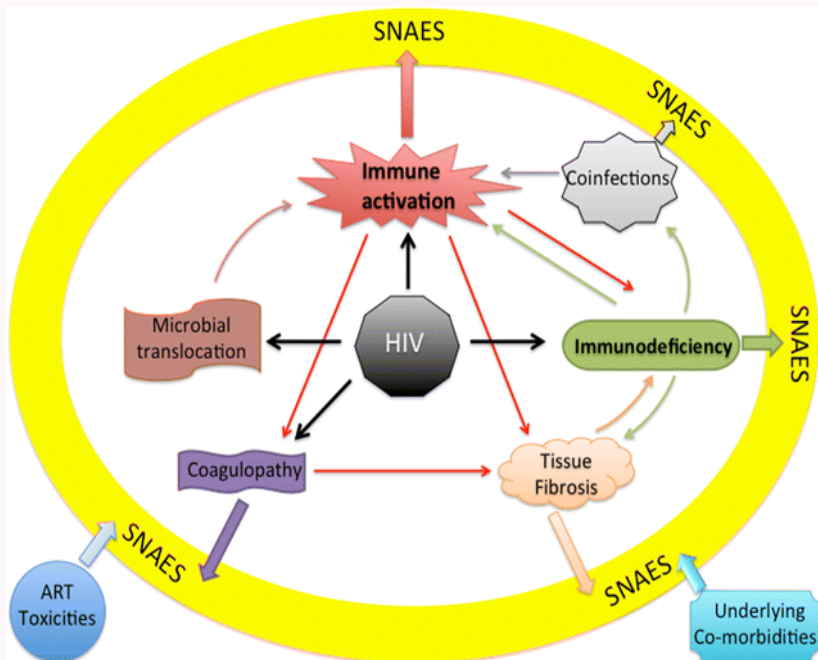
Marcadores biológicos

Mecanismos implicados en el desarrollo de CNDS



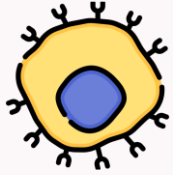
Highleyman, Liz. 2010. 'Inflammation, Immune Activation, and HIV.' BETA Bulletin of Experimental Treatments for AIDS : A Publication of the San Francisco AIDS Foundation 22 (2): 12–26.

- La **inflamación** y la **activación inmune crónicas** favorecen el desarrollo de CNDS y el **envejecimiento prematuro**.
- Factores como la **inmunodeficiencia**, **alteración de la coagulación** y la **translocación microbiana** también contribuyen a su patogénesis.



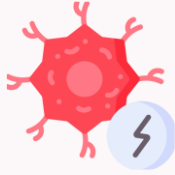
Evaluar la asociación entre los marcadores biológicos de disfunción inmune e inflamación pre-TAR y el riesgo de CNDS tras el inicio del TAR.

Marcadores biológicos antes del inicio del TAR



Disfunción inmune

Recuento de CD4
Recuento de CD8
Cociente CD4/CD8



Inflamación

Interleuquina-6 (IL-6)
Proteína C reactiva (PCR)



