

Grado en ODONTOLOGÍA

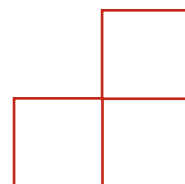
Trabajo Fin de Grado

Curso 2024-25

**NUEVAS TERAPIAS EN EL MANEJO DE
ESTADIOS AVANZADOS DEL CARCINOMA
ORAL DE CÉLULAS ESCAMOSAS: UNA
REVISIÓN SISTEMÁTICA**

Presentado por: Andréa Yolande Nicole Nile

Tutor: Dra. Andrea Rubert Aparici



AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, deseo expresar mi más profundo agradecimiento a mi tutora, la Dra. Andrea Rubert Aparici, por su acompañamiento, disponibilidad y orientación durante la realización de este trabajo. Su profesionalidad, claridad y apoyo constante han sido fundamentales para poder desarrollarlo con confianza y compromiso.

También quiero agradecer sinceramente a las profesoras María Fernanda Garzón Farinos y Amparo Aloy Prosper por su amabilidad y por haber respondido siempre con rapidez y atención a todas mis dudas. Su disponibilidad ha sido de gran ayuda durante el proceso de elaboración del TFG.

A mis padres, Sandrine y Régis, y a mis hermanos, Pierre y Jean, gracias por su amor incondicional, su confianza en mí y su apoyo constante, tanto en los momentos de motivación como en los más difíciles. Gracias también a mis abuelos y a toda mi familia por su cariño, su ánimo y por creer siempre en mí desde la distancia.

A mis compañeras de piso y amigas Violaine y Louise, gracias por hacer de estos años una experiencia tan rica en vivencias, por compartir alegrías y desafíos, y por estar siempre a mi lado con apoyo y cariño.

Y a todas mis amigas de Valencia, especialmente Camille y Justine, gracias por vuestra ayuda generosa y paciente con la corrección y mejora de mi TFG. Vuestro apoyo ha sido invaluable.

A todas las personas que, de una u otra manera, han contribuido a que hoy pueda cerrar este capítulo, gracias de todo corazón.

INDICE

1. RESUMEN.....	1
2. ABSTRACT	3
3. PALABRAS CLAVES.....	5
4. INTRODUCCION	7
4.1 Epidemiologia	7
4.2. Factores etiológicos	8
4.3. Manifestaciones clínicas	10
4.4. Diagnóstico	11
4.5. Estadiaje TNM DOI	13
4.6. Tratamientos	15
5. JUSTIFICACION Y HIPOTESIS.....	19
6. OBJETIVOS	23
7. MATERIAL Y MÉTODO	25
7.1. Identificación de la pregunta PICO	25
7.2. Criterios de elegibilidad	26
7.3. Fuentes de información y estrategia de la búsqueda de datos	26
7.4. Proceso de selección de los estudios.....	28
7.5. Extracción de datos	28
7.6. Valoración de la calidad.....	29
7.7. Síntesis de datos	30
8. RESULTADOS	32
8.1. Selecccion de estudios. Flow chart	32
8.2. Analisis de las características de los estudios revisados.....	36
8.3. Evaluacion de la calidad metodologica y riesgo de sesgo	42
8.4. Sintesis resultados.....	45
8.4.1. Efectos de la inmunoterapia VS la quimioterapia sobre la tasa de recurrencia local	45
8.4.2. Efectos de la inmunoterapia VS la quimioterapia sobre la tasa de supervivencia.....	47
8.4.3. Comparación entre los diferentes efectos secundarios según el tratamiento.....	49
8.4.4. Comparación en los efectos secundarios y su impacto sobre la calidad de vida	51
9. DISCUSION	55
9.1. Eficacia de la inmunoterapia en el tratamiento del COCE avanzado.....	55
9.2. Efectos adversos de la inmunoterapia frente a la quimioterapia	57
9.3. Influencia de los tratamientos en la calidad de vida del paciente oncológico.....	60
9.4. Limitaciones del estudio	62
10. CONCLUSION	66
11. BIBLIOGRAFIA.....	68
12. ANEXOS	78

ABREVIACIONES

OSCC: Oral Squamous Cell Carcinoma

COCE: Carcinoma Oral de Células Escamosas

VPH: Virus del papiloma humano

GCO: Global Cancer Observatory

NCI: Instituto Nacional del Cancer

UICC: Union International Control el Cancer

RTPO: Radioterapia postoperatoria

POCRT: Quimioterapia concurrente postoperatoria

ICI: Inhibidores de los puntos de control inmunitario

PD-L1: Programmed death-ligand 1

CPS: Puntuación positiva combinada

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group

ODS: Objetivos de Desarrollo Sostenible

1. RESUMEN

Introducción: El Carcinoma Oral de Células Escamosas es la neoplasia maligna más frecuente de la cavidad oral con una alta tasa de morbilidad y de mortalidad, especialmente en estadios avanzados. Tradicionalmente, la quimioterapia ha sido una de las técnicas terapéuticas más usadas para el COCE avanzado. Actualmente, la inmunoterapia ha sugerido como una alternativa prometedora para mejorar la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes. El objetivo fue evaluar la efectividad de la inmunoterapia y la quimioterapia en el tratamiento del COCE, y analizar la tasa de supervivencia, los efectos adversos y los efectos en la calidad de vida de los pacientes.

Material y método: Se realizó una búsqueda electrónica en las bases de datos PubMed, Scopus y Web Of Science de los últimos 10 años sobre el uso de inmunoterapia y quimioterapia en los estadios avanzados del Carcinoma Oral de Células Escamosas.

Resultados: La inmunoterapia demostró una mayor eficacia en términos de supervivencia global (media del 60,73%) en comparación con la quimioterapia (45,65%), así como una menor tasa de recurrencia (14,84% frente a 22,3%). Además, presentó un perfil de toxicidad más favorable, con efectos adversos mayoritariamente leves o moderados, frente a una alta incidencia de toxicidad grave en los pacientes tratados con quimioterapia. La inmunoterapia también mostró un impacto positivo en la calidad de vida de los pacientes, especialmente en dominios como la función física, el dolor y la fatiga.

Conclusión: La inmunoterapia se posiciona como una alternativa eficaz y mejor tolerada frente a la quimioterapia en el tratamiento del COCE en estadios avanzados, aportando beneficios significativos tanto en la supervivencia como en la calidad de vida. Estos hallazgos respaldan su incorporación en las estrategias terapéuticas actuales, especialmente en pacientes seleccionados mediante biomarcadores como PD-L1.

2. ABSTRACT

Introduction: Oral squamous cell carcinoma is the most frequent malignant neoplasm of the oral cavity with a high morbidity and mortality rate, especially in advanced stages. Traditionally, chemotherapy has been one of the most used therapeutic techniques for advanced OSCC. Currently, immunotherapy has been suggested as a promising alternative to improve survival and quality of life of patients. The aim was to evaluate the effectiveness of immunotherapy and chemotherapy in the treatment of ESCC, and to analyze the survival rate, adverse effects and effects on patients' quality of life.

Methods: An electronic search was performed in PubMed, Scopus and Web Of Science databases for the last 10 years on the use of immunotherapy and chemotherapy in advanced stages of oral squamous cell carcinoma.

Results: Immunotherapy showed greater efficacy in terms of overall survival (average 60.73%) compared to chemotherapy (45.65%), as well as a lower recurrence rate (14.84% vs. 22.3%). It also presented a more favorable toxicity profile, with mostly mild to moderate adverse events, unlike chemotherapy, which was associated with a higher incidence of severe toxicity. Furthermore, immunotherapy had a positive impact on patients' quality of life, particularly in physical function, pain, and fatigue domains.

Conclusion: Immunotherapy emerges as a more effective and better-tolerated alternative to chemotherapy in the treatment of advanced OSCC, providing significant benefits in both survival and quality of life. These findings support its inclusion in current therapeutic strategies, especially for patients selected based on biomarkers such as PD-L1 expression.

3. PALABRAS CLAVES

- I. Oral squamous cell carcinoma
- II. Head and neck cancer
- III. OSCC
- IV. Immunotherapy
- V. Novel therapies
- VI. Checkpoint inhibitors
- VII. CAR-T cells
- VIII. Precision medicine
- IX. Traditional treatments
- X. Chemotherapy
- XI. Radiotherapy
- XII. Oral cancer surgery
- XIII. Conventional therapies
- XIV. Treatment outcomes
- XV. Efficacy of therapies
- XVI. Prognosis
- XVII. Side effects
- XVIII. Quality of life in cancer patient

4. INTRODUCCION

4.1 Epidemiologia

El cáncer oral representa un desafío a nivel mundial, es considerado como un problema de salud pública debido a su alta mortalidad, sus graves consecuencias físicas y psicológicas y su impacto socioeconómico en los sistemas sanitarios y en la sociedad en general (1). A nivel global, el cáncer oral ocupa el sexto lugar entre los tipos de cáncer más frecuente en la población (2). Entre las consecuencias más comunes que afectan la calidad de vida se encuentran las dificultades para tragar, los problemas en el habla y las afectaciones en la autoestima, estrechamente relacionadas con cambios en la imagen personal (1).

Cada año, se estima el diagnostico de aproximadamente 650,000 nuevos casos de cáncer oral. Aunque representa solo el 2% de todos los tumores a nivel mundial, su elevada tasa de mortalidad cercana al 50% lo convierte en una preocupación prioritaria dentro del ámbito de la salud pública. En los años recientes, la relación entre hombres y mujeres ha pasado de 10:1 a 2:1 y es probablemente debido a una mayor prevalencia de hábitos de alto riesgo en los hombres (3,4). Esta tendencia se observa en todas las regiones, destacando áreas con alta incidencia como Melanesia, Asia del Sur Central, Australia/Nueva Zelanda, Europa Oriental y América del Norte (1).

El carcinoma de células escamosas de la cavidad oral (COCE) representa aproximadamente el 90% de los casos de cáncer oral y es la neoplasia oral más frecuente. Se caracteriza por su alta tasa de mortalidad, alta tasa de recurrencia y su capacidad metastásica (2). Tiene la capacidad de diseminarse hacia los ganglios linfáticos cervicales a través de los vasos linfáticos, lo que constituye el principal factor de pronóstico. La presencia de metástasis en el cuello está asociada a una reducción del 50% en la tasa de supervivencia (5). Las tasas de morbilidad y mortalidad son significativamente más altas en hombres, alcanzando 6.6 y 3.1 por cada 100,000, respectivamente. En mujeres, estas cifras disminuyen a 2.9 y 1.4 por cada 100,000 (6).

Con relación a la edad aproximadamente el 90% de los casos se diagnostican en personas mayores de 40 años, con una edad promedio de diagnóstico de 65 años (7). Sin embargo, en los últimos años se ha observado un aumento en la incidencia en personas jóvenes de entre 18 y 44 años, especialmente en mujeres caucásicas (6). Este fenómeno sugiere la implicación de nuevos factores de riesgo, como el virus del papiloma humano (VPH) (3). Según las proyecciones del Global Cancer Observatory (GCO), se espera que la incidencia del COCE aumente en un 40% para el año 2040, lo que refuerza la necesidad de implementar estrategias preventivas y de diagnóstico temprano (8).

Según datos recientes del Instituto Nacional del Cáncer (NCI), la tasa global de supervivencia a cinco años para el COCE es del 63%, variando entre un 83% en etapas iniciales y un 38% en etapas avanzadas (2). Este cáncer tiene un comportamiento heterogéneo dependiendo de su ubicación anatómica. Los lugares más frecuentes de aparición del COCE son la lengua, el paladar blando y el suelo de la boca (6,9). Las lesiones localizadas en el labio, paladar duro y encía maxilar tienden a presentar un curso clínico menos agresivo y un pronóstico más favorable. En contraste, las lesiones situadas en la lengua, suelo de la boca y encía mandibular tienen una mayor tendencia a metastatizar, lo que las hace más agresivas y con un peor pronóstico (3). Algunos COCE puede aparecer en una mucosa de apariencia normal pero la mayoría son la evolución de unas lesiones premalignas, especialmente la leucoplasia y la eritroplasia (6). El pronóstico del COCE depende de diversos factores relacionados con el tumor, el tratamiento y el estado del paciente (6).

El diagnóstico tardío sigue siendo uno de los mayores desafíos en el manejo del COCE. Aunque las lesiones precancerosas pueden detectarse en etapas iniciales, el COCE es a menudo asintomático en sus etapas iniciales, lo que conduce a un diagnóstico en fases avanzadas en muchos casos (7,10). Esta situación afecta significativamente las tasas de supervivencia, ya que solo el 50% de los pacientes sobrevive más de cinco años después del diagnóstico inicial (7).

4.2. Factores etiológicos

Los principales factores de riesgo del COCE son el consumo de tabaco o nuez de betel, y el alcohol (3). No obstante, se puede manifestarse en pacientes que no presentan los factores de riesgo comúnmente asociados (11).

El desarrollo del carcinoma oral de células escamosas (COCE) es el resultado de una interacción prolongada y compleja entre factores externos e internos que actúan conjuntamente a lo largo del tiempo (7). Estos factores incluyen hábitos de vida, condiciones genéticas, infecciones y elementos ambientales, los cuales contribuyen al riesgo de padecer esta enfermedad (12).

El COCE se origina en los queratinocitos orales, donde las mutaciones en el ADN pueden ocurrir de manera espontánea, aunque la presencia de mutágenos acelera significativamente la tasa de mutación. Los mecanismos de reparación del ADN, junto con otros sistemas de protección celular, podrían ser clave para entender las diferencias individuales en la susceptibilidad a los efectos carcinogénicos de factores de riesgo como el tabaco y el alcohol (12).

Además, investigaciones recientes han señalado la influencia de la infección por genotipos de alto riesgo del virus del papiloma humano (VPH) y de una alimentación deficiente en frutas y verduras frescas en el desarrollo de esta enfermedad (3). En los países occidentales, el consumo de tabaco y alcohol representa los principales factores de riesgo para el desarrollo del cáncer oral. Aunque ambos factores actúan de manera independiente, su combinación potencia significativamente el riesgo (6).

El consumo de tabaco es el principal factor de riesgo asociado al COCE, tanto en su forma fumada como en la forma sin humo (12). El humo generado por los cigarrillos contiene múltiples compuestos nocivos, como nitrosaminas, benzopirenos y aminas aromáticas, que incrementan el riesgo de carcinogénesis al debilitar el sistema inmunológico de la región oral (2). Se estima que el tabaquismo está relacionado con el 75% de los casos de cáncer oral, y las personas fumadoras tienen seis veces más probabilidades de desarrollar esta enfermedad en comparación con los no fumadores. Además, la combinación de tabaco y alcohol multiplica el riesgo hasta 15 veces más en comparación con quienes no consumen estas sustancias (6).

En los últimos años, el virus del papiloma humano (VPH), especialmente el genotipo 16, ha surgido como un factor etiológico de relevancia creciente, particularmente en la población joven (13). Las neoplasias malignas orales y orofaríngeas asociadas al VPH han mostrado un notable incremento, especialmente entre aquellos pacientes con menor exposición a factores tradicionales como el tabaco o el alcohol (11).

La dieta también desempeña un papel relevante en la etiología del COCE. Una alimentación deficiente en frutas y verduras frescas, que son fuentes esenciales de antioxidantes y vitaminas, se ha asociado con un mayor riesgo de desarrollar esta enfermedad (3).

El envejecimiento es otro factor importante en la aparición del COCE. A medida que aumenta la edad, también lo hace la exposición a agentes carcinógenos, lo que favorece la acumulación de daño celular. Más de la mitad de los casos de COCE se diagnostican en personas mayores de 65 años (7).

Entre los factores ambientales, la exposición a la radiación ultravioleta (UV) es especialmente relevante en el caso del cáncer de labio. La radiación UV-B ha sido identificada como un agente importante en el desarrollo de estas lesiones (11). Además, la salud oral tiene también un impacto sobre el desarrollo del COCE. Se ha observado una relación entre el descuido dental y la aparición de displasia o cáncer en la cabeza, el cuello y el esófago (12). El papel oncogénico del microbioma oral, la inflamación de la mucosa y los traumatismos en la mucosa oral causados por dientes o prótesis dentales han recibido creciente atención en estudios clínicos y científicos (11). El pronóstico suele ser menos favorable en pacientes con nivel socioeconómico y educativo más bajo. Estas personas enfrentan mayores dificultades para acceder a servicios médicos y tienden a presentar una higiene oral deficiente, factores que pueden influir negativamente en el curso de la enfermedad (14).

4.3. Manifestaciones clínicas

El COCE tiene una variedad de manifestaciones clínicas, lo que puede complicar su detección precoz y su diagnóstico definitivo. Las localizaciones más comunes incluyen la lengua, el paladar blando y el suelo de la boca, siendo la región lateral posterior de la lengua la más afectada, representando aproximadamente el 50% de los casos, seguida por el suelo de la boca, el paladar blando, las encías, la mucosa bucal y el paladar duro (6,8,9).

La presentación clínica inicial del COCE pueden ser lesiones premalignas como lesiones rojas (eritroplasia), lesiones blancas (leucoplasia) o mixtas (eritroleucoplasia). En sus etapas iniciales, estas lesiones suelen ser indoloras; sin embargo, a medida que avanzan, pueden causar molestias que pueden evolucionar hacia una úlcera superficial, generalmente sintomática. Estas úlceras pueden progresar hacia un nódulo o tumor exofítico con una superficie erosionada o ulcerada. Las lesiones avanzadas pueden presentar márgenes irregulares, elevados y endurecidos, esas lesiones avanzadas son fácilmente reconocible en el examen clínico (3,7,8).

Algunas lesiones epiteliales orales potencialmente malignas pueden evolucionar al COCE, no todas las lesiones evolucionan hacia una neoplasia maligna. El indicador más fiable del riesgo de transformación maligna es la presencia de displasia. La presencia de una displasia requiere una biopsia, ya que no está necesariamente asociada a un aspecto clínico específico de la lesión (11).

En sus fases avanzadas, las lesiones del COCE suelen ser sintomáticas y causan molestias, dolor, ulceración persistente, dificultad para tragar (disfagia) o dificultad para hablar (disartria) y sangrado espontáneo. La presencia de úlcera es uno de los síntomas más característico del COCE, el úlcera tiene un fondo y unos bordes irregulares que son duros al tacto (8). También es común encontrar un agrandamiento de los ganglios linfáticos cervicales, caracterizado por una dureza o fijación, lo que puede ser un signo de metástasis regional (6).

4.4. Diagnóstico

El diagnóstico temprano del carcinoma oral de células escamosas (COCE) es fundamental debido a su alta mortalidad. La prevención y detección precoz se centran en la identificación de lesiones potencialmente malignas en la mucosa oral y de las condiciones que favorecen la inflamación crónica. Es fundamental reconocer y tratar adecuadamente cualquier lesión sospechosa. La evaluación clínica permite detectar hasta el 99% de los casos de cáncer oral o lesiones premalignas. Según la Organización Mundial de la Salud, cualquier lesión sospechosa que persista más de dos semanas después de eliminar las causas locales de irritación debe ser sometida a una biopsia (11).

Aunque la cavidad oral es fácilmente accesible para el examen clínico, el COCE frecuentemente se diagnostica en etapas avanzadas. Esto se debe, en muchos casos, a diagnósticos iniciales erróneos o al desconocimiento tanto del paciente como del profesional de salud (6). El estadio del COCE al momento del diagnóstico es el principal determinante del pronóstico. Sin embargo, los pacientes suelen retrasar la búsqueda de atención médica por no reconocer la importancia de los síntomas iniciales o desconocer sus implicaciones para la salud (3).

Los métodos principales para diagnosticar el COCE incluyen la biopsia, la citología exfoliativa y el uso de biomarcadores salivares (15).

1. Biopsia: Aunque se han desarrollado nuevos métodos de diagnóstico, la biopsia tradicional y el análisis histopatológico siguen siendo el *gold standard* para el diagnóstico del COCE (15).
2. Citología exfoliativa: Este método es sencillo y puede ser útil para la detección temprana del cáncer oral. Consiste en la recolección de células exfoliadas de la mucosa para su análisis microscópico. No obstante, este enfoque no permite detectar casos en etapas iniciales, lo que lleva a diagnósticos tardíos (15).
3. Biomarcadores salivares: La saliva puede ser una herramienta prometedora para la detección temprana del COCE. Múltiples estudios han identificado biomarcadores como CD44, Cyfra-21-1, IL-8 e IL1 β , los cuales presentan niveles elevados en pacientes con COCE en comparación con controles sanos o con lesiones premalignas. Estos marcadores han demostrado alta

sensibilidad y especificidad, destacando la utilidad de la saliva como método diagnóstico no invasivo (15).

Otros avances diagnósticos incluyen el uso de colorantes como el azul de toluidina, que está relacionado con cambios genéticos como la pérdida alélica (o LOH) asociados a la progresión de lesiones malignas. Este método puede identificar lesiones con alto riesgo de progresión a COCE (12).

En las nuevas tecnologías emergentes, los nanotubos de carbono y las nanopartículas proteicas han mostrado un gran potencial para la detección de biomarcadores y para el diagnóstico precoz del COCE. Aunque la biopsia sigue siendo el método más preciso, estos enfoques basados en nanotecnología ofrecen alternativas menos invasivas, lo que mejora la comodidad del paciente (13,16).

Finalmente, técnicas como la inmunofluorescencia directa se emplean en el diagnóstico de lesiones orales potencialmente malignas, como el liquen plano oral reticular, particularmente en mujeres mayores de 40 años. Esta técnica permite identificar características específicas relacionadas con esta patología (8).

4.5. Estadiaje TNM DOI

El sistema TNM ha sido ampliamente utilizado para la estadificación del cáncer oral, especialmente del carcinoma oral de células escamosas (COCE) desde su adopción por la Union Internacional Contra el Cancer (UICC).

Desarrollado inicialmente por Pierre Denoix, este sistema se basa en tres principales características: el tamaño y la extensión del tumor primario (T), la diseminación a los ganglios linfáticos regionales (N) y la presencia de metástasis a distancia (M) (17). Aunque este sistema ha sido criticado por su simplicidad, su amplia aceptación y uso global reflejan su utilidad para la predicción del pronóstico y la planificación terapéutica (14).

A continuación, se detallan las tablas correspondientes a las categorías del sistema TNM, comenzado por la clasificación del tumor primario (T):

TX	El tumor primario no puede evaluarse.
Tis	Carcinoma in situ.
T1	Tumor de hasta 2 cm y DOI $\leq$ 5 mm.
T2	Tumor $\leq$ 2 cm con DOI $>$ 5 mm y $\leq$ 10 mm, o entre 2 y 4 cm con DOI $\leq$ 10 mm.
T3	Tumor $>$ 4 cm o cualquier tumor con DOI $>$ 10 mm.
T4	Tumor que invade estructuras adyacentes.
T4a	Invasión del hueso cortical, seno maxilar o piel de la cara.
T4b	Invasión del espacio masticador, base del cráneo o arteria carótida interna.

El tamaño y la profundidad del tumor primario son factores importantes en el pronóstico y la supervivencia del paciente (17).

La categoría N evalúa la diseminación a los ganglios linfáticos regionales. La siguiente tabla muestra la clasificación clínica y la evaluación patológica (17).

NX	Los ganglios linfáticos no pueden evaluarse.
N0	Sin metástasis en ganglios linfáticos regionales.
N1	Metástasis en un ganglio ipsilateral, $\leq$ 3 cm y sin extensión extranodal (ENE-).
N2	Metástasis en ganglios con características específicas:
N2a	Ganglio ipsilateral de 3-6 cm sin ENE o con ENE - (patológico).
N2b	Múltiples ganglios ipsilaterales $\leq$ 6 cm sin ENE o con ENE- (patológico).
N2c	Ganglios bilaterales o contralaterales $\leq$ 6 cm sin ENE o con ENE- (patológico).
N3	Ganglio $>$ 6 cm o con ENE clínico o confirmado histopatológicamente.

N3a	Metástasis en un ganglio > 6 cm sin ENE o con ENE (patológico).
N3b	Metástasis en cualquier ganglio linfático con ENE clínico o ENE confirmado histopatológicamente.

A pesar de su amplia aceptación, el sistema TNM presenta limitaciones y, a menudo, resulta insuficiente para un diagnóstico completamente preciso. La incorporación de factores adicionales, como el grado de diferenciación tumoral, el patrón de infiltración, la probabilidad de recurrencia, biomarcadores moleculares, la proliferación celular y alteraciones genéticas, podría mejorar significativamente la precisión del pronóstico y facilitar la selección del tratamiento más adecuado (6,17).

4.6. Tratamientos

El tratamiento del carcinoma oral de células escamosas (COCE) requiere generalmente un abordaje multidisciplinario, involucrando cirujanos, oncólogos, radiólogos, odontólogos, nutricionistas y especialistas en rehabilitación y reconstrucción. Este enfoque tiene como objetivo principal erradicar el cáncer, prevenir su recurrencia y restaurar, en la medida de lo posible, tanto la forma como la función de las áreas afectadas (3,18).

En los estadios iniciales (I y II), los tratamientos suelen consistir en un solo tratamiento, como la cirugía o la radioterapia, logrando en muchos casos una curación definitiva. En contraste, en los estadios avanzados (III y IV), se emplea una combinación de cirugía, radioterapia y quimioterapia para mejorar los resultados. Para mejorar la efectividad de la radioterapia en enfermedades localmente avanzadas, se han implementado estrategias como la radioterapia fraccionada alterada o la quimiorradioterapia coadyuvante (6).

La cirugía sigue siendo el tratamiento de referencia para los COCE resecables debido a la accesibilidad y visibilidad del tumor. Además, este tratamiento busca minimizar la exposición a la radioterapia externa en estructuras adyacentes críticas, como la mandíbula y los tejidos salivales, aunque en casos favorables se podría considerar la braquiterapia. Sin embargo, la cirugía por sí sola puede no ser suficiente en pacientes con características clínico-patológicas desfavorables. En estos casos, la

radioterapia postoperatoria (RTPO) o la quimiorradioterapia concurrente postoperatoria (POCRT) han demostrado ser más eficaces para mejorar el control locorregional y la supervivencia global (19).

Los avances recientes en el tratamiento del COCE incluyen la terapia dirigida, la inmunoterapia y la nanotecnología. Los fármacos dirigidos representan una innovación significativa, atacando el cáncer a nivel molecular con alta especificidad y reduciendo significativamente la toxicidad en los tejidos sanos. Esto no solo mejora la calidad de vida de los pacientes, sino que también aumenta las tasas de supervivencia (20).

La nanotecnología también promete revolucionar las estrategias terapéuticas, permitiendo una administración precisa de los fármacos directamente a las células tumorales, minimizando los efectos secundarios en los tejidos sanos circundantes (13). Aunque la quimioterapia sigue siendo una herramienta fundamental en el tratamiento del COCE avanzado, especialmente en combinación con otras modalidades terapéuticas, la inmunoterapia ha emergido como una alternativa innovadora con resultados prometedores en la mejora de la supervivencia y calidad de vida de los pacientes (21,22).

Estudios actuales han presentado la inmunoterapia como una alternativa de tratamiento efectiva para el COCE. La hipótesis de la inmunoterapia se fundamentaba en una teoría formulada que proponía la habilidad del sistema inmunológico para suprimir las células malignas y ayudar a la recuperación del paciente. Se desarrolló la inmunoterapia en casos de COCE recurrentes o metastásicos (23).

La técnica de bloquear los puntos de control del sistema inmunológico es la estrategia de inmunoterapia más empleada en la práctica médica. Hoy en día, se han autorizado inhibidores de los puntos de control inmunológico (ICI) para el manejo de varios tipos de cáncer, ya sea mediante monoterapia o en combinación con radioterapia o quimioterapia (24).

