

Avances en el tratamiento del cáncer

Una visión integral de la enfermedad en España

El cáncer es un conjunto de cientos de patologías distintas. Casi 300.000 personas son diagnosticadas en España cada año, lo que supone un gran impacto personal, social y económico. La prevención, junto con los últimos avances en diagnóstico y tratamiento están cambiando la manera de abordar este reto sanitario.

Alrededor del 40 % de los tumores se podrían prevenir si se reducen los factores de riesgo.

Los programas de cribado facilitan un diagnóstico temprano en determinadas patologías, relacionado con un mejor pronóstico.

La medicina de precisión del cáncer, basada entre otros elementos en el diagnóstico molecular, permite acceder a tratamientos más precisos y efectivos con mejor desenlace.

El abordaje del cáncer requiere una combinación multidisciplinar de terapias. Además de la cirugía y la quimioterapia:

Los avances en oncología radioterápica posibilitan tratamientos coste-efectivos más eficaces y seguros.

La inmunoterapia ha conseguido aumentar la supervivencia en determinados tipos de cáncer, aunque no siempre es efectiva.

Las terapias dirigidas atacan selectivamente los mecanismos que originan y mantienen el tumor.

Los objetivos europeos promueven cambios en el tratamiento integral del cáncer en España. Entre ellos:

Concentrar a los pacientes en entidades hospitalarias basadas en un enfoque multidisciplinar que aúnen diagnóstico, tratamiento e investigación.

Mejorar el acceso a la medicina de precisión, a nuevos medicamentos y a ensayos clínicos.

Mejorar la calidad de vida y el pronóstico de los menores y adultos jóvenes con cáncer.

En investigación, además de seguir estudiando la genómica de las células cancerosas, se trabaja en entender la relación del tumor con su entorno inmediato, así como con el resto del organismo.

Método de elaboración

Los Informes C son documentos breves sobre los temas seleccionados por la Mesa del Congreso que contextualizan y resumen la evidencia científica disponible para el tema de análisis. Además, recogen las áreas de consenso, disenso, las incógnitas y los debates en curso. Su proceso de elaboración se basa en una exhaustiva revisión bibliográfica que se complementa con entrevistas a personal experto y dos rondas de revisión posterior por su parte.

Para la redacción del presente informe la Oficina C ha referenciado 198 documentos y consultado a un total de 34 personas expertas en la materia. La mayoría son profesionales de la medicina o la ciencia especializados en diversas disciplinas. Un 19 % cuenta además con formación en ciencias sociales o humanidades. El 85 % trabaja en centros o instituciones españolas mientras que el 15 % está afiliado en el extranjero.

La Oficina C es la responsable editorial de este informe.

Personal investigador, científico y experto consultado* (por orden alfabético)

Abad, María¹. Investigadora Principal en Vall d'Hebron Instituto de Oncología (VHIO).

Arroyo, Rocío¹. Coordinadora del grupo de trabajo de Diagnóstico Avanzado y Medicina Personalizada en la Asociación Española de Bioempresas (ASEBIO). CEO de Amadix.

Barbacid, Mariano¹. Profesor de Oncología Molecular AXA-CNIO. Jefe del Grupo de Oncología Experimental, Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO).

Barragán, María Begoña¹. Presidenta del Grupo Español de Pacientes con Cáncer (GEPAC).

Borràs, Josep Maria¹. Director del Plan Director de Oncología de la Generalitat de Cataluña y Coordinador Científico de la Estrategia en Cáncer del Sistema Nacional de Salud.

Castell, Joan¹. Expresidente de la Sociedad Española de Medicina Nuclear e Imagen Molecular (SEMNUM). Director de Medicina Nuclear en SIMM-Atrys Barcelona.

Cañete, Adela¹. Sección Oncohematología pediátrica, Hospital La Fe. Vicepresidenta de la Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátricas (SEHOP). Directora científica del Registro Español de Tumores Infantiles, Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátricas (RETI-SEHOP).

Chiarle, Roberto. Profesor e Investigador Principal en Boston Children's Hospital y Harvard Medical School. Estados Unidos. Profesor en la Universidad de Torino. Italia.

Conde, Antonio J¹. Jefe de Servicio de Oncología Radioterápica Hospital Universitario y Politécnico La Fe.

de Álava, Enrique¹. Director de la Unidad de Gestión Clínica de Anatomía Patológica en el Hospital Universitario Virgen del Rocío, Instituto de Biomedicina de Sevilla. Coordinador de la Estrategia de Medicina de Precisión de la Consejería de Salud y Consumo de Andalucía.

Díaz-Rubio, Eduardo¹. Catedrático Emérito de Oncología Médica, presidente de la Real Academia Nacional de Medicina de España.

Fabregat, Isabel¹. Investigadora Principal en el Instituto de Investigación Biomédica de Bellvitge (IDIBELL).

Felip, Enriqueta¹. Jefa de Sección del Hospital Universitario Vall d'Hebron. Presidenta de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM).

Fernández-Teijeiro, Ana¹. Presidenta de la Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátricas (SEHOP). Jefe de Sección de Onco-Hematología pediátrica. Hospital Universitario Virgen de la Macarena, Sevilla.

García-Foncillas, Jesús¹. Catedrático de Oncología, Director del Departamento de Oncología en el Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Universidad Autónoma de Madrid.

Gros, Alena. Investigadora Principal en Vall d'Hebron Instituto de Oncología (VHIO).

Gómez Caamaño, Antonio¹. Jefe de Servicio Oncología Radioterápica, Hospital Clínico Universitario Santiago de Compostela. Presidente de la Sociedad Española de Oncología Radioterápica (SEOR).

Massagué, Joan¹. Director del Sloan Kettering Institute, Memorial Sloan Kettering Cancer Center. Estados Unidos.

Mayán, María D¹. Jefa de Grupo en el Instituto de Investigación Biomédica de A Coruña (INIBIC). CHUAC-SERGAS.

Morales, Andrés¹. Oncólogo Pediátrico y Director Asistencial del Pediatric Cancer Center Barcelona. Hospital Sant Joan De Deu.

Moreno, Gema¹. Catedrática del Departamento de Bioquímica de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid. Directora del Laboratorio de Investigación en Cáncer, Fundación MD Anderson.

Nadal, Ernest¹. Jefe de Sección de tumores torácicos, cerebrales y de cabeza y cuello. Hospital Duran I Reynals. Instituto Catalán de Oncología.

Nieto, Patricia¹. Responsable de Proyectos de Investigación. Fundación Científica de la Asociación Española Contra el Cáncer (AECC).

Nik-Zainal, Serena. Profesora de Medicina Genómica y Bioinformática Early Cancer Institute, Universidad de Cambridge. Departamento de Genética Médica, Universidad de Cambridge. Reino Unido.

Paz-Ares, Luis¹. Jefe de Servicio de Oncología Médica en el Hospital 12 de Octubre. Presidente de la Asociación Española de Investigación sobre el Cáncer (ASEICA).

Peinado, Héctor¹. Investigador Principal en el Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO).

Piris, Alejandro¹. Jefe del Área de Coordinación Científica/Gestión del Vall d'Hebron Instituto de Oncología (VHIO).

Puyol, Marta¹. Directora Científica de la Fundación Científica de la Asociación Española Contra el Cáncer (AECC).

Ramón y Cajal, Santiago¹. Jefe del Servicio de Anatomía Patológica en el Hospital Universitario Vall d'Hebron. Jefe del grupo de Patología Molecular Traslacional del Vall d'Hebron Instituto de Investigación (VHIR). Presidente electo de la Sociedad Española de Anatomía Patológica.

Santamaría, David¹. Investigador Principal en el Centro de Investigación del Cáncer (CIC-IBMCC).

Stevens, Lisa. Directora, División del Programa de Acción para Terapia en Cáncer, Organismo Internacional de Energía Atómica (IAEA). Austria.

Tabernero, Josep¹. Jefe del Servicio de Oncología Médica del Hospital Universitario Vall d'Hebron y Director del Vall d'Hebron Instituto de Oncología (VHIO).

Vousden, Karen. Investigadora Principal en el Francis Crick Institute y anterior Chief Scientist en Cancer Research UK. Reino Unido.

Weiderpass, Elisabete¹. Directora de la Agencia Internacional para la Investigación en Cáncer (IARC), Organización Mundial de la Salud (OMS). Francia.

* El personal experto no ha declarado tener conflicto de intereses.

¹ Especialistas que también han participado en la revisión total o parcial del informe.

Avances contra el cáncer

14 noviembre 2022

Introducción

La prevención, una herramienta clave

Hacia el diagnóstico de precisión

Tratamientos

Los objetivos europeos

Hacia el futuro: investigación de vanguardia



Ver el resumen gráfico
del informe en nuestra página web

Introducción

En España, se estima que unas 280.100 personas serán diagnosticadas de cáncer en 2022¹. Cuando se agrupan todos los tipos, esta dolencia es la segunda causa de muerte en la población general, con 112.741 fallecidos en 2020, por detrás de las enfermedades cardiovasculares^{1,2}. Se prevé que, si las cifras de incidencia siguen la misma tendencia en los principales tipos de tumores, el número de casos se doblará en 2070 respecto a 2020³.

En cuanto a la percepción social del problema, los españoles consideran el cáncer como la enfermedad más grave y la situación que más temor produce, de acuerdo con la última encuesta del Oncobarómetro⁴. Se calcula que 1,5 millones de personas lo padecen o han padecido en España, con el consiguiente impacto en su salud física y emocional además de las repercusiones económicas y sociales⁵. Si se incluyen costes directos (médicos y farmacológicos), indirectos (pérdida de productividad por muerte prematura o bajas por enfermedad) y el coste del cuidado informal por parte de familiares y amigos, la inversión total para la Unión Europea en 2018 fue de 199.000 millones de euros. En el mismo periodo, el coste para España se estima en 12.164 millones de euros⁶. Los costes directos son de 5.245 millones de euros, lo que supone un aumento desde 2015⁷. Otro informe que mide categorías similares más amplias cifra el coste nacional en 19.300 millones, de los que el 45 % sería asumido por familiares y pacientes⁵.

Según los últimos datos disponibles en España (2008–2013), la supervivencia media a los 5 años ronda el 60 %⁸. Esta cifra es más alta en mujeres puesto que, entre otros factores, algunos de los tumores con mayor incidencia y peor pronóstico (por ejemplo el cáncer de pulmón) son más frecuentes en hombres⁸. La supervivencia global mejoró respecto al período anterior y es muy alta para algunos tipos de cáncer como los de tiroides o próstata pero continúa baja en los de páncreas, esófago, hígado y pulmón⁸.

Para abordar el reto, la Comisión Europea ha lanzado el Plan Europeo de Lucha contra el Cáncer⁹, vigente hasta 2030 y dotado con 4.000 millones de euros. En paralelo, el programa Horizonte Europa, con una misión dedicada a la enfermedad hasta 2030, organizará la dimensión investigadora¹⁰. En España, la Estrategia en Cáncer del Sistema Nacional de Salud, que existe desde 2006, se actualizó en 2021². También el año pasado se lanzó un Proyecto Estratégico para la Recuperación y Transformación Económica centrado en la salud de vanguardia¹¹.

La prevención, una herramienta clave

Se estima que el 44.4 % de los tumores y su coste asociado podrían prevenirse si se limitan los factores de riesgo¹². Asimismo, los programas preventivos pueden reducir un tercio la mortalidad¹³.

Prevención para disminuir la incidencia

El Código Europeo contra el Cáncer¹⁴ recoge doce formas de reducir el riesgo. Algunas de ellas son no fumar ningún tipo de tabaco, mantener un peso saludable, combatir el sedentarismo, seguir una dieta rica en frutas y verduras y limitada en carnes rojas, procesados y azúcares refinados, restringir o evitar las bebidas alcohólicas y evitar la exposición excesiva al sol. También recomiendan protegerse de sustancias cancerígenas en el trabajo y tomar medidas para reducir la exposición al gas radón, presente en niveles elevados en el interior de edificios en varias provincias españolas^{15,16}. Respecto a los tumores de origen laboral, se estima que un 2–5 % de las patologías son atribuibles a la presencia de sustancias cancerígenas en el lugar de trabajo¹⁷. Entre ellas, destacan el asbesto, prohibido en España desde el 2002¹⁸, la sílice respirable cristalina y el polvo de maderas duras¹⁹.