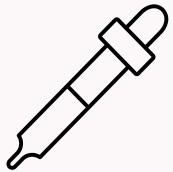
Alteración de la coagulación

Dímero D



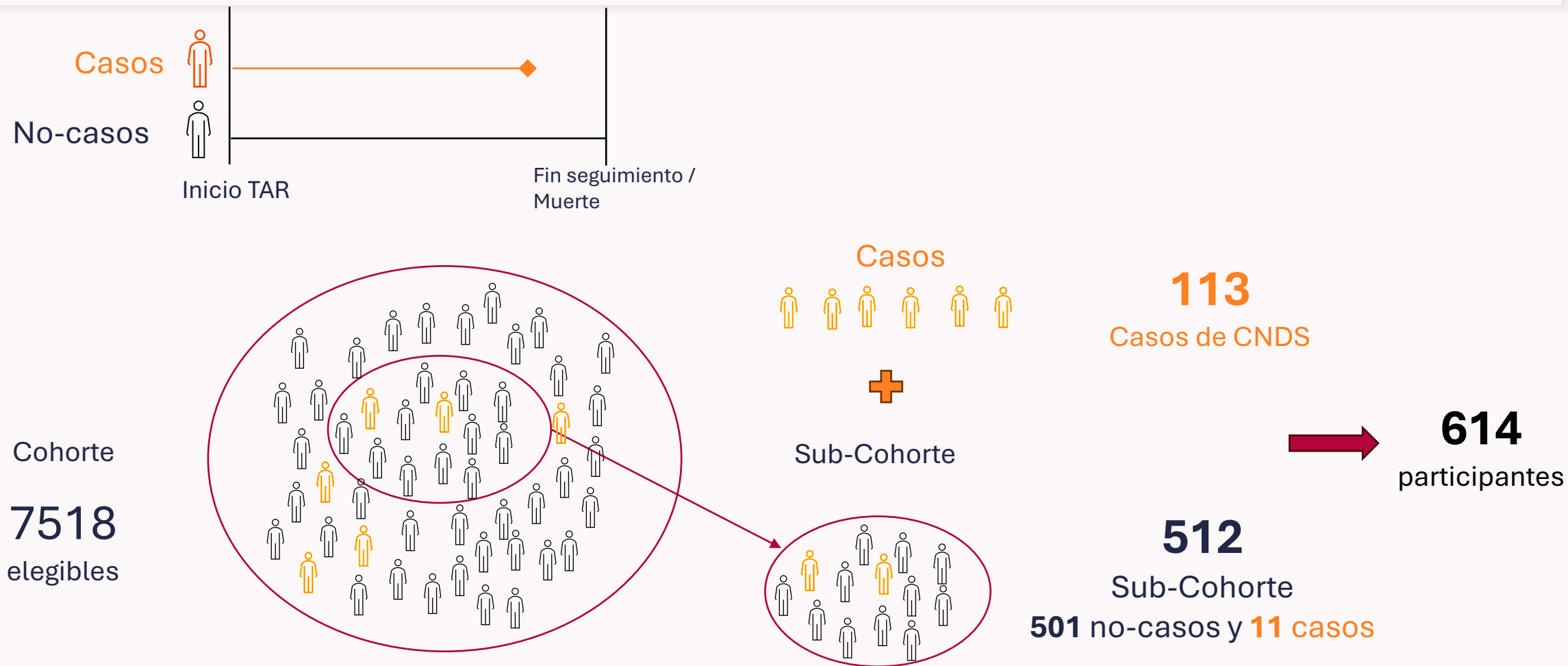
Traslocación microbiana

CD14 soluble (sCD14)



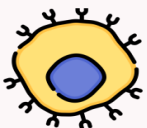
Los niveles plasmáticos de IL-6, PCR, Dímero D, sCD14 se determinaron mediante kits comerciales de ELISA.

Estudio de caso-cohort (2004 – 2020)

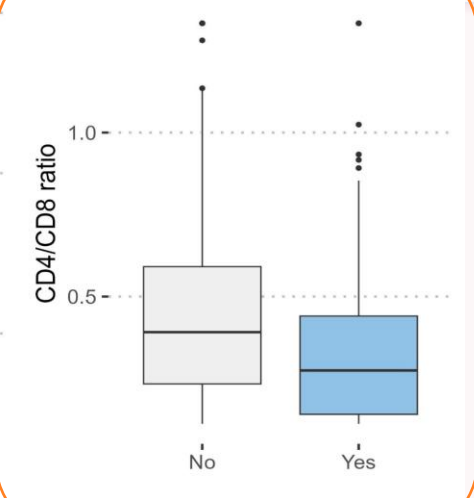
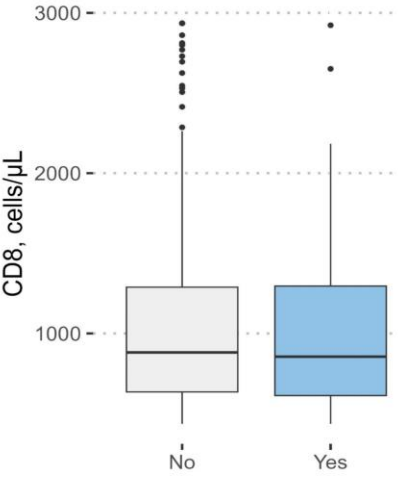
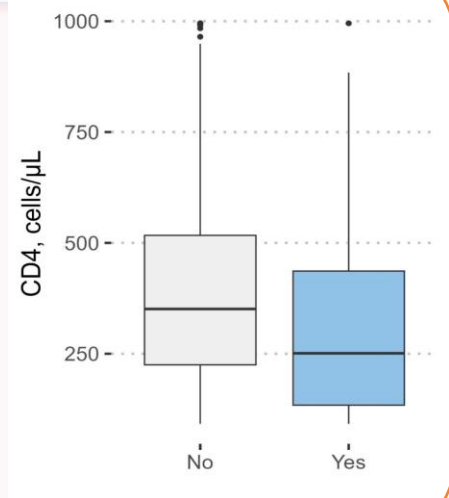