La aplicación de anticuerpos monoclonales que impiden las moléculas inhibitoras de los puntos de regulación inmunitaria potencia la respuesta del sistema

inmunológico frente a los tumores y regula el crecimiento y la diseminación de las células neoplásicas. La obstrucción de los puntos de control inmunológico suprime las señales que impiden la activación de las células T, permitiendo a las células T reactivas a superar los mecanismos reguladores y producir una respuesta antitumoral efectiva (21).

Se ha evidenciado que los inhibidores de la interacción de PD-1 en las células T con PD-L1 en las células malignas extienden la supervivencia de los pacientes con COCE avanzado (20). Los inhibidores anti-PD-1 de los puntos de control inmunitario, nivolumab y pembrolizumab, fueron utilizados para tratar el COCE recurrente o metastásico en pacientes que han progresado después del uso de quimioterapia con platino. En 2019, se aprobó a pembrolizumab como tratamiento principal, tanto como monoterapia para tumores que muestran PD-L1, como en combinación con quimioterapia (25).

Las condiciones requeridas para la aplicación de la inmunoterapia se basan en la existencia de biomarcadores específicos como PD-L1 (Proporción de Identificadores Tumorales, CPS ≥ 1). Pembrolizumab se recomienda para adultos con carcinoma metastásico o recurrente de cabeza y cuello, cuyos tumores muestren PD-L1 con una proporción de marcador tumoral ≥ 1 . Además, los pacientes deben mantener una condición clínica estable, sin metástasis cerebrales en curso y satisfacer ciertos criterios de funcionalidad (ECOG ≤ 1). Los candidatos deben también no tener comorbilidades inmunológicas activas que necesiten reciente tratamiento sistémico y no haber sido tratados anteriormente con terapias específicas como anti-PD-L1 (26).

5. JUSTIFICACION Y HIPOTESIS

A nivel mundial, el cáncer oral ocupa el sexto lugar entre los tipos de cáncer más frecuente, siendo el carcinoma de células escamosas de la cavidad oral (COCE) el más predominante y representa aproximadamente el 90% de los casos (3). El COCE constituye un problema significativo de salud pública y un desafío socioeconómico en muchas regiones del mundo debido a su alta mortalidad, su alta tasa de recurrencia y su notable capacidad metastásica. A pesar de los avances en las estrategias terapéuticas disponibles, la tasa de supervivencia en los casos localmente avanzados se mantiene alrededor del 50% (2).

La comorbilidad es un otro factor relevante en el manejo del carcinoma escamoso de cabeza y cuello, una enfermedad estrechamente relacionada con la edad avanzada. Con los cambios en la demografía mundial y el crecimiento de la población mayor, se prevé un aumento en el número de diagnósticos de HNSCC en pacientes ancianos. La presencia de comorbilidades en estos pacientes afecta directamente la elección del tratamiento, ya que puede limitar las opciones terapéuticas disponibles y complicar los resultados clínicos. Para garantizar un tratamiento óptimo, es fundamental que los pacientes con comorbilidades reciban cuidados de apoyo adecuados, lo que a su vez requiere una reorganización del sistema de salud y la implementación de un enfoque multidisciplinario en la atención de estos casos (27).

Por otro lado, la introducción de nuevos métodos de tratamiento, como la terapia dirigida, la inmunoterapia y la terapia génica, ha representado un avance significativo en la oncología moderna (21). Estos enfoques innovadores han demostrado mejores resultados, con menos efectos secundarios, lo que ha permitido aumentar las tasas de supervivencia y mejorar la calidad de vida de los pacientes oncológicos (18).

En particular, la inmunoterapia ha emergido como una opción terapéutica fundamental. A lo largo de los últimos años, los avances en la investigación del cáncer han consolidado a la inmunoterapia como una alternativa eficaz, ya sea utilizada de

forma aislada o en combinación con otros tratamientos (25). Esta estrategia ha demostrado resultados prometedores, contribuyendo no solo a mejorar la calidad de vida de los pacientes, sino también a incrementar de manera notable la tasa de supervivencia en los casos de cáncer oral (28).

La elección de este trabajo proviene de la necesidad de explorar nuevas estrategias de tratamiento para el COCE como la inmunoterapia. Los estudios han demostrado el impacto positivo que tiene esta terapia sobre el cáncer oral. La utilización de la inmunoterapia en el tratamiento del COCE permite ofrecer la posibilidad de mejorar la eficacia, prolongar la supervivencia de los pacientes y sobre todo reducir los efectos secundarios asociados a la quimioterapia (26).

Esta revisión sistemática tiene como objetivo de promover el desarrollo de estrategias de medicina personalizada, es decir que los tratamientos sean adaptables a las características individuales de cada paciente. En la actualidad, la comorbilidad está muy presente y esta puede impedir el correcto funcionamiento del tratamiento o puede dificultar la elección del tratamiento. Además, los pacientes con comorbilidades pueden tener mayores complicaciones con los tratamientos tradicionales. Esta revisión proporcione informaciones sobre las ventajas de la inmunoterapia y su uso en el manejo clínico del COCE en estadios avanzados.

Este estudio se relaciona con el ODS 3 (Salud y Bienestar) al examinar la comparación entre la quimioterapia y la inmunoterapia en el tratamiento del carcinoma bucal de células escamosas. Su objetivo es mejorar la prevención, diagnóstico y tratamiento del cáncer, encontrar terapias más efectivas y disponibles que disminuyan la mortalidad y mejoren la calidad de vida de los pacientes, con los objetivos de asegurar el acceso universal a un cuidado de la salud de alta calidad. Adicionalmente, este trabajo promueve la medicina personalizada y la aplicación de terapias más eficaces y menos invasivas, lo que influye en la disminución de las desigualdades en el acceso a la salud, en acuerdo con el ODS 10 (Reducción de las Desigualdades). Este trabajo puede también promover la investigación clínica y la mejora de los tratamientos oncológicos apoyando el ODS 9 (Industria, Innovación e Infraestructura) y promoviendo la creación de nuevas estrategias terapéuticas en el campo de la oncología (29).

Hipótesis

Hipótesis nula (H_0): En los pacientes con estadios avanzados de carcinoma oral de células escamosas no existen diferencias significativas en la eficacia, el pronóstico o los efectos secundarios entre la inmunoterapia y la quimioterapia.

Hipótesis alternativa (H_1): Las nuevas terapias como la inmunoterapia son más eficaces, ofrecen un mejor pronóstico y presentan efectos secundarios más tolerables en comparación con la quimioterapia en pacientes con estadios avanzados de carcinoma oral de células escamosas.

6. OBJETIVOS

Objetivo principal

1. Comparar la eficacia de inmunoterapia con los tratamientos tradicionales como la quimioterapia en el tratamiento de estadios avanzados del carcinoma oral de células escamosas.

Objetivos secundarios

2. Evaluar los efectos secundarios asociados a la inmunoterapia en comparación con la quimioterapia.
3. Relación entre los efectos secundarios y su impacto sobre la calidad de vida de los pacientes.

7. MATERIAL Y MÉTODO

La presente revisión sistemática se llevó a cabo siguiendo la declaración de la Guía PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta- Analyses) (30).

7.1. Identificación de la pregunta PICO

Se utilizaron la base de datos *Medline-PubMed* (United States National Library of Medicine), *Web of Science* y *Scopus* para realizar una búsqueda de los artículos indexados sobre el uso de la quimioterapia y de la inmunoterapia en los estadios avanzados del carcinoma oral de células escamosas, publicados entre 2015 y 2025 para responder a la siguiente pregunta: “ *En pacientes con estadios avanzados de carcinoma oral de células escamosas, ¿cómo se comparan las nuevas terapias, como la inmunoterapia, con los tratamientos convencionales como la quimioterapia en términos de eficacia, pronóstico y efectos secundarios ?*”

Esta pregunta de estudio se estableció de acuerdo con la pregunta estructurada PICO. El formato de la pregunta se estableció de la siguiente manera:

- **P** (población): Pacientes con estadios avanzados de carcinoma oral de células escamosas.
- **I** (intervención): Inmunoterapia.
- **C** (comparación): Tratamientos convencionales (quimioterapia coadyuvante).
- **O** (resultados):
 - O1: Eficacia de la inmunoterapia y de la quimioterapia en el tratamiento de estadios avanzados del carcinoma oral de células escamosas.
 - O2: Efectos secundarios asociados al tratamiento de inmunoterapia y quimioterapia.
 - O3: Calidad de vida de los pacientes tratados con inmunoterapia y quimioterapia.

7.2. Criterios de elegibilidad

Los criterios de inclusión fueron:

Tipo de Estudio: Ensayos clínicos aleatorizados controlados, estudios de cohortes prospectivos y retrospectivos, estudios observacionales y series de casos; estudios sobre individuos humanos; Publicaciones en inglés; Publicados desde 2015 hasta el 2025.

Tipo de Paciente: Pacientes con estado avanzado de carcinoma oral de células escamosas sometidos a tratamiento de inmunoterapia, quimioterapia, o combinaciones de ambos.

Tipo de Intervención: Tratamiento de quimioterapia e inmunoterapia.

Tipo de Variables de Resultados: Estudios que proporcionaran datos relacionados sobre la eficacia del tratamiento en términos de supervivencia y de calidad de vida. Estudios que evaluaran las variables específicas de: respuesta tumoral y efectos adversos.

Los criterios de exclusión fueron: revisión sistemática, meta-análisis, informes de expertos, cartas al editor, estudios sobre carcinoma en localización extraoral, año de publicación más antiguos de 10 años.

7.3. Fuentes de información y estrategia de la búsqueda de datos

Se llevó a cabo una búsqueda automatizada en las tres bases de datos anteriormente citadas (*PubMed*, *Scopus* y *Web of Science*) con las siguientes palabras clave: "Oral squamous cell carcinoma", "Head and neck cancer", "OSCC", "Immunotherapy", "Novel therapies", "Checkpoint inhibitors", "Chemotherapy", "Efficacy of therapies", "Prognosis", "Side effects", "Quality of life in cancer patients", "Nivolumab", "Pembrolizumab", "Dostarlimab", "Cetuximab". Las palabras claves fueron combinadas con los operadores booleanos AND y OR, así como con los términos controlados ("MeSH" para Pubmed) en un intento de obtener los mejores y más amplios resultados de búsqueda.

La búsqueda en **Pubmed** fue la siguiente: (((("OSCC"[Title/Abstract] OR "HNSCC"[Title/Abstract] OR "Advanced Oral Cancer"[Title/Abstract]) AND ("Immunotherapy"[MeSH Terms] OR "Checkpoint Inhibitors"[Title/Abstract] OR "Cisplatin"[MeSH Terms] OR "Nivolumab"[Title/Abstract] OR "Pembrolizumab"[Title/Abstract]) AND ("Survival Rate"[MeSH Terms] OR "Overall Survival"[Title/Abstract] OR "Progression-Free Survival"[Title/Abstract] OR "Treatment Outcome"[MeSH Terms] OR "Quality of Life"[MeSH Terms]) AND ("Clinical Trial"[Publication Type] OR "Randomized Controlled Trial"[Publication Type] OR "Cohort Study"[Title/Abstract] OR "Prospective Study"[Title/Abstract] OR "Retrospective Study"[Title/Abstract]) AND 2015/01/01:2025/12/31[Date - Publication] AND "English"[Language]) NOT ("Systematic Review"[Title] OR "Meta-Analysis"[Title])) NOT ("Esophageal Cancer"[Title] OR "Nasopharyngeal Carcinoma"[Title] OR "Breast Cancer"[Title] OR "Thyroid Cancer"[Title])).

La búsqueda en **SCOPUS** fue la siguiente: TITLE-ABS-KEY ("oral squamous cell carcinoma" OR "OSCC") AND TITLE-ABS-KEY ("chemotherapy" OR "immunotherapy" OR "nivolumab" OR "pembrolizumab" OR "tislelizumab" OR "camrelizumab" OR "cisplatin" OR "carboplatin" OR "docetaxel" OR "5-fluorouracil") AND TITLE-ABS-KEY ("overall survival" OR "progression-free survival" OR "response rate" OR "toxicity" OR "quality of life") AND PUBYEAR > 2014 AND LANGUAGE (english) AND SRCTYPE ("j") AND EXACTSRCTITLE ("Oral Oncology" OR "Frontiers in Oncology" OR "JAMA Oncology" OR "Clinical Cancer Research" OR "The Lancet Oncology") AND NOT TITLE-ABS-KEY ("systematic review" OR "meta-analysis" OR "radiotherapy" OR "breast cancer" OR "oesophageal" OR "adenoid cystic carcinoma" OR "thyroid cancer" OR "nasopharyngeal carcinoma" OR "animal study").

La búsqueda en **Web of Science** fue la siguiente: (TI=("oral squamous cell carcinoma" OR "OSCC" OR "head and neck squamous cell carcinoma" OR "HNSCC")) AND (AB=("chemotherapy" OR "immunotherapy" OR "nivolumab" OR "pembrolizumab" OR "cisplatin" OR "carboplatin" OR "paclitaxel")) AND (AB=("overall survival" OR "progression-free survival" OR "response rate" OR "toxicity" OR "quality of life")) AND (PY=(2015-2025)) AND (SO=("Oral Oncology" OR "Frontiers in Oncology" OR "JAMA Oncology" OR "Clinical Cancer Research" OR "The Lancet Oncology")) AND (DT=("ARTICLE")) AND (LA=("English")) NOT (AB=("systematic

review" OR "meta-analysis" OR "radiotherapy" OR "breast cancer" OR "esophageal cancer" OR "adenoid cystic carcinoma" OR "thyroid cancer" OR "nasopharyngeal carcinoma" OR "animal study"))).

En la Tabla 1 incluida en el apartado de Anexos se muestra el resumen de las búsquedas de cada una de las bases de datos consultadas.

Con el fin de identificar cualquier estudio elegible que la búsqueda inicial podría haber perdido, se completó la búsqueda con una revisión de las referencias proporcionadas en la bibliografía de cada uno de los estudios. Por otra parte, se llevó a cabo una búsqueda manual de artículos científicos de las siguientes revistas de patología oral: *Journal of Clinical Pathology*, *Journal of Dental Research*, *International Journal of Oral Science*, *Oral Oncology*. Por último, se realizó una búsqueda cruzada de artículos potencialmente interesantes para el análisis. Los estudios duplicados se eliminaron de la revisión.

7.4. Proceso de selección de los estudios

Se realizó un proceso de selección en tres etapas. En la primera etapa se filtraba por los títulos con el objeto de eliminar publicaciones irrelevantes. En la segunda etapa se realizaba el cribado por los resúmenes y se seleccionaba según el tipo de estudio, tipo de intervención, y variables de resultado. En la tercera etapa se filtraba según la lectura del texto completo y se procedió a la extracción de los datos usando para ello un formulario de recogida de datos previamente elaborado para confirmar la elegibilidad de los estudios.

El valor de acuerdo a la inclusión de los estudios potenciales fue calculado por k-statistics (Cohen kappa test) para la segunda y la tercera etapa de selección.

7.5. Extracción de datos

La siguiente información fue extraída de los estudios y se dispuso en tablas según el tipo de procedimiento (inmunoterapia o quimioterapia), autores con el año de publicación, tipo de estudio (ensayos clínicos, randomizado controlado, prospectivo,

retrospectivo, serie de casos), número total de pacientes, sexo (hombre o mujer), edad (en años), localización del carcinoma, estadio TNM del carcinoma oral (según la clasificación utilizada en cada estudio), biomarcadores evaluados (expresión de PD-L1, mutaciones en genes relacionados con la inmunoterapia), efectos secundarios reportados, tasa de respuesta objetiva (en porcentaje), tasas de supervivencia de los pacientes (supervivencia libre de progresión y supervivencia global en porcentaje), tiempo de seguimiento de los pacientes (en años) e impacto sobre la calidad de vida.

Variable general

- **Eficacia de la inmunoterapia en comparación con la quimioterapia** en el tratamiento del estado avanzado del carcinoma oral de células escamosas en términos de tasa de supervivencia y control locorregional.

Variables específicas

- **Efectos secundarios de la inmunoterapia en comparación con la quimioterapia en el tratamiento del COCE:** se recogieron todos los datos sobre los efectos adversos más frecuentes en pacientes tratados con inmunoterapia y con quimioterapia y la incidencia y gravedad de estos efectos adversos.
- **Relación entre los efectos secundarios y su impacto sobre la calidad de vida:** se recogieron todos los datos sobre la relación entre la aparición de efectos secundarios y la calidad de vida de los pacientes y la influencia sobre la funcionalidad y el bien estar de los pacientes.

7.6. Valoración de la calidad

La valoración del riesgo de sesgo fue evaluada por dos revisores (AN, AR) con el objeto de analizar la calidad metodológica de los artículos incluidos.

Para la medición de la calidad de los estudios observacionales no randomizados se utilizó la escala de Newcastle-Ottawa (31); se consideró “bajo riesgo de sesgo” en el caso de una puntuación de estrellas >6 y “alto riesgo de sesgo” en el caso de una puntuación ≤ 6.

El grado de acuerdo la evaluación de la calidad metodológica se obtuvo con la prueba kappa de Cohen, siguiendo la escala propuesta por Landis y Koch (32).

7.7. Síntesis de datos

Con la finalidad de resumir y comparar las variables de resultados entre los diferentes estudios, las medias de los valores de la variable principal fueron agrupadas según el grupo de estudio. Dado que los datos medios encontrados en los estudios analizados procedían de muestras diferentes, se calculó la media aritmética ponderada para obtener resultados más representativos. No se pudo realizar un metaanálisis debido a la falta de estudios aleatorizados que compararan ambos procedimientos, por lo que los resultados se enfocaron hacia un estudio descriptivo de las variables.

8. RESULTADOS

8.1. Selección de estudios. Flow chart

Se obtuvieron un total de 263 artículos del proceso de búsqueda inicial: Medline - PubMed (n=174), SCOPUS (n=30) y la Web of Science (n=55). Además, se obtuvo 4 estudios adicionales a través de la búsqueda manual (lista de referencias y fuentes primarias). De estas publicaciones, 43 se identificaron como artículos potencialmente elegibles mediante el cribado por títulos y resúmenes. Los artículos de texto completo fueron posteriormente obtenidos y evaluados a fondo. Como resultado, 17 artículos cumplieron con los criterios de inclusión y fueron incluidos en la presente revisión sistemática (Fig. 1). La información relacionada con los artículos excluidos (y las razones de su exclusión) se presenta en la Tabla 1.

El valor k para el acuerdo interexaminador sobre la inclusión de los estudios fue de 0,87 (títulos y resúmenes) y 1.0 (textos completos) lo que indica un acuerdo "bueno" y "completo", respectivamente, según los criterios de Landis y Koch (32).

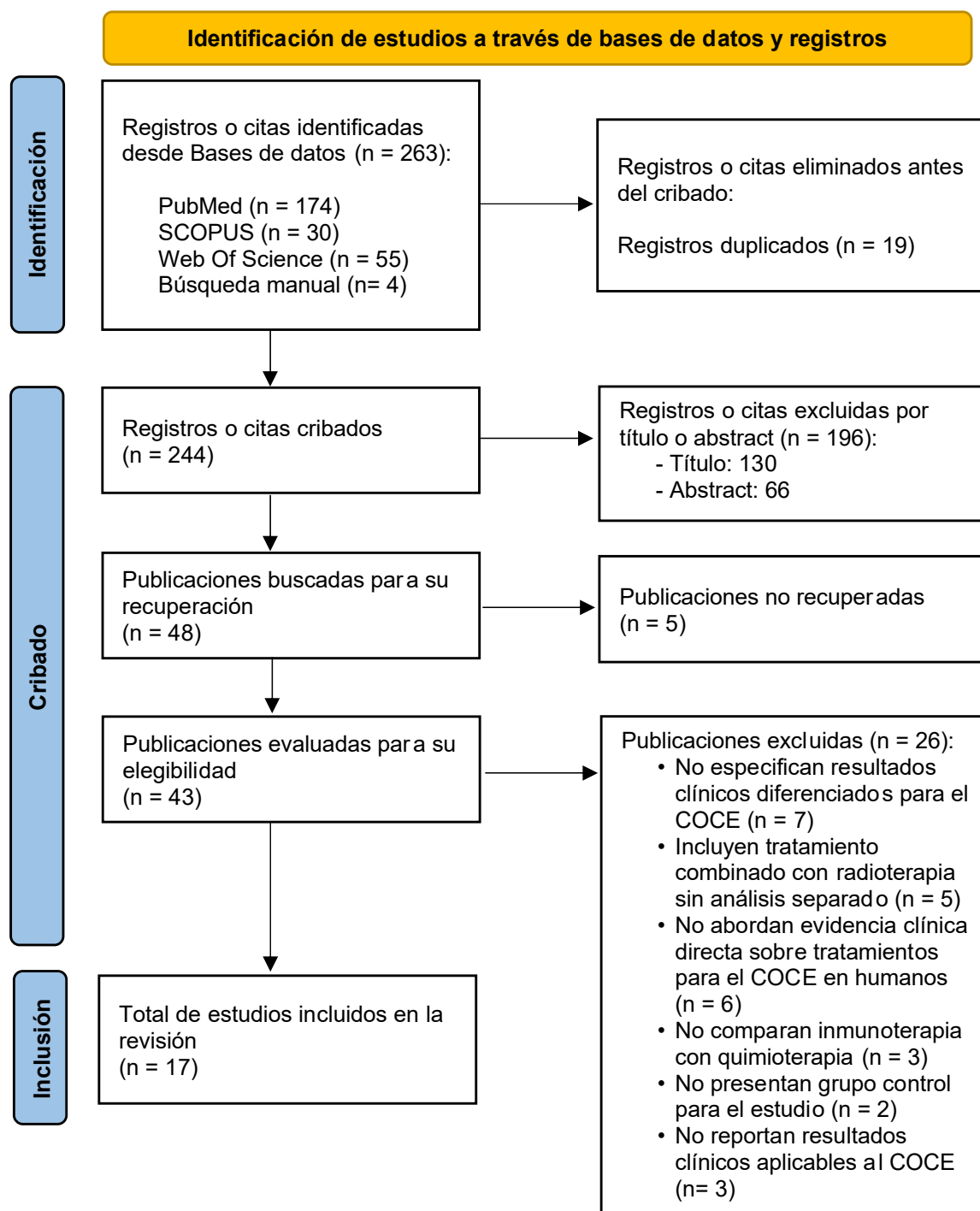


Fig. 1. Diagrama de flujo de búsqueda y proceso de selección de títulos durante la revisión sistemática.

Tabla 2. Artículos excluidos (y su razón de exclusión) de la presente revisión sistemática.

Autor. Año	Publicación	Motivo de exclusión
Vos y cols. 2021 (33)	Nature communications	No analiza tratamientos específicos para COCE.

Dennis y cols. 2022 (34)	Oral Oncology	No proporciona evidencia original sobre inmunoterapia en COCE.
Taylor y cols. 2022 (35)	Clinical Cancer Research	Incluye radioterapia sin resultados separados para COCE.
Okada y cols. 2022 (36)	Anticancer Research	No compara directamente inmunoterapia y quimioterapia en COCE.
Fushimi y cols. 2020 (37)	Anticancer Research	No especifica resultados clínicos relevantes para COCE.
Takahashi y cols. 2022 (38)	International Journal of Clinical Oncology	No evalúa tratamiento en pacientes con COCE.
Black y cols. 2024 (39)	Frontiers in Oncology	Foco en VPH sin analizar tratamientos del COCE.
Yu y cols. 2019 (40)	Future Oncology	No presenta datos separados para COCE.
McBride y cols. 2020 (41)	Journal of Cancer Research and Clinical Oncology	No reporta resultados terapéuticos en COCE.
Ferris y cols. 2021 (42)	Journal for ImmunoTherapy of Cancer	No analiza eficacia de tratamientos en COCE.
Li y cols. 2024 (43)	International Journal of Surgery	Incluye combinación con radioterapia sin enfoque específico en COCE.
Otsuru y cols. 2023 (44)	International Journal of Environmental Research and Public Health	No compara inmunoterapia con

		tratamiento convencional en COCE.
Vienne y cols. 2023 (45)	BMC Cancer	No vincula hallazgos moleculares con tratamientos del COCE.
Gogate y cols. 2023 (46)	Cancers	No detalla beneficios de inmunoterapia en COCE.
Jackovich y cols. 2024 (47)	Oncotarget	Solo compara con radioterapia en HNSCC.
Yanamoto y cols. 2018 (48)	Cancer Chemotherapy and Pharmacology	No especifica resultados diferenciados por localización.
Okamoto y cols. 2022 (49)	Scientific reports	Sin grupo con inmunoterapia para COCE.
Economopoulou y cols. 2020 (50)	Oral Oncology	No presenta datos de eficacia de inmunoterapia en COCE.
Burgy y cols. 2017 (51)	Oncology	Datos combinados sin análisis específico para COCE.
Sun y cols. 2022 (52)	JAMA Otolaryngology	Estudio descriptivo sin intervención terapéutica.
Lee y cols. 2020 (53)	BMC Cancer	Estudio preclínico sin aplicación clínica en COCE.
Ueki y cols. 2020 (54)	Head and Neck	No mide eficacia de tratamiento en COCE.
Fury y cols. 2016 (55)	Head and Neck	No proporciona evidencia aplicada sobre tratamiento del COCE.

Zhong y cols. 2015 (56)	Oncotarget	Estudio molecular sin implicaciones clínicas en COCE.
Guigay y cols. 2015 (57)	Annals of Oncology	Incluye varios tipos de cáncer sin análisis específico del COCE.
Zheng y cols. 2021 (58)	Cancer Control	No incluye grupo control ni evaluación terapéutica en COCE.

8.2. Analisis de las características de los estudios revisados

Los resultados descriptivos de las características clínicas y de las variables de cada uno de los 17 estudios incluidos en la presente revisión sistemática se presentan en la Tabla 3 y la Tabla 4.

La mayoría de los estudios incluidos evalúan la eficacia de la inmunoterapia frente a la quimioterapia en pacientes con diagnóstico confirmado de carcinoma oral de células escamosas en estadios avanzados, mediante una comparativa entre ambos grupos de tratamiento. Sin embargo, algunos estudios se enfocan exclusivamente en uno de los enfoques terapéuticos, sin realizar una comparación directa. Cabe destacar que el estudio de Sekido y cols., aunque corresponde a una serie de caso clínico sin grupo comparativo, aporta evidencia relevante sobre la eficacia de la inmunoterapia con nivolumab en un paciente con COCE, con remisión completa mantenida durante más de cuatro años tras el fracaso del tratamiento convencional.

Los estudios incluidos se realizaron en distintas regiones del mundo, lo que refleja un abordaje internacional del tratamiento del COCE: Estados Unidos (59–64), Japón (65–67), China (68,69), India (70,71), Francia (72), Reino Unido (73), y estudios multicéntricos internacionales(61,64).

En cuanto al tipo de estudio, se han incluido 7 estudios de ensayos clínicos aleatorizados ECA (59–62,64,68,73), 9 estudios observacionales o de cohorte

retrospectiva (63,66,67,69–72,74,75) y 1 serie de caso clínico (65). Esta heterogeneidad permite analizar tanto la eficacia en condiciones controladas como la efectividad en la práctica clínica real.

En total, 9 artículos describieron de forma principal la influencia de los tratamientos sistémicos sobre la supervivencia global de los pacientes con carcinoma oral de células escamosas avanzado (59,60,62,66,68–70,73,75). Por otro lado, 3 artículos se centraron parcialmente en analizar el efecto del tratamiento sobre la calidad de vida relacionada con la salud (60,69,72). Mientras que 5 estudios abordaron tanto la supervivencia como la evaluación de los efectos adversos asociados al tratamiento (61,63–65,71).