A nivel global, para ambos sexos el factor más perjudicial es el consumo de tabaco, seguido por el de alcohol y un alto índice de masa corporal¹². Si se reduce la exposición a los factores de riesgo, los cánceres de pulmón, cavidad oral y esófago serían potencialmente evitables en un 90%, y el de estómago y melanoma en un 75 %, con otros tumores en porcentajes intermedios²³.

Terapia Hormonal Sustitutiva:
administración de fármacos,
principalmente estrógenos, para
aliviar los síntomas derivados de la
menopausia.

Además, dentro de los hábitos protectores que recoge el Código Europeo contra el Cáncer destacan la lactancia materna, limitar la **terapia hormonal sustitutiva** y la vacunación contra virus oncogénicos tales como el virus del papiloma humano (**Cuadro 1**) o la hepatitis B^{14,22}.

En la misma línea, se están desarrollando vacunas contra otros virus oncogénicos, como el de Epstein-Barr^{24,25}, implicado en la etiología de aproximadamente un 1,5 % de los casos de cáncer, además de otras enfermedades^{26,27}.

Cuadro 1. La vacuna que puede erradicar el cáncer de cérvix

En 2008, Harald zur Hausen recibió el Premio Nobel de Fisiología y Medicina por su descubrimiento del virus del papiloma humano. Este virus de transmisión sexual es el causante de todos o casi todos los casos de cáncer de cuello uterino y se vincula con otros tipos, como anal o cabeza y cuello²⁰. La introducción de la vacuna hace más de una década ha reducido las lesiones precancerosas y la incidencia, especialmente en las mujeres vacunadas a los 12-13 años. En los países que se vacunan, el tumor de cuello uterino ha desaparecido en las mujeres nacidas después de 1995²¹. La vacuna también se administrará a varones de 12 años a partir del año que viene.

Detección temprana en poblaciones de riesgo

Las probabilidades de que un tumor se trate con éxito aumentan cuando se hace un diagnóstico precoz^{28,29}, lo que enfatiza la importancia de establecer programas de detección y cribado en población de riesgo.

En España, el Sistema Nacional de Salud (SNS) ofrece los programas de cribado de cáncer de mama y de cuello uterino desde 2006. En este sentido, actualmente, 8 de cada 10 mujeres se han realizado una mamografía o una citología vaginal en el plazo recomendado³⁰.

Respecto al cáncer colorrectal, la prueba de cribado, que realiza el SNS desde 2014², consiste en detectar pequeñas cantidades de sangre en las deposiciones. A los pacientes que dan positivo se les realiza una colonoscopia para identificar el origen del sangrado y confirmar o descartar lesiones precancerosas o cáncer. A pesar de que esta patología tiene mayor incidencia en España que en la media europea² y es el segundo tipo más letal¹, solo 2 de cada 10 personas entre 50 y 70 años se han realizado la prueba de sangre oculta en heces³⁰, con diferencias notables entre comunidades autónomas³¹.

Por otro lado, el SNS ofrece desde 2014 el servicio de consejo genético para evaluar el riesgo de tumores hereditarios (5-10 % del total) en personas con antecedentes familiares².

Todos estos programas de cribado pueden mejorarse, según propone un reciente informe de un consorcio de redes académicas europeas (SAPEA, por sus siglas en inglés). Entre sus recomendaciones, está empezar a hacer mamografías a partir de los 45 años y utilizar la Resonancia Magnética Nuclear (RMN) en mujeres con tejido mamario denso, donde la mamografía es menos sensible²⁹. Para prevenir el cáncer de cuello uterino, aconsejan controlar directamente la presencia del virus del papiloma humano, puesto que esta prueba es muy sensible y protege hasta 6 años²⁹. Respecto al cribado de cáncer de colon, es posible optimizar la frecuencia del test dependiendo del sexo, la edad y los resultados de pruebas anteriores²⁹. Y, para el diagnóstico precoz del cáncer de próstata, sería útil implantar la detección de los niveles en sangre de una proteína producida específicamente por la próstata (PSA, por sus siglas en inglés), seguida de otros filtros o pruebas que disminuyan el sobrediagnóstico y el sobretratamiento²⁹.

Además, el citado trabajo de SAPEA recoge dos estudios clínicos a gran escala y aleatorizados, en Bélgica-Holanda y en Estados Unidos, que indican que el cribado de cáncer de pulmón con tomografía computarizada de baja dosis disminuye la mortalidad por esta enfermedad²⁹ (**Cuadro 2**).

Cuadro 2. El cribado de cáncer de pulmón

El estudio NEDerlands Leuven Screening ONderzoek (NELSON), con potencia estadística suficientes en varones², detectó un 60 % de los cánceres en estadio inicial, en comparación al 13 % del grupo control, y observó una reducción de la mortalidad por cáncer de pulmón del 24% en hombres y del 59 % en mujeres 8 años tras el comienzo del estudio^{29,36}. Las guías de prevención estadounidenses recomiendan implantar el cribado anual en adultos entre 50 y 80 años que han fumado al menos 20 paquetes-año (unidad que corresponde a haber fumado una cajetilla al día durante 20 años, 2 cajetillas al día durante 10 años, o equivalente), e incluyen fumadores y exfumadores que hayan dejado de fumar hace menos de 15 años³⁷. Se propone utilizar la **tomografía computarizada (TC, antes TAC)** de baja dosis, que irradia menos que la tradicional²⁹. En España no existe un censo tabáquico y hay dificultades para identificar a la población diana de este cribado². Asimismo, se piensa que puede haber falsos positivos o un seguimiento complicado de los nódulos pulmonares sospechosos. Mientras que el informe de SAPEA recomienda la implantación²⁹, otras agencias de evaluación de tecnologías sanitarias están en desacuerdo y creen que las evidencias son insuficientes^{2,38}. Actualmente el cáncer de pulmón es el tercero más frecuente y destaca por ser el más letal y por la baja supervivencia². La Propuesta de Recomendación del Consejo de la Comisión Europea ya aconseja realizar este cribado³², que se acaba de aprobar en Reino Unido³⁹. Personal experto consultado recomienda comenzar por un programa piloto en España, como ya se ha hecho en otros países europeos²⁹.

Tomografía computarizada (TC): técnica que emplea un haz de rayos X que rota alrededor del paciente para obtener secciones que un ordenador reconstruye para formar una imagen 3D.

La reciente Propuesta de Recomendación del Consejo de la Comisión Europea aconseja ampliar el cribado a cánceres de próstata, pulmón y gástrico³². Para este último, recomendado en regiones con alta incidencia y mortalidad por cáncer de estómago, el cribado consiste en detectar la bacteria *Helicobacter pylori* y vigilar las lesiones precancerosas. La infección crónica por este patógeno, considerado un carcinógeno de nivel 1 eliminable con tratamiento antibiótico, puede provocar úlceras y en algunos casos cáncer³³. España presenta una incidencia media-baja de cáncer gástrico respecto a otros países europeos³⁴, con tasas más altas en algunas zonas de interior³⁵.

De la misma manera, el desarrollo de nuevos procedimientos y tecnologías para el cribado y diagnóstico temprano de tumores es una prioridad de la Misión Cáncer¹⁰. Los nuevos métodos tratan de identificar varios tipos de tumores de manera simultánea. Para ello, examinan marcadores en sangre u otros fluidos donde se encuentran ADN, proteínas o células cancerígenas en circulación⁴⁰⁻⁴³. Aunque prometedoras, estas tecnologías aún deben multiplicar por 10 su sensibilidad para poder detectar tumores en estadio inicial²⁹.

Hacia el diagnóstico de precisión

El cáncer puede detectarse con métodos para explorar los órganos o su actividad (métodos de imagen) y caracterizarse de forma más precisa tras analizar las células tumorales. A continuación, recogemos algunos de los métodos de diagnóstico más relevantes en oncología.

Imagen

Tomografía por emisión de positrones (PET): técnica de imagen médica que proporciona información sobre la actividad metabólica de los tejidos. En la mayoría de los PET se inyecta glucosa marcada con el radioisótopo flúor 18. En los últimos años, la investigación ha permitido desarrollar nuevos radiofármacos específicos para el seguimiento de determinados tumores y otras patologías.

La tomografía computarizada (TC) o la RMN ofrecen información sobre la anatomía de las lesiones. La diferencia es que la RMN produce imágenes más detalladas y no irradia, al contrario que la TC, que utiliza rayos X^{44,45}. Otra herramienta es la **tomografía por emisión de positrones** (PET, por sus siglas en inglés), que provee información metabólica sobre la actividad celular⁴⁶. Las células tumorales consumen glucosa en abundancia y la técnica aprovecha esta circunstancia para iluminar las lesiones frente a los tejidos sanos⁴⁶. El escáner PET tiene una alta resolución y permite distinguir lesiones menores de 1 cm, lo que sirve para detectar tumores o diseminación en estadios precoces⁴⁷. Suele realizarse de manera conjunta con la TC, para combinar información anatómica y metabólica.

En cuanto a la actual situación de este equipamiento en España, el plan de Inversión en Equipos de Alta Tecnología sanitaria (INVEAT), que impulsa el Ministerio de Sanidad mediante el Plan de Recuperación, Transformación y Resiliencia (PERTE), permitirá la renovación de los sistemas de diagnóstico por imagen, pues en su mayoría están obsoletos y han perdido resolución^{48,49}.

Hacia la anatomía patológica de precisión

El servicio de anatomía patológica estudia y diagnostica las biopsias y citologías. Una tinción del tejido con dos colorantes es la técnica base para el diagnóstico de tumores al microscopio^{50,51}. Es un método muy económico (10 céntimos de euro) e informativo, cuando lo realiza e interpreta un patólogo experimentado. Permite saber si el tejido es un tumor o no, si es maligno, qué tipo de tumor es, o si se ha extendido a otras partes del cuerpo⁵².

Digitalizar las muestras de anatomía patológica mediante un escáner ayuda a acortar los tiempos de diagnóstico, intercambiar datos, imágenes y opiniones, objetivar los resultados, impulsar colaboraciones y reducir las discordancias⁵³. Junto con la información genómica y de imagen, la digitalización de muestras será la base para una futura aplicación de la inteligencia artificial al diagnóstico bajo supervisión del clínico⁵⁴⁻⁵⁸.

Diana terapéutica: blanco molecular sobre el que actúa un fármaco o estrategia terapéutica. Por ejemplo, un fármaco puede inhibir una proteína con mutaciones cancerígenas.

Por otra parte, para precisar el tipo de cáncer e identificar **dianas terapéuticas** se usan técnicas complementarias como la **inmunohistoquímica** y la **secuenciación masiva**. Esta última la interpreta personal experto en patología, genética o biología molecular. Es una herramienta clave en la medicina de precisión del cáncer, que busca identificar las alteraciones moleculares para seleccionar tratamientos más precisos y efectivos, con mejor desenlace y menos efectos secundarios. Un estudio molecular amplio permite determinar el tratamiento óptimo para cada paciente, crucial en algunos tipos de cáncer⁵⁹⁻⁶² (ver la sección de "Terapias dirigidas" y "Acceso a la innovación").

Inmunohistoquímica: técnica de laboratorio que utiliza anticuerpos para detectar de manera específica determinados elementos en la muestra.