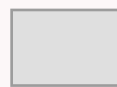
- ≥ 18 años a la entrada.
- Inicio TAR: 2004-2020
- No cánceres previos al inicio del TAR
- Al menos muestra de sangre antes de iniciar TAR

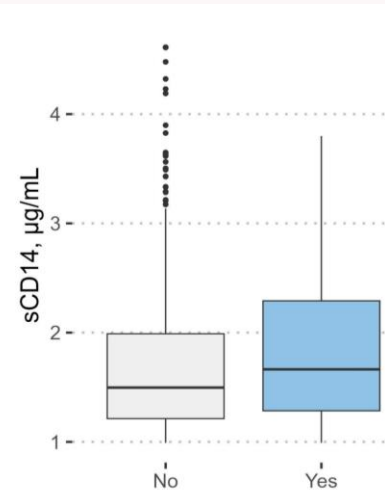
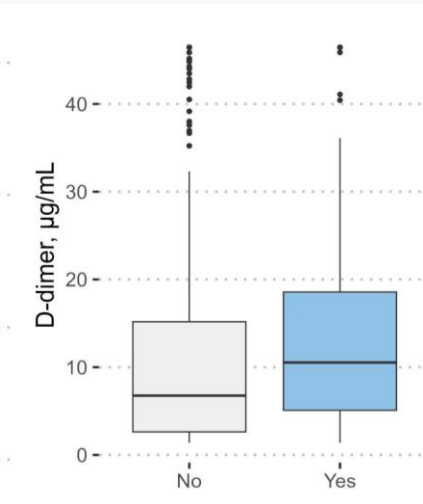
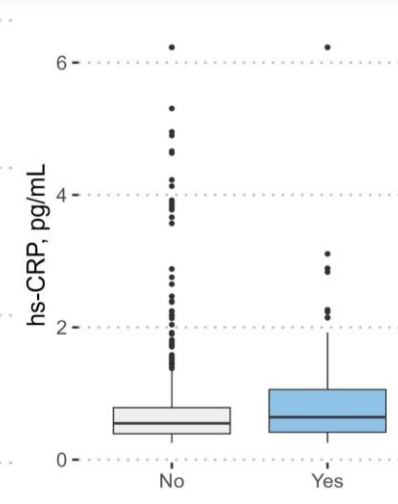
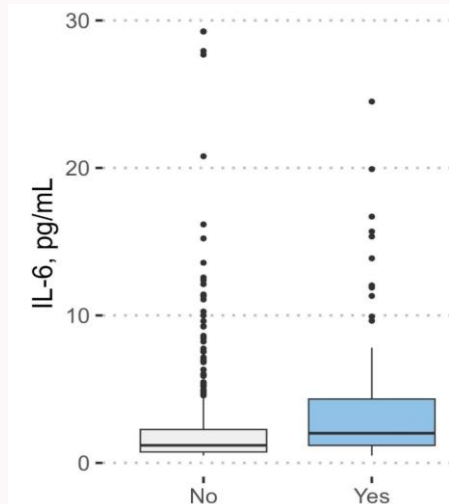
Niveles de marcadores medidos antes del inicio del TAR