Se trataron un total de 2.711 pacientes en los 17 estudios incluidos, el tamaño de muestra fue muy variable entre los artículos incluidos, desde 1 paciente (65) hasta 882 pacientes (59). De la totalidad de los pacientes analizados, se observó que la mayoría recibió tratamientos sistémicos como única modalidad terapéutica, sin combinarlos con cirugía ni radioterapia. Específicamente, más del 85% de los pacientes ($n \approx 2.304$) fueron tratados exclusivamente con inmunoterapia, quimioterapia convencional o esquemas combinados, según la línea terapéutica y el estadio de la enfermedad reportado en cada estudio.

En cuanto al tipo de tratamiento recibido, 1.157 pacientes (42,7%) fueron tratados con inmunoterapia sola o en combinación con quimioterapia, mientras que 1.354 pacientes (49,9%) recibieron exclusivamente quimioterapia estándar o metronómica. Los 200 pacientes restantes (7,4%) correspondieron a intervenciones únicas sin grupo comparativo, estudios no aleatorizados o casos clínicos singulares.

En cuanto al sexo, se trataron aproximadamente 1.155 hombres (73 %) y 310 mujeres (27 %) entre los estudios que reportaron esta variable, lo cual representa alrededor del 54 % del total de pacientes incluidos en esta revisión sistemática. Esta distribución es coherente con la epidemiología del COCE, que presenta una mayor incidencia en varones, principalmente debido a la mayor exposición a factores de riesgo como el tabaco y el alcohol. Cabe destacar que varios estudios no reportaron

datos desglosados por sexo, incluyendo algunos con grandes muestras como Burtneess y *cols* o Harrington y *cols*.

En relación con la edad, el rango general de los pacientes incluidos en los estudios osciló entre los 27 y los 89 años. La media de edad más común en la mayoría de los trabajos analizados se situó entre los 55 y 65 años, lo cual es coherente con los datos epidemiológicos del COCE, cuya incidencia aumenta a partir de la mediana edad.

De los 17 artículos incluidos, solo dos estudios describieron de forma detallada y cuantitativa la presencia de hábitos tóxicos como el consumo de tabaco y/o alcohol entre los pacientes tratados (68,75). En ambos estudios, el tabaquismo fue el hábito más frecuentemente reportado, asociado a una mayor proporción de pacientes varones y a enfermedad en estadios avanzados. Otros estudios (59,60,62,63,72,74) mencionaron la existencia de factores de riesgo como el tabaquismo o el alcoholismo, aunque sin ofrecer datos cuantitativos específicos.

En cuanto a la localización del COCE, se observó una considerable heterogeneidad entre los estudios. Aunque no todos especificaron detalladamente el sitio de origen del tumor, entre los que sí lo hicieron, la lengua fue la localización más frecuente, seguida por la mucosa yugal, la encía y el suelo de la boca. Esta variabilidad dificultó la elaboración de una categorización cuantitativa precisa. En algunos estudios, como los de Burtneess y *cols*. (59), Harrington y *cols*. (64,73) y otros (60,62,75), las localizaciones fueron descritas de forma general (“cavidad oral” o “variada”), mientras que otros, como Sekido y *cols*. (65), presentaron un único caso clínico localizado en la mandíbula. En conjunto, al menos cinco estudios no ofrecieron una descripción anatómica clara, lo cual limita los análisis comparativos.

Con respecto al estadiaje TNM, se observó cierta dificultad para agrupar homogéneamente a los pacientes según el tamaño tumoral (T) y la afectación ganglionar (N), ya que no todos los estudios especificaron los datos de la misma forma. Algunos reportaron los estadios de forma individual (T1, T2, T3, T4), mientras que otros los agruparon en categorías como T1-T2 y T3-T4. Del total de pacientes con información disponible, se estimó que aproximadamente el 74% presentaban tumores

clasificados como T3-T4, mientras que el 26% correspondían a tumores T1-T2. Esta distribución refleja que la mayoría de los pacientes incluidos estaban en fases avanzadas de la enfermedad al momento de iniciar el tratamiento sistémico.

De manera similar, los datos referentes al componente N (afectación ganglionar) también fueron reportados de forma heterogénea. Se estimó que alrededor del 68% de los pacientes eran N positivos (N1, N2 o N3), mientras que el 27% eran N0, es decir, sin evidencia de compromiso ganglionar. En un pequeño porcentaje de casos (5%), no fue posible determinar el estadio N debido a la falta de datos en el estudio correspondiente (65).

En cuanto a las intervenciones terapéuticas, los 17 estudios incluidos evaluaron diversas estrategias sistémicas para el tratamiento del COCE. En ocho estudios se investigó el uso de inmunoterapia, principalmente mediante inhibidores del punto de control inmunológico como nivolumab, pembrolizumab, camrelizumab o otras moléculas (59,60,62,63,65,68,69,73). De estos, cinco estudios utilizaron inmunoterapia en monoterapia (59,62,63,68,69), mientras que dos estudios la combinaron con quimioterapia convencional (60,73), en un intento por potenciar la respuesta antitumoral. Las combinaciones más frecuentes incluyeron cisplatino y fluorouracilo (5-FU).

Por otro lado, cinco estudios evaluaron exclusivamente regímenes de quimioterapia (66,70–72,74), tanto en su forma estándar como en modalidad metronómica, esta última caracterizada por dosis más bajas administradas de forma continua para reducir la toxicidad y modular la respuesta inmunitaria. Finalmente, en tres estudios la inmunoterapia fue explorada en contextos neoadyuvantes o adyuvantes, es decir, como tratamiento previo o posterior a otras intervenciones, con el objetivo de mejorar el control de la enfermedad y reducir el riesgo de recaídas (63,65,73).

La mayoría de los estudios incluidos definieron los criterios de administración de los tratamientos sistémicos, en especial en relación con la línea terapéutica (primera, segunda o tercera), el estado funcional del paciente, y en algunos casos, la expresión de biomarcadores como PD-L1. En los ensayos clínicos aleatorizados, los

criterios de inclusión fueron relativamente homogéneos, priorizando pacientes con enfermedad en estadio IV, con un estado funcional ECOG 0-1 y sin comorbilidades descompensadas. En los estudios que evaluaron nivolumab, pembrolizumab, cetuximab u otras moléculas, el uso de inmunoterapia estuvo condicionado en varios casos a la positividad de PD-L1, establecida generalmente como una puntuación CPS ≥ 1 o ≥ 20 según la metodología del estudio. En los estudios observacionales, los criterios de selección fueron más amplios, e incluyeron pacientes con mayor heterogeneidad clínica, antecedentes de tratamiento previo y esquemas de ajuste de dosis personalizados.

El tiempo de seguimiento de los pacientes varió entre los diferentes estudios. En cinco artículos (63,67,68,70,73) se registró un seguimiento superior a 24 meses. En tres estudios (59,69,71), el seguimiento fue de entre 12 y 24 meses. Por otro lado, en cinco estudios (60,62,64,66,74), el tiempo de seguimiento fue inferior a 12 meses. Esta variabilidad en el periodo de observación puede influir en la interpretación de los resultados clínicos a largo plazo.

Entre los estudios que reportaron tasas de supervivencia global (OS), se observó una notable variabilidad según el tipo de tratamiento administrado. En los estudios con seguimiento prolongado, las tasas de OS a los 24 meses en los grupos tratados con inmunoterapia oscilaron entre el 27% y el 37%, como se observa en los ensayos de Burtness y cols.(59) y Harrington y cols.(73). En cambio, los grupos tratados con quimioterapia estándar mostraron tasas ligeramente inferiores, con valores que rondaron entre el 18% y el 21%, como fue reportado en los estudios de Guigay y cols. (72) y Harrington y cols.(73) usando cetuximab más quimioterapia.

En los estudios que evaluaron tasas de supervivencia global (OS) a los 12 meses, se observó una ventaja consistente a favor de la inmunoterapia frente a la quimioterapia convencional. En los ensayos clínicos aleatorizados, los grupos tratados con inhibidores del punto de control inmunológico como nivolumab o pembrolizumab mostraron tasas de OS a los 12 meses del 36% al 40%, frente a tasas de entre 16% y 27% observadas en los grupos de quimioterapia estándar (60,62,64). Esta diferencia se acentuó en estudios más recientes con diseño neoadyuvante o adyuvante, como

los de Wise-Draper y cols.(63) y Schoenfeld y cols.(65) en los que se reportaron tasas de OS superiores al 85% a los 12 meses en pacientes seleccionados.

Por otro lado, el estudio de Sekido y cols.(65), correspondiente a un caso clínico individual tratado con inmunoterapia, reportó una remisión completa mantenida durante más de cuatro años, sin evidencia de progresión ni recurrencia. La supervivencia libre de progresión (PFS) y la supervivencia global (OS) a un año fueron del 85 % y 89 %, respectivamente.

En cuanto a la progresión tumoral y la recurrencia local, se observaron diferencias notables entre los estudios según el tipo de tratamiento administrado. En los grupos tratados con inmunoterapia, la tasa de recurrencia fue baja en la mayoría de los casos, oscilando entre el 4 % y el 23,4 % en los estudios de Wise-Draper y cols.(63) y Liu y cols.(68), respectivamente, y descendiendo incluso al 7 % en Schoenfeld y cols.(61). Además, en el estudio de Sekido y cols.(65) no se registró recurrencia durante más de cuatro años de seguimiento, lo que sugiere una respuesta prolongada en pacientes seleccionados. En contraste, los estudios que utilizaron únicamente quimioterapia estándar o metronómica, como los de Guigay y cols.(72), Chirag y cols.(74) y Kashyap y cols. (71) reportaron menor supervivencia a largo plazo y alta toxicidad, aunque en general no ofrecieron datos cuantitativos específicos sobre recurrencia, lo que limita la comparación directa. No obstante, la menor durabilidad de la respuesta clínica en estos estudios sugiere una mayor probabilidad de progresión temprana.

En los grupos tratados con inmunoterapia, los efectos adversos fueron en su mayoría de grado leve a moderado con una incidencia variable que osciló entre el 6 % y el 40 % según el tipo de fármaco y el esquema terapéutico. Esta tendencia se observa en varios estudios (60–63,65,68,69). Los efectos más frecuentes fueron fatiga, hipotiroidismo, rash cutáneo, prurito, diarrea leve y, en algunos casos, reacciones leves específicas (en Liu y cols.(68)). En la mayoría de los casos, estos eventos no condujeron a la suspensión del tratamiento. En contraste, los pacientes tratados con quimioterapia convencional o metronómica presentaron una mayor frecuencia de efectos adversos severos (grado severo/grave), afectando entre el 43 % y el 100 % de los pacientes, según los estudios de Kina y cols. (70), Naruse y cols.(66)

Kashyap *y cols.*(71), Chirag *y cols.*(74) y Guigay *y cols.*(72). Los eventos más comunes fueron mucositis oral, neutropenia, anemia, náuseas, vómitos, pérdida de apetito y astenia profunda, lo que refleja un perfil de toxicidad más significativo en comparación con la inmunoterapia.

En 9 de los 17 estudios incluidos abordaron la calidad de vida relacionada con la salud, aunque con distintos enfoques metodológicos. 3 estudios evaluaron de forma directa la calidad de vida utilizando herramientas estructuradas. Guigay *y cols.* (72) aplicaron los cuestionarios EORTC QLQ-C30 y QLQ-H&N35, mientras que Harrington *y cols.*(73) emplearon el QLQ-C30 para comparar la evolución funcional entre los grupos de tratamiento. Wise-Draper *y cols.*(63) también analizaron la calidad de vida, aunque sin especificar la escala utilizada. Además, seis estudios adicionales (60–62,65,68,69) hicieron referencia a aspectos relacionados con la tolerancia clínica o la percepción general del tratamiento, indicando una mejor calidad de vida en los pacientes tratados con inmunoterapia, especialmente en términos de menor toxicidad, mejor estado funcional y mayor adherencia al tratamiento. Por el contrario, en los grupos tratados exclusivamente con quimioterapia, como Guigay *y cols.*(72) se observó un mayor deterioro funcional y síntomas frecuentes como mucositis, xerostomía y astenia, con un impacto negativo sobre la calidad de vida.

8.3. Evaluación de la calidad metodológica y riesgo de sesgo

Para la medición de la calidad a los ensayos clínicos aleatorizados, se empleó la Guía Cochrane 5.1.0 (<http://handbook.cochrane.org>) para la evaluación del riesgo de sesgo. Se identificó alto riesgo de sesgo en 6 estudios (Tabla 2), siendo el sesgo de detección (cegamiento de personal, pacientes y evaluadores) el ítem más frecuente.

En cuanto a los estudios observacionales no aleatorizados, se utilizó la escala de Newcastle-Ottawa (31); se consideró “bajo riesgo de sesgo” cuando la puntuación fue superior a 6 estrellas, y “alto riesgo de sesgo” cuando la puntuación fue ≤ 6 . Se ha utilizado las dos tablas de la escala Newcastle-Ottawa, una para los estudios observacionales con grupo control no randomizado (Tabla 3) y la otra para los estudios

observaciones cohortes no grupo control (Tabla 4). En la Tabla 3, se identificó bajo riesgo de sesgo en los 3 estudios. En la Tabla 4, se identificó alto riesgo de sesgo en 3 estudios, siendo la selección de la cohorte no expuesta y la comparabilidad por otros factores de confusión los ítems más frecuentes. Se identificó bajo riesgo de sesgo en 3 estudios.

Por otro lado, los estudios de series de casos fueron evaluados con la escala MOGA (76) teniendo en cuenta su naturaleza metodológica (Tabla 5). El artículo Sekido y cols. (65) fue evaluado mediante la escala MOGA, específica para estudios tipo serie de casos. De los 18 ítems metodológicos considerados, el estudio cumplió 12 criterios, lo que corresponde a un bajo riesgo de sesgo.

El acuerdo entre los revisores en la evaluación de la calidad metodológica fue excelente, con un valor $k = 0.9$ (Cohen kappa test), según los criterios de Landis & Koch (32).

	Generar secuencia aleatorizada (sesgo selección)	Ocultación de la asignación (sesgo selección)	Cegamiento evaluación de resultados (sesgo detección)	Seguimiento y exclusiones (sesgo detección)	Descripción selectiva (sesgo informe)	Otros sesgos
Burtness y cols. 2019 (59)	+	+	?	+	+	?
Cohen y cols. 2018 (60)	+	+	-	+	-	?
Harrington y cols. 2022 (73)	+	+	-	+	+	?
Harrington y cols. 2017 (64)	+	+	-	+	+	?
Schoenfeld y cols. 2020 (61)	+	+	-	+	+	?
Ferris y cols. 2016 (62)	+	+	-	-	+	?
Liu y cols. 2025 (68)	+	+	-	+	+	?

Tabla 5. Medición del riesgo de sesgo de los estudios randomizados según la guía Cochrane.

	Definición de los casos	Representatividad	Selección de los controles	Definición de los controles	Comparabilidad (factor más importante)	Comparabilidad (cualquier otra)	Comprobación de la exposición	Mismo método para ambos grupos	Tasa de abandonos	Total
Fukumoto y cols. 2021 (67)	★	★	★	★	★	-	★	★	★	8
Chirag y cols. 2015 (74)	★	★	★	★	★	-	★	★	-	7
Kina y cols. 2024 (70)	★	★	★	★	★	★	★	★	★	9

Tabla 6. Medición del riesgo de sesgo de los estudios observacionales no randomizados con la escala Newcastle-Ottawa – estudios observacionales con grupo control no randomizado.

	Representatividad cohorte	Selección cohorte no expuesta	Comprobación exposición	Demostración no presencia variable	Comparabilidad (factor más importante)	Comparabilidad (otros factores)	Medición resultados	Suficiente seguimiento	Tasa de abandonos	Total
Naruse y cols. 2016 (66)	★	-	★	★	★	-	★	★	★	7
Fan y cols. 2024 (69)	★	-	★	★	★	-	★	-	★	6
Guigay y cols. 2024 (72)	★	-	★	★	★	-	★	★	★	7
Wise-Draper y cols. 2022 (63)	★	-	★	★	-	-	★	★	★	6
Xiong y cols. 2020 (75)	★	-	★	★	★	-	★	★	-	6
Kashyap y cols. 2021 (71)	★	-	★	★	★	-	★	★	★	7

Tabla 7. Medición del riesgo de sesgo de los estudios observacionales no randomizados con la escala Newcastle-Ottawa – estudios observaciones cohortes no grupo control.

Ítem	Respuesta
1. ¿El objetivo del estudio se define claramente en el resumen, introducción o metodología?	Sí
2. ¿Se describen las características de los participantes?	Sí
3. ¿Los casos incluidos proceden más de un único centro?	No
4. ¿Los criterios de elegibilidad (inclusión y exclusión) para entrar en el estudio son explícitos y apropiados?	No
5. ¿Los participantes fueron reclutados consecutivamente?	No se menciona
6. ¿Los participantes entraron en el estudio en la misma fase de la enfermedad?	Sí
7. ¿Se describe claramente la intervención en el estudio?	Sí
8. ¿Las intervenciones adicionales (co-intervenciones) fueron descritas claramente?	Sí
9. ¿Las medidas de resultado están descritas en la introducción o el apartado de metodología?	Sí

10. ¿Los resultados relevantes fueron medidos de forma apropiada con métodos objetivos y/o subjetivos?	Sí
11. ¿Los resultados fueron medidos antes y después de la intervención?	Sí
12. ¿Fueron apropiados los test estadísticos utilizados para evaluar los resultados relevantes?	No aplica (estudio de caso único)
13. ¿Se describe la duración del seguimiento?	Sí (más de 4 años)
14. ¿Se describen las pérdidas durante el seguimiento?	No aplica (sin pérdidas)
15. En el análisis de los resultados, ¿se proporcionó el estudio de estimaciones de la variabilidad?	No
16. ¿Se describen los efectos adversos?	Sí
17. ¿Las conclusiones del estudio se basan en los resultados obtenidos?	Sí
18. ¿Se realiza una declaración de intereses y de fuente de financiación?	Sí

Tabla 8. Medición del riesgo de sesgo de las series de casos clínicos según la escala MOGA.

8.4. Síntesis resultados

8.4.1. Efectos de la inmunoterapia VS la quimioterapia sobre la tasa de recurrencia local

Tabla 9: Comparación de la tasa de recurrencia entre inmunoterapia y quimioterapia en los estudios incluidos. (IO: inmunoterapia. QT: quimioterapia. Cam: camrelizumab.)

Autores con tratamiento de IO o combinado	Tasa de recurrencia (%)	Autores con tratamiento de QT o combinado	Tasa de recurrencia (%)
Liu y cols. (IO sola o combinada)	Cam: 23,4% Cam + TPF: 5,8%	Kashyap y cols. (QT sola)	71%
Wise-Draper y cols. (IO neoadyuvante/ady)	Intermedio: 4% Alto riesgo: 34%	Fukumoto y cols. (QT con cetuximab)	14,3%
Schoenfeld y cols. (IO sola/combinada)	7%	Kina y cols. (QT metronómica)	Regional: 2% Distante: 1,9%
Media (IO o combinada)	14,84%	Media (QT o combinada)	22,3%

La recurrencia local constituye uno de los principales retos terapéuticos en el abordaje del COCE, especialmente en estadios avanzados o con factores de alto riesgo. La tasa de recurrencia puede variar en función del tipo de tratamiento sistémico empleado, la modalidad terapéutica (adyuvante, neoadyuvante o paliativa), así como del perfil clínico de los pacientes.

Liu y *col/s.*(68) compararon dos esquemas en pacientes con COCE avanzado: uno con camrelizumab en monoterapia, que presentó una tasa de recurrencia del 23,4 %, y otro con camrelizumab combinado con quimioterapia (cam + TPF), que redujo la recurrencia al 5,8 %. Estos resultados sugieren que la combinación inmunoquimioterápica podría ofrecer mayor control locorregional. Wise-Draper y *col/s.*(63), en un estudio con inmunoterapia neoadyuvante seguida de cirugía y tratamiento adyuvante, observaron una recurrencia del 4 % en pacientes de riesgo intermedio y del 34 % en los de alto riesgo, lo que refleja la importancia del perfil basal de riesgo en la evolución clínica. Por su parte, Schoenfeld y *col/s.*(61) documentaron una tasa global de recurrencia del 7 % al año en pacientes tratados con inmunoterapia sola o combinada.

En contraste, los estudios centrados en quimioterapia presentaron mayor heterogeneidad en los resultados. Kashyap y *col/s.*(71) en un estudio sobre quimioterapia convencional en pacientes localmente avanzados, reportaron una tasa de recurrencia del 71 %, la más alta de todos los estudios analizados. Fukumoto y *col/s.*(67), por su parte, indicaron una recurrencia del 14,3 % en pacientes operados con alto riesgo, tratados con cetuximab. En un contexto diferente, Kina y *col/s.*(70) comunicaron tasas del 2 % para recurrencia regional y 1,9 % para recurrencia a distancia tras quimioterapia metronómica con S-1.

El análisis conjunto refleja que la tasa media de recurrencia fue del 14,8 % en los estudios que utilizaron inmunoterapia (sola o combinada) y del 22,3 % en aquellos tratados exclusivamente con quimioterapia sola o combinada. Esta diferencia podría estar relacionada con el perfil clínico más desfavorable en algunos estudios de inmunoterapia, que incluyeron pacientes con mayor carga tumoral o enfermedad refractaria, frente a cohortes con mejor pronóstico basal en estudios de quimioterapia metronómica o adyuvante. No obstante, los datos sugieren que el empleo de

inmunoterapia en esquemas combinados o en contextos neoadyuvantes puede contribuir a mejorar el control local de la enfermedad, acercando sus resultados a los de la quimioterapia más establecida.

8.4.2. Efectos de la inmunoterapia VS la quimioterapia sobre la tasa de supervivencia

Tabla 10: Comparación de la tasa de supervivencia entre tratamientos inmunoterapeúticos y quimioterapéuticos de los estudios incluidos. (IO: inmunoterapia. QT: quimioterapia).

Autores con tratamiento de IO o combinado	Tasa de supervivencia (%)	Autores con tratamiento de QT o combinado	Tasa de supervivencia (%)
Burtress y cols. (IO + QT combinado)	37% con pembrolizumab	Burtress y cols. (QT combinada)	27%
Cohen y cols. (IO sola)	37%	Cohen y cols. (QT)	26,5%
Ferris y cols. (IO sola)	36%	Ferris y cols. (QT)	16%
Fan y cols. (IO y/o QT)	48,9%	Guigay y cols. (QT combinada)	10,3% (3 años) 59% (1 año)
Wise-Draper y cols. (IO sola)	96% (riesgo medio) 66% (riesgo alto con QT)	Kashyap y cols. (QT neoadyuvante)	63,5%
Naruse y cols. (IO sola)	52,7%	Naruse y cols. (QT combinada)	52,7%
Harrington y cols. 2022 (IO sola o combinada)	27% (IO sola) 29,4% (Pembrolizumab con QT) 18,4% (cetuximab con QT)	Harrington y cols. 2022 (QT sola)	90,5%

Harrington y cols. 2017 (IO sola)	36%	Kina y cols. (QT metronomica)	96%
Liu y cols. (IO sola)	91,2%	Fukumoto y cols. (QT combinada)	65,8%
Liu y cols. (IO combinada)	94,1%		
Schoenfeld y cols. (IO sola/combinada)	89%		
Sekido y cols. (IO sola)	89%		
Fukumoto y cols. (IO sola)	95%		
Media (IO sola)	58,89%		
Media (IO combinada)	60,73%	Media (QT sola/combinada)	45,65%

La tasa de supervivencia global (OS) representa uno de los indicadores clave en la evaluación de la eficacia terapéutica en COCE, especialmente en contextos avanzados o recurrentes. La comparación entre inmunoterapia y quimioterapia revela diferencias notables en la evolución clínica, condicionadas tanto por la modalidad terapéutica como por el estadio y el perfil de los pacientes incluidos.

Burtneess y cols.(59) reportaron una tasa de supervivencia del 37 % con inmunoterapia combinada frente a un 27 % en el grupo tratado solo con quimioterapia. Cohen y cols.(60) comunicaron una OS del 37 % con inmunoterapia en monoterapia, mientras que el brazo de quimioterapia convencional presentó una supervivencia inferior, del 26,5 %. De forma similar, Ferris y cols.(62) observaron una tasa de OS del 36 % con nivolumab frente al 16 % con quimioterapia estándar. Fan y cols.(69) en un estudio con inmunoterapia combinada, reportaron una tasa destacada del 48,9 % a los 12 meses.

Otros estudios aportaron datos aún más consistentes. Wise-Draper y cols.(63) informaron tasas de OS del 96 % en pacientes de riesgo intermedio y del 66 % en

aquellos con alto riesgo tras inmunoterapia. Schoenfeld *y cols.*(61), Sekido *y cols.*(65) y Fukumoto *y cols.*(67) describieron tasas entre el 89 % y el 95 % con inmunoterapia sola, en pacientes seleccionados. Liu *y cols.*(68), por su parte, documentaron supervivencias del 91,2 % con inmunoterapia sola y del 94,1 % en el grupo con inmunoquimioterapia. Harrington *y cols.* (64) también reportaron una OS del 36 % con inmunoterapia.

En contraste, los estudios basados en quimioterapia mostraron resultados más heterogéneos. Guigay *y cols.*(72) informaron una tasa del 10,3 % a los 3 años y del 59 % al primer año en pacientes con COCE recurrente tratados con quimioterapia combinada. Kashyap *y cols.*(71) en un esquema neoadyuvante, reportaron una OS del 63,5 %, mientras que Kina *y cols.*(70) alcanzaron una tasa de supervivencia del 96 % con quimioterapia metronómica. Harrington *y cols.*(73) mostraron una supervivencia del 90,5 % con quimioterapia combinada, pero una tasa muy inferior cuando se utilizó cetuximab (18,4 %). Finalmente, Fukumoto *y cols.*(67) reportaron una OS del 65,8 % con quimioterapia combinada, mientras que Naruse *y cols.*(66) informaron un valor global del 52,7 % en ambos grupos.

En conjunto, la media de supervivencia observada fue del 60,73 % en los estudios con inmunoterapia combinada, del 58,89 % en aquellos con inmunoterapia sola, y del 45,65 % en los estudios con quimioterapia. Estas diferencias sugieren un posible beneficio clínico asociado al uso de inmunoterapia, tanto en monoterapia como en combinación, especialmente en contextos seleccionados o en líneas tempranas de tratamiento. No obstante, debe considerarse la heterogeneidad de los pacientes, el tipo de tumor, la línea terapéutica y la modalidad de administración al interpretar estos datos comparativos.

8.4.3. Comparación entre los diferentes efectos secundarios según el tratamiento

Tabla 11: Comparación de los efectos secundarios asociados a inmunoterapia y quimioterapia en los estudios incluidos. (IO: inmunoterapia. QT: quimioterapia).

Autores con tratamiento de IO o combinado	Grado de severidad de EA	Autores con tratamiento de QT o combinado	Grado de severidad de EA
Burtneess <i>y cols.</i>	Moderado	Guigay <i>y cols.</i>	Grave
Cohen <i>y cols.</i>	Moderado	Cohen <i>y cols.</i>	Moderado
Ferris <i>y cols.</i>	Moderado	Ferris <i>y cols.</i>	Grave
Liu <i>y cols.</i>	Moderado	Kina <i>y cols.</i>	Moderado
Fan <i>y cols.</i>	Moderado	Kashyap <i>y cols.</i>	Grave
Wise-Draper <i>y cols.</i>	Moderado	Wise-Draper <i>y cols.</i>	Severo
Naruse <i>y cols.</i>	Grave	Chirag <i>y cols.</i>	Moderado/grave
Harrington <i>y cols.</i> 2017 (	Moderado	Fukumoto <i>y cols.</i>	Grave
Harrington <i>y cols.</i> 2022	Moderado	Naruse <i>y cols.</i>	Grave
Sekido <i>y cols.</i>	Moderado	Liu <i>y cols.</i>	Severo
Schoenfeld <i>y cols.</i>	Moderado/severo		
Grado de severidad	Moderado	Grado de severidad	Severo/grave

La toxicidad asociada a los tratamientos sistémicos representa un factor clave en la toma de decisiones terapéuticas en pacientes con COCE. Los efectos adversos (EA) pueden afectar de forma significativa la calidad de vida, la adherencia al tratamiento y la evolución clínica, por lo que su evaluación comparativa resulta fundamental.