Otra técnica que se ha empezado a utilizar en los últimos años es la biopsia líquida, que permite analizar las alteraciones moleculares de manera no invasiva en fluidos como la sangre⁶³. Se trata de un procedimiento complementario a la biopsia tumoral tradicional especialmente indicado en tumores donde se puede extraer poco material, para seguir la respuesta a tratamientos, comprender cómo la enfermedad se hace resistente a la terapia, o para detectar enfermedad residual y recaídas^{64,65}.

Secuenciación masiva: técnica de laboratorio que permite determinar el orden de los componentes (nucleótidos) del ADN, de manera más eficiente y económica que la secuenciación tradicional. En diagnóstico, permite determinar las variaciones en el ADN celular.

Tratamientos

Los pacientes suelen someterse a una combinación de terapias. Para empezar, si el tumor es operable, se realiza una cirugía para eliminarlo. Además, entre los tratamientos más utilizados y exitosos se encuentran la quimioterapia y la radioterapia⁶⁶, cuya capacidad citotóxica elimina preferentemente las células tumorales. El problema es que, a pesar de su eficacia, la quimioterapia tiene escasa especificidad⁶⁷ y ocasiona efectos secundarios importantes (fatiga, náuseas, vómitos, pérdida temporal del cabello, anemia, infecciones, problemas de fertilidad etc.)⁶⁸. De igual manera, la radioterapia convencional daña tejidos adyacentes y podría aumentar el riesgo de desarrollar nuevos tumores en la zona irradiada⁶⁸.

A continuación, se describen los actuales avances en radioterapia, junto con tratamientos más novedosos como la inmunoterapia y las terapias dirigidas.

Radioterapia

Utilizada en el tratamiento del cáncer desde 1903⁶⁹, más del 40 % de los pacientes con neoplasias reciben radioterapia en algún momento de su evolución⁷⁰⁻⁷². Puede prescribirse con finalidad curativa para eliminar el tumor o con fines paliativos, para aliviar los síntomas derivados del crecimiento de los tumores en estadios avanzados de la enfermedad⁷³. En los últimos años, los avances en esta técnica tienen como objetivo mejorar la especificidad y la eficacia del tratamiento, así como reducir la toxicidad. Por un lado, se ha optimizado la planificación. Para ello se utilizan imágenes de TC que son adquiridas en la misma posición en la que se va a realizar luego el tratamiento. Sobre esas imágenes, se define la localización y volumen del tumor, su relación con los órganos vecinos y su movimiento debido a la respiración o a los desplazamientos de los órganos internos. Por otro lado, los progresos tecnológicos en dosimetría permiten una distribución muy precisa de la dosis, lo que aumenta la eficacia y seguridad del tratamiento⁷³. Una de sus variantes es la protonterapia, que utiliza protones como fuente de radiación en lugar de fotones (**Cuadro 3**).

Ensayo clínico: evaluación experimental de un fármaco o procedimiento médico que tiene como objetivo determinar si el tratamiento que se está probando es seguro y más eficaz que los tratamientos disponibles. Tras comprobar en animales que el fármaco es seguro, la medicina se testa en humanos sanos (fase I) y se evalúa su seguridad. En fase II se testa en pacientes y se comprueba su eficacia. La fase III es similar a la anterior, pero incluye un grupo de pacientes más amplio. La fase IV añade información del funcionamiento del fármaco en una población mucho mayor cuando el fármaco ya está comercializado.

Cuadro 3. Protonterapia

Los protones permiten concentrar la radiación en el tumor y preservar mejor los tejidos adyacentes, lo que disminuye el riesgo de secuelas, de provocar otros tumores⁷⁰ y de efectos secundarios graves⁷⁵. Se está trabajando en obtener evidencia científica mediante **ensayos clínicos** que estudie si la protonterapia es más efectiva que la radiación convencional en diferentes tumores de adultos^{76,77}. Sin embargo, puesto que hay evidencia de su mayor seguridad, existe un amplio consenso para indicar su uso en algunos cánceres pediátricos, especialmente del sistema nervioso central, y en adultos en tumores de la columna vertebral/médula espinal y en aquellos próximos a la base del cráneo⁷³. Además, al ser menos agresiva, permite irradiar más veces si el tumor se reproduce⁷⁸. Esta técnica requiere no solo invertir en el equipamiento sino en la construcción de instalaciones específicas⁷⁶. La Fundación Amancio Ortega ha donado al SNS 10 aceleradores de partículas para protonterapia⁷⁹, que se sumarán a los dos existentes en centros privados de la Comunidad de Madrid⁸⁰. También hay otro proyecto de protonterapia en Cantabria⁸¹.

Pero la radiación también puede provenir de una fuente interna, como ocurre en la braquiterapia, donde las fuentes radioactivas se posicionan en el tumor o en el tejido donde se encontraba. Es una técnica muy específica porque la radiación decae rápidamente en función de la distancia, lo que preserva los órganos cercanos⁷⁴. Además, acorta el tiempo de tratamiento. Al contrario que otras formas de radioterapia, suele ser una técnica que se realiza en quirófano y que en ocasiones requiere anestesia⁷⁴. En el presente, el parque tecnológico español se ha actualizado mediante el plan INVEAT y las donaciones del sector privado. Aun así, se recomienda regular la planificación de la renovación de equipos de radioterapia obsoletos por varios motivos. En primer lugar, a pesar de ser una terapia coste-efectiva, adquirir nuevos equipos requiere una inversión inicial importante. Además, su instalación y la formación del personal implican cerrar el servicio varios meses y reubicar a los pacientes en otras unidades de tratamiento⁷³. También hay que tener en cuenta que, para aumentar la adhesión al tratamiento, los especialistas sugieren disminuir la distancia que tiene que recorrer el paciente para recibir radioterapia convencional⁷³.

Inmunoterapia

El sistema inmunitario elimina elementos extraños al organismo, lo que incluye patógenos y células cancerígenas^{82,83}. Para formar un tumor, las células mutadas tienen que evadir la vigilancia inmunitaria. Por eso, en vez de dirigirse contra el tumor, la inmunoterapia se centra en potenciar distintos componentes del sistema inmunitario para que recuperen su capacidad de reconocer y atacar el cáncer eficazmente⁸⁴.

A día de hoy, la inmunoterapia ha revolucionado la oncología con tratamientos que prolongan significativamente la supervivencia de pacientes de determinados tipos de cáncer que hasta ahora no tenían una alternativa eficaz⁸³. Sin embargo, un alto porcentaje de personas no responde a la terapia o lo hace solo de forma transitoria. Tanto es así que, actualmente, es difícil predecir para qué pacientes va a ser efectiva⁸⁵. Aunque menos tóxica que otras terapias convencionales, la inmunoterapia puede generar reacciones autoinmunes de distinta gravedad^{86,87}. Los principales tratamientos de inmunoterapia se describen en el **Cuadro 4**.

Terapias dirigidas

Algunos cambios en la secuencia de determinados genes (mutaciones o reordenamientos genéticos) provocan que las células se conviertan en cancerosas. Las terapias dirigidas aprovechan las diferencias entre las células sanas y las tumorales para actuar selectivamente sobre éstas últimas. Así, permiten disminuir la toxicidad del tratamiento y tratar el cáncer de manera más efectiva⁸¹. Para aplicarlas, se requiere un conocimiento exhaustivo de la biología molecular del tumor y un diagnóstico preciso que identifique las mutaciones dominantes^{106,107} (ver sección "Hacia la anatomía patológica de precisión" y "Acceso a la innovación").

Hoy en día, el aumento de la eficacia y la seguridad respecto a las terapias convencionales y el mayor conocimiento de las bases moleculares del cáncer han sido claves para la incorporación de estos tratamientos a la práctica clínica¹⁰⁶. Sin embargo, la terapia no siempre es efectiva, y en ocasiones solo funciona de forma temporal. Con el tiempo, acaban surgiendo resistencias que requieren otros abordajes o combinación con otras terapias^{107,108}. Así, el ataque de precisión al tumor puede realizarse bien a través de anticuerpos o de fármacos selectivos¹⁰⁹.

Los anticuerpos reconocen las células tumorales e inducen su muerte^{108,110}. Aunque ciertos anticuerpos tienen poca

actividad antitumoral por sí solos, su especificidad se utiliza para dirigir otros fármacos al tumor¹⁰⁸. Pueden ir unidos a medicamentos de quimioterapia, a inhibidores específicos de las células cancerígenas o a radiofármacos (**Cuadro 5**), todos ellos con capacidad de eliminar células. Los anticuerpos antitumorales se prescriben, sobre todo, en casos de linfoma, cáncer de mama o colorrectal¹¹⁰.

En segundo lugar, los fármacos dirigidos son principalmente inhibidores de los genes mutados que inician y mantienen la progresión del tumor. En los últimos 20 años se han aprobado decenas de moléculas, con notables casos de éxito incluso en proteínas que no se creía posible inhibir^{106,111}. Sin embargo, muchos genes que aparecen mutados en alta frecuencia no son susceptibles de intervención terapéutica efectiva hasta la fecha. Se siguen desarrollando terapias prometedoras basadas en nuevos mecanismos, aún en fase preclínica¹¹².

Cuadro 4. Principales tratamientos de inmunoterapia Inhibidores del punto de control inmunitario (IPCI)

Para evitar atacar al tejido propio sano, el sistema inmunitario ha desarrollado mecanismos para distinguir las células sanas de células cancerígenas y microorganismos patógenos⁸⁸. Antes de atacar, la célula T comprueba la naturaleza de la célula sospechosa, analizando las proteínas de su superficie. Las células malignas se sirven de este mecanismo de control para hacerse invisibles ante las defensas del cuerpo y producen proteínas que frenan la respuesta inmune⁸⁹. Aquí es donde entran en juego los IPCI, anticuerpos que ejercen de barrera y bloquean la interacción de las células T con las proteínas de freno fabricadas por la célula cancerosa. Así, permiten que la célula T pueda activarse y eliminar las tumorales. El primer medicamento de este tipo se aprobó en 2011 y, en la actualidad, hay varios aprobados por la Agencia Europea del Medicamento^{90,91}. Se han utilizado en multitud de tipos de cáncer, incluyendo tumores sólidos tanto en estadios avanzados como precoces. Uno de estos fármacos ha conseguido que un 30 % de pacientes con melanoma avanzado sobrevivan más de 5 años^{89,92}.

Terapia celular

Mientras que los IPCI no requieren ser personalizados, la terapia celular utiliza las células de cada paciente y requiere de instalaciones más costosas para manipularlas. En la terapia de células T con receptores de antígeno quiméricos (CAR-T, por sus siglas en inglés), las células T del paciente se extraen y se modifican genéticamente para que expresen una proteína (receptor) que reconocerá específicamente al tumor y permitirá su destrucción⁹³. Esta terapia ha logrado remisiones completas a 10 años en pacientes con tumores en sangre y ha permitido curar leucemias⁹⁴. Desde 2017, cinco medicamentos CAR-T se han aprobado para tratar leucemias, linfomas y mielomas, aunque por las dificultades que entraña este método, sigue usándose solo como último recurso⁹⁵. En España, está financiado por el SNS⁹⁶, no requiere múltiples aplicaciones y tienen buenos porcentajes de respuesta, aunque variables⁹⁷. Otro tipo de terapia celular, los linfocitos que infiltran el tumor (TILs, por sus siglas en inglés), tiene como objetivo los tumores sólidos. Los linfocitos del sistema inmune que se encuentran en el tumor pueden reconocerlo, pero su capacidad de eliminarlo está inhibida por el propio tumor⁹⁸. La terapia TIL consiste en aislarlos de la biopsia, seleccionar aquellos linfocitos que reconocen las alteraciones específicas del tumor y expandir esas poblaciones para luego devolverlos al paciente^{99,100}. Aún se encuentra en fase experimental, con resultados prometedores^{101,102}.

Vacunas

Las vacunas en el tratamiento oncológico tienen como objetivo despertar la respuesta inmune contra el cáncer. Aunque se lleva trabajando muchos años en la idea, se ha señalado que su eficacia clínica está muy por debajo de otras inmunoterapias^{103,104}. La nueva generación de vacunas está basada en la inyección de material genético (mRNA) que se traduce en proteínas del tumor una vez inyectado en el paciente¹⁰⁵. Varias farmacéuticas están ensayando diversos productos, ya en fases I-III.