Disfunción inmune



 **Casos**
 **No-casos**



Inflamación

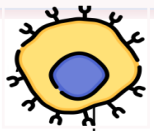


coagulación

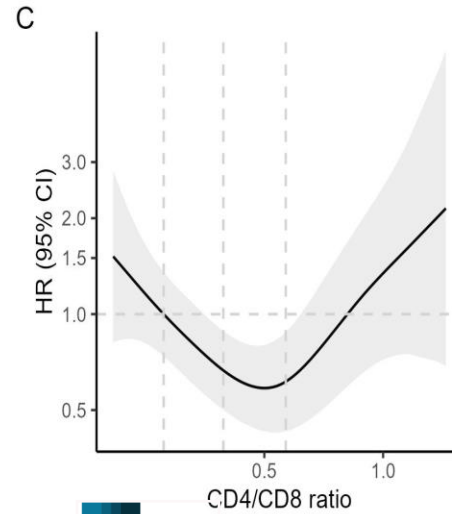
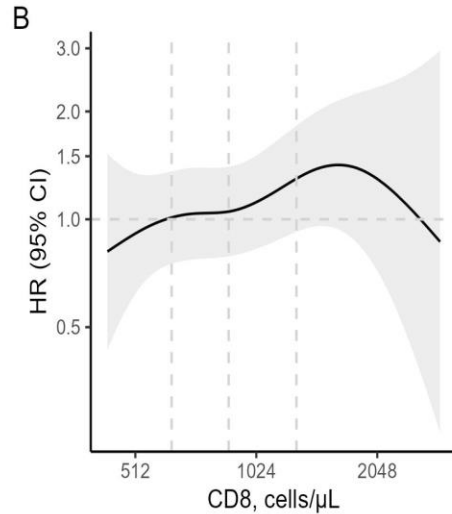
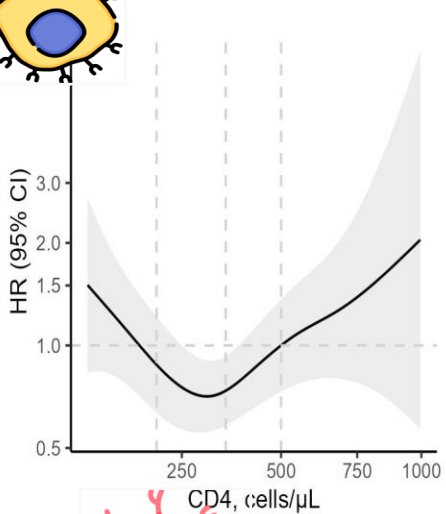


Traslocación microbiana

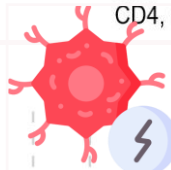
Marcadores (*splines*, 3 gdl) y riesgo de CNDS [HR (IC 95%)]



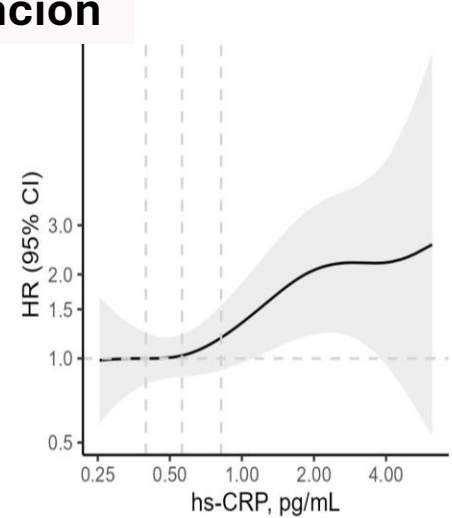
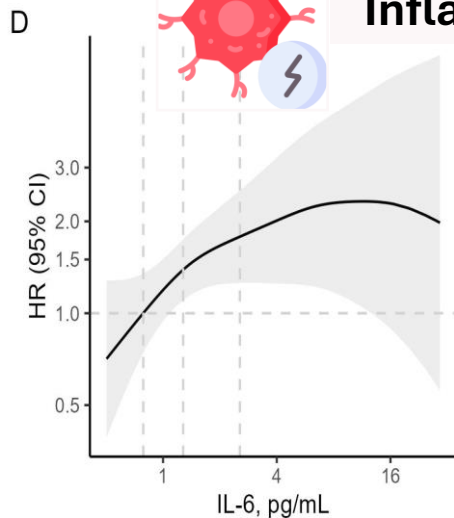
Disfunción inmune



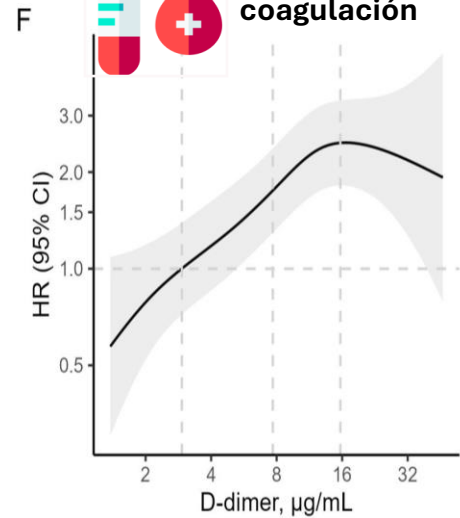
- Se utilizó el primer cuartil (o 500 células/uL para CD4+) como comparador.
- El área en gris indica los intervalos de confianza del 95% y las líneas verticales indican la mediana y el rango intercuartílico (o 200, 350 y 500 células/ μ L para CD4+).