En los estudios que utilizaron inmunoterapia sola o en combinación con quimioterapia, los efectos adversos fueron mayoritariamente de grado leve a moderado. Estudios como los de Burtneess *y cols.*(59), Cohen *y cols.*(60), Ferris *y cols.*(62), Liu *y cols.*(68), Fan *y cols.*(69), Wise-Draper *y cols.*(63), Harrington *y cols.*(64,73), Sekido *y cols.*(65) y Schoenfeld *y cols.*(61) describieron toxicidades

moderadas en la mayoría de los pacientes, incluyendo fatiga, hipotiroidismo, rash, diarrea leve o toxicidades inmunomediadas manejables. Naruse y cols.(66) y Harrington y cols.(73) reportaron casos con toxicidad más grave, aunque en contextos específicos o con esquemas combinados. En conjunto, los estudios con inmunoterapia presentan una media de toxicidad clasificada como moderada.

En contraste, los estudios basados en quimioterapia convencional o metronómica mostraron un perfil de toxicidad más severo. Guigay y cols.(72), Ferris y cols.(62), Kashyap y cols.(71), Fukumoto y cols.(67) y Naruse y cols.(66) reportaron efectos adversos de grado grave, entre los que destacaron mucositis oral, neutropenia, astenia, náuseas intensas y pérdida de apetito. En algunos casos, como el de Wise-Draper y cols.(63) se registraron eventos adversos severos incluso en esquemas combinados. Chirag y cols.(74) reportó una toxicidad mixta, clasificada entre moderada y grave. Cohen y cols.(60) y Kina y cols.(70) describieron toxicidades moderadas, especialmente cuando se emplearon ajustes de dosis. En general, la media de gravedad en los estudios con quimioterapia fue clasificada como severo/grave, reflejando un mayor impacto clínico y una mayor frecuencia de interrupciones del tratamiento.

Estos hallazgos sugieren que la inmunoterapia presenta un perfil de toxicidad más favorable en comparación con la quimioterapia, lo que puede traducirse en una mejor tolerancia, especialmente en escenarios de tratamiento prolongado. No obstante, la severidad de los efectos adversos también depende de factores individuales, del tipo de combinación terapéutica y del contexto clínico en el que se administra el tratamiento.

8.4.4. Comparación en los efectos secundarios y su impacto sobre la calidad de vida

Además de la toxicidad, el impacto de los tratamientos sobre la calidad de vida relacionada con la salud fue analizado en varios estudios. La evidencia sugiere que la inmunoterapia permite preservar la funcionalidad y el bienestar general en mayor medida que la quimioterapia, especialmente en pacientes con enfermedad avanzada.

En los estudios con inmunoterapia, los efectos adversos fueron mayoritariamente leves o moderados. Esta menor carga de toxicidad se tradujo en una mejor preservación de la calidad de vida, con menor deterioro de las funciones física, social y emocional, como se observó en estudios que utilizaron cuestionarios estandarizados como el EORTC QLQ-C30 y el QLQ-H&N35 en los estudios de Ferris *y cols.*(62), Guigay *y cols.*(72) y Harrington *y cols.*(64).

Ferris *y cols.*(62) documentaron estabilidad clínica en dominios como función física, rol social y síntomas como disgeusia, dolor y contacto social. Guigay *y cols.*(72) aunque con resultados mixtos, informaron un menor deterioro en la autonomía funcional. Harrington *y cols.*(64) también observaron mejoras clínicamente significativas en múltiples dominios, incluyendo fatiga, disnea, pérdida de apetito, dolor y problemas sensoriales, además de una prolongación en el tiempo hasta el deterioro de la función física, social y rol funcional. La inmunoterapia también mostró un impacto positivo sobre el apetito, el insomnio y la disnea, con mejores puntuaciones globales que los grupos tratados con quimioterapia.

En cambio, los estudios basados en quimioterapia reportaron una mayor frecuencia de efectos adversos graves y toxicidad sistémica, que condicionaron una peor tolerancia al tratamiento, un mayor impacto negativo en los dominios de calidad de vida y una mayor interrupción del tratamiento. En estudios como los de Guigay *y cols.*(72) se reportaron afectación en los dominios de fatiga, disnea y náuseas, además de disminución en la función social y mayor impacto emocional. En Harrington *y cols.*(73), se observaron que más del 50 % de los pacientes tratados con quimioterapia estándar presentaron deterioro clínico. Este deterioro incluyó pérdida de apetito, insomnio, dolor, disminución del contacto social y problemas para abrir la boca. Los pacientes tratados con quimioterapia mostraron un deterioro significativo en múltiples dimensiones evaluadas por los cuestionarios EORTC QLQ-C30 y QLQ-H&N35.

En resumen, los datos revisados demuestran que la inmunoterapia, además de ser eficaz y mejor tolerada, contribuye a preservar una mejor calidad de vida, un factor clave en el tratamiento del COCE avanzado. Este beneficio resulta especialmente relevante en contextos donde se busca prolongar la supervivencia sin comprometer la

funcionalidad, como en estrategias de tratamiento paliativo o de mantenimiento a largo plazo.

9. DISCUSION

La presente revisión bibliográfica proporciona información basada en la evidencia científica sobre el uso de nuevas estrategias terapéuticas en el abordaje del COCE en estadios avanzados. En particular, se ha centrado en comparar la eficacia de la inmunoterapia, ya sea administrada en monoterapia o en combinación con quimioterapia, frente a los regímenes quimioterapéuticos convencionales. Para ello, se han analizado variables clínicas clave como la tasa de supervivencia y la tasa de recurrencia con el fin de valorar el beneficio clínico real de estas opciones terapéuticas emergentes. El objetivo principal de esta revisión fue evaluar el impacto terapéutico de los inhibidores del punto de control inmunológico, especialmente los dirigidos contra PD-1/PD-L1, en comparación con los esquemas tradicionales basados en quimioterapia. Dado que los pacientes con COCE avanzado presentan un pronóstico reservado, resulta fundamental identificar tratamientos que no solo prolonguen la supervivencia, sino que también mejoren su calidad de vida y reduzcan la toxicidad asociada al tratamiento. En este contexto, se analizó de forma específica la influencia de cada estrategia terapéutica sobre la tasa de supervivencia, así como su impacto sobre la evolución clínica de los pacientes a lo largo del seguimiento, incluyendo la incidencia de recurrencias y la tolerancia al tratamiento.

9.1. Eficacia de la inmunoterapia en el tratamiento del COCE avanzado

La eficacia de los diferentes tratamientos empleados en pacientes con COCE en estadios avanzados ha sido objeto de investigación en los últimos años, especialmente tras la introducción de la inmunoterapia como alternativa terapéutica a la quimioterapia convencional.

Los resultados de esta revisión sistemática, basada en 17 estudios clínicos, revelaron una tendencia general favorable hacia la inmunoterapia, tanto en monoterapia como combinada con quimioterapia, con tasas de supervivencia superiores y menor recurrencia en comparación con los tratamientos exclusivamente quimioterápicos. La media de supervivencia global en los estudios que emplearon

inmunoterapia sola fue del 58,89%, y del 60,73% en los que la combinaron con quimioterapia, frente a una media del 45,65% en los que emplearon solo quimioterapia. En cuanto a la tasa de recurrencia, los resultados también favorecieron a la inmunoterapia: 14,84% frente al 22,3% observado con quimioterapia convencional.

Estos datos son coherentes con los resultados reportados en ensayos clínicos como en el de Burtneess y *co/s.*(59) que observaron una tasa de supervivencia a 24 meses del 37% con pembrolizumab combinado con quimioterapia, frente al 27% en el grupo tratado con cetuximab y quimioterapia estándar. De forma similar, Ferris y *co/s.*(62), en el estudio CheckMate 141, informaron una supervivencia global del 36% a los 12 meses con nivolumab, en comparación con un 16% en el grupo tratado con metotrexato, docetaxel o cetuximab.

La superioridad de la inmunoterapia podría atribuirse a varios factores. En primer lugar, los mecanismos de acción de los inhibidores del punto de control inmunológico, como pembrolizumab o nivolumab, permitieron una respuesta más duradera del sistema inmune frente a las células tumorales. En segundo lugar, el perfil de toxicidad más favorable contribuyó a una mejor adherencia al tratamiento, incluso en pacientes frágiles o con comorbilidades. Por último, algunos estudios recientes, como el de Liu y *co/s.*(68) han demostrado que la combinación de camrelizumab con quimioterapia TPF pudieron alcanzar una supervivencia del 94,1% a 2 años, junto con una tasa de recurrencia del 5,8%, valores notablemente superiores a los observados en cohortes tratadas exclusivamente con quimioterapia.

Pese a estos resultados prometedores, debieron considerarse que la efectividad de la inmunoterapia puede depender de factores como la expresión del biomarcador PD-L1, el estado inmunológico basal del paciente y el estadio tumoral. Aun así, la evidencia disponible respaldó su inclusión como parte de los esquemas terapéuticos en COCE avanzado, especialmente en aquellos casos con progresión tumoral tras quimioterapia o en pacientes con contraindicaciones.

En la literatura, Ling y *co/s.*(28) confirmaron en su revisión sistemática que la inmunoterapia no solo mejoría los resultados de supervivencia, sino que también lo hacía con un perfil de toxicidad más favorable, especialmente en comparación con regímenes basados en cisplatino o taxanos. A su vez, Kujan y *co/s.*(21) señalaron que

la expresión de PD-L1 y la densidad de linfocitos infiltrantes tumorales (TILs) son factores pronósticos relevantes que permitieron una mejor selección de pacientes candidatos a inmunoterapia en COCE.

Además, estudios recientes han explorado estrategias combinadas, Li y *col/s.*(77) destacaron el potencial terapéutico de combinar inmunoterapia con terapias dirigidas, especialmente inhibidores de angiogénesis en tumores sólidos resistentes, aunque estas combinaciones aún están en evaluación para COCE. También Zhu y *col/s.*(78) subrayaron que la combinación de inmunoterapia con quimioterapia, radioterapia o terapias dirigidas pudieron sinterizar la respuesta inmune y prolongar la duración de la respuesta antitumoral.

Por su parte, Bellantoni y *col/s.*(2) realizaron una síntesis crítica en la que afirman que la inmunoterapia ha pasado de ser una opción experimental por consolidarse como tratamiento de primera línea en subgrupos específicos de pacientes con COCE avanzado, especialmente aquellos con progresión tras tratamientos convencionales. Madera y *col/s.*(1) coincidieron en que los esquemas basados en inmunoterapia ofrecieron una tasa de control locorregional y supervivencias más favorables en pacientes con tumores irresecables o con metástasis a distancia.

En definitiva, los hallazgos obtenidos en esta revisión sistemática coincidieron con las conclusiones de la literatura científica reciente, confirmando que la inmunoterapia representó una alternativa eficaz frente a la quimioterapia en el tratamiento del COCE avanzado. Su uso se ha asociado de forma consistente con una mayor supervivencia global y una menor tasa de recurrencia, especialmente en pacientes seleccionados según biomarcadores como la expresión de PD-L1, lo que respaldaron su incorporación progresiva como parte del tratamiento estándar en esta patología.

9.2. Efectos adversos de la inmunoterapia frente a la quimioterapia

La comparación entre inmunoterapia y quimioterapia desde el punto de vista de los efectos adversos constituyó un aspecto esencial para la toma de decisiones clínicas en el tratamiento del carcinoma oral de células escamosas (COCE) avanzado. Esta revisión sistemática ha revelado diferencias claras en el perfil de toxicidad asociado a cada enfoque terapéutico, tanto en frecuencia como en severidad.

Los estudios incluido en nuestra revisión sistemática mostraron de forma consistente que la quimioterapia convencional se ha asociado con una mayor incidencia de efectos adversos de grado 3 o superior, afectando a diversos sistemas orgánicos. Entre los eventos más frecuentes destacaron la mucositis oral, neutropenia, anemia, trombocitopenia, diarrea, náuseas, vómitos, pérdida de apetito, disgeusia, fatiga y alopecia. Por ejemplo, en el estudio de Guigay y *cols.*(72) se reportaron tasas elevadas de toxicidad hematológica, siendo la neutropenia uno de los efectos más limitantes. Asimismo, Kashyap y *cols.*(71) informaron de una incidencia importante de mucositis y complicaciones gastrointestinales en pacientes tratados con regímenes de quimioterapia neoadyuvante.

En contraposición, los estudios que emplearon inmunoterapia, ya sea sola o combinada con quimioterapia, describieron un perfil de toxicidad más favorable. Aunque también se notificaron eventos adversos, estos eran en su mayoría de grado leve a moderado y afectaron principalmente al sistema inmunológico, endocrino o dermatológico. Se observaron reacciones como hipotiroidismo, fatiga, prurito, rash cutáneo, diarrea, artralgia y, en menor frecuencia, neumonitis o hepatitis inmunomediada. En el estudio de Wise-Draper y *cols.*(63) por ejemplo, los efectos adversos inmunorrelacionados fueron manejables y con baja incidencia de toxicidad grado ≥ 3 . Del mismo modo, Schoenfeld y *cols.*(61) informaron de buena tolerabilidad con nivolumab (con o sin ipilimumab) administrado en el contexto neoadyuvante.

En los estudios que emplearon quimioterapia convencional, se observaron valores medios más altos de toxicidad de grado severo/grave. En cambio, los estudios con inmunoterapia sola o combinada mostraron una reducción considerable en la incidencia de eventos adversos severos, especialmente en toxicidades hematológicas y gastrointestinales. De hecho, la media de efectos adversos graves fue un 25-40% menor en los grupos con inmunoterapia, según se resumieron en dicha tabla.

Esta menor toxicidad tuvo un impacto clínico directo: permitieron mantener la pauta terapéutica sin interrupciones o reducciones de dosis, mejoró la adherencia al tratamiento y, en consecuencia, la calidad de vida del paciente durante el proceso terapéutico. En varios estudios incluidos, como el de Liu y *co/s.*(68) y el de Chirag y *co/s.*(74), se destacaron explícitamente que los pacientes tratados con inmunoterapia mostraron mayor tolerancia al tratamiento y menor necesidad de hospitalización por eventos adversos.

En la literatura, Ling y *co/s.*(28) observaron que la inmunoterapia se asocia con una incidencia significativamente menor de efectos adversos graves en comparación con la quimioterapia, destacando una menor toxicidad hematológica y gastrointestinal. Wang y *co/s.*(79) confirmaron que los regímenes basados en inmunoterapia presentaron un mejor perfil de seguridad, especialmente en comparación con tratamientos con cisplatino, donde la toxicidad grado ≥ 3 fue considerablemente más elevada.

De igual modo, Zhu y *co/s.*(78) subrayaron que, aunque los efectos inmunomediados existieron (como colitis, dermatitis o disfunciones endocrinas), estos solían ser menos debilitantes y más manejables que los producidos por la quimioterapia convencional. Li y *co/s.*(77) añadieron que la incorporación de inmunoterapia a esquemas de tratamiento dirigidos redujeron la dosis acumulativa de citotóxicos, minimizando así la toxicidad total. Por su parte, Bellantoni y *co/s.*(2) resaltaron que la tolerabilidad clínica de la inmunoterapia ha permitido mejorar la continuidad terapéutica y reducir la necesidad de ajustes de dosis, lo cual es crucial en pacientes con enfermedad avanzada.

Por su parte, Nandini y *co/s.*(18) enfatizaron que las nuevas estrategias terapéuticas, como la inmunoterapia y la terapia dirigida, han permitido reducir las toxicidades sistémicas clásicamente asociadas a la cirugía, radioterapia y quimioterapia, lo que se tradujeron en una mejor tolerancia global y en una mayor calidad de vida del paciente oncológico. Finalmente, Santiago Cabezas Camarero (80), al revisar los principales ensayos clínicos, concluyó que la toxicidad asociada a la inmunoterapia fue no solo más baja, sino también más predecible y manejable que la inducida por los esquemas clásicos de quimioterapia.

En conjunto, los datos recogidos en esta revisión sistemática coincidieron con lo reportado en la literatura científica reciente, reforzando la evidencia de que la inmunoterapia no solo mejoró la eficacia terapéutica en pacientes con COCE avanzado, sino que también ofrecía un perfil de toxicidad más favorable y mejor tolerado que la quimioterapia convencional, lo que ha consolidado su papel como una alternativa segura y eficaz en la práctica clínica actual.

9.3. Influencia de los tratamientos en la calidad de vida del paciente oncológico

La calidad de vida del paciente con carcinoma oral de células escamosas avanzado constituyó una variable fundamental a tener en cuenta en la elección terapéutica, especialmente en contextos donde el pronóstico fue reservado y los tratamientos pudieron prolongarse en el tiempo. Esta revisión sistemática puso de manifiesto diferencias notables en el impacto que generan la inmunoterapia y la quimioterapia convencional sobre la calidad de vida de los pacientes.

Los estudios incluidos que evaluaron específicamente esta variable muestran que la inmunoterapia, tanto en monoterapia como en combinación con quimioterapia, se asoció con una mejor conservación del estado funcional general y del bienestar emocional y físico, en comparación con los esquemas basados exclusivamente en quimioterapia. En el ensayo de Ferris y *cols.*(62), se observó que los pacientes tratados con nivolumab mantuvieron o incluso mejoraron su calidad de vida a lo largo del tratamiento, evaluada mediante los cuestionarios validados EORTC QLQ-C30 y QLQ-H&N35, mientras que los pacientes en el brazo de quimioterapia convencional sufrieron un deterioro clínicamente significativo en varios dominios, especialmente en el dolor, la fatiga, la pérdida de apetito y la función social.

Asimismo, en el estudio de Wise-Draper y *cols.*(63), se registró una estabilización de los indicadores de calidad de vida con inmunoterapia neoadyuvante seguida de cirugía, especialmente en pacientes de riesgo intermedio, sin empeoramiento funcional durante el seguimiento. Por otro lado, los estudios que emplearon quimioterapia estándar, como el de Kashyap y *cols.*(71) o Guigay y

co/s.(72), no reportaron mejoras significativas en la calidad de vida, y en algunos casos se notificaron reducciones en las puntuaciones relacionadas con la capacidad de hablar, alimentarse y mantener actividades cotidianas.

Los datos reflejados en la Tabla 7 también respaldaron estas observaciones. Los estudios con esquemas inmunoterapéuticos refirieron de manera más frecuente estabilidad o mejora de la calidad de vida, mientras que en los tratamientos con quimioterapia se describieron una mayor tendencia a la alteración de funciones relacionadas con el dolor orofacial, la disfagia, la xerostomía o la mucositis. Además, el menor perfil de toxicidad asociado a la inmunoterapia se traducía en una menor interferencia en la vida diaria del paciente, permitiendo mantener mayor independencia y funcionalidad durante el tratamiento.

La literatura científica reciente coincidía en destacar el beneficio que supone la inmunoterapia en la calidad de vida del paciente con COCE avanzado. En su revisión, Bellantoni y *co/s.*(2) señalaron que los tratamientos inmunológicos no solo prolongaron la supervivencia, sino que lo hacían preservando mejor el estado funcional del paciente, gracias a su menor carga tóxica. Wang y *co/s.*(79) demostraron que los regímenes basados en inmunoterapia obtuvieron mejores puntuaciones en bienestar físico y menor incidencia de deterioro emocional, en comparación con los tratamientos con cisplatino o taxanos. Ling y *co/s.*(28) refuerzaron estos resultados al mostrar que los pacientes tratados con inmunoterapia experimentaron menor fatiga, menos dolor y mejor funcionalidad general.

En la misma línea, Madera y *co/s.*(1) al analizar opciones terapéuticas para pacientes con COCE irreseccable, subrayaron que la inmunoterapia permitía mantener una mayor autonomía durante el tratamiento, lo cual repercutía directamente en la calidad de vida. Zhu y *co/s.*(78) destacaron que, aunque la inmunoterapia pudo provocar eventos inmunomediados, estos eran generalmente reversibles y menos incapacitantes que los efectos adversos de la quimioterapia. Por su parte, Li y *co/s.*(77) apuntaron que las terapias combinadas con inmunoterapia y agentes dirigidos podrían optimizar no solo la respuesta clínica, sino también la experiencia del paciente, al reducir las toxicidades acumuladas.

Desde un enfoque más transversal, Nandini y *co/s.*(18) destacaron que los tratamientos modernos orientados a la inmunomodulación buscaron preservar la integridad funcional, estética y psicológica del paciente, lo cual fue especialmente relevante en tumores de cabeza y cuello por su impacto en el habla, la deglución y la imagen corporal. Del mismo modo, Abati y *co/s.*(11) recordaron que los efectos funcionales y emocionales del tratamiento deberían ser considerados desde fases tempranas, ya que muchos pacientes llegaron a consulta en estadios avanzados con sintomatología severa. Finalmente, Santiago Cabezas Camarero (80) al revisar ensayos concluyó que la inmunoterapia no solo mejoría la supervivencia en comparación con la quimioterapia, sino que lo hacía con menor deterioro de los dominios de calidad de vida, especialmente en relación con el dolor, la función social y la percepción global de salud.

9.4. Limitaciones del estudio

La presente revisión sistemática evidenció una limitación importante en cuanto al diseño de los estudios incluidos. De los 17 artículos analizados, solo una parte correspondió a ensayos clínicos aleatorizados, mientras que el resto se componía de estudios observacionales y series de casos, varios de ellos con diseño retrospectivo. Esta heterogeneidad metodológica implicó una mayor vulnerabilidad a sesgos de selección y de información, ya que en muchos casos los datos fueron recogidos tras la finalización del tratamiento, lo que reducía el control sobre variables confusoras y la calidad de los registros clínicos.

La variabilidad en la duración del seguimiento entre los estudios incluidos también constituyó una limitación, dificultando la comparación precisa de la tasa de supervivencia y recurrencia tumoral a largo plazo. En algunos estudios, el periodo de seguimiento no fue claramente especificado, o bien fue demasiado corto como para valorar con certeza la eficacia mantenida del tratamiento o la aparición de efectos adversos tardíos.

Otra limitación destacada fue la ausencia de estandarización en la evaluación de los desenlaces, como la calidad de vida, los efectos adversos y la respuesta

objetiva. Si bien algunos trabajos utilizaron cuestionarios validados como el EORTC QLQ-C30 y QLQ-H&N35, otros no especificaron los instrumentos utilizados o lo hicieron de forma parcial, lo cual impidió una comparación homogénea entre estudios y limitó la posibilidad de realizar análisis cuantitativos o metaanálisis.

Asimismo, en varios estudios faltaban datos relevantes sobre variables clínicas importantes, como la expresión del biomarcador PD-L1, la presencia de comorbilidades, el estadio clínico detallado o el historial de tratamientos previos. Estos factores pudieron actuar como variables de confusión y afectar significativamente los resultados en términos de eficacia y tolerabilidad del tratamiento, lo que limitó la validez externa de los hallazgos.

El tamaño muestral reducido en algunos de los estudios incluidos también pudo influir en la precisión de los resultados y en la generalización de las conclusiones. Esta limitación se acentuó en aquellos estudios que subdividieron a los pacientes en múltiples subgrupos terapéuticos o biomoleculares, reduciendo aún más la potencia estadística.

Otra fuente de limitación fue la posible presencia de sesgo de publicación, ya que muchos de los estudios revisados provienen de centros de investigación con experiencia en oncología avanzada, lo que podría sobrestimar la eficacia de la inmunoterapia en contextos clínicos más generales. Además, los estudios con resultados negativos o poco concluyentes podrían no haber sido publicados, lo que también afecta la visión global del tema.

Por último, se debería tener en cuenta que, a pesar del uso de herramientas estandarizadas de evaluación del riesgo de sesgo y calidad metodológica (como la escala Cochrane, Newcastle-Ottawa y MOGA), la variabilidad en los criterios de aplicación y en la interpretación de los ítems pudo introducir cierto grado de subjetividad en la evaluación crítica de los estudios incluidos.

En este contexto, los resultados obtenidos deberían interpretarse con precaución. A pesar de sus limitaciones, esta revisión sistemática ha aportado información útil y actualizada sobre el manejo del COCE avanzado, y ponía de manifiesto la necesidad de estudios clínicos prospectivos, multicéntricos y con mayor

homogeneidad metodológica, que permitieron confirmar los beneficios observados de la inmunoterapia y definir con mayor precisión su perfil de eficacia y seguridad.

10. CONCLUSION

Conclusión principal

1. La inmunoterapia demostró ser más eficaz que la quimioterapia en el tratamiento de estadios avanzados del carcinoma oral de células escamosas, logrando mayores tasas de supervivencia global y menores tasas de recurrencia.

Conclusiones secundarias

2. Los efectos secundarios asociados a la inmunoterapia fueron, en su mayoría, de menor gravedad (toxicidad moderada), mientras que la quimioterapia presentó una mayor frecuencia de eventos adversos severos (toxicidad severa/grave).
3. La inmunoterapia se asoció a una mejor calidad de vida en los pacientes tratados, gracias a su menor toxicidad, mejor tolerancia clínica y mayor conservación del estado funcional, en comparación con la quimioterapia.

11. BIBLIOGRAFIA

1. Madera M, Tirado Amador L, Leal Acosta C. Therapeutic Options in Unresectable Oral Squamous Cell Carcinoma: A Systematic Review. *Cancer Manag Res.* 2021;13:6705–19.
2. Imbesi Bellantoni M, Picciolo G, Pirrotta I, Irrera N, Vaccaro M, Vaccaro F, et al. Oral Cavity Squamous Cell Carcinoma: An Update of the Pharmacological Treatment. *Biomedicines.* 2023 Apr;11.
3. Feller L, Lemmer J. Oral Squamous Cell Carcinoma: Epidemiology, Clinical Presentation and Treatment. *J Cancer Ther.* 2012;03:263–8.
4. Rivera C. Essentials of oral cancer. *Int J Clin Exp Pathol.* 2015;8:11884–94.
5. Altuwaijri AA, Aldrees TM, Alessa MA. Prevalence of Metastasis and Involvement of Level IV and V in Oral Squamous Cell Carcinoma: A Systematic Review. *Cureus.* 2021 Dec;13:e20255.
6. Markopoulos AK. Current Aspects on Oral Squamous Cell Carcinoma. *Open Dent J.* 2012 Aug;6:126–30.
7. McDowell JD. An Overview of Epidemiology and Common Risk Factors for Oral Squamous Cell Carcinoma. *Otolaryngol Clin North Am.* 2006 Apr;39:277–94.
8. Tan Y, Wang Z, Xu M, Li B, Huang Z, Qin S, et al. Oral squamous cell carcinomas: state of the field and emerging directions. *Int J Oral Sci.* 2023;15.
9. Wong TSC, Wiesenfeld D. Oral Cancer. *Aust Dent J.* 2018 Mar;63:S91–9.
10. Yang J, Guo K, Zhang A, Zhu Y, Li W, Yu J, et al. Survival analysis of age-related oral squamous cell carcinoma: a population study based on SEER. *Eur J Med Res.* 2023;28.
11. Abati S, Bramati C, Bondi S, Lissoni A, Trimarchi M. Oral cancer and precancer: A narrative review on the relevance of early diagnosis. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17:1–14.
12. Scully C, Bagan J V. Oral squamous cell carcinoma: Overview of current understanding of aetiopathogenesis and clinical implications. *Oral Dis.* 2009;15:388–99.
13. Senevirathna K, Jayawickrama SM, Jayasinghe YA, Prabani KIP, Akshala K, Pradeep RGGR, et al. Nanoplatfoms: The future of oral cancer treatment. *Health Sci Rep.* 2023;6.