También se está investigando el uso preventivo de las vacunas. Se están probando en personas sanas con mutaciones hereditarias que aumentan el riesgo de desarrollar la enfermedad¹⁰³.

Cuadro 5. Radioligandos

Las células tumorales tienen algunas moléculas en su superficie que no tienen el resto de las células del cuerpo. Los radioligandos utilizan esta propiedad para suministrar radiación de manera específica a las células cancerígenas. Por un lado, el ligando (por ejemplo, un anticuerpo) es el encargado de localizar el tumor reconociendo moléculas específicas. Por otro, el radioisótopo que va unido al ligando suministrará la radiación que provocará la muerte de las células tumorales¹¹³. Es un tratamiento enmarcado en las terapias dirigidas, potencialmente útil en estadios tardíos puesto que puede tratar múltiples localizaciones tumorales de manera simultánea. Actualmente está indicado en tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos no operables^{49,114}. Además, esta terapia se está ensayando en cáncer de próstata resistente a la castración con metástasis en hueso, donde se ha observado un aumento de la supervivencia y la calidad de vida en pacientes¹¹⁵.

Los radioligandos pueden utilizarse tanto para diagnóstico como para tratamiento (uso teragnóstico). El mismo ligando puede combinarse con radiofármacos para diagnóstico por PET-TC (ver sección de "Imagen") o con radioisótopos emisores de radiación tumoricida. Esta tecnología permite caracterizar la enfermedad y evaluar la respuesta al tratamiento de forma precisa y personalizada^{116,117}.

La planificación es esencial para cubrir el previsible aumento de la demanda cuando el tratamiento con radioligandos se indique en tumores con mayor incidencia (próstata, mama, pulmón). El personal experto ha consensuado una serie de recomendaciones en cuanto a ampliación de infraestructuras y formación de profesionales necesarias para garantizar el servicio⁴⁹.

Los objetivos europeos

El Plan Europeo de Lucha contra el Cáncer⁹ ha establecido varios objetivos para los países miembros, entre los que destacan:

Centros integrales del cáncer

Para que los pacientes tengan acceso a un diagnóstico y tratamiento de calidad y reducir las desigualdades de acceso entre los Estados miembros, la Comisión Europea planea establecer redes de centros integrales de cáncer (en inglés, *Comprehensive Cancer Centres*, CCC), para 2025^{9,118}. El objetivo es que el 90 % de los pacientes tengan acceso a los CCC para 2030⁹.

Los CCC son entidades de gobernanza autónoma que aúnan en un mismo lugar el cuidado de los enfermos oncológicos (diagnóstico, tratamiento y seguimiento) con la investigación (clínica, traslacional y básica) y la educación de clínicos, investigadores y pacientes¹¹⁹. Pueden ser centros monográficos de cáncer, pero también entidades con gobernanza autónoma dentro de hospitales generales.

Se caracterizan por tratar un gran número y diversidad de pacientes, adoptar nuevas terapias en estadios tempranos, estandarizar tratamientos y circuitos de pacientes, tener mayor acceso a una consulta multidisciplinar, así como acceder fácilmente a ensayos clínicos en el propio centro. Todas estas características se correlacionan con un resultado más favorable para los enfermos¹²⁰.

Los requisitos que deben cumplir los CCC han sido definidos por los programas de acreditación de la Organización de Institutos de Cáncer Europeos (OEI, por sus siglas en inglés), el Instituto Nacional de Cáncer (NCI, por sus siglas en inglés) en Estados Unidos y la *Deutsche Krebshilfe* en Alemania¹²⁰. En Europa, no existe una acreditación oficial, aunque la Comisión Europea reconoce las acreditaciones OEI. Otras sociedades oncológicas otorgan certificaciones con distinto significado y grado de exigencia^{121,122}.

Diez Estados miembros de la Unión Europea, incluyendo España, no tienen ningún centro reconocido como CCC por las organizaciones citadas^{119,123}, aunque el Hospital Universitario Vall d'Hebron está en proceso de acreditarse por la OEI. Nuestro país sí cuenta ya con un centro acreditado como Centro de Cáncer (CC), el Instituto Valenciano de Oncología. Esta certificación requiere un menor grado de investigación que la de un CCC¹²⁴.

De todos modos, aun sin la acreditación de las organizaciones mencionadas, en España muchos servicios de oncología integran diagnóstico, tratamiento e investigación. Esto permite tratar grandes volúmenes de pacientes de manera multidisciplinar e integral, lo que mejora la supervivencia¹²⁵⁻¹³³.

Para los casos más complejos e infrecuentes, el Ministerio de Sanidad ha designado los Centros, Servicios y Unidades de Referencia (CSUR), con el objetivo de concentrar a los pacientes en equipos multidisciplinares especializados y trabajar en red².

Por otra parte, la cronificación del cáncer, con los pacientes en tratamiento de manera continua o intermitente, también supone un aumento de los síntomas derivados de las terapias y sus secuelas¹²³. Por ejemplo, el dolor es prevalente entre el 60-70 % de los casos de cáncer avanzado y entre un 46-65 % a lo largo de la patología¹³⁴. Para mejorar la calidad de vida de las personas, algunas evidencias apuntan a los efectos positivos de integrar los cuidados paliativos desde fases tempranas y no solo al final de la enfermedad^{123,135,136}.

Acceso a la innovación

Caracterizar el tumor a nivel molecular permite diagnosticarlo de manera precisa y, por tanto, encontrar dianas terapéuticas para prescribir tratamientos más eficaces y con menor toxicidad, evitar otros ineficaces y pronosticar supervivencia¹³⁷. Para ello, se analiza el estado de determinados genes y proteínas en el tumor (**biomarcadores**), con el fin de descubrir qué mutaciones y características tiene para poder pautar la terapia más adecuada (ver secciones "Hacia la anatomía patológica de precisión" y "Terapias dirigidas"). Así, el diagnóstico molecular es la llave para acceder a tratamientos específicos y mejorar la supervivencia^{62,138,139}.

Por el momento, el catálogo de biomarcadores financiados por el SNS que se aprobó en 2014 está centrado en enfermedades genéticas, pero los distintos tipos de tumores no están suficientemente representados¹⁴⁰. Además, se dan notables diferencias entre comunidades autónomas e, incluso, entre hospitales, y las compañías farmacéuticas tienen un papel determinante en su financiación¹⁴¹. Los especialistas reclaman una cartera única, actualizada y extensa a escala nacional¹⁴¹.

Otra herramienta para analizar anomalías genéticas consiste en secuenciar el ADN tumoral. Esto permite analizar el estado de muchos genes de forma simultánea. Además, en servicios que concentran suficientes pacientes, permite ahorrar costes, tiempo y tejido, en comparación con el análisis de genes individuales¹⁴². Aunque se reconoce la necesidad de implementar la medicina de precisión en España, aún no se ha definido cómo hacerlo en los servicios sanitarios². El acceso es desigual en los diferentes territorios: en 2019 se consideraba que Andalucía, Castilla y León, Cataluña, Galicia y el País Vasco presentan un mayor desarrollo para la implantación de la medicina de precisión en el ámbito asistencial, incluyendo la oncología¹⁴³⁻¹⁴⁶. Actualmente los paneles de secuenciación de genes solo se han incorporado a la cartera del Sistema de Salud cántabro y catalán. Estas comunidades han designado centros de referencia para centralizar las pruebas y garantizar su calidad^{145,147}.

Desde una perspectiva nacional, según un informe de la Federación Europea de Industrias Farmacéuticas y Asociados (EFPIA, por sus siglas en inglés), el acceso al análisis de biomarcadores en España está en un nivel intermedio respecto a otros países europeos¹⁴⁸.

Biomarcadores: una característica biológica del cuerpo que puede ser medida y cuantificada objetivamente.

Para lograr el avance de las nuevas técnicas, se subraya la importancia de incorporar personal experto en biología molecular y bioinformática al trabajo hospitalario y de formar a los estudiantes de medicina en biología molecular e investigación. También, la necesidad de generar infraestructura para almacenar los datos genómicos, extraer la información de manera eficiente y compartirla entre los implicados de manera segura⁹. La ciencia de datos es uno de los ejes del programa Infraestructura de Medicina de Precisión Asociada a la Ciencia y la Tecnología (IMPACT)¹⁴⁹.

Otro reto se encuentra en el tiempo transcurrido entre la aprobación de los medicamentos oncológicos por parte de la Agencia Europea del Medicamento y la fecha en la que están disponibles para los pacientes. Según datos del informe Espera para Acceder a Terapias Innovadoras para EFPIA con datos de 2017-2020, los pacientes españoles esperan 469 días de media hasta que el medicamento oncológico es reembolsable por el SNS¹⁵⁰, 56 días más que en 2016-2019. Según el Ministerio de Sanidad, que divide el proceso por fases con datos de los últimos 5 años, el tiempo medio se estimaría en unos 415,98 días¹⁵¹. Se trata de un proceso complejo que no es igual en todos los países europeos. El país más rápido, Alemania, tarda una media de 100 días mientras que en Rumanía, el más lento, asciende hasta los 964, con España en el puesto 16 de los 35 analizados¹⁵⁰. Otros países como Francia tienen mecanismos para acelerar la disponibilidad de medicamentos clave. En Reino Unido, hay un fondo para financiar medicamentos prometedores mientras se reúnen más evidencias científicas¹⁵².

Por otra parte, hay que tener en cuenta que el coste de los medicamentos oncológicos ha aumentado notablemente. Además, las aprobaciones de las agencias internacionales no siempre cumplen los criterios de alto beneficio clínico, es decir, que el tratamiento mejore sustancialmente la supervivencia o la calidad de vida del paciente^{153,154}. Para conseguir un sistema sostenible, se recomienda financiar las terapias coste-efectivas que permiten que el paciente viva más, mejor o ambas¹⁵⁵.

En este sentido, España ocupa uno de los primeros puestos en atracción de ensayos clínicos^{156,157}. En su mayoría están patrocinados por las compañías farmacéuticas¹⁵⁶, aunque también hay ensayos desarrollados por investigadores o grupos cooperativos. Estos ensayos representan la oportunidad de acceso a tratamientos innovadores antes de que estén aprobados.

El cáncer pediátrico

Proteger mejor a los menores y jóvenes con cáncer es uno de los objetivos del Plan Europeo de Lucha contra el Cáncer⁹. En la Unión Europea, 15.500 niños y adolescentes son diagnosticados anualmente con algún tipo de tumor maligno. En España, 1.100 menores de 14 años enferman cada año¹⁵⁸. A pesar de tratarse de patologías poco frecuentes, son las que más fallecimientos provocan en niños mayores de 1 año y la primera causa de muerte no traumática en la infancia^{9,159}.

Las causas del cáncer infantil no están claras, salvo para un 5-10 % de casos de origen genético o aquellos provocados por la radiación ionizante^{159,160}. En la mayoría de los casos, se considera un evento esporádico y aleatorio que actualmente no se puede prevenir¹⁶¹. Por tanto, la detección temprana de los primeros signos y síntomas por parte de los pediatras de Atención Primaria juega un papel crucial¹⁶².

Los tumores pediátricos, también llamados del desarrollo, son distintos a los de adultos: suelen originarse en tipos celulares diferentes^{163,164}, son más sensibles a quimioterapia y radioterapia, tienen una tasa de mutación 14 veces inferior y las alteraciones de ADN solo coinciden en un 45 % con las de tumores en adultos. El resto son específicas de tumores pediátricos¹⁶⁵⁻¹⁶⁷. Estas diferencias subrayan la necesidad de considerar los cánceres pediátricos como una entidad independiente⁹ y de desarrollar tratamientos específicos o basados en la alteración molecular concreta y no en la edad de los pacientes¹⁶⁸.