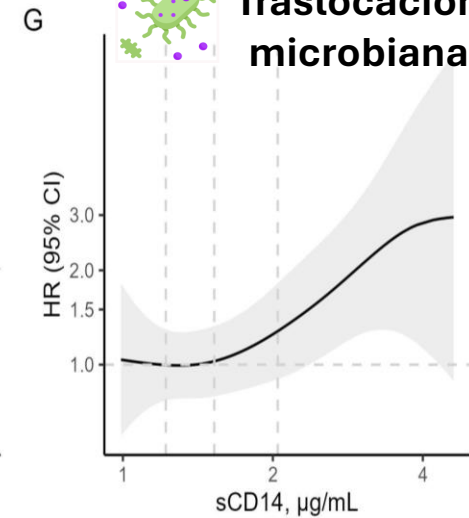
Inflamación



coagulación

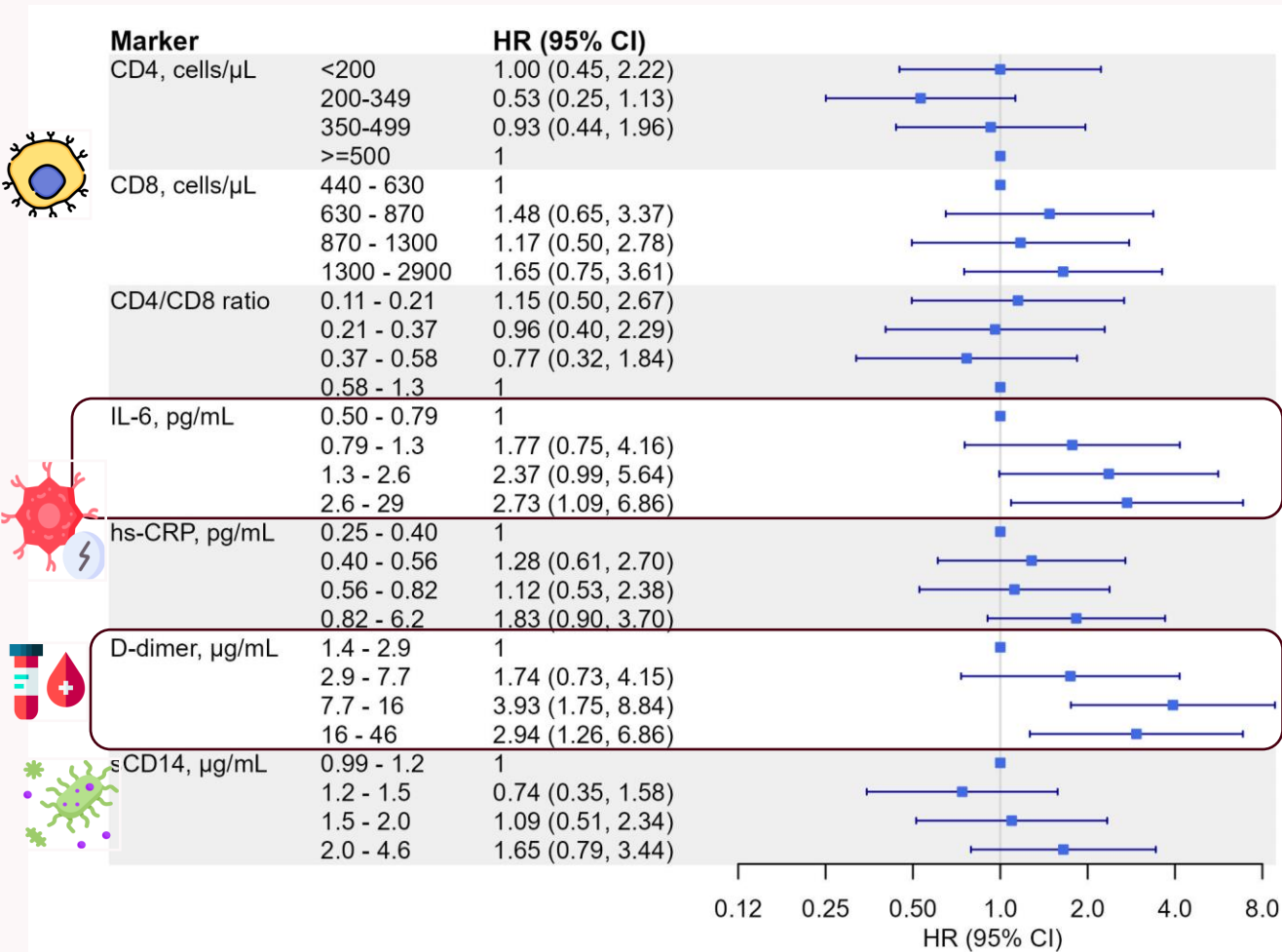


Traslocación microbiana

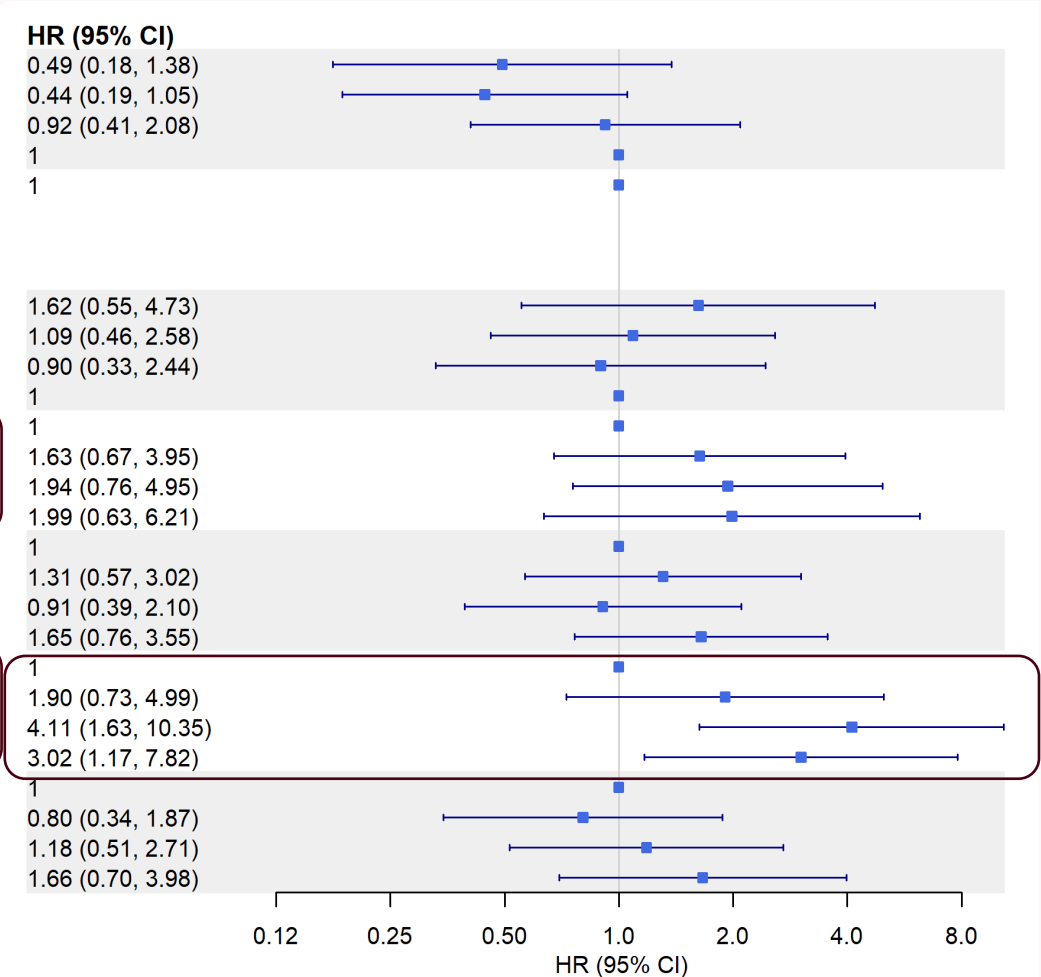


Marcadores (en cuartiles) y riesgo de CNDS [aHR (IC 95%)]

A. Un modelo ajustado para cada marcador



B. Un único modelo ajustado que incluye todos los marcadores simultáneamente



HR ajustadas (IC 95%) para NAC según cuartiles de biomarcadores.

Panel A: HR estimadas con regresión de Cox ponderada por Prentice (edad como escala de tiempo, muerte como evento competitivo), ajustadas por sexo al nacer, vía de transmisión, nivel educativo, región de origen, presencia de hepatitis B/C, carga viral al inicio de TAR y diagnóstico previo de SIDA (excluido en análisis de CD4+).