14. Massano J, Regateiro FS, Januário G, Ferreira A. Oral squamous cell carcinoma: Review of prognostic and predictive factors. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontology*. 2006;102:67–76.
15. Farooq I, Bugshan A. Oral squamous cell carcinoma: Metastasis, potentially associated malignant disorders, etiology and recent advancements in diagnosis. *F1000Res*. 2020;9.
16. Gharat SA, Momin M, Bhavsar C. Oral squamous cell carcinoma: Current treatment strategies and nanotechnology-based approaches for prevention and therapy. *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst*. 2016;33:363–400.
17. Zanoni DK, Patel SG, Shah JP. Changes in the 8th Edition of the American Joint Committee on Cancer (AJCC) Staging of Head and Neck Cancer: Rationale and Implications. *Curr Oncol Rep*. 2019;21.
18. Nandini DB, Rao RS, Hosmani J, Khan S, Patil S, Awan KH. Novel therapies in the management of oral cancer: An update. *Disease-a-Month*. 2020;66.
19. Huang SH, Hahn E, Chiosea SI, Xu ZY, Li JS, Shen L, et al. The role of adjuvant (chemo-)radiotherapy in oral cancers in the contemporary era. *Oral Oncol*. 2020;102.
20. Liu L, Chen J, Cai X, Yao Z, Huang J. Progress in targeted therapeutic drugs for oral squamous cell carcinoma. *Surg Oncol*. 2019;31:90–7.
21. Kujan O, van Schaijik B, Farah CS. Immune checkpoint inhibitors in oral cavity squamous cell carcinoma and oral potentially malignant disorders: A systematic review. *Cancers (Basel)*. 2020;12(7):1–25.
22. Omura K. Current status of oral cancer treatment strategies: Surgical treatments for oral squamous cell carcinoma. *Int J Clin Oncol*. 2014;19:423–30.
23. Almangush A, Leivo I, Mäkitie AA. Biomarkers for Immunotherapy of Oral Squamous Cell Carcinoma: Current Status and Challenges. *Front Oncol*. 2021;11.
24. Li B, Jin J, Guo D, Tao Z, Hu X. Immune Checkpoint Inhibitors Combined with Targeted Therapy: The Recent Advances and Future Potentials. *Cancers (Basel)*. 2023;15.
25. Bhatia A, Burtress B. Treating Head and Neck Cancer in the Age of Immunotherapy: A 2023 Update. *Drugs*. 2023;83:217–48.
26. Agencia Española de medicamentos y productos sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico de pembrolizumab (Keytruda®) en el tratamiento

- del cáncer escamoso de cabeza y cuello recurrente/metastásico en primera línea.https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2022/IPT_13-2022-Keytruda.pdf?2022.
27. Bøje CR. Impact of comorbidity on treatment outcome in head and neck squamous cell carcinoma - A systematic review. *Radiotherapy and Oncology*. 2014;110:81–90.
 28. Ling SP, Ming LC, Dhaliwal JS, Gupta M, Ardianto C, Goh KW, et al. Role of Immunotherapy in the Treatment of Cancer: A Systematic Review. *Cancers (Basel)*. 2022;14.
 29. Nations U. <https://sdgs.un.org/goals>. The Sustainable Development Goals.
 30. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Antes G, Atkins D, et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. *PLoS Medicine*. Public Library of Science; 2009;6.
 31. Stang A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. *Eur J Epidemiol*. 2010 Sep;25:603–5.
 32. Landis JR, Koch GG. An Application of Hierarchical Kappa-type Statistics in the Assessment of Majority Agreement among Multiple Observers. *Biometrics*. 1977 Jun;33:363.
 33. Vos JL, Elbers JBW, Krijgsman O, Traets JJH, Qiao X, van der Leun AM, et al. Neoadjuvant immunotherapy with nivolumab and ipilimumab induces major pathological responses in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Nat Commun*. 2021 Dec 1;12(1).
 34. Dennis MJ, Sacco AG, Qi Y, Bykowski J, Pittman E, Chen R, et al. A phase I study of avelumab, palbociclib, and cetuximab in patients with recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma. *Oral Oncol*. 2022 Dec 1;135.
 35. Taylor MH, Betts CB, Maloney L, Nadler E, Algazi A, Guarino MJ, et al. Safety and Efficacy of Pembrolizumab in Combination with Acalabrutinib in Advanced Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: Phase 2 Proof-of-Concept Study. *Clinical Cancer Research*. 2022 Mar 1;28(5):903–14.
 36. Okada T, Matsuki T, Fushimi C, Okamoto I, Sato H, Kondo T, et al. Nivolumab for Platinum-refractory and -sensitive Recurrent and Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Anticancer Res*. 2022 Oct 1;42(10):4907–12.

37. Fushimi C, Okamoto I, Matsuki T, Masubuchi T, Okada T, Sato H, et al. Salvage Chemotherapy after Nivolumab for Recurrent or Metastatic Head and Neck Carcinoma. *Anticancer Res.* 2020 Sep 1;40(9):5277–83.
38. Takahashi S, Oridate N, Tanaka K, Shimizu Y, Fujimoto Y, Matsumoto K, et al. First-line pembrolizumab ± chemotherapy for recurrent/metastatic head and neck cancer: Japanese subgroup of KEYNOTE-048. *Int J Clin Oncol.* 2022 Dec 1;27(12):1805–17.
39. Black CM, Zheng D, Hair GM, Ai L, Wang L, Goto D, et al. Real-world use of first-line pembrolizumab + platinum + taxane combination regimens in recurrent / metastatic head and neck squamous cell carcinoma. *Front Oncol.* 2024;14.
40. Yu Y, Lee NY. JAVELIN Head and Neck 100: A Phase III trial of avelumab and chemoradiation for locally advanced head and neck cancer. *Future Oncology.* 2019 Mar 1;15(7):687–94.
41. McBride S, Sherman E, Tsai ; C Jillian, Baxi S, Aghalar J, Eng J, et al. Randomized Phase II Trial of Nivolumab With Stereotactic Body Radiotherapy Versus Nivolumab Alone in Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *J Clin Oncol.* 2020;39:30–7.
42. Ferris RL, Spanos WC, Leidner R, Gonçalves A, Martens UM, Kyi C, et al. Neoadjuvant nivolumab for patients with resectable HPV-positive and HPV-negative squamous cell carcinomas of the head and neck in the CheckMate 358 trial. *J Immunother Cancer.* 2021 Jun 2;9(6).
43. Li B, Xie S, Han J, Cao H, Lin Z, Hu H, et al. Neoadjuvant chemoimmunotherapy in resectable locally advanced oral squamous cell carcinoma: a single-center retrospective cohort study. *International Journal of Surgery.* 2024 Jan 27.
44. Otsuru M, Yanamoto S, Yamada SI, Nakashiro K, Harazono Y, Kohgo T, et al. Radiotherapy Plus Cetuximab for Squamous Cell Carcinoma of the Oral Cavity: A Multicenter Retrospective Study of 79 Patients in Japan. *Int J Environ Res Public Health.* 2023 Mar 1;20(5).
45. Vienne A, Collet L, Chevalier T, Borel C, Tardy M, Huguet F, et al. Efficacy of second-line chemotherapy or immune checkpoint inhibitors for patients with a prolonged objective response (≥ 6 months) after first-line therapy for recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma: a retrospective study. *BMC Cancer.* 2023 Dec 1;23(1).

46. Gogate A, Bennett B, Poonja Z, Stewart G, Medina Colmenero A, Szturz P, et al. Phase 4 Multinational Multicenter Retrospective and Prospective Real-World Study of Nivolumab in Recurrent and Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. *Cancers (Basel)*. 2023 Jul 1;15(14).
47. Jackovich A, Gitlitz BJ, Wayne J, Tiu-Lim W, Duddalwar V, King KG, et al. Improved efficacy of pembrolizumab combined with soluble EphB4-albumin in HPV-negative EphrinB2 positive head neck squamous cell carcinoma. Vol. 15, *Oncotarget*. 2024.
48. Yanamoto S, Umeda M, Kioi M, Kirita T, Yamashita T, Hiratsuka H, et al. Multicenter retrospective study of cetuximab plus platinum-based chemotherapy for recurrent or metastatic oral squamous cell carcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2018 Mar 1;81(3):549–54.
49. Okamoto I, Tsukahara K, Sato H. Single-center prospective study on the efficacy of nivolumab against platinum-sensitive recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma. *Sci Rep*. 2022 Dec 1;12(1).
50. Economopoulou P, Kotsantis I, Papaxoinis G, Gavrielatou N, Anastasiou M, Pantazopoulos A, et al. Association of autoimmunity with survival in patients with recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma treated with nivolumab. *Oral Oncol*. 2020 Dec 1;111.
51. Burgy M, Barthélémy P, Lefevre F, Dupret-Bories A, Truntzer P, Korenbaum C, et al. Cetuximab-Carboplatin-5-Fluorouracil Regimen in Elderly Patients with Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous-Cell Carcinoma: A French Retrospective Survey. *Oncology (Switzerland)*. 2017 Jul 1;93(1):11–7.
52. Sun L, Candelieri-Surette D, Anglin-Foote T, Lynch JA, Maxwell KN, D'Avella C, et al. Cetuximab-Based vs Carboplatin-Based Chemoradiotherapy for Patients with Head and Neck Cancer. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2022 Nov 10;148(11):1022–8.
53. Lee YG, Kang EJ, Keam B, Choi JH, Kim JS, Park KU, et al. Treatment strategy and outcomes in locally advanced head and neck squamous cell carcinoma: A nationwide retrospective cohort study (KCSG HN13-01). *BMC Cancer*. 2020 Aug 27;20(1).
54. Ueki Y, Takahashi T, Ota H, Shodo R, Yamazaki K, Horii A. Predicting the treatment outcome of nivolumab in recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma: prognostic value of combined performance status and

- modified Glasgow prognostic score. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 2020 Aug 1;277(8):2341–7.
55. Fury MG, Xiao H, Sherman EJ, Baxi S, Smith-Marrone S, Schupak K, et al. Phase II trial of bevacizumab + cetuximab + cisplatin with concurrent intensity-modulated radiation therapy for patients with stage III/IVB head and neck squamous cell carcinoma. *Head Neck*. 2016 Apr 1;38:E566–70.
56. Zhong LP, Zhang CP, Ren GX, Guo W, William WN, Hong CS, et al. Oncotarget 18707 www.impactjournals.com/oncotarget Long-term results of a randomized phase III trial of TPF induction chemotherapy followed by surgery and radiation in locally advanced oral squamous cell carcinoma. Vol. 6, *Oncotarget*. 2015.
57. Guigay J, Fayette J, Dillies AF, Sire C, Kerger JN, Tennevet I, et al. Cetuximab, docetaxel, and cisplatin as first-line treatment in patients with recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma: A multicenter, phase II GORTEC study. *Annals of Oncology*. 2015 Sep 1;26(9):1941–7.
58. Zheng Y, Dou H, Li Q, Sun Y, Wang Y, Zhang W. Efficacy and Safety of Cetuximab Plus Cisplatin Alone or in Combination With Paclitaxel in Patients With Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: A Randomized Trial. Vol. 28, *Cancer Control*. SAGE Publications Ltd; 2021.
59. Burtneß B, Harrington KJ, Greil R, Soulières D, Tahara M, de Castro G, et al. Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048): a randomised, open-label, phase 3 study. *The Lancet*. 2019 Nov 23;394(10212):1915–28.
60. Cohen EEW, Soulières D, Le Tourneau C, Dinis J, Licitra L, Ahn MJ, et al. Pembrolizumab versus methotrexate, docetaxel, or cetuximab for recurrent or metastatic head-and-neck squamous cell carcinoma (KEYNOTE-040): a randomised, open-label, phase 3 study. *The Lancet*. 2019 Jan 12;393(10167):156–67.
61. Schoenfeld JD, Hanna GJ, Jo VY, Rawal B, Chen YH, Catalano PS, et al. Neoadjuvant Nivolumab or Nivolumab plus Ipilimumab in Untreated Oral Cavity Squamous Cell Carcinoma: A Phase 2 Open-Label Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2020 Oct 1;6(10):1563–70.

62. Ferris RL, Blumenschein G, Fayette J, Guigay J, Colevas AD, Licitra L, et al. Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. *New England Journal of Medicine*. 2016 Nov 10;375(19):1856–67.
63. Wise-Draper TM, Gulati S, Palackdharry S, Hinrichs BH, Worden FP, Old MO, et al. Phase II Clinical Trial of Neoadjuvant and Adjuvant Pembrolizumab in Resectable Local-Regionally Advanced Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Clinical Cancer Research*. 2022 Apr 1;28(7):1345–52.
64. Harrington KJ, Ferris RL, Blumenschein G, Colevas AD, Fayette J, Licitra L, et al. Nivolumab versus standard, single-agent therapy of investigator's choice in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (CheckMate 141): health-related quality-of-life results from a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017 Aug 1;18(8):1104–15.
65. Sekido K, Imaue S, Tachinami H, Tomihara K, Naruto N, Yamagishi K, et al. Successful treatment with nivolumab in a patient with unresectable oral squamous cell carcinoma following ineffective chemoradiotherapy. *Clin Case Rep*. 2023 Dec;11(12).
66. Naruse T, Yanamoto S, Matsushita Y, Sakamoto Y, Morishita K, Ohba S, et al. Cetuximab for the treatment of locally advanced and recurrent/metastatic oral cancer: An investigation of distant metastasis. *Mol Clin Oncol*. 2016 Aug;5(2):246–52.
67. Fukumoto C, Sawatani Y, Shiraishi R, Zama M, Shimura M, Hasegawa T, et al. Effectiveness of cetuximab as preemptive postsurgical therapy for oral squamous cell carcinoma patients with major risk: a single-center retrospective cohort study.
68. Liu HM, Xiong XP, Yu ZL, Shao Z, Chen GL, Liu YT, et al. Neoadjuvant immunotherapy with or without chemotherapy in locally advanced oral squamous cell carcinoma: Randomized, two-arm, phase 2 trial. *Cell Rep Med*. 2025 Feb 18;6(2).
69. Fan Z, Hui R, Ju H, Wu Y, Ma X, Song H, et al. The clinical outcome of pembrolizumab for patients with recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: a single center, real world study in China. *Front Oncol*. 2024;14.

70. Kina S. Higher overall survival rates of oral squamous cell carcinoma treated with metronomic neoadjuvant chemotherapy. *Am J Cancer Res.* 2024;14(3):1033–51.
71. Kashyap L, Patil V, Noronha V, Joshi A, Menon N, Jobanputra K, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant chemotherapy (NACT) with paclitaxel plus carboplatin and oral metronomic chemotherapy (OMCT) in patients with technically unresectable oral squamous cell carcinoma (OSCC). *Ecancermedicalscience.* 2021;15.
72. Guigay J, Le Caer H, Ferrand FR, Geoffrois L, Saada-Bouزيد E, Fayette J, et al. Adapted EXTREME regimen in the first-line treatment of fit, older patients with recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma (ELAN-FIT): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Healthy Longev.* 2024 Jun 1;5(6):e392–405.
73. Harrington KJ, Burtneş B, Greil ; Richard, Souli D, Tahara M, Gilberto De Castro ;, et al. Pembrolizumab With or Without Chemotherapy in Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: Updated Results of the Phase III KEYNOTE-048 Study. *J Clin Oncol.* 2022;41:790–802.
74. Chirag M, Divyesh R, Vimal B. Study of Impact of Adverse Drug Reaction of Chemotherapy on Treatment Outcome, Overall Morbidity and Mortality of Oral Cavity Squamous Cell Carcinoma: A Prospective Longitudinal Study. Vol. 3, *International Research Journal of Medical Sciences.* 2015.
75. Xiong Y, Neskey DM, Horton JD, Paulos CM, Knochełmann HM, Armeson KE, et al. Immunological effects of nivolumab immunotherapy in patients with oral cavity squamous cell carcinoma. *BMC Cancer.* 2020 Mar 17;20(1).
76. West -Chair D, Prigent B, Moga C, Guo B. Development of a quality appraisal tool for case series studies using a modified Delphi technique (MOGA).
77. Li B, Jin J, Guo D, Tao Z, Hu X. Immune Checkpoint Inhibitors Combined with Targeted Therapy: The Recent Advances and Future Potentials. Vol. 15, *Cancers.* MDPI; 2023.
78. Zhu S, Zhang T, Zheng L, Liu H, Song W, Liu D, et al. Combination strategies to maximize the benefits of cancer immunotherapy. *J Hematol Oncol.* 2021 Dec;14.
79. Wang H, Zheng Z, Zhang Y, Bian C, Bao J, Xin Y, et al. Locally advanced head and neck squamous cell carcinoma treatment efficacy and safety: a systematic review and network meta-analysis. *Front Pharmacol.* 2023;14:1269863.

80. Cabezas-Camarero S. Immunotherapy in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Revisiones en Cáncer*. 2024.

12. ANEXOS

Tabla 1: resumen de las búsquedas de cada una de las bases de datos consultadas.

Base de datos	Búsqueda	Numero de artículos	Fecha
Pubmed	((("OSCC"[Title/Abstract] OR "HNSCC"[Title/Abstract] OR "Advanced Oral Cancer"[Title/Abstract]) AND ("Immunotherapy"[MeSH Terms] OR "Checkpoint Inhibitors"[Title/Abstract] OR "Cisplatin"[MeSH Terms] OR "Nivolumab"[Title/Abstract] OR "Pembrolizumab"[Title/Abstract]) AND ("Survival Rate"[MeSH Terms] OR "Overall Survival"[Title/Abstract] OR "Progression-Free Survival"[Title/Abstract] OR "Treatment Outcome"[MeSH Terms] OR "Quality of Life"[MeSH Terms]) AND ("Clinical Trial"[Publication Type] OR "Randomized Controlled Trial"[Publication Type] OR "Cohort Study"[Title/Abstract] OR "Prospective Study"[Title/Abstract] OR "Retrospective Study"[Title/Abstract]) AND 2015/01/01:2025/12/31[Date - Publication] AND "English"[Language]) NOT ("Systematic Review"[Title] OR "Meta-Analysis"[Title])) NOT ("Esophageal Cancer"[Title] OR "Nasopharyngeal Carcinoma"[Title] OR "Breast Cancer"[Title] OR "Thyroid Cancer"[Title]))	174	06.02.25
Scopus	TITLE-ABS-KEY ("oral squamous cell carcinoma" OR "OSCC") AND TITLE-ABS-KEY ("chemotherapy" OR "immunotherapy" OR "nivolumab" OR "pembrolizumab" OR "tislelizumab" OR "camrelizumab" OR "cisplatin" OR "carboplatin" OR "docetaxel" OR "5-fluorouracil") AND TITLE-ABS-KEY ("overall survival" OR "progression-free survival" OR "response rate" OR "toxicity" OR "quality of life") AND PUBYEAR > 2014 AND LANGUAGE (english) AND SRCTYPE ("j") AND EXACTSRCTITLE ("Oral Oncology" OR "Frontiers in Oncology" OR "JAMA Oncology" OR "Clinical Cancer Research" OR "The Lancet Oncology") AND NOT TITLE-ABS-KEY ("systematic review" OR "meta-analysis" OR "radiotherapy" OR "breast cancer" OR "oesophageal" OR "adenoid cystic carcinoma" OR "thyroid cancer" OR "nasopharyngeal carcinoma" OR "animal study")	30	07.02.25
Web of Science	(TI=("oral squamous cell carcinoma" OR "OSCC" OR "head and neck squamous cell carcinoma" OR "HNSCC")) AND (AB=("chemotherapy" OR "immunotherapy" OR "nivolumab" OR "pembrolizumab" OR "cisplatin" OR "carboplatin" OR "paclitaxel")) AND (AB=("overall survival" OR "progression-free survival" OR "response rate" OR "toxicity" OR "quality of life")) AND (PY=(2015-2025)) AND (SO=("Oral Oncology" OR "Frontiers in Oncology" OR "JAMA Oncology" OR "Clinical Cancer Research" OR "The Lancet Oncology")) AND (DT=("ARTICLE")) AND (LA=("English")) NOT (AB=("systematic review" OR "meta-analysis" OR "radiotherapy" OR "breast cancer" OR "esophageal cancer" OR "adenoid cystic carcinoma" OR "thyroid cancer" OR "nasopharyngeal carcinoma" OR "animal study"))	55	06.02.25

DECLARACIÓN DE USO DE INTELIGENCIA ARTIFICIAL (IA) EN LA ELABORACIÓN DEL TFG

En la elaboración de este Trabajo de Fin de Grado, se utilizó de forma puntual la herramienta de inteligencia artificial ChatGPT para tareas específicas relacionadas con la mejora del texto y la estructuración metodológica.

Herramientas: ChatGPT 4o

Funciones: Se empleó la herramienta ChatGPT como apoyo complementario en tareas de redacción académica, estructuración de contenido y revisión lingüística. Concretamente, se utilizó para: mejorar la coherencia y claridad de ciertos fragmentos ya redactados, adaptar el lenguaje a un estilo formal científico, y evitar repeticiones innecesarias. En una etapa posterior del trabajo, se solicitó ayuda para la traducción técnica al inglés de determinados apartados, con el objetivo de adaptar el contenido a un posible formato de artículo científico.

Prompts utilizados: Los mensajes que escribí en la herramienta fueron: “¿Puedes escribir este párrafo con un lenguaje más claro y académico?”, que usé para mejorar la forma de expresarme en algunas partes del trabajo; “Reescribe este texto sin repetir tantas palabras y que suene más formal”, para evitar repeticiones y darle un tono más profesional; “¿Cómo puedo ordenar mejor esta parte para que se entienda bien?”, cuando tenía dudas sobre la organización de algunos apartados; y “Traduce este párrafo al inglés con un estilo formal”, para adaptar ciertas secciones al inglés.

Enlace: <https://chatgpt.com>

Tabla 3: Resultados descriptivos de las características clínicas, demográficas y metodológicas de los estudios revisados. ECA: estudio controlado aleatorizado.

Autores (año y país)	Tipo de estudio	Número de pacientes	Sexo (hombre, mujer)	Edad (media y rango)	Hábitos tóxicos	Localización del COCE	Estadio TNM (AJCC 7 th - AJCC 8 th)	Seguimiento (meses)
Burtress y cols. (2019, EE.UU.)	ECA	882	No reportado	61 media (54-68)	Si (tabaco)	Variada	IV	12-24
Cohen y cols. (2018, EE.UU.)	ECA	495	H:207 M:40	60 media (55-66)	Si (tabaco)	Variada	IV (94%)	<12
Ferris y cols. (2016, EE.UU.)	ECA	361	H:300 M:61	60 media (28-83)	Si (tabaco)	Variada	IV	<12
Guigay y cols. (2024, Francia)	RP	78	H:66 M:12	75 media (70-89)	Si (tabaco y alcohol)	Cavidad oral (22%)	IV	>24
Liu y cols. (2025, China)	ECA	68	H:59 M:9	50,7 media (32-68)	Si (tabaco 68% y alcohol 48%)	Lengua oral (52,9%), Encía (11,8%), Piso de boca (11,8%), Mucosa yugal (23,5%)	III (57,4%) IVA (42,6%)	>24
Fan y cols. (2024, China)	CR	77	H:56 M:21	61 media	No reportado	Cavidad oral (84,4%)	IV	12-24
Harrington y cols. (2017, Int.)	ECA	361	No reportado	60 media (28-83)	No reportado	Variada	IV	<12
Harrington y cols. (2022, R.Unido)	ECA	882	No reportado	61 media	No reportado	Variada	IV	>24
Wise-Draper y cols. (2022, EE. UU.)	PC	92	H:64 M:28	59 media (27-80)	Si (tabaco y alcohol)	Oral (86%); lengua (48%) y otros (38%)	T3-T4: 86% N2 o más: 65% (estadio III-IVA)	>24
Fukumoto y cols. (2021, Japon)	CR	88	H:60 M:28	63,7 media (27-80)	No reportado	Lengua (53,4%), encía inferior (20,5%), encía superior (9,1%), mucosa	T3-T4:75% N2/N3:65%	>24

						yugal (9,1%), suelo de boca (4,5%), paladar (2,3%), labio (1,1%)	Estadio IV (a o b):70.4%	
Kashyap y cols. (2021, India)	CR	14	H:12 M:2	38 media (29-59)	No reportado	Lengua (14%), mucosa bucal (86%)	T4b: 71% N2/N3: 58% Estadio IVA: 14%, IVB: 86%	12-24
Kina y cols. (2024, Japan)	CR	106	H:65 M:41	61 media (29-75)	No reportado	Lengua (65%), encía (18%), suelo de la boca (4,7%)	T1 (31,1%), T2 (56,6%), T3 (12,2%) y N0 (91,5%), N1 (8,5%)	>24
Naruse y cols. (2016, Japon)	CR	21	H:10 M:11	73 media (51-88)	No reportado	Lengua (23,8%), maxilar (9,5%), mandíbula (52,4%), suelo de la boca (4,8%), intraóseo (4,8%), otros (4,8%)	IV	<12
Xiong y cols. (2020, China)	CR	10	H:5 M:5	62 media (48-75)	Si (tabaco): 60 % fumadores y 20% exfumadores	Variada	II (30%) -IVA (70%)	No reportado
Schoenfeld y cols. (2020, EE.UU.)	ECA	29	H:18 M:11	62 media (32-81)	Si (tabaco)	Lengua (55,2%), encía (6,9%), retromolar (17,2%), mucosa bucal (6,9%), paladar duro (3,4%), alveolar (10,3%)	Estadio II: 27,6% Estadio III: 10,3% Estadio IVA: 62,1%	12-24
Chirag y cols. (2015, India)	CR	36	H:26 M:10	48 media (30-60)	Si (tabaco, alcohol, betel)	Lengua (mayoría), mucosa bucal (segunda más frecuente), paladar, encía, trigono retromolar	Estadio III: 44.4%, Estadio II: 30.6%, Estadio I: 13.9%, Estadio IV: 11.1%	<12

ANEXOS

Sekido y cols. (2023, Japón)	Serie de caso clínico	1	M:1 H: 0	64	No	Mandíbula derecha (extensión a encía, retromolar, piso boca, mucosa bucal, labio, piel)	T4bN2bM0 (estadio IV)	>24
-------------------------------------	-----------------------	---	-------------	----	----	---	-----------------------	-----

RP: retrospectivo puro. CR: cohorte retrospectivo. PC: prospectivo controlado.

Tabla 4: Resultados descriptivos de las variables clínicas de la inmunoterapia y de la quimioterapia de los estudios revisados.