Aunque no existe un registro único de tumores en adultos, el Registro Español de Tumores Infantiles, RETI-SEHOP¹⁵⁸, recopila datos de todas las unidades de Oncología y Hematología pediátricas, actualmente con una cobertura cercana al 100 %¹⁵⁸. La supervivencia global a los 5 años de los niños afectados aumentó 23 puntos en España entre 1980 y 2004, y alcanzó el 77 %^{158,161}, cerca de la media europea aunque con un amplio margen de mejora respecto a Europa Central¹⁶⁹. En los últimos años, el incremento se ha ralentizado llegando el 82 % en 2022, en la línea de otros países desarrollados¹⁵⁸. Mientras, varios tipos de cáncer, sobre todo, los que afectan al sistema nervioso central, tienen tasas de supervivencia modestas en toda Europa¹⁶⁹.

En cuanto a sus consecuencias, un 60 % de los supervivientes tendrán al menos una secuela de larga duración derivada del cáncer o su tratamiento, que pueden afectar a su crecimiento, desarrollo y maduración^{170,171}. Además, treinta años tras el diagnóstico, 4 de cada 10 supervivientes sufre secuelas graves, discapacitantes o fatales^{9,171,172}. El modelo de seguimiento a los largos supervivientes de tumores infantiles aún no está definido, aunque ya han surgido iniciativas para recopilar sus datos clínicos manteniendo su privacidad^{9,171}.

Ante este panorama, el objetivo de las unidades de Oncología pediátrica no es solo curar más sino también curar mejor, para aumentar la supervivencia y minimizar secuelas. Múltiples estudios indican que los niños y jóvenes tratados en hospitales con gran volumen de pacientes, más recursos y más especializados tienen mayor supervivencia y menos complicaciones posteriores¹⁷³⁻¹⁷⁶. Por otra parte, para reunir suficiente experiencia clínica, se considera que las unidades asistenciales pediátricas deben recibir un mínimo de treinta pacientes nuevos al año¹⁶², condición que en España cumplen 12 de las 43 existentes¹⁶¹. La creación de unidades específicas para adolescentes y adultos jóvenes, diferenciadas de las pediátricas, sería deseable por razones ambientales, psicológicas y sociales. El bajo número de casos dificulta su implantación¹⁶¹.

Hacia el futuro: investigación de vanguardia

La genómica ha permitido multiplicar las terapias dirigidas^{106,111,177,178} pero queda mucho por hacer para entender el cáncer a nivel molecular. En muchos casos no se conocen los genes que inician el tumor o cómo cambia la relevancia de la mutación en distintos órganos. Además, algunas mutaciones que se dan en baja frecuencia no se han estudiado

en profundidad¹⁰⁷. Hasta ahora, el cáncer se ha caracterizado analizando si las mutaciones dominantes están presentes o ausentes. Sin embargo, puede ser necesario considerar un conjunto de mutaciones más amplio para predecir mejor el comportamiento del tumor^{179,180}.

Otro escollo en la investigación es que los tumores son heterogéneos. Las células que los componen no son genética ni molecularmente idénticas y presentan distinta respuesta al tratamiento¹⁸¹. Por ello, se está tratando de entender mejor esta variabilidad para evitar que las resistentes al tratamiento reproduzcan el cáncer.

Mientras se avanza en entender mejor la genética de las células cancerosas, ha habido un cambio de paradigma rico en oportunidades terapéuticas: los investigadores están ampliando el foco y quieren entender el cáncer en su contexto. Esto implica conocer cómo se relaciona el tumor con su entorno, tanto con las células que lo rodean y dan soporte, como con el resto del cuerpo en su conjunto¹⁸²⁻¹⁸⁵.

Por un lado, las células tumorales son muy plásticas y tienen gran capacidad de cambiar sus propiedades para adaptarse al ambiente celular y evadir los tratamientos⁶⁵, pero los mecanismos que les confieren plasticidad aún no se conocen en profundidad¹⁸⁶. Al mismo tiempo, algunas células vecinas pueden favorecer la progresión del cáncer¹⁸⁷. Modular el entorno inmediato de las células cancerígenas puede aumentar la eficacia de tratamientos como la inmunoterapia. En este campo, se quiere entender mejor los factores que favorecen la efectividad del tratamiento¹⁸⁸. También se trabaja en ampliar el arsenal terapéutico a otros componentes del sistema inmune, más allá de las células T, y en usar células de donantes compatibles^{83,97}.

Microbioma humano: bacterias, virus, hongos y otras formas de vida que interactúan con los órganos del cuerpo en los que habitan. Entre otros temas, se está estudiando la influencia del microbioma en la respuesta a tratamientos o como herramienta para detección temprana de cáncer.

Además de la inmunidad sistémica, también se estudia cómo el metabolismo¹⁸⁹⁻¹⁹², el estrés¹⁹³ o el **microbioma**^{194,195} impactan en el desarrollo de la enfermedad y en la respuesta a la terapia. En el caso del metabolismo, una de las estrategias es la nutrición de precisión, probada en ratones. Esta consiste en que, tras conocer en detalle la genética del tumor se determinan los nutrientes a eliminar temporalmente para que el tratamiento pautado funcione de manera óptima^{189,190}.

Respecto a los tratamientos, el personal entrevistado también señala la necesidad de avanzar en investigación básica y clínica en radioterapia y en investigar más tumores minoritarios como los pediátricos.

La metástasis es otro tema de investigación clave: aunque es responsable del 90% de los casos de muerte por cáncer, no se conocen sus procesos biológicos en detalle¹⁹⁶. Las células que forman metástasis son capaces de sobrevivir al viaje a otros órganos, permanecer durmientes largos periodos de tiempo evadiendo la vigilancia del sistema inmune, coaccionar a las células vecinas y, finalmente, reproducir el tumor con mecanismos de regeneración de tejidos¹⁹⁷. Descubrir sus propiedades y vulnerabilidades es esencial para desarrollar nuevos tratamientos de prevención y tratamiento¹⁹⁷, algunos de los cuales ya se están ensayando¹⁹⁸.

España cuenta con una investigación básica puntera. Aun así, el personal experto recomienda aumentar los recursos y ordenar prioridades de investigación, así como reforzar la transferencia de la innovación al paciente para maximizar resultados¹⁵⁶.

Cómo citar este informe

Oficina de Ciencia y Tecnología del Congreso de los Diputados. Informe C: Avances en el tratamiento del cáncer. 2022. doi:10.57952/anta-er88

Equipo Oficina C (por orden alfabético)

Ana Elorza*. Coordinadora de la Oficina C en la Fundación Española para la Ciencia y la Tecnología.
Izaskun Lacunza. Coordinadora de la Oficina C en la Fundación Española para la Ciencia y la Tecnología.
Maite Iriondo de Hond. Técnica de evidencia científica y tecnológica.
Rüdiger Ortiz-Álvarez. Técnico de evidencia científica y tecnológica.
Sofía Otero*. Técnica de evidencia científica y tecnológica.
Jose L. Roscales. Técnico de evidencia científica y tecnológica.
Cristina Fernández-García. Técnica de conexión con la comunidad científica y la sociedad.

*Personas de contacto para este informe.

Bibliografía

1. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Las cifras del cáncer en España. 2022.
2. Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Estrategia en cáncer del Sistema Nacional de Salud. 2021.
3. Zaromytidou A-I. Cancer research that matters. *Nat Cancer* 2021;2(12):1268–1270; <https://doi.org/10.1038/s43018-021-00302-9>
4. Observatorio de la Asociación Española contra el Cáncer. *Oncobarómetro*. 2021.
5. Oliver Wyman para la Asociación Española Contra el Cáncer. El impacto económico y social del cáncer en España. 2020.
6. Hofmarcher T, Lindgren P, Wilking N, et al. The cost of cancer in Europe 2018. *Eur J Cancer* 2020;129:41–49; <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2020.01.011>
7. Badía X, Tort M, Manganelli A-G, et al. The burden of cancer in Spain. *Clin Transl Oncol* 2019;21(6):729–734; <https://doi.org/10.1007/s12094-018-1972-7>
8. Red Española de Registros de Cáncer. Supervivencia de cáncer en España, 2002–2013. 2019.
9. Comisión Europea. Plan europeo contra el cáncer. 2021.
10. Comisión Europea. Mission on cancer. Implementation plan. Text. 2021.
11. Gobierno de España. PERTE para la salud de vanguardia. 2021.
12. Tran KB, Lang JJ, Compton K, et al. The global burden of cancer attributable to risk factors, 2010–19: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet* 2022;400(10352):563–591; [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)01438-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01438-6)
13. International Agency for Research on Cancer (IARC). Medium-term strategy for 2021–2025. 2021.
14. Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer (IARC). Código europeo contra el cáncer. 2014.
15. Lorenzo-González M, Ruano-Ravina A, Peón J, et al. Residential radon in Galicia: a cross-sectional study in a radon-prone area. *J Radiol Prot* 2017;37(3):728–741; <https://doi.org/10.1088/1361-6498/aa7922>
16. Consejo de Seguridad Nuclear. Mapa del potencial de radón en España. 2017.
17. Olsson A, Kromhout H. Occupational cancer burden: the contribution of exposure to process-generated substances at the workplace. *Mol Oncol* 2021;15(3):753–763; <https://doi.org/10.1002/1878-0261.12925>
18. IARC Monographs. Arsenic, metals, fibres, and dusts. A review of human carcinogens. 2012.
19. Ministerio de la Presidencia, Relaciones con las Cortes y Memoria Democrática. Real Decreto 1154/2020, de 22 de Diciembre, Por el que se modifica el Real Decreto 665/1997, de 12 de Mayo, sobre la protección de los trabajadores contra los riesgos relacionados con la exposición a agentes cancerígenos durante el trabajo. 2020.
20. Jit M, Prem K, Benard E, et al. From cervical cancer elimination to eradication of vaccine-type human papillomavirus: Feasibility, public health strategies and cost-effectiveness. *Prev Med* 2021;144:106354; <https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2020.106354>
21. Falcaro M, Castañón A, Ndlela B, et al. The effects of the national HPV vaccination programme in England, UK, on cervical cancer and grade 3 cervical intraepithelial neoplasia incidence: a register-based observational study. *The Lancet* 2021;398(10316):2084–2092; [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02178-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02178-4)
22. Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Calendario común de vacunación a lo largo de toda la vida. 2022.
23. Forman D, Bauld L, Bonanni B, et al. Time for a European initiative for research to prevent cancer: A manifesto for Cancer Prevention Europe (CPE). *J Cancer Policy* 2018;17:15–23; <https://doi.org/10.1016/j.jcpo.2018.07.001>
24. ModernaTX, Inc. A phase 1, randomized, observer-blind, placebo-controlled, dose-ranging study of an Epstein-Barr Virus (EBV) candidate vaccine, MRNA-1189, in 18- to 30-year-old healthy adults. Clinical trial registration. clinicaltrials.gov; 2022.
25. National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID). Phase 1 study of the safety and immunogenicity of an Epstein-Barr Virus (EBV) Gp350- ferritin nanoparticle vaccine in healthy adults with or without EBV Infection. Clinical trial registration. clinicaltrials.gov; 2022.
26. Cui X, Snapper CM. Epstein Barr Virus: Development of Vaccines and Immune Cell Therapy for EBV-Associated Diseases. *Front Immunol* 2021;12:734471; <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.734471>
27. Zhang S. The puzzling virus that infects almost everyone. *The Atlantic* 2022. <https://www.theatlantic.com/science/archive/2022/03/epstein-barr-virus-mono-cancer-research/623881/>
28. Mattox AK, Bettgowda C, Zhou S, et al. Applications of liquid biopsies for cancer. *Sci Transl Med* 2019;11(507):eaay1984; 9. Science Advice for Policy by European Academies. Improving cancer screening in the European Union. Science Advice for Policy by European Academies (SAPEA): DE; 2022.
29. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Encuesta nacional de salud de España. Detección Precoz de Cáncer. 2017.
30. Observatorio de la Asociación Española contra el Cáncer. Impacto Del Cáncer En España: Una aproximación a la inequidad y los determinantes sociales. 2021.
31. Proposal for a Council Recommendation (CR) on Strengthening Prevention through Early Detection: A new approach on cancer screening replacing CR 2003/878/EC. 2022.
32. IARC Monographs. Biological Agents. Volume 100 B. A review of human carcinogens. 2012.
33. Comisión Europea. Stomach cancer burden in EU-27. 2022.
34. Instituto de Salud Carlos III, Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge. Atlas de mortalidad por cáncer en Portugal y España 2003–2012. 2021.
35. deKoning HJ, vander Aalst CM, de Jong PA, et al. Reduced Lung-Cancer Mortality with Volume CT Screening in a randomized trial. *N Engl J Med* 2020;382(6):503–513; <https://doi.org/10.1056/NEJMoat911793>