Panel B: HR estimadas con un modelo de Cox que incluyó todos los biomarcadores excepto CD8+, ajustando por las mismas covariables que en Panel A.

Conclusiones

- ✓ Entre las PVVIH, los marcadores de inflamación y alteración de la coagulación antes del inicio del TAR se asociaron con un mayor riesgo de desarrollar un CNDS tras el tratamiento.
- ✓ Estos resultados pueden contribuir a **identificar** a las PVVIH con **mayor riesgo de cáncer**, con el objetivo de optimizar su atención mediante estrategias de prevención y detección más eficaces.



Líneas futuras

Prioridades en la investigación en cáncer en PVVIH



1. Mecanismos biológicos y biomarcadores

- Estudiar la inflamación crónica, disfunción inmune y alteraciones moleculares implicadas en la carcinogénesis.
- Identificar biomarcadores predictivos y pronósticos (plasma, ADN, transcriptoma, epigenética).



2. Modelos de riesgo y cribado personalizado

- Desarrollar y validar modelos específicos para PVVIH.
- Adaptar los programas de detección precoz según riesgo individual y tipo de cáncer.



3. Efecto del tratamiento antirretroviral

- Analizar el impacto de los diferentes regímenes TAR y del control viral sostenido sobre la incidencia y el pronóstico del cáncer.



4. Prevención y modificación de factores de riesgo

- Evaluar intervenciones para reducir tabaquismo, coinfecciones (VHB, VHC, VPH) y comorbilidades metabólicas.
- Promover la vacunación y el diagnóstico temprano.



5. Equidad y resultados en salud

- Analizar desigualdades por sexo, edad, origen o nivel socioeconómico en acceso al diagnóstico y tratamiento oncológico.
- Diseñar estrategias para reducirlas.



6. Colaboración y datos integrados

- Reforzar redes de cohortes y biobancos.
- Estandarizar la recogida de datos y facilitar estudios multicéntricos.

Linea de investigación actual

1.PROJECT DATA

TITLE OF THE COORDINATED PROJECT (ACRONYM): Integrated molecular insights of premature aging to predict the development of non-AIDS-defining cancers in people with HIV on suppressive antiretroviral treatment (INTEGRA-NADC)

SUBPROJECTS DATA

SUBPROJECT 1: INTEGRA-NADC-1 - Premature aging biomarkers to predict the development of non-AIDS-defining cancers in people with HIV on suppressive antiretroviral treatment (S Resino, R Martin-Escolano)

SUBPROJECT 2: INTEGRA-NADC-2 - Premature senescence-related transcriptional and genetic biomarkers to predict the development of non-AIDS-defining cancers in people with HIV on suppressive antiretroviral treatment. (MA Jimenez Sousa, **M Rava**)



Unidad de Infección Viral e Inmunidad
Centro Nacional de Microbiología



GOBIERNO
DE ESPAÑA

MINISTERIO
DE CIENCIA, INNOVACIÓN
Y UNIVERSIDADES



Proyectos de Generación de Conocimiento 2024

i Your new experience awaits. Try the new design now and help us make it even better













BRIEF RESEARCH REPORT article

Front. Immunol., 21 October 2025

Sec. Viral Immunology

Volume 16 - 2025 | <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1707510>

Immune and senescence profiles associated with non-AIDS-defining cancer risk in people with HIV: a case-cohort study

 Carlos Pita-Martinez^{1,2†}
 María Ángeles Jiménez-Sousa^{1,2†}
 Javier Martínez-Picado^{2,3,4,5,6}
 Carmen Elena Gómez Rodríguez^{2,7}
 Carmen Fariñas^{2,8}
 Pepa Galindo⁹
 Cristina Roca-Oporto¹⁰
 Jesús Santos¹¹
 Paula Muñoz-García¹
 Marta Rava^{2,12†}
 Salvador Resino^{1,2†}
 Rubén Martín-Escolano^{1,2†} on behalf of CoRIS cohort

¹ Unidad de Infección Viral e Inmunidad, Centro Nacional de Microbiología (CNM), Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), Majadahonda, Madrid, Spain

² Centro de Investigación Biomédica en Red en Enfermedades Infecciosas (CIBERINFEC), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain

³ IrsiCaixa, Badalona, Spain

⁴ Germans Trias i Pujol Research Institute, Badalona, Spain

⁵ Department of Infectious Diseases and Immunity, University of Vic-Central University of Catalonia, Vic, Spain