Autores (año y país)	Tratamiento	Tasa de supervivencia (%)	Tasa de recurrencia (%)	Efectos adversos	Calidad de vida (EORTC QLQ-C30 y QLQ-H&N35)
Burtness y cols. (2019, EE.UU.)	Inmunoterapia (Pembrolizumab ± QT) VS Quimioterapia estándar (combinación de Cetuximab + cisplatino/carboplatino + 5-fluorouracilo (5-FU))	Pembrolizumab + QT: aproximadamente 37% a 24 meses Cetuximab + QT: aproximadamente 27%	No reportada	Pembrolizumab solo: EA grado 3-4 (55%): fatiga, anemia, hipotiroidismo Pembrolizumab + QT: EA grado 3-4 (85%): anemia, mucositis, neutropenia Cetuximab + QT: EA grado 3-4 (83%): mucositis (28%), neutropenia (33%), anemia (47%)	No se detallan cuantitativamente
Cohen y cols. (2018, EE.UU.)	Inmunoterapia (Pembrolizumab) VS QT (metotrexato/docetaxel/cetuximab)	12 meses: 37% (IO) 26,5% (QT) Pacientes con PD-L1 CPS ≥1: 12 meses: 40% (IO) 12 meses: 26% (QT)	No reportada	IO (13%): fatiga (13%), hipotiroidismo (13%), diarrea (8%), rash (8%), anemia (7%) QT (36%): fatiga (18%), mucositis (13%), anemia (14%), neutropenia (11%), estomatitis (12%), náuseas (12%)	No evaluada con EORTC. Tendencia a menor toxicidad con IO y mejor tolerancia.
Ferris y cols. (2016, EE.UU.)	Inmunoterapia (Nivolumab) vs QT estándar (metotrexato/docetaxel/cetuximab)	12 meses: IO: 36% QT: 16%	No reportada	EA G3-4: IO (13,1%): fatiga (14%), náuseas (8,5%), rash (7,6%), hipotiroidismo (7,6%), prurito (7,2%), diarrea (6,8%) QT (35,1%): náuseas (20,7%), mucositis (12,6%), anemia (16,2%), fatiga (17,1%), estomatitis (9%)	IO: estabilidad en la calidad de vida (función física, rol social, síntomas como dolor, disgeusia y contacto social). QT: deterioro clínicamente.

Guigay y cols. (2024, Francia)	Regimen EXTREME adaptado (cetuximab + carboplatino + fluorouracilo)	1 año: 59% 2 años: 21, 3% 3 años: 10,3%	No reportada	QT G3–4: leucopenia (28%), neutropenia (26%), trombocitopenia (19%), anemia (15%), mucositis oral (18%), fatiga (14%), rash acneiforme (13%), hipomagnesemia (12%)	Deterioro: fatiga, disnea, náuseas y función social (según QLQ-C30) Cambios menores en QLQ-H&N35 Disminución en función social y aumento de fatiga, autonomía funcional mayormente conservada
Liu y cols. (2025, China)	Camrelizumab ± TPF (docetaxel + cisplatino + 5-FU)	2 años OS: • Cam: 91.2% • Cam + TPF: 94.1% 2 años EFS: • Cam: 52.9% • Cam + TPF: 91.2%	Cam: 23,4% Cam + TPF: 5.8%	Cam + TPF (grado 3–4): Neutropenia (21%), leucopenia (15%), linfopenia (9%) Diarrea (3%), vómitos, anemia (no graves en general) Cam: bajo perfil tóxico. Solo 6% con EA graves. RCCEP (85%) como EA leve más común.	No medida con escalas formales. Autonomía funcional mayormente conservada.
Fan y cols. (2024, China)	Inmunoterapia (sola con pembrolizumab o combinada con cetuximab o QT estándar (cisplatino y 5-fluorouracilo)	48,9%	No reportada	EA (40,26%): hipotiroidismo (25,97%) y neumonitis (7,79%) Más seguros los regímenes con cetuximab	No se evalúa con escalas tipo EORTC Se menciona mejor tolerancia (menor toxicidad) con cetuximab frente a QT

Harrington y cols. (2017, Int.)	Nivolumab vs tratamiento estándar a elección del investigador (metotrexato, docetaxel o cetuximab)	A 12 meses: 36% (nivolumab) vs 16.6% (IC)	No reportada	Nivolumab: EA grado 3-4 (13,1%) IC: 35,1%	Nivolumab mantuvo la calidad de vida en la mayoría de los dominios. IC provocó deterioro clínicamente significativo en más del 50% de dominios a las 15 semanas Mejora con nivolumab en: Función emocional, social, rol, fatiga, disnea, apetito (QLQ-C30) Dolor, problemas sensoriales, contacto social, apertura oral, pérdida de peso (QLQ-H&N35)
Harrington y cols. (2022, R. Unido)	Pembrolizumab ± quimioterapia (cisplatino/carboplatino + 5-FU) vs cetuximab + quimioterapia	Supervivencia a 24 meses: - Pembrolizumab: 27.0% - Pembrolizumab + QT: 29.4% - Cetuximab + QT: 18.4% Supervivencia a 48 meses: - Pembrolizumab: 15.4%	No reportada	EA grado ≥3: - Pembrolizumab: 17% - Pembrolizumab + QT: 71.7% - Cetuximab + QT: 69.3%	Mejora con Pembrolizumab múltiples dominios: Función social, rol, apetito, disnea, fatiga, dolor, peso, etc. Cetuximab-QT produjo empeoramientos

		• Pembrolizumab + QT: 15.0% • Cetuximab + QT: 3.1–6.6%			clínicamente significativos en más del 50% de dominios. Evaluado con QLQ-C30, QLQ-H&N35 y EQ-5D-3L.
Wise-Draper y cols. (2022, EE. UU.)	Pembrolizumab en neoadyuvancia y adyuvancia, con o sin cisplatino (según el riesgo) + radioterapia estándar Intermedio riesgo: RT + pembrolizumab Alto riesgo: QT (cisplatino) + RT + pembrolizumab	DFS a 1 año (supervivencia libre de enfermedad): • Grupo intermedio riesgo: 96% • Grupo alto riesgo: 66% OS a 1 año: • Intermedio riesgo: 100% • Alto riesgo: 93%	Tasa de recurrencia estimada: 4% (intermedio), 34% (alto riesgo)	Grado ≥3: • Grupo intermedio: 36% • Grupo alto riesgo: 64% Comparables a RTOG 9501 (RT: 46%, QT: 78%) EA frecuentes: mucositis, neutropenia, disfonía, disfagia, infección de heridas Sin muertes por toxicidad inmunológica	No medida formalmente; autonomía funcional conservada en la mayoría de los pacientes.
Fukumoto y cols. (2021, Japon)	Cetuximab posquirúrgico (con o sin paclitaxel o radioterapia)	Supervivencia global (OS) a 5 años: • Grupo tratado con cetuximab (CP): 90.5% • Sin tratamiento (NP): 62.1% • Tratamiento estándar sin cetuximab (SP): 65.8%	14.3% con cetuximab (vs 27,6% y 36,8% en controles)	Bien tolerado; sin muertes relacionadas con el tratamiento. No muerte por toxicidad	No evaluada formalmente, tolerancia favorable sugiere mantenimiento funcional
Kashyap y cols. (2021, India)	Quimioterapia neoadyuvante combinada: Paclitaxel + carboplatino (dosis máxima tolerada) +	63,5% (15 meses)	71%	Toxicidades grado 3–4 hematológicas: Neutropenia (29%), anemia (7%), trombocitopenia (14%)	No evaluada formalmente; buen perfil de tolerancia durante NACT

	Quimioterapia metronómica oral (metotrexato, celecoxib, erlotinib)			No hematológicas G3–4: Diarrea (14%), mucositis (7%), hipokalemia (14%) Toxicidad total G3–4 en 57% de pacientes	sugiere preservación funcional
Kina y cols. (2024, India)	Quimioterapia neoadyuvante metronómica con S-1 en monoterapia (fluoropirimidina oral)	Supervivencia global a 5 años: - Grupo S-1: 96% En pacientes con tumores pobre o moderadamente diferenciados: - OS 5 años con S-1: 93.8%	Recurrencia regional: S-1: 2% Metástasis a distancia: S-1: 1.9%	Leucopenia (28%), anemia (25%), trombocitopenia (25%), hiperbilirrubinemia (18%)	No evaluada con escalas; baja toxicidad sugiere buena tolerancia y funcionalidad conservada
Naruse y cols. (2016, Japon)	Cetuximab en combinación con radioterapia o QT (paclitaxel, o cisplatino + 5-FU)	OS a 1 año: - Total: 52.7% - Con DM: 48%	No reportada	Eventos adversos grado 3–5 en 43% Reacciones graves: Neutropenia, hipofosfatemia, neumonitis intersticial (1 muerte) Toxicidad hepática, mucositis, hemorragia digestiva, diarrea Hipomagnesemia (48%), rash leve/moderado (100%)	No evaluada formalmente; toxicidad aceptable excepto en casos puntuales graves.
Xiong y cols. (2020, China)	Nivolumab (anti-PD-1) en régimen neoadyuvante	No reportada	No reportada	No se reportan EA en este estudio; tratamiento bien tolerado.	No evaluada; sin indicios de deterioro funcional reportado
Schoenfeld y cols. (2020, EE.UU.)	Nivolumab (N) solo o combinado con ipilimumab (N+I) neoadyuvante	Supervivencia global (OS) a 1 año: 89% Supervivencia libre de progresión (PFS) a 1 año: 85%	No se reporta directamente; recurrencia en solo 2 pacientes (7%)	72% de los pacientes (21/29) presentaron algún efecto adverso. Grado 3–4: 2 (N) y 5 (N+I) Eventos destacados: colitis, neumonitis, diabetes autoinmune, reacciones a infusión, mucositis, rash	No evaluada formalmente; tolerancia general favorable

Chirag y cols. (2015, India)	Quimioterapia (cisplatino + 5-fluorouracilo, docetaxel) neoadyuvante o quimiorradioterapia concurrente	Supervivencia no evaluada; mortalidad del 7.5% durante tratamiento	No reportada	100% de pacientes con EA; náuseas, mucositis, anemia, neutropenia, toxicidad renal/hepática	No evaluada con escalas; alterada por toxicidades moderadas-graves en >70% de pacientes
Sekido y cols. (2023, Japón)	Inicialmente: Quimiorradioterapia (cisplatino intraarterial + S-1 oral + IMRT 70Gy) Posteriormente: Nivolumab 240 mg c/2 semanas, administrado tras fracaso del tratamiento estándar	Remisión completa documentada por >4 años Supervivencia libre de progresión (PFS) a 1 año: 85% Supervivencia global (OS) a 1 año: 89%	No se observó recurrencia durante el seguimiento (remisión completa mantenida >4 años)	Hipotiroidismo, QTc prolongado, anemia megaloblástica; todos manejados sin suspender inmunoterapia	No evaluada con escalas; recuperación funcional sostenida

IO: Inmunoterapia. QT: Quimioterapia. EA: efectos adversos. DSS: Supervivencia Específica por la Enfermedad.

Guia Prisma 2020

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
TITLE			
Title	1	Identify the report as a systematic review.	PORTADA
ABSTRACT			
Abstract	2	See the PRISMA 2020 for Abstracts checklist.	1, 3
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of existing knowledge.	19-20
Objectives	4	Provide an explicit statement of the objective(s) or question(s) the review addresses.	23
METHODS			
Eligibility criteria	5	Specify the inclusion and exclusion criteria for the review and how studies were grouped for the syntheses.	26
Information sources	6	Specify all databases, registers, websites, organisations, reference lists and other sources searched or consulted to identify studies. Specify the date when each source was last searched or consulted.	26-28
Search strategy	7	Present the full search strategies for all databases, registers and websites, including any filters and limits used.	26-28
Selection process	8	Specify the methods used to decide whether a study met the inclusion criteria of the review, including how many reviewers screened each record and each report retrieved, whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	28
Data collection process	9	Specify the methods used to collect data from reports, including how many reviewers collected data from each report, whether they worked independently, any processes for obtaining or confirming data from study investigators, and if applicable, details of automation tools used in the process.	28,29
Data items	10a	List and define all outcomes for which data were sought. Specify whether all results that were compatible with each outcome domain in each study were sought (e.g. for all measures, time points, analyses), and if not, the methods used to decide which results to collect.	29
	10b	List and define all other variables for which data were sought (e.g. participant and intervention characteristics, funding sources). Describe any assumptions made about any missing or unclear information.	29
Study risk of bias assessment	11	Specify the methods used to assess risk of bias in the included studies, including details of the tool(s) used, how many reviewers assessed each study and whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	29,30
Effect measures	12	Specify for each outcome the effect measure(s) (e.g. risk ratio, mean difference) used in the synthesis or presentation of results.	28,29
Synthesis methods	13a	Describe the processes used to decide which studies were eligible for each synthesis (e.g. tabulating the study intervention characteristics and comparing against the planned groups for each synthesis (item #5)).	28-30
	13b	Describe any methods required to prepare the data for presentation or synthesis, such as handling of missing summary statistics, or data conversions.	
	13c	Describe any methods used to tabulate or visually display results of individual studies and syntheses.	28-30

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
	13d	Describe any methods used to synthesize results and provide a rationale for the choice(s). If meta-analysis was performed, describe the model(s), method(s) to identify the presence and extent of statistical heterogeneity, and software package(s) used.	30
	13e	Describe any methods used to explore possible causes of heterogeneity among study results (e.g. subgroup analysis, meta-regression).	
	13f	Describe any sensitivity analyses conducted to assess robustness of the synthesized results.	
Reporting bias assessment	14	Describe any methods used to assess risk of bias due to missing results in a synthesis (arising from reporting biases).	
Certainty assessment	15	Describe any methods used to assess certainty (or confidence) in the body of evidence for an outcome.	
RESULTS			
Study selection	16a	Describe the results of the search and selection process, from the number of records identified in the search to the number of studies included in the review, ideally using a flow diagram.	32,33
	16b	Cite studies that might appear to meet the inclusion criteria, but which were excluded, and explain why they were excluded.	33-36
Study characteristics	17	Cite each included study and present its characteristics.	36-42
Risk of bias in studies	18	Present assessments of risk of bias for each included study.	42-45
Results of individual studies	19	For all outcomes, present, for each study: (a) summary statistics for each group (where appropriate) and (b) an effect estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval), ideally using structured tables or plots.	45-53
Results of syntheses	20a	For each synthesis, briefly summarise the characteristics and risk of bias among contributing studies.	45
	20b	Present results of all statistical syntheses conducted. If meta-analysis was done, present for each the summary estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval) and measures of statistical heterogeneity. If comparing groups, describe the direction of the effect.	
	20c	Present results of all investigations of possible causes of heterogeneity among study results.	
	20d	Present results of all sensitivity analyses conducted to assess the robustness of the synthesized results.	
Reporting biases	21	Present assessments of risk of bias due to missing results (arising from reporting biases) for each synthesis assessed.	
Certainty of evidence	22	Present assessments of certainty (or confidence) in the body of evidence for each outcome assessed.	
DISCUSSION			
Discussion	23a	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence.	55-62

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
	23b	Discuss any limitations of the evidence included in the review.	62-64
	23c	Discuss any limitations of the review processes used.	62-64
	23d	Discuss implications of the results for practice, policy, and future research.	62-64
OTHER INFORMATION			
Registration and protocol	24a	Provide registration information for the review, including register name and registration number, or state that the review was not registered.	
	24b	Indicate where the review protocol can be accessed, or state that a protocol was not prepared.	
	24c	Describe and explain any amendments to information provided at registration or in the protocol.	
Support	25	Describe sources of financial or non-financial support for the review, and the role of the funders or sponsors in the review.	
Competing interests	26	Declare any competing interests of review authors.	
Availability of data, code and other materials	27	Report which of the following are publicly available and where they can be found: template data collection forms; data extracted from included studies; data used for all analyses; analytic code; any other materials used in the review.	

From: Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71. This work is licensed under CC BY 4.0. To view a copy of this license, visit <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

NEW THERAPIES IN THE MANAGEMENT OF ADVANCED STAGES OF ORAL SQUAMOUS CELL CARCINOMA: A systematic review

Title: New therapies in oral squamous cell carcinoma.

Authors: ¹Andréa Yolande Nicole Nile, ²Andrea Rubert Aparici

¹Fifth-year Dentistry student, Universidad Europea de Valencia, Valencia, Spain

²Professor, Faculty of Dentistry, Universidad Europea de Valencia, Valencia, Spain

Correspondence:
Universidad Europea de Valencia
Paseo Alameda, 7 46010—Valencia, Spain
Universidadeuropea.com

ABSTRACT

Introduction: Oral squamous cell carcinoma is the most frequent malignant neoplasm of the oral cavity with a high morbidity and mortality rate, especially in advanced stages. Traditionally, chemotherapy has been one of the most used therapeutic techniques for advanced OSCC. Currently, immunotherapy has been suggested as a promising alternative to improve survival and quality of life of patients. The aim was to evaluate the effectiveness of immunotherapy and chemotherapy in the treatment of ESCC, and to analyze the survival rate, adverse effects and effects on patients' quality of life.

Methods: An electronic search was performed in PubMed, Scopus and Web Of Science databases for the last 10 years on the use of immunotherapy and chemotherapy in advanced stages of oral squamous cell carcinoma.

Results: Immunotherapy showed greater efficacy in terms of overall survival (average 60.73%) compared to chemotherapy (45.65%), as well as a lower recurrence rate (14.84% vs. 22.3%). It also presented a more favorable toxicity profile, with mostly mild to moderate adverse events, unlike chemotherapy, which was associated with a higher incidence of severe toxicity. Furthermore, immunotherapy had a positive impact on patients' quality of life, particularly in physical function, pain, and fatigue domains.

Conclusion: Immunotherapy emerges as a more effective and better-tolerated alternative to chemotherapy in the treatment of advanced OSCC, providing significant benefits in both survival and quality of life. These findings support its inclusion in current therapeutic strategies, especially for patients selected based on biomarkers such as PD-L1 expression.

Keywords: *Oral squamous cell carcinoma; immunotherapy; chemotherapy; checkpoint inhibitors; overall survival; adverse effects; quality of life; oncologic therapy.*

INTRODUCTION

Oral squamous cell carcinoma (OSCC) is the most common malignant neoplasm of the oral cavity, accounting for approximately 90 % of oral cancer cases. It is characterized by high aggressiveness, a significant recurrence rate and a marked

metastatic capacity, which makes it a major therapeutic challenge, especially in advanced stages (1). Although early diagnosis substantially improves prognosis, most cases are detected at late stages, with a five-year survival rate that rarely exceeds 40 % (2,3). Traditionally, treatment of these advanced stages has been based on surgery combined with radiotherapy and chemotherapy, the latter being one of the most widely used systemic modalities (4). However, chemotherapy has important limitations, particularly related to its high toxicity and its negative impact on patient quality of life (5,6). In this context, immunotherapy has emerged as an innovative alternative, based on blocking immune checkpoints such as the PD-1/PD-L1 axis, allowing reactivation of the immune response against tumor cells (7,8). Several recent clinical trials have evaluated the role of immunotherapy, both as monotherapy and in combination with chemotherapy, showing promising results in terms of overall survival, disease control and treatment tolerance (9,10).

OBJECTIVES

Primary objective

1. To compare the efficacy of immunotherapy with traditional treatments such as chemotherapy in the management of advanced-stage oral squamous cell carcinoma.

Secondary objectives

2. To evaluate the adverse effects associated with immunotherapy compared with chemotherapy
3. Relationship between adverse effects and their impact on patient quality of life.

MATERIALS AND METHODS

This systematic review was carried out following the PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses) guidelines

Focus question:

The question was structured according to the PICO format:

P (population): Patients with advanced stages of oral squamous cell carcinoma.

I (intervention): Immunotherapy.

C (comparison): Conventional treatments (adjuvant chemotherapy).

O (outcomes):

O1: Effectiveness of immunotherapy and chemotherapy in the treatment of advanced-stage oral squamous cell carcinoma.

O2: Adverse effects associated with immunotherapy and chemotherapy.

O3: Quality of life of patients treated with immunotherapy and chemotherapy.

Eligibility criteria

Inclusion criteria were:

Study type: Randomized controlled clinical trials, prospective and retrospective cohort studies, observational studies and case series; studies on human subjects; publications in English; published from 2015 to 2025.

Patient type: Patients with advanced-stage oral squamous cell carcinoma undergoing immunotherapy, chemotherapy, or combinations of both.

Intervention type: Chemotherapy and immunotherapy treatment.

Outcome variables: Studies providing data on treatment effectiveness in terms of survival and quality of life. Studies evaluating specific variables of tumor response and adverse effects.

Exclusion criteria were: systematic reviews, meta-analyses, expert reports, letters to the editor, studies on extraoral carcinoma, publications more than ten years old.

Information sources and data search

An automated search was performed in the three aforementioned databases (PubMed, Scopus and Web of Science) with the following keywords: "Oral squamous cell carcinoma", "Head and neck cancer", "OSCC", "Immunotherapy", "Novel therapies", "Checkpoint inhibitors", "Chemotherapy", "Efficacy of therapies", "Prognosis", "Side effects", "Quality of life in cancer patients", "Nivolumab", "Pembrolizumab", "Dostarlimab", "Cetuximab". Keywords were combined with the Boolean operators AND and OR, as well as controlled terms ("MeSH" in PubMed) to obtain the broadest search results.

The search strategy in PubMed was as follows: (((("OSCC"[Title/Abstract] OR "HNSCC"[Title/Abstract] OR "Advanced Oral Cancer"[Title/Abstract]) AND

("Immunotherapy"[MeSH Terms] OR "Checkpoint Inhibitors"[Title/Abstract] OR "Cisplatin"[MeSH Terms] OR "Nivolumab"[Title/Abstract] OR "Pembrolizumab"[Title/Abstract]) AND ("Survival Rate"[MeSH Terms] OR "Overall Survival"[Title/Abstract] OR "Progression-Free Survival"[Title/Abstract] OR "Treatment Outcome"[MeSH Terms] OR "Quality of Life"[MeSH Terms]) AND ("Clinical Trial"[Publication Type] OR "Randomized Controlled Trial"[Publication Type] OR "Cohort Study"[Title/Abstract] OR "Prospective Study"[Title/Abstract] OR "Retrospective Study"[Title/Abstract]) AND 2015/01/01:2025/12/31[Date - Publication] AND "English"[Language]) NOT ("Systematic Review"[Title] OR "Meta-Analysis"[Title])) NOT ("Esophageal Cancer"[Title] OR "Nasopharyngeal Carcinoma"[Title] OR "Breast Cancer"[Title] OR "Thyroid Cancer"[Title])).

To identify any eligible study that might have been missed by the initial search, the search was complemented by reviewing the references provided in the bibliography of each study. In addition, a manual search of scientific articles was carried out in the following oral pathology journals: Journal of Clinical Pathology, Journal of Dental Research, International Journal of Oral Science, Oral Oncology. Finally, a cross-search of potentially interesting articles for analysis was performed. Duplicate studies were removed from the review.

Study selection process

A three-stage selection process was carried out. In the first stage, titles were screened to eliminate irrelevant publications. In the second stage, abstracts were screened, selecting studies according to study type, type of intervention and outcome variables. In the third stage, full texts were read and data extraction was performed using a pre-established data collection form to confirm study eligibility. The agreement value for inclusion of potential studies was calculated using k-statistics (Cohen's kappa test) for the second and third selection stages.

Data extraction

The following information was extracted from the studies and tabulated according to procedure type (immunotherapy or chemotherapy): authors and year of publication, study type (clinical trial, randomized controlled, prospective, retrospective, case series), total number of patients, sex (male or female), age (in years), carcinoma location, TNM stage of the oral carcinoma (according to the

classification used in each study), biomarkers evaluated (PD-L1 expression, gene mutations related to immunotherapy), reported adverse effects, objective response rate (in percent), patient survival rates (progression-free survival and overall survival in percent), patient follow-up time (in years) and impact on quality of life.

Quality assessment

Risk of bias was assessed by two reviewers (AN, AR) to analyze the methodological quality of the included articles. For observational non-randomized studies the Newcastle-Ottawa scale was used (14); a score >6 stars was considered “low risk of bias” and ≤ 6 stars “high risk of bias”. Inter-examiner agreement on methodological quality assessment was obtained using Cohen's kappa test, following the scale proposed by Landis and Koch (15).

Data synthesis

To summarize and compare outcome variables among the different studies, mean values of the main variable were grouped by study group. Since mean data found in the analyzed studies came from different samples, the weighted arithmetic mean was calculated to obtain more representative results. A meta-analysis could not be performed due to the lack of randomized studies comparing both procedures, so the results focused on a descriptive study of the variables.

RESULTS

Study selection

A total of 263 articles were obtained from the initial search process: Medline-PubMed ($n = 174$), SCOPUS ($n = 30$) and Web of Science ($n = 55$). In addition, 4 additional studies were obtained through manual search (reference lists and primary sources). Of these publications, 43 were identified as potentially eligible through title and abstract screening. Full-text articles were subsequently obtained and thoroughly evaluated. As a result, 17 articles met the inclusion criteria and were included in the present systematic review (Fig. 1). The k-value for inter-examiner agreement on study inclusion was 0.87 (titles and abstracts)

and 1.0 (full texts), indicating “good” and “complete” agreement, respectively, according to Landis and Koch (15).

Analysis of the characteristics of the reviewed studies

Of the 17 studies included in this review, 10 evaluated immunotherapy-based treatments, 6 analyzed exclusively conventional chemotherapy. In total, 8 studies were randomized clinical trials and 6 were observational studies, including prospective or retrospective and 3 were clinical case series. Data were analyzed from 2,711 patients with advanced-stage oral squamous cell carcinoma: 1,157 were treated with immunotherapy (as monotherapy or combined) and 1,354 with conventional chemotherapy.

Methodological quality assessment

For randomized clinical trials, 6 studies were considered at high risk of bias, while 2 presented moderate risk. Regarding non-randomized observational studies, the Newcastle-Ottawa scale was used. Of the 6 evaluated studies, 3 were classified as low risk of bias and 3 as high risk, mainly due to deficiencies in selection of the unexposed cohort and in comparability for confounding factors. Case series were evaluated with the MOGA tool. Inter-reviewer agreement in bias classification was excellent, with a Cohen's kappa of 0.90, indicating a “very good” level of concordance according to Landis & Koch.

Synthesis of results

Effects of immunotherapy vs chemotherapy on local recurrence rate

Immunotherapy (IO), alone or in combination with chemotherapy, was associated with a lower recurrence rate compared with purely chemotherapeutic (QT) schemes. Liu *et al.* (10) observed a recurrence rate of 23.4 % with camrelizumab monotherapy, which dropped to 5.8 % when combined with TPF (docetaxel, cisplatin and fluorouracil). Wise-Draper *et al.* (17) reported a recurrence of 4 % in intermediate-risk patients and 34 % in high-risk patients after neoadjuvant immunotherapy followed by surgery and adjuvant treatment. Schoenfeld *et al.* (16) reported 7 % recurrence with combined IO. In comparison, QT studies such as that of Kashyap *et al.* (6) showed significantly higher recurrence (71 %). Others such as Fukumoto *et al.* (21) (14.3 %) and Kina *et al.* (22) (2 % regional, 1.9 %

distant) showed variability according to scheme and tumor site. The mean recurrence was 14.84 % in IO studies versus 22.3 % in QT studies.

Effects of immunotherapy vs chemotherapy on overall survival rate

Regarding overall survival (OS), IO studies showed a clinically relevant advantage compared with cytotoxic treatments. Survival ranged from 27 % to 96 % depending on baseline risk, tumor stage and therapeutic scheme. In the study by Burtneß *et al.* (9), the combination of pembrolizumab with QT achieved an OS of 37 % compared with 27 % with QT alone. Cohen *et al.* (8) and Ferris *et al.* (7) also reported better rates with IO monotherapy (37 % and 36 %, respectively) compared with QT (26.5 % and 16 %). In the work by Wise-Draper *et al.* (17), OS reached 96 % in medium-risk patients treated with IO alone. Harrington *et al.* (18) recorded an OS of 27 % with IO and 18.4 % with cetuximab combined with QT. The overall mean was 60.73 % for combined IO, 58.89 % for IO alone and 45.65 % for QT, indicating a clinical benefit associated with IO in early therapeutic lines.

Comparison of adverse effects according to treatment

Toxicity was another key aspect in comparing IO and QT. In general, immunotherapy was associated with less severe adverse effects (AE). Studies such as those of Burtneß *et al.* (9), Cohen *et al.* (8), Ferris *et al.* (7), Liu *et al.* (10) and Fan *et al.* (23) evidenced mild to moderate toxicities: fatigue, hypothyroidism, skin rash or mild diarrhea. However, studies such as Naruse *et al.* (5) and Harrington *et al.* (18,24) also reported severe AE in certain contexts, especially with combined schemes. In contrast, QT showed a more aggressive toxicity profile. Guigay *et al.* (4), Ferris *et al.* (7), Kashyap *et al.* (6) and Fukumoto *et al.* (21) reported severe AEs such as oral mucositis, neutropenia, intense asthenia and severe nausea. On average, AE severity was classified as moderate in IO and severe/serious in QT.