37. US Preventive Services Task Force, Krist AH, Davidson KW, et al. Screening for lung cancer: US preventive services task force recommendation statement. *JAMA* 2021;325(10):962; <https://doi.org/10.1001/jama.2021.1117>
38. European Network for Health Technology Assessment. Lung cancer screening in risk groups. 2020.
39. UK National Screening Committee. Coversheet. Targeted screening for lung cancer in adults with a history of smoking. 2022.
40. Cohen JD, Li L, Wang Y, et al. Detection and localization of surgically resectable cancers with a multi-analyte blood test. *Science* 2018;359(6378):926–930; <https://doi.org/10.1126/science.aar3247>
41. Chen X, Gole J, Gore A, et al. Non-invasive early detection of cancer four years before conventional diagnosis using a blood test. *Nat Commun* 2020;11(1):3475; <https://doi.org/10.1038/s41467-020-17316-z>
42. Hackshaw A, Clarke CA, Hartman A-R. New genomic technologies for multi-cancer early detection: Rethinking the scope of cancer screening. *Cancer Cell* 2022;40(2):109–113; <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2022.01.012>
43. Ofman JJ, Hall MP, Aravanis AM. GRAIL and the quest for earlier multi-cancer detection. *Sponsor Feature - Nature Portfolio* 2020.
44. Hounsfield GN. Nobel Lecture - Computed medical imaging. 1979.
45. Nobel Prize Outreach. Press Release. The Nobel Prize in Physiology or Medicine. 2003. Disponible en: <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2003/press-release/> [Último acceso: 19/05/2022].
46. Gambhir SS. Molecular imaging of cancer with positron emission tomography. *Nat Rev Cancer* 2002;2(9):683–693; <https://doi.org/10.1038/nrc882>
47. Divisi D, Tommaso SD, Leonardo GD, et al. 18-Fluorine Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography with Computerized Tomography versus Computerized Tomography alone for the management of solitary lung nodules with diameters inferior to 1.5 cm. *Thorac Cardiovasc Surg* 2010;58(7):422–426; <https://doi.org/10.1055/s-0030-1249945>
48. Ministerio de Sanidad. Plan INVEAT: Inversión en Equipos de alta tecnología sanitaria en el Sistema Nacional de Salud. 2021.
49. Documento Consenso SEOM, SEMNIM, GEPAC, GETNÉ, SOGUG, NET España, SEDISA. Terapias dirigidas con radioligandos en Oncología. 2021.
50. King DF, King LAC. A Brief historical note on staining by hematoxylin and eosin. *Am J Dermatopathol* 1986;8(2):168.
51. Li Y, Li N, Yu X, et al. Hematoxylin and eosin staining of intact tissues via delipidation and ultrasound. *Sci Rep* 2018;8(1):12259; <https://doi.org/10.1038/s41598-018-30755-5>
52. Chan JKC. The wonderful colors of the hematoxylin-eosin stain in diagnostic surgical pathology. *Int J Surg Pathol* 2014;22(1):12–32; <https://doi.org/10.1177/1066896913517939>
53. Sociedad Española de Anatomía Patológica. Libro blanco de la Anatomía Patológica en España 2021. 2021.
54. Savage N. How AI is improving cancer diagnostics. *Nature* 2020;579(7800):S14–S16; <https://doi.org/10.1038/d41586-020-00847-2>
55. Marti-Bonmati L, Koh D-M, Riklund K, et al. Considerations for artificial intelligence clinical impact in oncologic imaging: an AI4HI position paper. *Insights Imaging* 2022;13(1):89; <https://doi.org/10.1186/s13244-022-01220-9>
56. Troyanskaya O, Trajanoski Z, Carpenter A, et al. Artificial Intelligence and cancer. *Nat Cancer* 2020;1(2):149–152; <https://doi.org/10.1038/s43018-020-0034-6>
57. McKinney SM, Sieniek M, Godbole V, et al. International evaluation of an AI system for breast cancer screening. *Nature* 2020;577(7788):89–94; <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1799-6>
58. Oficina de Ciencia y Tecnología del Congreso de los Diputados (Oficina C). Informe C: Inteligencia artificial y salud. 2022; <https://doi.org/10.57952/tcsx-b678>
59. Schwaederle M, Kurzrock R. Actionability and precision oncology. *Oncoscience* 2015;2(10):779–780; <https://doi.org/10.18632/oncoscience.236>
60. Mardis ER. The emergence of cancer genomics in diagnosis and precision medicine. *Nat Cancer* 2021;2(12):1263–1264; <https://doi.org/10.1038/s43018-021-00305-6>
61. Schwaederle M, Zhao M, Lee JJ, et al. Impact of precision medicine in diverse cancers: A meta-analysis of phase II clinical trials. *J Clin Oncol* 2015;33(32):3817–3825; <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.61.5997>
62. Rojo F, Conde E, Torres H, et al. Clinical and economic impact of “ROS1-testing” strategy compared to a “no-ROS1-testing” strategy in advanced NSCLC in Spain. *BMC Cancer* 2022;22(1):292; <https://doi.org/10.1186/s12885-022-09397-4>
63. Alix-Panabières C. The future of liquid biopsy. *Nature* 2020;579(7800):S9–S9; <https://doi.org/10.1038/d41586-020-00844-5>
64. Remon J, García-Campelo R, de Álava E, et al. Liquid biopsy in oncology: a consensus statement of the Spanish Society of Pathology and the Spanish Society of Medical Oncology. *Clin Transl Oncol* 2020;22(6):823–834; <https://doi.org/10.1007/s12094-019-02211-x>
65. Ramón y Cajal S, Sancho P, Soucek L, et al. A spotlight on cancer researchers in Spain: new paradigms and disruptive ideas. *Clin Transl Oncol* 2020;22(6):798–801; <https://doi.org/10.1007/s12094-019-02199-4>
66. Chabner BA, Roberts TG. Chemotherapy and the war on cancer. *Nat Rev Cancer* 2005;5(1):65–72; <https://doi.org/10.1038/nrc1529>
67. Guillén Ponce C, Molina Garrido MJ. Guía actualizada de tratamientos. Qué es, cómo funciona y tipos de quimioterapia. 2019. Disponible en: <https://seom.org/guia-actualizada-de-tratamientos/que-es-como-funciona-y-tipos-de-quimioterapia> [Último acceso: 23/05/2022].
68. Blasco A, Caballero C. Guía actualizada de tratamientos. Toxicidad de los tratamientos oncológicos. 2019. Disponible en: <https://seom.org/115.informacion-al-publico-guia-de-tratamientos/efectos-secundarios-de-la-quimioterapia> [Último acceso: 17/08/2022].
69. National Cancer Institute. Milestones in cancer research and discovery. 2020. Disponible en: <https://www.cancer.gov/research/progress/250-years-milestones> [Último acceso: 23/05/2022].

70. Beaton L, Bandula S, Gaze MN, et al. How rapid advances in imaging are defining the future of precision radiation oncology. *Br J Cancer* 2019;120(8):779–790; <https://doi.org/10.1038/s41416-019-0412-y>
71. Barton MB, Jacob S, Shafiq J, et al. Estimating the demand for radiotherapy from the evidence: A review of changes from 2003 to 2012. *Radiother Oncol* 2014;112(1):140–144; <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2014.03.024>
72. Barton MB, Allen S, Delaney GP, et al. Patterns of retreatment by radiotherapy. *Clin Oncol R Coll Radiol G B* 2014;26(10):611–618; <https://doi.org/10.1016/j.clon.2014.03.008>
73. Observatorio de la Asociación Española contra el Cáncer. Acceso al tratamiento de radioterapia en España. 2020.
74. Chargari C, Deutsch E, Blanchard P, et al. Brachytherapy: An overview for clinicians. *CA Cancer J Clin* 2019;69(5):386–401; <https://doi.org/10.3322/caac.21578>
75. Baumann BC, Mitra N, Harton JG, et al. Comparative effectiveness of proton vs photon therapy as part of concurrent chemoradiotherapy for locally advanced cancer. *JAMA Oncol* 2020;6(2):237–246; <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2019.4889>
76. Zietman AL. Can proton therapy be considered a standard of care in oncology? Lessons from the United States. *Br J Cancer* 2019;120(8):775–776; <https://doi.org/10.1038/s41416-018-0324-2>
77. National Cancer Research Institute Clinical and Translational Radiotherapy Research. Proton Beam Therapy – the challenges of delivering high-quality evidence of clinical benefit. *Clin Oncol* 2018;30(5):280–284.
78. Hu M, Jiang L, Cui X, et al. Proton beam therapy for cancer in the era of precision medicine. *J Hematol Oncol J Hematol Oncol* 2019;11(1):136; <https://doi.org/10.1186/s13045-018-0683-4>
79. Fundación Amancio Ortega. Programa para la implantación de la protonterapia en el sistema público de salud de España. 2022. Disponible en: <https://www.faortega.org/es/proyectos/programa-para-la-implantaci%C3%B3n-de-la-protonterapia-en-el-sistema-p%C3%BAblico-de-salud-de-espaa%C3%B1a/> [Último acceso: 24/05/2022].
80. Particle Therapy Co-Operative Group. Facilities in operation. 2022. Disponible en: <https://www.ptcog.ch/index.php/facilities-in-operation-restricted> [Último acceso: 24/05/2022].
81. BOPCANo 266/10 | Parlamento de Cantabria. Disponible en: <https://parlamento-cantabria.es/publicaciones/boletindelparlamento/bopca-n%C2%BA-26610> [Último acceso: 10/10/2022].
82. Chow MT, Möller A, Smyth MJ. Inflammation and immune surveillance in cancer. *Semin Cancer Biol* 2012;22(1):23–32; <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2011.12.004>
83. Waldman AD, Fritz JM, Lenardo MJ. A guide to cancer immunotherapy: from T cell basic science to clinical practice. *Nat Rev Immunol* 2020;20(11):651–668; <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0306-5>
84. Bender E. Cancer immunotherapy. *Nat Outlook* 2017.
85. Eisenstein M. Making cancer immunotherapy a surer bet. *Nature* 2017;552(7685):S72–S73; <https://doi.org/10.1038/d41586-017-08704-5>
86. Remon J. Guía Actualizada de Tratamientos. La inmunoterapia del cáncer. 2019. Disponible en: <https://seom.org/guia-actualizada-de-tratamientos/la-inmunoterapia-del-cancer?showall=1&showall=1> [Último acceso: 24/05/2022].
87. June CH, Warshauer JT, Bluestone JA. Is autoimmunity the Achilles' heel of cancer immunotherapy? *Nat Med* 2017;23(5):540–547; <https://doi.org/10.1038/nm.4321>
88. Nobel Prize Outreach. Press Release. The Nobel Prize in Physiology or Medicine. 2018. Disponible en: <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2018/press-release/> [Último acceso: 27/05/2022].
89. Huang P-W, Chang JW-C. Immune checkpoint inhibitors win the 2018 Nobel Prize. *Biomed J* 2019;42(5):299–306; <https://doi.org/10.1016/j.bj.2019.09.002>
90. Korman AJ, Garrett-Thomson SC, Lonberg N. The foundations of immune checkpoint blockade and the ipilimumab approval decennial. *Nat Rev Drug Discov* 2021;1–20.
91. Zaim R, Redekop K, Uyl-de Groot CA. Immune checkpoint inhibitors for the treatment of non-small cell lung cancer: A comparison of the regulatory approvals in Europe and the United States. *J Cancer Policy* 2022;33:100346; <https://doi.org/10.1016/j.jcpo.2022.100346>
92. Hamid O, Robert C, Daud A, et al. Five-year survival outcomes for patients with advanced melanoma treated with pembrolizumab in KEYNOTE-001. *Ann Oncol* 2019;30(4):582–588; <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz011>
93. Scudellari M. Attack of the killer clones. *Nature* 2017;552(7685):S64–S66; <https://doi.org/10.1038/d41586-017-08701-8>
94. Melenhorst JJ, Chen GM, Wang M, et al. Decade-long leukaemia remissions with persistence of CD4+ CAR T cells. *Nature* 2022;602(7897):503–509; <https://doi.org/10.1038/s41586-021-04390-6>
95. Ledford H. Last-resort cancer therapy holds back disease for more than a decade. *Nature* 2022;602(7896):196–196; <https://doi.org/10.1038/d41586-022-00241-0>
96. Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Plan de abordaje de terapias avanzadas en el Sistema Nacional de Salud: medicamentos CAR. 2018.
97. Albinger N, Hartmann J, Ullrich E. Current status and perspective of CAR-T and CAR-NK cell therapy trials in Germany. *Gene Ther* 2021;28(9):513–527; <https://doi.org/10.1038/s41434-021-00246-w>
98. Lin B, Du L, Li H, et al. Tumor-infiltrating lymphocytes: Warriors fight against tumors powerfully. *Biomed Pharmacother* 2020;132:110873; <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110873>
99. Tran E, Robbins PF, Rosenberg SA. “Final common pathway” of human cancer immunotherapy: targeting random somatic mutations. *Nat Immunol* 2017;18(3):255–262; <https://doi.org/10.1038/ni.3682>
100. Lozano-Rabella M, Gros A. TCR repertoire changes during TIL expansion: clonal selection or drifting? *Clin Cancer Res* 2020;26(16):4177–4179; <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-20-1560>
101. Tran E, Turcotte S, Gros A, et al. Cancer immunotherapy based on mutation-specific CD4+ T cells in a patient with epithelial cancer. *Science* 2014;344(6184):641–645; <https://doi.org/10.1126/science.1251102>