⁶ Catalan Institution for Research and Advanced Studies, Barcelona, Spain

⁷ Department of Molecular and Cellular Biology, Centro Nacional de Biotecnología, Consejo Superior de Investigaciones Científicas, Madrid, Spain

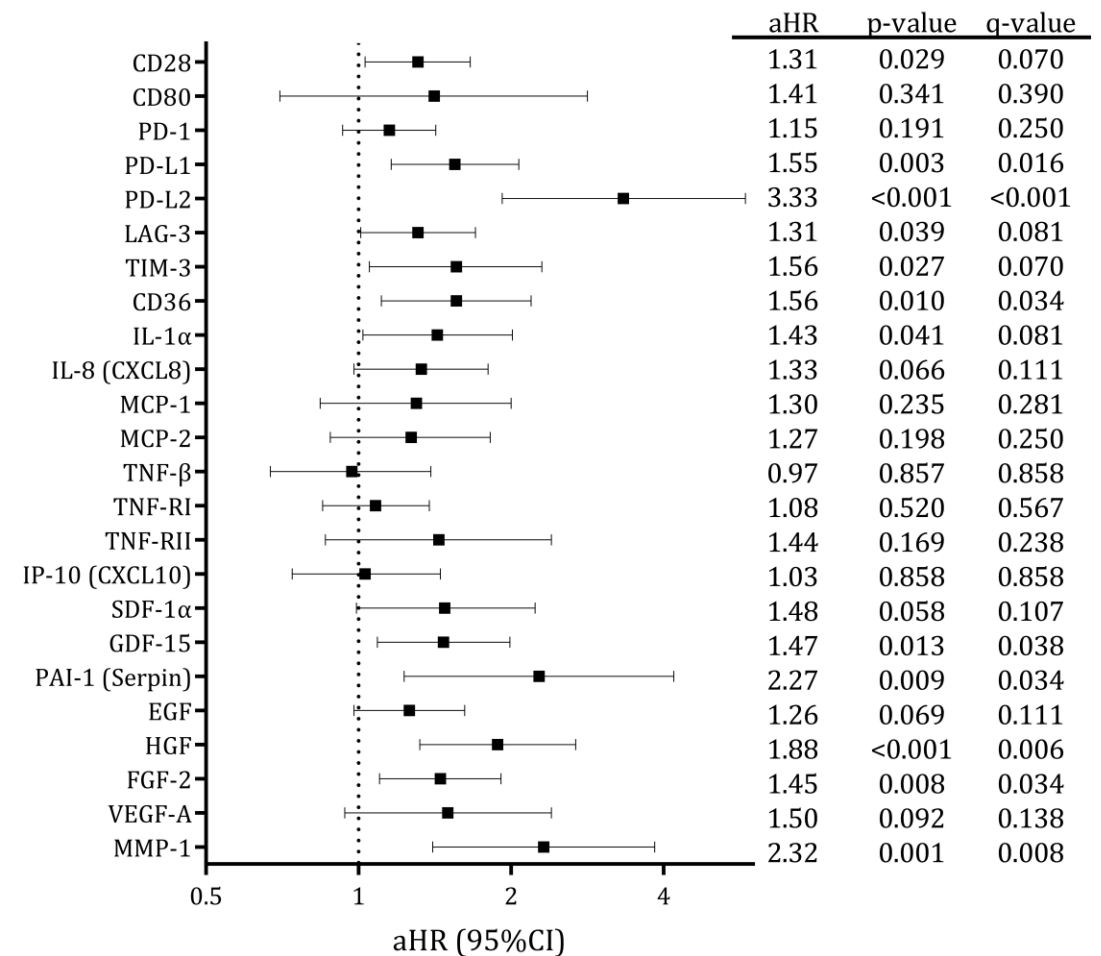
⁸ Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla-IDIVAL, Santander, Spain

⁹ Hospital Clínico Universitario de Valencia, Valencia, Spain

¹⁰ Infectious Diseases, Microbiology, and Parasitology, Institute of Biomedicine of Seville/Virgen del Rocio University Hospital/CSIC/University of Seville, Seville, Spain

¹¹ Unidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, IBIMA, Málaga, Spain

¹² Centro Nacional de Epidemiología (CNE), Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), Madrid, Spain



¡Gracias por vuestra atención!

Marta Rava

mrava@isciii.es