Comparison of adverse effects and their impact on quality of life

Quality of life was assessed using standardized questionnaires in several studies. Patients treated with IO showed better preservation of physical, social and emotional functionality. Ferris *et al.* (7) reported stability in functional and

symptomatic domains. Guigay *et al.* (4) reported less deterioration in functional autonomy, whereas Harrington *et al.* (18) showed significant improvements in fatigue, dyspnea, appetite loss and pain. In contrast, QT was associated with a greater negative impact on quality of life, mainly due to systemic toxicity and treatment interruption. Studies such as Guigay *et al.* (4) and Kashyap *et al.* (6) documented greater deterioration in physical function and general well-being, with a higher prevalence of disabling symptoms. These findings support that IO not only improves clinical parameters such as survival but also offers better tolerance and quality of life.

DISCUSSION

The lack of randomized studies comparing both techniques made it impossible to perform a meta-analysis, so the results were presented descriptively.

Efficacy of immunotherapy in the treatment of advanced OSCC

Mean overall survival was 60.73 % with combined immunotherapy and 58.89 % with immunotherapy alone, versus 45.65 % with exclusive chemotherapy. Likewise, recurrence was lower with immunotherapy (14.84 % vs 22.3 %). These results agree with trials like KEYNOTE-048 (9) and CheckMate-141 (7), which showed survival advantages with pembrolizumab and nivolumab, respectively. Similarly, Liu *et al.* (10) observed a two-year survival rate of 94.1 % with camrelizumab plus TPF chemotherapy. Studies such as Ling *et al.* (11) supported that immunotherapy improved both survival and toxicity profile, especially in patients with positive PD-L1 expression or high tumor-infiltrating lymphocyte (TIL) density. Bellantoni *et al.* (13) and Madera *et al.* (1) highlighted immunotherapy as a consolidated first-line option, especially in refractory or metastatic patients.

Adverse effects of immunotherapy versus chemotherapy

From a safety standpoint, this review showed that immunotherapy had a more favorable toxicity profile. Conventional chemotherapy was associated with severe adverse effects such as mucositis, neutropenia, anemia, diarrhea or nausea. Conversely, immunotherapy was mainly associated with mild or moderate effects: hypothyroidism, skin rash or fatigue. Studies such as Guigay *et al.* (4),

Kashyap *et al.* (6) and Naruse *et al.* (5) reported high incidence of hematologic and gastrointestinal toxicity with chemotherapy. In contrast, Wise-Draper *et al.* (17) and Schoenfeld *et al.* (16) reported good tolerance to immunotherapy, even in combination. Liu *et al.* (10) and Chirag *et al.* (19) highlighted those patients treated with immunotherapy required fewer hospitalizations and maintained treatment schedules better. The literature concurred with these findings. Ling *et al.* (11) documented lower incidence of grade ≥ 3 toxicity with immunotherapy. Bellantoni *et al.* (13) underlined the overall better tolerance, which favored therapeutic continuity and reduced dose adjustments.

Influence of treatments on the quality of life of cancer patients

In the trial by Ferris *et al.* (29), the nivolumab group showed stability or improvement in domains evaluated by the EORTC QLQ-C30 and QLQ-H&N35 questionnaires, whereas chemotherapy patients showed clinically significant deterioration. Wise-Draper *et al.* (17) also reported functional stabilization with neoadjuvant IO. In contrast, Kashyap *et al.* (6) and Guigay *et al.* (4) did not observe improvements in chemotherapy groups. Moreover, the lower toxicity with immunotherapy allowed greater independence and reduced daily life impairment. These results aligned with reviews such as Bellantoni *et al.* (13), Ling *et al.* (11) and Madera *et al.* (1), which highlighted that immunotherapy prolonged life with lower toxic burden.

CONCLUSION

Main conclusion

1. Immunotherapy proved more effective than chemotherapy in the treatment of advanced-stage oral squamous cell carcinoma, achieving higher overall survival rates and lower recurrence rates.

Secondary conclusions

2. Adverse effects associated with immunotherapy were mostly less severe (moderate toxicity), whereas chemotherapy presented a higher frequency of severe adverse events (severe/serious toxicity).

3. Immunotherapy was associated with better patient quality of life due to its lower toxicity, better clinical tolerance and greater preservation of functional status compared with chemotherapy.

BIBLIOGRAPHY

1. Madera M, Tirado Amador L, Leal Acosta C. Therapeutic Options in Unresectable Oral Squamous Cell Carcinoma: A Systematic Review. *Cancer Manag Res*. 2021;13:6705–19.
2. Yang J, Guo K, Zhang A, Zhu Y, Li W, Yu J, et al. Survival analysis of age-related oral squamous cell carcinoma: a population study based on SEER. *Eur J Med Res*. 2023 Dec;28.
3. McDowell JD. An Overview of Epidemiology and Common Risk Factors for Oral Squamous Cell Carcinoma. Vol. 39, *Otolaryngologic Clinics of North America*. 2006. p. 277–94.
4. Guigay J, Le Caer H, Ferrand FR, Geoffrois L, Saada-Bouazid E, Fayette J, et al. Adapted EXTREME regimen in the first-line treatment of fit, older patients with recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma (ELAN-FIT): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Healthy Longev*. 2024 Jun 1;5(6):e392–405.
5. Naruse T, Yanamoto S, Matsushita Y, Sakamoto Y, Morishita K, Ohba S, et al. Cetuximab for the treatment of locally advanced and recurrent/metastatic oral cancer: An investigation of distant metastasis. *Mol Clin Oncol*. 2016 Aug;5(2):246–52.
6. Kashyap L, Patil V, Noronha V, Joshi A, Menon N, Jobanputra K, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant chemotherapy (NACT) with paclitaxel plus carboplatin and oral metronomic chemotherapy (OMCT) in patients with technically unresectable oral squamous cell carcinoma (OSCC). *Ecancermedicalscience*. 2021;15.
7. Ferris RL, Blumenschein G, Fayette J, Guigay J, Colevas AD, Licitra L, et al. Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. *New England Journal of Medicine*. 2016 Nov 10;375(19):1856–67.
8. Cohen EEW, Soulières D, Le Tourneau C, Dinis J, Licitra L, Ahn MJ, et al. Pembrolizumab versus methotrexate, docetaxel, or cetuximab for recurrent

- or metastatic head-and-neck squamous cell carcinoma (KEYNOTE-040): a randomised, open-label, phase 3 study. *The Lancet*. 2019 Jan 12;393(10167):156–67.
9. Burtneß B, Harrington KJ, Greil R, Soulières D, Tahara M, de Castro G, et al. Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048): a randomised, open-label, phase 3 study. *The Lancet*. 2019 Nov 23;394(10212):1915–28.
 10. Liu HM, Xiong XP, Yu ZL, Shao Z, Chen GL, Liu YT, et al. Neoadjuvant immunotherapy with or without chemotherapy in locally advanced oral squamous cell carcinoma: Randomized, two-arm, phase 2 trial. *Cell Rep Med*. 2025 Feb 18;6(2).
 11. Stang A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. *Eur J Epidemiol*. 2010 Sep;25:603–5.
 12. Landis JR, Koch GG. An Application of Hierarchical Kappa-type Statistics in the Assessment of Majority Agreement among Multiple Observers. *Biometrics*. 1977 Jun;33:363.
 13. Wise-Draper TM, Gulati S, Palackdharry S, Hinrichs BH, Worden FP, Old MO, et al. Phase II Clinical Trial of Neoadjuvant and Adjuvant Pembrolizumab in Resectable Local-Regionally Advanced Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Clinical Cancer Research*. 2022 Apr 1;28(7):1345–52.
 14. Schoenfeld JD, Hanna GJ, Jo VY, Rawal B, Chen YH, Catalano PS, et al. Neoadjuvant Nivolumab or Nivolumab plus Ipilimumab in Untreated Oral Cavity Squamous Cell Carcinoma: A Phase 2 Open-Label Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2020 Oct 1;6(10):1563–70.
 15. Fukumoto C, Sawatani Y, Shiraishi R, Zama M, Shimura M, Hasegawa T, et al. Effectiveness of cetuximab as preemptive postsurgical therapy for oral squamous cell carcinoma patients with major risk: a single-center retrospective cohort study.
 16. Kina S. Higher overall survival rates of oral squamous cell carcinoma treated with metronomic neoadjuvant chemotherapy. *Am J Cancer Res*. 2024;14(3):1033–51.

17. Harrington KJ, Burtneß B, Greil ; Richard, Souli D, Tahara M, Gilberto De Castro ;, et al. Pembrolizumab With or Without Chemotherapy in Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: Updated Results of the Phase III KEYNOTE-048 Study. J Clin Oncol. 2022;41:790–802.
18. Fan Z, Hui R, Ju H, Wu Y, Ma X, Song H, et al. The clinical outcome of pembrolizumab for patients with recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: a single center, real world study in China. Front Oncol. 2024;14.
19. Harrington KJ, Ferris RL, Blumenschein G, Colevas AD, Fayette J, Licitra L, et al. Nivolumab versus standard, single-agent therapy of investigator's choice in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (CheckMate 141): health-related quality-of-life results from a randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2017 Aug 1;18(8):1104–15.
20. Ling SP, Ming LC, Dhaliwal JS, Gupta M, Ardianto C, Goh KW, et al. Role of Immunotherapy in the Treatment of Cancer: A Systematic Review. Cancers (Basel). 2022 Oct;14.
21. Chirag M, Divyesh R, Vimal B. Study of Impact of Adverse Drug Reaction of Chemotherapy on Treatment Outcome, Overall Morbidity and Mortality of Oral Cavity Squamous Cell Carcinoma: A Prospective Longitudinal Study. Vol. 3, International Research Journal of Medical Sciences. 2015.
22. Ferris RL. Immunology and immunotherapy of head and neck cancer. Vol. 33, Journal of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology; 2015. p. 3293–304.
23. Imbesi Bellantoni M, Picciolo G, Pirrotta I, Irrera N, Vaccaro M, Vaccaro F, et al. Oral Cavity Squamous Cell Carcinoma: An Update of the Pharmacological Treatment. Vol. 11, Biomedicines. MDPI; 2023.

Funding: none declared.

Conflict of interest: none declared.

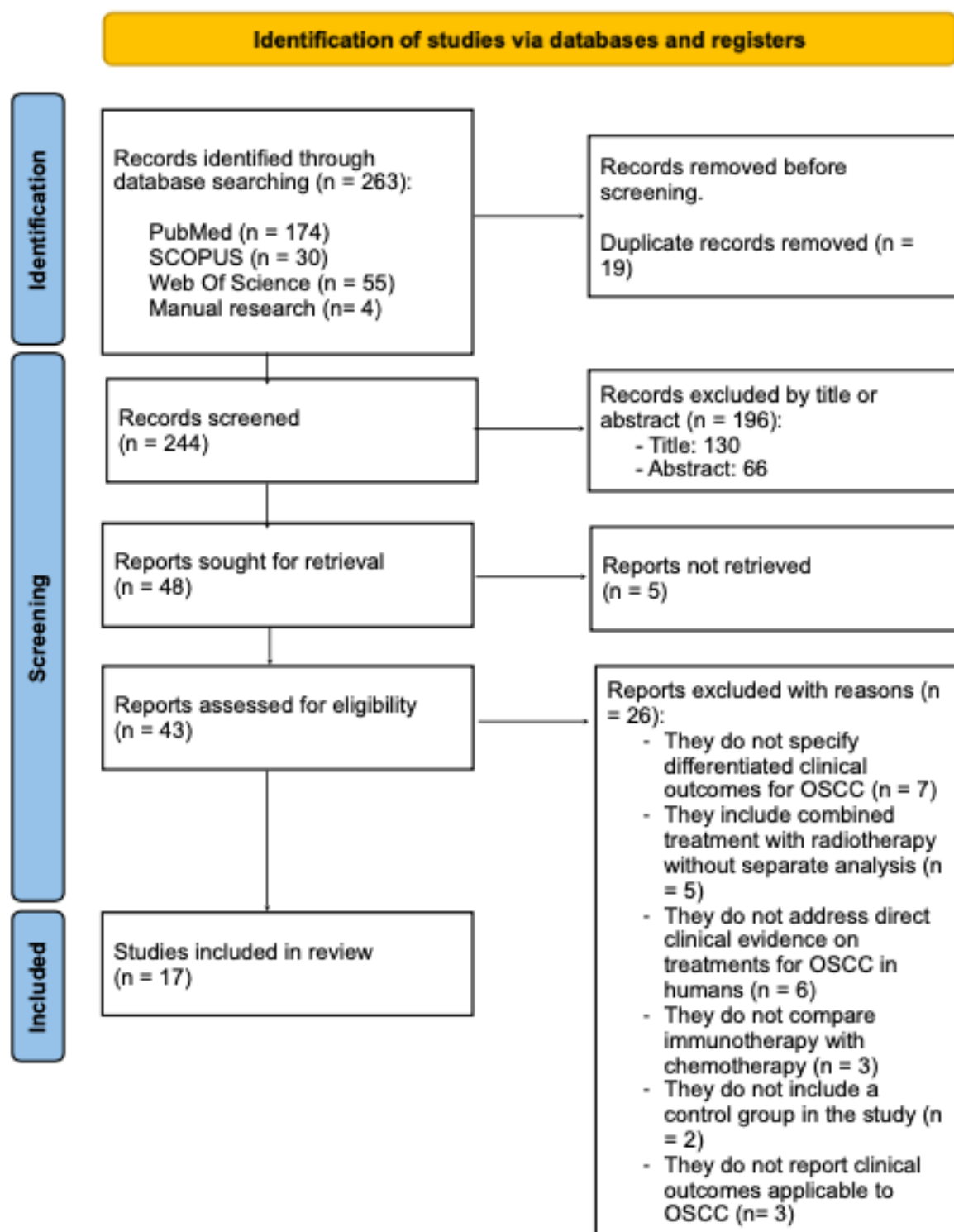


Fig. 1. Flowchart of the search and selection process of titles during the systematic review.

Table 1: Descriptive results of the clinical, demographic, and methodological characteristics of the reviewed studies. RCT: randomized controlled trial.

Authors (year and country)	Type of study	Number of patients	Sex (man, woman)	Age (mean y range)	Toxic habits	Location of the COCE	TNM Stage (AJCC 7 th - AJCC 8 th)	Follow-up (months)
Burtness et al. (2019, EE.UU.)	ECA	882	Not reported	61 average (54-68)	Yes (tobacco)	Varied	IV	12-24
Cohen et al. (2018, EE.UU.)	ECA	495	H:207 M:40	60 average (55-66)	Yes (tobacco)	Varied	IV (94%)	<12
Ferris et al. (2016, EE.UU.)	ECA	361	H:300 M:61	60 average (28-83)	Yes (tobacco)	Varied	IV	<12
Guigay et al. (2024, France)	RP	78	H:66 M:12	75 average (70-89)	Yes (tobacco and alcohol)	Oral cavity (22%)	IV	>24
Liu et al. (2025, China)	ECA	68	H:59 M:9	50,7 average (32-68)	Yes (tobacco 68% and alcohol 48%)	Tongue (52,9%), Gum (11,8%), Floor of mouth (11,8%), buccal mucosa (23,5%)	III (57,4%) IVA (42,6%)	>24
Fan et al. (2024, China)	CR	77	H:56 M:21	61 average	Not reported	Oral cavity (84,4%)	IV	12-24
Harrington et al. (2017, Int.)	ECA	361	Not reported	60 average (28-83)	Not reported	Varied	IV	<12
Harrington et al. (2022, UK)	ECA	882	Not reported	61 average	Not reported	Varied	IV	>24
Wise-Draper et al. (2022, EE. UU.)	PC	92	H:64 M:28	59 average (27-80)	Yes (tobacco)	Oral (86%) : tongue (48%) and others (38%)	T3-T4: 86%	>24

					and alcohol)		N2 or more: 65% (stage III-IVA)	
Fukumoto <i>et al.</i> (2021, Japan)	CR	88	H:60 M:28	63,7 average (27-80)	Not reported	Tongue (53,4%), lower gum (20,5%), upper gum (9,1%), buccal mucosa (9,1%), floor of mouth (4,5%), palate (2,3%), lip (1,1%)	T3–T4:75% N2/N3:65% Stage IV (a or b):70.4%	>24
Kashyap <i>et al.</i> (2021, India)	CR	14	H:12 M:2	38 average (29-59)	Not reported	Tongue (14%), oral mucosa (86%)	T4b: 71% N2/N3: 58% Stage IVA: 14%, IVB: 86%	12-24
Kina <i>et al.</i> (2024, Japan)	CR	106	H:65 M:41	61 average (29-75)	Not reported	Tongue (65%), gum (18%), floor of mouth (4,7%)	T1 (31,1%), T2 (56,6%), T3 (12,2%) and N0 (91,5%), N1 (8,5%)	>24
Naruse <i>et al.</i> (2016, Japan)	CR	21	H:10 M:11	73 average (51-88)	Not reported	Tongue (23,8%), maxilla (9,5%), mandible (52,4%), floor of the mouth (4,8%), intraosseous (4,8%), others (4,8%)	IV	<12
Xiong <i>et al.</i> (2020, China)	CR	10	H:5 M:5	62 average (48-75)	Yes (tobacco): 60 % smokers y 20% ex-smokers	Varied	II (30%) -IVA (70%)	Not reported
Schoenfeld <i>et al.</i> (2020, EE.UU.)	ECA	29	H:18 M:11	62 average (32-81)	Yes (tobacco)	Tongue (55,2%), gum (6,9%), retromolar (17,2%), buccal mucosa (6,9%), hard palate (3,4%), alveolar (10,3%)	Stage II: 27,6% Stage III: 10,3% Stage IVA: 62,1%	12-24
Chirag <i>et al.</i> (2015, India)	CR	36	H:26 M:10	48 average (30-60)	Yes (tobacco,	Tongue (majority), buccal mucosa (second), palate	Stage III: 44.4%, Stage II: 30.6%,	<12

					alcohol, betel)	(most frequent), gum, retromolar trigone	Stage I: 13.9%, Stage IV: 11.1%	
Sekido et al. (2023, Japan)	Serie of case clinical	1	M:1 H: 0	64	No	Right mandible (gingiva extensión, retromolar, floor of the mouth, oral mucosa, lip, skin)	T4bN2bM0 (stage IV)	>24

RP: pure retrospective. CR: retrospective cohort. PC: prospective controlled.

Table 2: Descriptive results of the clinical variables of immunotherapy and chemotherapy of the reviewed studies.

Authors (year and country)	Treatment	Survival rate (%)	Recurrence rate (%)	Adverse effects	Quality of life (EORTC QLQ-C30 y QLQ-H&N35)
Burtness et al. (2019, EE.UU.)	Immunotherapy (Pembrolizumab ± CT) VS Standard chemotherapy (combination of Cetuximab + cisplatino/carboplatino + 5-fluorouracilo (5-FU)	Pembrolizumab + QT: approximately 37% a 24 meses Cetuximab + QT: approximately 27%	Not reported	Pembrolizumab alone: AEs grade 3-4 (55%): fatigue, anemia, hypothyroidism Pembrolizumab + CT: AEs grade 3-4 (85%): anemia, mucositis, neutropenia Cetuximab + CT: AEs grade 3-4 (83%): mucositis (28%), neutropenia (33%), anemia (47%)	They are not detailed quantitatively
Cohen et al. (2018, EE.UU.)	Immunotherapy (Pembrolizumab) VS CT (methotrexate/docetaxel/cetuximab)	12 months: 37% (IO) 26,5% (QT) Patients with PD-L1 CPS ≥1: 12 months: 40% (IO) 12 months: 26% (CT)	Not reported	IO (13%): fatigue (13%), hypothyroidism (13%), diarrhea (8%), rash (8%), anemia (7%) CT (36%): fatigue (18%), mucositis (13%), anemia (14%), neutropenia (11%), stomatitis (12%), nausea (12%)	Not evaluated with EORTC. Tendency towards lower toxicity with IO and better tolerance.
Ferris et al. (2016, EE.UU.)	Immunotherapy (Nivolumab) vs standard CT (metotrexato/docetaxel/cetuximab)	12 months: IO: 36% CT: 16%	Not reported	AEs G3-4: IO (13,1%): fatigue (14%), nausea (8,5%), rash (7,6%), hypothyroidism (7,6%), pruritus (7,2%), diarrhea (6,8%) CT (35,1%): nausea (20,7%), mucositis (12,6%), anemia	IO: stability in quality of life (physical function, social role, symptoms such as pain, dysgeusia and social

				(16,2%), fatigue (17,1%), stomatitis (9%)	contact). CT: clinically deteriorated.
Guigay et al. (2024, France)	Adapted EXTREME regimen (cetuximab + carboplatin + fluorouracil)	1 year: 59% 2 years: 21, 3% 3 years: 10,3%	Not reported	CT G3–4: leukopenia (28%), neutropenia (26%), thrombocytopenia (19%), anemia (15%), oral mucositis (18%), fatigue (14%), acneiform rash (13%), hypomagnesemia (12%)	Impairment: fatigue, dyspnea, nausea and social function (according to QLQ-C30) Minor changes to QLQ-H&N35 Decreased social function and increased fatigue, functional autonomy mostly preserved
Liu et al. (2025, China)	Camrelizumab ± TPF (docetaxel + cisplatin + 5-FU)	2 years OS: • Cam: 91.2% • Cam + TPF: 94.1% 2 years EFS: • Cam: 52.9% • Cam + TPF: 91.2%	Cam: 23,4% Cam + TPF: 5.8%	Cam + TPF (grade 3–4): Neutropenia (21%), leukopenia (15%), lymphopenia (9%) Diarrhea (3%), vomiting, anemia (generally not serious) Cam: Low toxicity profile. Only 6% with serious AEs. RCCEP (85%) as the most common mild AE.	Not measured with formal scales. Functional autonomy mostly preserved.
Fan et al. (2024, China)	Immunotherapy (alone with pembrolizumab or combined with	48,9%	Not reported	AE (40,26%): hypothyroidism (25.97%) and pneumonitis (7.79%)	It is not evaluated with standard scales EORTC

	cetuximab o standard CT (cisplatin y 5-fluorouracil)			Regimens with cetuximab are safer.	Better tolerance (lower toxicity) is mentioned with cetuximab compared to CT
Harrington et al. (2017, Int.)	Nivolumab vs standard treatment of the investigator's choice (metotrexato, docetaxel o cetuximab)	At 12 months: 36% (nivolumab) vs 16.6% (IC)	Not reported	Nivolumab: AE grade 3-4 (13,1%) IC: 35,1%	Nivolumab maintained quality of life in most domains. IC caused clinically significant impairment in more than 50% of domains at 15 Weeks. Improvement with nivolumab in: Emotional, social function, Role, fatigue, dyspnea, appetite (QLQ-C30) Pain, sensory problems, social contact, oral opening, weight loss (QLQ-H&N35)
Harrington et al. (2022, UK)	Pembrolizumab ± chemotherapy (cisplatino/carboplatino + 5-FU) vs cetuximab + chemotherapy	24-month survival Pembrolizumab: 27.0%	Not reported	AE grade ≥3: Pembrolizumab: 17%	Improves with Pembrolizumab multiple domains:

		• Pembrolizumab + QT: 29.4% • Cetuximab + QT: 18.4% 48-month survival : • Pembrolizumab: 15.4% • Pembrolizumab + CT: 15.0% • Cetuximab + CT: 3.1–6.6%		• Pembrolizumab + CT: 71.7% • Cetuximab + CT: 69.3%	Social function, role, appetite, dyspnea, fatigue, pain, weight, etc. Cetuximab-QT produced clinically significant worsening in more than 50% of domains. Evaluated with QLQ-C30, QLQ-H&N35 and EQ-5D-3L.
Wise-Draper et al. (2022, EE. UU.)	Pembrolizumab in neoadjuvant and adjuvant settings, with or without cisplatin (depending on risk) + standard radiotherapy Intermediate risk: RT + pembrolizumab High risk: CT (cisplatin) + RT + pembrolizumab	1-year DFS (disease-free survival): Intermediate risk group: 96% High-risk group: 66% OS at 1 year: Intermediate risk: 100% High risk: 93%	Estimated recurrence rate: 4% (intermediate), 34% (high risk)	Grade ≥3: • Intermediate group: 36% • High-risk group: 64% Comparable to RTOG 9501 (RT: 46%, CT: 78%) Common AEs: mucositis, neutropenia, dysphonia, dysphagia, wound infection No deaths from immune toxicity	Not formally measured; functional autonomy preserved in the majority of patients.
Fukumoto et al. (2021, Japan)	Post-surgical cetuximab (with or without paclitaxel or radiotherapy)	5-year overall survival (OS): • Group treated with cetuximab (CP): 90.5%	14.3% with cetuximab (vs 27,6% and 36,8% in controls)	Well tolerated; no treatment-related deaths with. No death due to toxicity.	Not formally evaluated, favorable tolerance suggests functional maintenance.

		- No treatment (NP): 62.1% - Standard treatment without cetuximab (SP): 65.8%			
Kashyap et al. (2021, India)	Combined neoadjuvant chemotherapy: Paclitaxel + carboplatin (maximum tolerated dose) + Oral metronomic chemotherapy (methotrexate, celecoxib, erlotinib)	63,5% (15 months)	71%	Hematological degree 3–4 toxicities : Neutropenia (29%), anemia (7%), thrombocytopenia (14%) Non-hematological G3–4: Diarrhea (14%), mucositis (7%), hypokalemia (14%) Total G3-4 toxicity in 57% of patients	Not formally evaluated; good tolerance profile during NACT suggests functional preservation
Kina et al. (2024, India)	Metronomic neoadjuvant chemotherapy with S-1 monotherapy (oral fluoropyrimidine)	5-year overall survival : - Grupo S-1: 96% In patients with poorly or moderately differentiated tumors. - OS 5 years with S-1: 93.8%	Regional recurrence S-1: 2% Distant metastasis S-1: 1.9%	Leukopenia (28%), anemia (25%), thrombocytopenia (25%), hyperbilirubinemia (18%)	Not evaluated with scales; low toxicity suggests good tolerance and preserved functionality
Naruse et al. (2016, Japan)	Cetuximab in combination with radiotherapy or CT (paclitaxel, or cisplatin + 5-FU)	OS at 1 year: - Total: 52.7% - With DM: 48%	Not reported	Adverse events grade 3-5 in 43%. Severe reactions: Neutropenia, hypophosphatemia, interstitial pneumonitis (1 death) Liver toxicity, mucositis, gastrointestinal bleeding, diarrhea Hypomagnesemia (48%), mild/moderate rash (100%)	Not formally evaluated; acceptable toxicity except in isolated severe cases.