102. Nguyen LT, Saibil SD, Sotov V, et al. Phase II clinical trial of adoptive cell therapy for patients with metastatic melanoma with autologous tumor-infiltrating lymphocytes and low-dose interleukin-2. *Cancer Immunol Immunother* 2019;68(5):773–785; <https://doi.org/10.1007/s00262-019-02307-x>
103. Kaiser J. New generation of cancer-preventing vaccines could wipe out tumors before they form. *Sci AAAS - News Feature* 2022. <https://www.science.org/content/article/new-generation-cancer-preventing-vaccines-wipe-tumors-form>
104. Calvo Tardón M, Allard M, Dutoit V, et al. Peptides as cancer vaccines. *Curr Opin Pharmacol* 2019;47:20–26; <https://doi.org/10.1016/j.coph.2019.01.007>
105. Dolgin E. Unlocking the potential of vaccines built on messenger RNA. *Nature* 2019;574(7778):S10–S12; <https://doi.org/10.1038/d41586-019-03072-8>
106. Zhong L, Li Y, Xiong L, et al. Small molecules in targeted cancer therapy: advances, challenges, and future perspectives. *Signal Transduct Target Ther* 2021;6(1):1–48; <https://doi.org/10.1038/s41392-021-00572-w>
107. Nokin M-J, Ambrogio C, Nadal E, et al. Targeting infrequent driver alterations in non-small cell lung cancer. *Trends Cancer* 2021;7(5):410–429; <https://doi.org/10.1016/j.trecan.2020.11.005>
108. Zahavi D, Weiner L. Monoclonal antibodies in cancer therapy. *Antibodies* 2020;9(3):34; <https://doi.org/10.3390/antib9030034>
109. Sun G, Rong D, Li Z, et al. Role of small molecule targeted compounds in cancer: Progress, Opportunities, and Challenges. *Front Cell Dev Biol* 2021;9.
110. Zhang Q, Chen G, Liu X, et al. Monoclonal antibodies as therapeutic agents in oncology and antibody gene therapy. *Cell Res* 2007;17(2):89–99; <https://doi.org/10.1038/sj.cr.7310143>
111. Rosell R, Aguilar A, Pedraz C, et al. KRAS inhibitors, approved. *Nat Cancer* 2021;2(12):1254–1256; <https://doi.org/10.1038/s43018-021-00289-3>
112. Lin K, Gueble SE, Sundaram RK, et al. Mechanism-based design of agents that selectively target drug-resistant glioma. *Science* 2022;377(6605):502–511; <https://doi.org/10.1126/science.abn7570>
113. The Health Policy Partnership. Radioligand Therapy. Realising the potential of targeted cancer care. 2020.
114. Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, et al. Phase 3 Trial of 177 Lu-Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors. *N Engl J Med* 2017;376(2):125–135; <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1607427>
115. Nilsson S. Radionuclide Therapies in Prostate Cancer: Integrating Radium-223 in the treatment of patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Curr Oncol Rep* 2016;18:14; <https://doi.org/10.1007/s11912-015-0495-4>
116. Yordanova A, Eppard E, Kürpig S, et al. Theranostics in nuclear medicine practice. *OncoTargets Ther* 2017;10:4821–4828; <https://doi.org/10.2147/OTT.S140671>
117. Weber WA, Czernin J, Anderson CJ, et al. The future of nuclear medicine, molecular imaging, and theranostics. *J Nucl Med* 2020;61(Supplement 2):263S–272S; <https://doi.org/10.2967/jnumed.120.254532>
118. European Commission. Directorate General for Research and Innovation. EU Missions: Cancer : Concrete solutions for our greatest challenges. Publications Office: LU; 2021.
119. Oberst S, Poortmans P, Aapro M, et al. Comprehensive cancer care across the EU: Advancing the vision. *European Cancer Organisation*; 2021.
120. Kehrloesser S, Oberst S, Westerhuis W, et al. Analysing the attributes of Comprehensive Cancer Centres and Cancer Centres across Europe to identify key hallmarks. *Mol Oncol* 2021;15(5):1277–1288; <https://doi.org/10.1002/1878-0261.12950>
121. European Society for Medical Oncology (ESMO). ESMO designated centres Accreditation Programme. 2022. Disponible en: <https://www.esmo.org/for-patients/esmo-designated-centres-of-integrated-oncology-palliative-care/esmo-designated-centres-accreditation-programme> [Último acceso: 15/06/2022].
122. Association for Clinical Oncology (ASCO). QOPI Certification Program. 2022. Disponible en: <https://practice.asco.org/quality-improvement/quality-programs/qopi-certification-program> [Último acceso: 15/06/2022].
123. Berns A, Ringborg U, Celis JE, et al. Towards a cancer mission in Horizon Europe: recommendations. *Mol Oncol* 2020;14(8):1589–1615; <https://doi.org/10.1002/1878-0261.12763>
124. Philip T, Oberst S, Lombardo C. OECl Accreditation and designation user manual V. 3.2. 2019.
125. Hsu Y-H, Kung P-T, Wang S-T, et al. Improved patient survivals with colorectal cancer under multidisciplinary team care: A nationwide cohort study of 25,766 patients in Taiwan. *Health Policy* 2016;120(6):674–681; <https://doi.org/10.1016/j.healthpol.2016.04.001>
126. Stephens MR, Lewis WG, Brewster AE, et al. Multidisciplinary team management is associated with improved outcomes after surgery for esophageal cancer. *Dis Esophagus* 2006;19(3):164–171; <https://doi.org/10.1111/j.1442-2050.2006.00559.x>
127. Du C-Z, Li J, Cai Y, et al. Effect of multidisciplinary team treatment on outcomes of patients with gastrointestinal malignancy. *World J Gastroenterol* 2011;17(15):2013–2018; <https://doi.org/10.3748/wjg.v17.i15.2013>
128. Huguet M, Perrier L, Bally O, et al. Being treated in higher volume hospitals leads to longer progression-free survival for epithelial ovarian carcinoma patients in the Rhone-Alpes region of France. *BMC Health Serv Res* 2018;18(1):3; <https://doi.org/10.1186/s12913-017-2802-2>
129. Woo YL, Kyrgiou M, Bryant A, et al. Centralisation of services for gynaecological cancers — A Cochrane systematic review. *Gynecol Oncol* 2012;126(2):286–290; <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2012.04.012>
130. Okawa S, Tabuchi T, Morishima T, et al. Hospital volume and postoperative 5-year survival for five different cancer sites: A population-based study in Japan. *Cancer Sci* 2020;111(3):985–993; <https://doi.org/10.1111/cas.14309>
131. Boffa DJ, Mallin K, Herrin J, et al. Survival After Cancer Treatment at Top-Ranked US Cancer Hospitals vs Affiliates of Top-Ranked Cancer Hospitals. *JAMA Netw Open* 2020;3(5):e203942; <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.3942>
132. Prades J, Remue E, van Hoof E, et al. Is it worth reorganising cancer services on the basis of multidisciplinary teams (MDTs)? A systematic review of the objectives and organisation of MDTs and their impact on patient outcomes. *Health Policy* 2015.

133. Borrás JM, Albrecht T, Audisio R, et al. Policy statement on multidisciplinary cancer care. *Eur J Cancer* 2014;50(3):475–480; <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2013.11.012>
134. Pigni A, Caraceni A, Elisabeth ON, et al. Report WP 8.5. Literature review on pain prevalence in cancer patients and recommendations. 2021.
135. Smith TJ, Temin S, Alesi ER, et al. American Society of Clinical Oncology provisional clinical opinion: the integration of palliative care into standard oncology care. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2012;30(8):880–887; <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.38.5161>
136. Temel JS, Greer JA, Muzikansky A, et al. Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2010;363(8):733–742; <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1000678>
137. Ludwig JA, Weinstein JN. Biomarkers in cancer staging, prognosis and treatment selection. *Nat Rev Cancer* 2005;5(11):845–856; <https://doi.org/10.1038/nrc1739>
138. Kato S, Kim KH, Lim HJ, et al. Real-world data from a molecular tumor board demonstrates improved outcomes with a precision N-of-One strategy. *Nat Commun* 2020;11(1):4965; <https://doi.org/10.1038/s41467-020-18613-3>
139. Kris MG, Johnson BE, Berry LD, et al. Using multiplexed assays of oncogenic drivers in lung cancers to select targeted drugs. *JAMA J Am Med Assoc* 2014;311(19):1998–2006; <https://doi.org/10.1001/jama.2014.3741>
140. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Orden SSI/2065/2014, de 31 de Octubre, por la que se modifican los anexos I, II y III del Real Decreto 1030/2006, de 15 de Septiembre, por el que se establece la Cartera de Servicios Comunes del Sistema Nacional de Salud y el procedimiento para su actualización. 2014.
141. Rodríguez-Lescure A, de la Peña FA, Aranda E, et al. Study of the Spanish Society of Medical Oncology (SEOM) on the access to oncology drugs and predictive biomarkers in Spain. *Clin Transl Oncol* 2020;22(12):2253–2263; <https://doi.org/10.1007/s12094-020-02366-y>
142. Pruneri G, De Braud F, Sapino A, et al. Next-Generation Sequencing in clinical practice: is it a cost-saving alternative to a single-gene testing approach? *Pharmacoeconomics - Open* 2021;5(2):285–298; <https://doi.org/10.1007/s41669-020-00249-0>
143. Fundación Instituto Roche. Medicina personalizada de precisión en España: Mapa de Comunidades. 2019.
144. ORDEN de 1 de marzo de 2021, de la Consejera de Salud, por la que se crea el Comité de Planificación y Gestión de la Medicina Personalizada de Euskadi. 2021.
145. Instrucció O3/2021 Implantació del Programa d'oncologia de precisió en el sistema sanitari públic de Catalunya.
146. Consejería de Sanidad de Castilla y León. Estrategia regional de atención al paciente oncológico en Castilla y León. 2018.
147. Hiris. Oncología de precisión. Situación en España y recomendaciones para un Plan de Acceso a los Biomarcadores. 2021.
148. International Quality Network for Pathology, European Cancer Patient Coalition, European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations. Unlocking the potential of precision medicine in Europe – Improving cancer care through broader access to quality biomarker testing. 2021.
149. Instituto de Salud Carlos III. Infraestructura de medicina de precisión asociada a la ciencia y la tecnología – IMPaCT. 2021.
150. Newton M, Scott K, Troein P. EFPIA patients W.A.I.T. indicator 2021 survey. 2022.
151. Ministerio de Sanidad. Informe de evolución de la financiación y fijación de precio de los medicamentos oncológicos en el Sistema Nacional de Salud (2016–2021). 2022.
152. Irvine L, Bunn S. Advances in cancer treatment. *POST Note* 2019;(598). <https://post.parliament.uk/research-briefings/post-pn-0598/>
153. Del Paggio JC, Sullivan R, Schrag D, et al. Delivery of meaningful cancer care: a retrospective cohort study assessing cost and benefit with the ASCO and ESMO frameworks. *Lancet Oncol* 2017;18(7):887–894; [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30415-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30415-1)
154. Tibau A, Molto C, Ocana A, et al. Magnitude of clinical benefit of cancer drugs approved by the US Food and Drug Administration. *JNCI J Natl Cancer Inst* 2018;110(5):486–492; <https://doi.org/10.1093/jnci/djx232>
155. Vivot A, Jacot J, Zeitoun J–D, et al. Clinical benefit, price and approval characteristics of FDA-approved new drugs for treating advanced solid cancer, 2000–2015. *Ann Oncol* 2017;28(5):1111–1116; <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx053>
156. Asociación Española Contra el Cáncer, Asociación Española de Investigación sobre el Cáncer, Fundación Bancaria “la Caixa.” Comprometidos con la investigación en cáncer. 2018.
157. Global Observatory on Health Research and Development (WHO). Number of clinical trials by year, country, region and income group (1999–2021). 2022. Disponible en: <https://www.who.int/observatories/global-observatory-on-health-research-and-development/monitoring/number-of-clinical-trials-by-year-country-who-region-and-income-group> [Último acceso: 11/10/2022].
158. Cañete Nieto A, Pardo Romaguera E, Muñoz Lopez A, et al. Cáncer Infantil En España. Estadísticas 1980–2021. Registro Español de Tumores Infantiles (RETI-SEHOP). Universitat de València: Valencia; 2022. (Edición Preliminar)
159. Urtasun Erburu A, Herrero Cervera MJ, Cañete Nieto A. Cáncer en los primeros 18 meses de vida. *An Pediatría* 2020;93(6):358–366; <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2020.02.015>
160. United Nations Scientific Committee on the effects of atomic radiation. *Epidemiological Studies of Radiation and Cancer*. Vol. I. 2006.
161. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Unidades asistenciales del cáncer en la infancia y adolescencia. Estándares y recomendaciones de calidad y seguridad. 2015.
162. European Society for Paediatric Oncology. *European Standards of Care for Children with Cancer*. 2009.
163. Scotting PJ, Walker DA, Perilongo G. Childhood solid tumours: a developmental disorder. *Nat Rev Cancer* 2005;5:481–488.
164. Barry E, Walsh JA, Weinrich SL, et al. Navigating the regulatory landscape to develop pediatric oncology drugs: expert opinion recommendations. *Paediatr Drugs* 2021;23(4):381–394; <https://doi.org/10.1007/s40272-021-00455-1>

165. Savary C, Kim A, Lespagnol A, et al. Depicting the genetic architecture of pediatric cancers through an integrative gene network approach. *Sci Rep* 2020;10(1):1224; <https://doi.org/10.1038/s41598-020-58179-0>
166. Ma X, Liu Y, Liu Y, et al. Pan-cancer genome and transcriptome analyses of 1,699 paediatric leukaemias and solid tumours. *Nature* 2018;555(7696):371–376; <https://doi.org/10.1038/nature25795>
167. Gröbner SN, Worst BC, Weischenfeldt J, et al. The landscape of genomic alterations across childhood cancers. *Nature* 2018;555(7696):321–327; <https://doi.org/10.1038/nature25480>
168. Pearson ADJ, Herold R, Rousseau R, et al. Implementation of mechanism of action biology-driven early drug development for children with cancer. *Eur J Cancer* 2016;62:124–131; <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2016.04.001>
169. Gatta G, Botta L, Rossi S, et al. Childhood cancer survival in Europe 1999–2007: results of EUROCARE–5—a population-based study. *Lancet Oncol* 2014;15(1):35–47; [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70548-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70548-5)
170. Kopp LM, Gupta P, Pelayo-Katsanis L, et al. Late effects in adult survivors of pediatric cancer: a guide for the primary care physician. *Am J Med* 2012;125(7):636–641; <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2012.01.013>
171. Poplack DG, Fordis M, Landier W, et al. Childhood cancer survivor care: development of the Passport for Care. *Nat Rev Clin Oncol* 2014;11(12):740–750; <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2014.175>
172. Armstrong GT, Kawashima T, Leisenring W, et al. Aging and risk of severe, disabling, life-threatening, and fatal events in the childhood cancer survivor study. *J Clin Oncol* 2014;32(12):1218–1227; <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.51.1055>
173. Knops RRG, Dalen EC van, Mulder RL, et al. The volume effect in paediatric oncology: a systematic review. *Ann Oncol* 2013;24(7):1749–1753; <https://doi.org/10.1093/annonc/mds656>
174. Berry JG, Lieu TA, Forbes PW, et al. Hospital volumes for common pediatric specialty operations. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2007;161(1):38–43; <https://doi.org/10.1001/archpedi.161.1.38>
175. Smith ER, Butler WE, Barker FG. Craniotomy for resection of pediatric brain tumors in the United States, 1988 to 2000: effects of provider caseloads and progressive centralization and specialization of care. *Neurosurgery* 2004;54(3):553–563; discussion 563–565; <https://doi.org/10.1227/01.neu.0000108421.69822.67>
176. Halperin EC, Laurie F, Fitzgerald TJ. An evaluation of the relationship between the quality of prophylactic cranial radiotherapy in childhood acute leukemia and institutional experience: a Quality Assurance Review Center–Pediatric Oncology Group study. *Int J Radiat Oncol* 2002;53(4):1001–1004; [https://doi.org/10.1016/S0360-3016\(02\)02833-X](https://doi.org/10.1016/S0360-3016(02)02833-X)
177. Nieto P, Ambrogio C, Esteban-Burgos L, et al. A Braf kinase-inactive mutant induces lung adenocarcinoma. *Nature* 2017;548(7666):239–243; <https://doi.org/10.1038/nature23297>
178. Wilcox RA. Getting ALK inhibitors SHPshape. *Blood* 2022;139(5):642–643; <https://doi.org/10.1182/blood.2021014301>
179. Degasperi A, Zou X, Dias Amarante T, et al. Substitution mutational signatures in whole-genome-sequenced cancers in the UK population. *Science* n.d.;376(6591):abl9283; <https://doi.org/10.1126/science.abl9283>
180. Szüts D. A fresh look at somatic mutations in cancer. *Science* 2022;376(6591):351–352; <https://doi.org/10.1126/science.abo7425>
181. Dagogo-Jack I, Shaw AT. Tumour heterogeneity and resistance to cancer therapies. *Nat Rev Clin Oncol* 2018;15(2):81–94; <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2017.166>
182. García-Estevez L, González-Martínez S, Moreno-Bueno G. The leptin axis and its association with the adaptive immune system in breast cancer. *Front Immunol* 2021;12:784823; <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.784823>
183. Friedman G, Levi-Galibov O, David E, et al. Cancer-associated fibroblast compositions change with breast cancer progression linking the ratio of S100A4+ and PDPN+ CAFs to clinical outcome. *Nat Cancer* 2020;1(7):692–708; <https://doi.org/10.1038/s43018-020-0082-y>
184. Keren L, Bosse M, Marquez D, et al. A structured tumor-immune microenvironment in triple negative breast cancer revealed by multiplexed ion beam imaging. *Cell* 2018;174(6):1373–1387.e19; <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.08.039>
185. Varela-Vázquez A, Guitián-Caamaño A, Carpintero-Fernandez P, et al. Emerging functions and clinical prospects of connexins and pannexins in melanoma. *Biochim Biophys Acta BBA – Rev Cancer* 2020;1874(1):188380; <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2020.188380>
186. Torborg SR, Li Z, Chan JE, et al. Cellular and molecular mechanisms of plasticity in cancer. *Trends Cancer* 2022;8(9):735–746; <https://doi.org/10.1016/j.trecan.2022.04.007>
187. Anderson NM, Simon MC. The tumor microenvironment. *Curr Biol* 2020;30(16):R921–R925; <https://doi.org/10.1016/j.cub.2020.06.081>
188. Harel M, Ortenberg R, Varanasi SK, et al. Proteomics of melanoma response to immunotherapy reveals mitochondrial dependence. *Cell* 2019;179(1):236–250.e18; <https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.08.012>
189. Maddocks ODK, Athineos D, Cheung EC, et al. Modulating the therapeutic response of tumours to dietary serine and glycine starvation. *Nature* 2017;544(7650):372–376; <https://doi.org/10.1038/nature22056>
190. Hopkins BD, Pauli C, Du X, et al. Suppression of insulin feedback enhances the efficacy of PI3K inhibitors. *Nature* 2018;560(7719):499–503; <https://doi.org/10.1038/s41586-018-0343-4>
191. Lee JS, Adler L, Karathia H, et al. Urea cycle dysregulation generates clinically relevant genomic and biochemical signatures. *Cell* 2018;174(6):1559–1570.e22; <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.07.019>
192. Soukupova J, Malfettone A, Bertran E, et al. Epithelial–Mesenchymal Transition (EMT) induced by TGF- β in hepatocellular carcinoma cells reprograms lipid metabolism. *Int J Mol Sci* 2021;22(11):5543; <https://doi.org/10.3390/ijms22115543>
193. Eckerling A, Ricon-Becker I, Sorski L, et al. Stress and cancer: mechanisms, significance and future directions. *Nat Rev Cancer* 2021;21(12):767–785; <https://doi.org/10.1038/s41568-021-00395-5>

194. Kartal E, Schmidt TSB, Molina-Montes E, et al. A faecal microbiota signature with high specificity for pancreatic cancer. *Gut* 2022;71(7); <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2021-324755>

195. Dolgin E. Fighting cancer with microbes. *Nature* 2020;577(7792):S16–S18; <https://doi.org/10.1038/d41586-020-00199-x>

196. Ganesh K, Massagué J. Targeting metastatic cancer. *Nat Med* 2021;27(1):34–44; <https://doi.org/10.1038/s41591-020-01195-4>

197. Massagué J, Ganesh K. Metastasis-Initiating Cells and Ecosystems. *Cancer Discov* 2021;11(4):971–994; <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-21-0010>

198. Ganesh K, Basnet H, Kaygusuz Y, et al. LICAM defines the regenerative origin of metastasis-initiating cells in colorectal cancer. *Nat Cancer* 2020;1(1):28–45; <https://doi.org/10.1038/s43018-019-0006-x>