Xiong et al. (2020, China)	Nivolumab (anti-PD-1) in neoadjuvant regimen	Not reported	Not reported	No AEs were reported in this study; treatment was well tolerated.	Not evaluated; no evidence of functional impairment reported
Schoenfeld et al. (2020, EE.UU.)	Nivolumab (N) alone or combined with neoadjuvant ipilimumab (N+I)	1-year overall survival (OS): 89% Progression-free survival (PFS) at 1 year: 85%	Not directly reported; recurrence in only 2 patients (7%).	72% of patients (21/29) experienced some adverse effect. Grade 3–4: 2 (N) and 5 (N+I) Highlighted events: colitis, pneumonitis, autoimmune diabetes, infusion reactions, mucositis, rash	Not formally evaluated; generally favorable tolerance
Chirag et al. (2015, India)	Chemotherapy (cisplatin + 5-fluorouracil, docetaxel) neoadjuvant or concurrent chemoradiotherapy	Survival not assessed; mortality 7.5% during treatment	Not reported	in 100% of patients with AD; nausea, mucositis, anemia, neutropenia, kidney/liver toxicity	Not assessed with scales; altered by moderate-severe toxicities in >70% of patients
Sekido et al. (2023, Japan)	Initially: Chemoradiotherapy (intra-arterial cisplatin + oral S-1 + IMRT 70Gy) Subsequently: Nivolumab 240 mg every 2 weeks , administered after failure of standard treatment	Complete remission documented for >4 years Progression-free survival (PFS) at 1 year: 85% 1-year overall survival (OS): 89%	No HE recurrence was observed during follow-up (complete remission maintained >4 years)	Hypothyroidism, prolonged, megaloblastic; QTc anemia all managed without discontinuing immunotherapy	Not assessed with scales; sustained functional recovery

IO: Immunotherapy. CT: Chemotherapy. AE: adverse effects. DSS: Disease-Specific Survival.

Table 3: Comparison of recurrence rate between immunotherapy and chemotherapy in the included studies. (IO: immunotherapy. QT: chemotherapy. Cam: camrelizumab.)

Authors with IO treatment or combined	Rate of recurrence (%)	Authors with treatment of QT or combined	Rate of recurrence (%)
Liu <i>et al.</i> (IO alone or combined)	Cam: 23,4% Cam + TPF: 5,8%	Kashyap <i>et al.</i> (QT alone)	71%
Wise-Draper <i>et al.</i> (IO neoadjuvant)	Intermediate: 4% High risk: 34%	Fukumoto <i>et al.</i> (QT with cetuximab)	14,3%
Schoenfeld <i>et al.</i> (IO alone/combined)	7%	Kina <i>et al.</i> (QT metronomic)	Regional: 2% Distant: 1,9%
Average (IO o combined)	14,84%	Average (QT o combined)	22,3%

Table 4: Comparison of survival rate between immunotherapeutic and chemotherapeutic treatments in the included studies. (IO: immunotherapy. QT: chemotherapy).

Authors with IO treatment or combined	Rate of survival (%)	Authors with QT treatment or combined	Rate of survival (%)
Burtness <i>et al.</i> (IO + combined CT)	37% with pembrolizumab	Burtness <i>et al.</i> (combined CT)	27%
Cohen <i>et al.</i> (IO alone)	37%	Cohen <i>et al.</i> (CT)	26,5%
Ferris <i>et al.</i> (IO alone)	36%	Ferris <i>et al.</i> (CT)	16%
Fan <i>et al.</i> (IO and/or CT)	48,9%	Guigay <i>et al.</i> (combined CT)	10,3% (3 years) 59% (1 year)
Wise-Draper <i>et al.</i> (IO alone)	96% (risk half) 66% (high risk with CT)	Kashyap <i>et al.</i> (neoadjuvant CT)	63,5%

Naruse <i>et al.</i> (IO alone)	52,7%	Naruse <i>et al.</i> (combined CT)	52,7%
Harrington <i>et al.</i> 2022 (IO alone or combined)	27% (IO alone) 29,4% (Pembrolizumab with CT) 18,4% (cetuximab with CT)	Harrington <i>et al.</i> 2022 (CT alone)	90,5%
Harrington <i>et al.</i> 2017 (IO alone)	36%	Kina <i>et al.</i> (CT metronomic)	96%
Liu <i>et al.</i> (IO alone)	91,2%	Fukumoto <i>et al.</i> (combined CT)	65,8%
Liu <i>et al.</i> (IO combined)	94,1%		
Schoenfeld <i>et al.</i> (IO alone/combined)	89%		
Sekido <i>et al.</i> (IO alone)	89%		
Fukumoto <i>et al.</i> (IO alone)	95%		
Average (IO alone)	58,89%		
Average (IO combined)	60,73%	Average (QT alone/combined)	45,65%

Table 5: Comparison of adverse effects associated with immunotherapy and chemotherapy in the included studies. (IO: immunotherapy. QT: chemotherapy).

Authors with IO treatment or combined	Degree of severity of AD	Authors with treatment of QT or combined	Degree of severity of AD
Burtneess <i>et al.</i>	Moderate	Guigay <i>et al.</i>	Serious

Cohen <i>et al.</i>	Moderate	Cohen <i>et al.</i>	Moderate
Ferris <i>et al.</i>	Moderate	Ferris <i>et al.</i>	Serious
Liu <i>et al.</i>	Moderate	Kina <i>et al.</i>	Moderate
Fan <i>et al.</i>	Moderate	Kashyap <i>et al.</i>	Serious
Wise-Draper <i>et al.</i>	Moderate	Wise-Draper <i>et al.</i>	Severe
Naruse <i>et al.</i>	Serious	Chirag <i>et al.</i>	Moderate /severe
Harrington <i>et al.</i> (2017)	Moderate	Fukumoto <i>et al.</i>	Serious
Harrington <i>et al.</i> (2022)	Moderate	Naruse <i>et al.</i>	Serious
Sekido <i>et al.</i>	Moderate	Liu <i>et al.</i>	Severe
Schoenfeld <i>et al.</i>	Moderate/severe		
Degree of severity	Moderate	Degree of severity	Severe/serious

NUEVAS TERAPIAS EN EL MANEJO DE ESTADIOS AVANZADOS DEL CARCINOMA ORAL DE CÉLULAS ESCAMOSAS: Una revisión sistemática

**Título: Nuevas terapias en el carcinoma oral de células
escamosas.**

Autores: ¹Andréa Yolande Nicole Nile, ²Andrea Rubert
Aparici

¹Estudiante de quinto curso de la licenciatura de Odontología de la Universidad
Europea de Valencia, Valencia, España

²Profesora de la Facultad de Odontología de la Universidad Europea de
Valencia, Valencia, España

Correspondencia:
Universidad Europea de Valencia
Paseo Alameda, 7 46010—Valencia, Spain
Universidadeuropea.com

RESUMEN

Introducción: El Carcinoma Oral de Células Escamosas es la neoplasia maligna más frecuente de la cavidad oral con una alta tasa de morbilidad y de mortalidad, especialmente en estadios avanzados. Tradicionalmente, la quimioterapia ha sido una de las técnicas terapéuticas más usadas para el COCE avanzado. Actualmente, la inmunoterapia ha sugerido como una alternativa prometedora para mejorar la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes. El objetivo fue evaluar la efectividad de la inmunoterapia y la quimioterapia en el tratamiento del COCE, y analizar la tasa de supervivencia, los efectos adversos y los efectos en la calidad de vida de los pacientes.

Material y método: Se realizó una búsqueda electrónica en las bases de datos PubMed, Scopus y Web Of Science de los últimos 10 años sobre el uso de inmunoterapia y quimioterapia en los estadios avanzados del Carcinoma Oral de Células Escamosas.

Resultados: La inmunoterapia demostró una mayor eficacia en términos de supervivencia global (media del 60,73%) en comparación con la quimioterapia (45,65%), así como una menor tasa de recurrencia (14,84% frente a 22,3%). Además, presentó un perfil de toxicidad más favorable, con efectos adversos mayoritariamente leves o moderados, frente a una alta incidencia de toxicidad grave en los pacientes tratados con quimioterapia. La inmunoterapia también mostró un impacto positivo en la calidad de vida de los pacientes, especialmente en dominios como la función física, el dolor y la fatiga.

Conclusión: La inmunoterapia se posiciona como una alternativa eficaz y mejor tolerada frente a la quimioterapia en el tratamiento del COCE en estadios avanzados, aportando beneficios significativos tanto en la supervivencia como en la calidad de vida. Estos hallazgos respaldan su incorporación en las estrategias terapéuticas actuales, especialmente en pacientes seleccionados mediante biomarcadores como PD-L1.

Palabras clave: *Carcinoma oral de células escamosas; inmunoterapia; quimioterapia; inhibidores de puntos de control; supervivencia global; efectos adversos; calidad de vida; terapia oncológica.*

INTRODUCCIÓN

El carcinoma oral de células escamosas (COCE) es la neoplasia maligna más común de la cavidad oral, representando aproximadamente el 90% de los casos de cáncer oral. Se caracteriza por su alta agresividad, una tasa significativa de recurrencia y una marcada capacidad metastásica, lo que lo convierte en un desafío terapéutico relevante, especialmente en estadios avanzados (1). Aunque el diagnóstico precoz mejora sustancialmente el pronóstico, la mayoría de los casos son detectados en fases tardías, con una tasa de supervivencia a cinco años que rara vez supera el 40% (2,3). Tradicionalmente, el tratamiento de estos estadios avanzados ha estado basado en la cirugía combinada con radioterapia y quimioterapia, siendo esta última una de las modalidades más utilizadas como tratamiento sistémico (4). Sin embargo, la quimioterapia presenta importantes limitaciones, especialmente relacionadas con su alta toxicidad y su impacto negativo sobre la calidad de vida de los pacientes (5,6). En este contexto, la inmunoterapia ha emergido como una alternativa innovadora, basada en el bloqueo de los puntos de control inmunitarios, como el eje PD-1/PD-L1, permitiendo reactivar la respuesta inmunitaria frente a las células tumorales (7,8). Diversos ensayos clínicos recientes han evaluado el papel de la inmunoterapia, tanto como tratamiento único como en combinación con quimioterapia, mostrando resultados prometedores en términos de supervivencia global, control de la enfermedad y tolerancia al tratamiento (9,10).

OBJETIVOS

Objetivo principal

1. Comparar la eficacia de inmunoterapia con los tratamientos tradicionales como la quimioterapia en el tratamiento de estadios avanzados del carcinoma oral de células escamosas.

Objetivos secundarios

2. Evaluar los efectos secundarios asociados a la inmunoterapia en comparación con la quimioterapia.
3. Relación entre los efectos secundarios y su impacto sobre la calidad de vida de los pacientes.

MATERIALES Y MÉTODOS

La presente revisión sistemática se llevó a cabo siguiendo la declaración de la Guía PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses) (autores y cols).

Pregunta de enfoque:

El formato de la pregunta se estableció de acuerdo con la pregunta estructurada PICO:

P (población): Pacientes con estadios avanzados de carcinoma oral de células escamosas.

I (intervención): Inmunoterapia.

C (comparación): Tratamientos convencionales (quimioterapia coadyuvante).

O (resultados):

O1: Eficacia de la inmunoterapia y de la quimioterapia en el tratamiento de estadios avanzados del carcinoma oral de células escamosas.

O2: Efectos secundarios asociados al tratamiento de inmunoterapia y quimioterapia.

O3: Calidad de vida de los pacientes tratados con inmunoterapia y quimioterapia.

Criterios de elegibilidad

Los criterios de inclusión fueron:

Tipo de Estudio: Ensayos clínicos aleatorizados controlados, estudios de cohortes prospectivos y retrospectivos, estudios observacionales y series de casos; estudios sobre individuos humanos; Publicaciones en inglés; Publicados desde 2015 hasta el 2025.

Tipo de Paciente: Pacientes con estado avanzado de carcinoma oral de células escamosas sometidos a tratamiento de inmunoterapia, quimioterapia, o combinaciones de ambos.

Tipo de Intervención: Tratamiento de quimioterapia e inmunoterapia.

Tipo de Variables de Resultados: Estudios que proporcionaran datos relacionados sobre la eficacia del tratamiento en términos de supervivencia y de calidad de vida. Estudios que evaluaran las variables específicas de: respuesta tumoral y efectos adversos.

Los criterios de exclusión fueron: revisión sistemática, meta-análisis, informes de expertos, cartas al editor, estudios sobre carcinoma en localización extraoral, año de publicación más antiguos de 10 años.

Fuentes de información y búsqueda de datos

Se llevó a cabo una búsqueda automatizada en las tres bases de datos anteriormente citadas (*PubMed*, *Scopus* y *Web of Science*) con las siguientes palabras clave: "Oral squamous cell carcinoma", "Head and neck cancer", "OSCC", "Immunotherapy", "Novel therapies", "Checkpoint inhibitors", "Chemotherapy", "Efficacy of therapies", "Prognosis", "Side effects", "Quality of life in cancer patients", "Nivolumab", "Pembrolizumab", "Dostarlimab", "Cetuximab". Las palabras claves fueron combinadas con los operadores booleanos AND y OR, así como con los términos controlados ("MeSH" para Pubmed) en un intento de obtener los mejores y más amplios resultados de búsqueda. La búsqueda en Pubmed fue la siguiente: (((("OSCC"[Title/Abstract] OR "HNSCC"[Title/Abstract] OR "Advanced Oral Cancer"[Title/Abstract]) AND ("Immunotherapy"[MeSH Terms] OR "Checkpoint Inhibitors"[Title/Abstract] OR "Cisplatin"[MeSH Terms] OR "Nivolumab"[Title/Abstract] OR "Pembrolizumab"[Title/Abstract]) AND ("Survival Rate"[MeSH Terms] OR "Overall Survival"[Title/Abstract] OR "Progression-Free Survival"[Title/Abstract] OR "Treatment Outcome"[MeSH Terms] OR "Quality of Life"[MeSH Terms]) AND ("Clinical Trial"[Publication Type] OR "Randomized Controlled Trial"[Publication Type] OR "Cohort Study"[Title/Abstract] OR "Prospective Study"[Title/Abstract] OR "Retrospective Study"[Title/Abstract]) AND 2015/01/01:2025/12/31[Date - Publication] AND "English"[Language]) NOT ("Systematic Review"[Title] OR "Meta-Analysis"[Title])) NOT ("Esophageal Cancer"[Title] OR "Nasopharyngeal Carcinoma"[Title] OR "Breast Cancer"[Title] OR "Thyroid Cancer"[Title])). Por último, se realizó una búsqueda cruzada de artículos potencialmente interesantes para el análisis. Los estudios duplicados se eliminaron de la revisión.

Proceso de selección de estudios

Se realizó un proceso de selección en tres etapas. En la primera etapa se filtraba por los títulos con el objeto de eliminar publicaciones irrelevantes. En la segunda

etapa se realizaba el cribado por los resúmenes y se seleccionaba según el tipo de estudio, tipo de intervención, y variables de resultado. En la tercera etapa se filtraba según la lectura del texto completo y se procedió a la extracción de los datos usando para ello un formulario de recogida de datos previamente elaborado para confirmar la elegibilidad de los estudios. El valor de acuerdo a la inclusión de los estudios potenciales fue calculado por k-statistics (Cohen kappa test) para la segunda y la tercera etapa de selección.

Extracciones de datos

La siguiente información fue extraída de los estudios y se dispuso en tablas según el tipo de procedimiento (inmunoterapia o quimioterapia), autores con el año de publicación, tipo de estudio (ensayos clínicos, randomizado controlado, prospectivo, retrospectivo, serie de casos), número total de pacientes, sexo (hombre o mujer), edad (en años), localización del carcinoma, estadio TNM del carcinoma oral (según la clasificación utilizada en cada estudio), biomarcadores evaluados (expresión de PD-L1, mutaciones en genes relacionados con la inmunoterapia), efectos secundarios reportados, tasa de respuesta objetiva (en porcentaje), tasas de supervivencia de los pacientes (supervivencia libre de progresión y supervivencia global en porcentaje), tiempo de seguimiento de los pacientes (en años) e impacto sobre la calidad de vida.

Valoración de la calidad

La valoración del riesgo de sesgo fue evaluada por dos revisores (AN, AR) con el objeto de analizar la calidad metodológica de los artículos incluidos. Para la medición de la calidad de los estudios observacionales no randomizados se utilizó la escala de Newcastle-Ottawa (11) ; se consideró “bajo riesgo de sesgo” en el caso de una puntuación de estrellas >6 y “alto riesgo de sesgo” en el caso de una puntuación ≤ 6 . El grado de acuerdo la evaluación de la calidad metodológica se obtuvo con la prueba kappa de Cohen, siguiendo la escala propuesta por Landis y Koch (12)

Síntesis de datos

Con la finalidad de resumir y comparar las variables de resultados entre los diferentes estudios según el grupo de estudio. Dado que los datos medios

encontrados en los estudios analizados procedían de muestras diferentes, se calculó la media aritmética ponderada para obtener resultados más representativos. No se pudo realizar un metaanálisis debido a la falta de estudios aleatorizados que compararan ambos procedimientos, por lo que los resultados se enfocaron hacia un estudio descriptivo de las variables.

RESULTADOS

Selección de estudios

Se obtuvieron un total de 263 artículos del proceso de búsqueda inicial: Medline - PubMed (n=174), SCOPUS (n=30) y la Web of Science (n=55). Además, se obtuvo 4 estudios adicionales a través de la búsqueda manual (lista de referencias y fuentes primarias). De estas publicaciones, 43 se identificaron como artículos potencialmente elegibles mediante el cribado por títulos y resúmenes. Los artículos de texto completo fueron posteriormente obtenidos y evaluados a fondo. Como resultado, 17 artículos cumplieron con los criterios de inclusión y fueron incluidos en la presente revisión sistemática (Fig. 1). El valor k para el acuerdo interexaminador sobre la inclusión de los estudios fue de 0,87 (títulos y resúmenes) y 1.0 (textos completos) lo que indica un acuerdo "bueno" y "completo", respectivamente, según los criterios de Landis y Koch (12).

Análisis de las características de los estudios revisados

De los 17 estudios incluidos en la presente revisión, 10 evaluaron tratamientos basados en inmunoterapia, 6 analizaron exclusivamente esquemas con quimioterapia convencional. Del total, 8 estudios correspondían a ensayos clínicos aleatorizados y 6 fueron estudios observacionales, incluyendo cohortes prospectivas o retrospectivas y 3 correspondieron a series de casos clínicas. En total, se analizaron datos de 2.711 pacientes con carcinoma oral de células escamosas en estadio avanzado: 1.157 fueron tratados con inmunoterapia (en monoterapia o combinada) y 1.354 con quimioterapia convencional.

Evaluación de la calidad metodológica

Para los ensayos clínicos aleatorizados, 6 estudios fueron considerados de alto riesgo de sesgo, mientras que 2 presentaron un riesgo moderado. En cuanto a

los estudios observacionales no aleatorizados, se utilizó la escala de Newcastle-Ottawa. De los 6 estudios evaluados, 3 fueron clasificados con bajo riesgo de sesgo y 3 con alto riesgo, debido principalmente a deficiencias en la selección de la cohorte no expuesta y en la comparabilidad por factores de confusión. Los estudios de series de casos fueron evaluados mediante la herramienta MOGA. El acuerdo interevaluador en la clasificación del riesgo de sesgo fue excelente, con un valor de kappa de Cohen de 0,90, lo que indica un nivel de concordancia “muy bueno” según la escala de Landis & Koch.

Síntesis de resultados

Efectos de la inmunoterapia VS la quimioterapia sobre la tasa de recurrencia local

La inmunoterapia (IO), sola o en combinación con quimioterapia, se asoció a una tasa de recurrencia inferior respecto a los esquemas exclusivamente quimioterápicos (QT). Liu y *cols.*(10) observaron una tasa de recurrencia del 23,4 % con camrelizumab en monoterapia, que descendió al 5,8 % cuando se combinó con TPF (docetaxel, cisplatino y fluorouracilo). Por su parte, Wise-Draper y *cols.*(13) notificaron una recurrencia del 4 % en pacientes de riesgo intermedio y del 34 % en los de alto riesgo tras inmunoterapia neoadyuvante seguida de cirugía y tratamiento adyuvante. Schoenfeld y *cols.*(14) reportaron un 7 % de recurrencia con IO combinada. En comparación, estudios con QT como el de Kashyap y *cols.*(6) mostraron recurrencias significativamente mayores (71 %). Otros como Fukumoto y *cols.*(15) (14,3 %) y Kina y *cols.*(16) (2 % regional, 1,9 % a distancia) evidenciaron variabilidad según el esquema y la localización tumoral. La media de recurrencia fue del 14,84 % en los estudios con IO, frente al 22,3 % en los de QT.

Efectos de la inmunoterapia VS la quimioterapia sobre la tasa de supervivencia

En cuanto a la tasa de supervivencia global (OS), los estudios con IO mostraron una ventaja clínica relevante respecto a los tratamientos citotóxicos. La supervivencia osciló entre el 27 % y el 96 % según el riesgo basal, el estadio tumoral y el esquema terapéutico. En el estudio de Burtness y *cols.*(9), la combinación de pembrolizumab con QT alcanzó una OS del 37 %, frente al 27 % con QT sola. Cohen y *cols.*(8) y Ferris y *cols.*(7) también reportaron mejores

tasas con IO en monoterapia (37 % y 36 %, respectivamente) respecto a QT (26,5 % y 16 %). En el trabajo de Wise-Draper y *co/s.*(13), la OS alcanzó el 96 % en pacientes de riesgo medio tratados con IO sola. Harrington y *co/s.*(17) registraron una OS del 27 % con IO y del 18,4 % con cetuximab en combinación con QT. La media global fue del 60,73 % en IO combinada, 58,89 % en IO sola y 45,65 % en QT, lo que indica un beneficio clínico asociado a IO en líneas terapéuticas tempranas.

Comparación entre los diferentes efectos secundarios según el tratamiento

La toxicidad fue otro aspecto clave en la comparación de IO y QT. La inmunoterapia, en general, se asoció a efectos adversos (EA) de menor severidad. Estudios como los de Burtneess y *co/s.*(9), Cohen y *co/s.*(8), Ferris y *co/s.*(7), Liu y *co/s.*(10) y Fan y *co/s.*(18) evidenciaron toxicidades leves a moderadas: fatiga, hipotiroidismo, rash cutáneo o diarrea leve. No obstante, estudios como los de Naruse y *co/s.*(5) y Harrington y *co/s.*(17,19) también reportaron EA severos en ciertos contextos, especialmente con esquemas combinados. En cambio, la QT mostró un perfil de toxicidad más agresivo. Guigay y *co/s.*(4), Ferris y *co/s.*(7), Kashyap y *co/s.*(6) y Fukumoto y *co/s.*(15) notificaron EA graves como mucositis oral, neutropenia, astenia intensa y náuseas severas. En promedio, la gravedad de los EA fue clasificada como moderada en IO y severa/grave en QT.

Comparación en los efectos secundarios y su impacto sobre la calidad de vida

El impacto sobre la calidad de vida fue evaluado mediante cuestionarios estandarizados en varios estudios. En los tratados con IO, se observó una mejor preservación de la funcionalidad física, social y emocional. Ferris y *co/s.*(7) reportaron estabilidad en los dominios funcionales y sintomáticos. Guigay y *co/s.*(4) notificaron un deterioro menor en la autonomía funcional, mientras que Harrington y *co/s.*(17) mostraron mejoras significativas en fatiga, disnea, pérdida de apetito y dolor. En contraste, la QT se asoció a un mayor impacto negativo sobre la calidad de vida, principalmente debido a la toxicidad sistémica y a la interrupción del tratamiento. Estudios como los de Guigay y *co/s.*(4) y Kashyap y *co/s.*(6) documentaron un mayor deterioro en la función física y el bienestar general, con mayor prevalencia de síntomas incapacitantes. Estos hallazgos

respaldan que la IO no solo mejora parámetros clínicos como la supervivencia, sino que también ofrece mejor tolerancia y calidad de vida.

DISCUSIÓN

La falta de estudios aleatorios que compararon ambas técnicas hizo imposible realizar un metaanálisis, por lo que los resultados se mostraron de forma descriptiva.

Eficacia de la inmunoterapia en el tratamiento del COCE avanzado

La supervivencia global media fue del 60,73 % con inmunoterapia combinada y del 58,89 % con inmunoterapia sola, en contraste con el 45,65 % de la quimioterapia exclusiva. Del mismo modo, la recurrencia fue menor con inmunoterapia (14,84 % vs. 22,3 %). Estos resultados concuerdan con ensayos como KEYNOTE-048 (9) y CheckMate-141 (7), que evidenciaron ventajas en supervivencia con pembrolizumab y nivolumab, respectivamente. Asimismo, Liu y cols.(10) observaron una tasa de supervivencia del 94,1 % a los dos años con camrelizumab y quimioterapia TPF. Estudios como los de Ling y cols.(20) respaldaron que la inmunoterapia mejora tanto la supervivencia como el perfil de toxicidad, especialmente en pacientes con expresión positiva de PD-L1 o alta densidad de linfocitos infiltrantes tumorales (TILs).

Efectos adversos de la inmunoterapia frente a la quimioterapia

La quimioterapia convencional se asoció con efectos adversos graves, como mucositis, neutropenia, anemia, diarrea o náuseas. En cambio, la inmunoterapia se relacionó con efectos generalmente leves o moderados: hipotiroidismo, rash cutáneo o fatiga. Estudios como los de Guigay y cols.(4), Kashyap y cols.(6), y Naruse y cols.(5) reportaron alta incidencia de toxicidad hematológica y gastrointestinal con quimioterapia. En contraste, Wise-Draper y cols.(13) y Schoenfeld y cols.(14) informaron buena tolerabilidad de inmunoterapia incluso en combinación. Liu y cols.(10) y Chirag y cols.(21) destacaron que los pacientes tratados con inmunoterapia necesitaron menos hospitalizaciones y mantuvieron mejor la pauta terapéutica. La literatura coincide con estos hallazgos. Ling y cols.(20). subrayaron que los eventos inmunomediados fueron manejables y menos incapacitantes.

Influencia de los tratamientos en la calidad de vida del paciente oncológico

En el ensayo de Ferris y *cols.*(22), el grupo tratado con nivolumab mostró estabilidad o mejoró en los dominios evaluados por los cuestionarios EORTC QLQ-C30 y QLQ-H&N35, mientras que los tratados con quimioterapia presentaron deterioro clínicamente significativo. Wise-Draper y *cols.*(13) también reportaron estabilización funcional con IO neoadyuvante. En contraste, Kashyap y *cols.*(6) y Guigay y *cols.*(4) no observaron mejoras en los grupos de quimioterapia. Además, la menor toxicidad con inmunoterapia permitió mantener mayor independencia y reducir la afectación del día a día. Estos resultados coincidieron con revisiones como las de Bellantoni y *cols.*(23), Ling y *cols.*(20) y Madera y *cols.*(1), quienes destacaron que la inmunoterapia prolongó la vida con menor carga tóxica.

CONCLUSIÓN

Conclusión principal

1. La inmunoterapia demostró ser más eficaz que la quimioterapia en el tratamiento de estadios avanzados del carcinoma oral de células escamosas, logrando mayores tasas de supervivencia global y menores tasas de recurrencia.

Conclusiones secundarias

2. Los efectos secundarios asociados a la inmunoterapia fueron, en su mayoría, de menor gravedad (toxicidad moderada), mientras que la quimioterapia presentó una mayor frecuencia de eventos adversos severos (toxicidad severa/grave).
3. La inmunoterapia se asoció a una mejor calidad de vida en los pacientes tratados, gracias a su menor toxicidad, mejor tolerancia clínica y mayor conservación del estado funcional, en comparación con la quimioterapia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Madera M, Tirado Amador L, Leal Acosta C. Therapeutic Options in Unresectable Oral Squamous Cell Carcinoma: A Systematic Review. Cancer Manag Res. 2021;13:6705–19.

2. Yang J, Guo K, Zhang A, Zhu Y, Li W, Yu J, et al. Survival analysis of age-related oral squamous cell carcinoma: a population study based on SEER. *Eur J Med Res*. 2023 Dec;28.
3. McDowell JD. An Overview of Epidemiology and Common Risk Factors for Oral Squamous Cell Carcinoma. Vol. 39, *Otolaryngologic Clinics of North America*. 2006. p. 277–94.
4. Guigay J, Le Caer H, Ferrand FR, Geoffrois L, Saada-Bouزيد E, Fayette J, et al. Adapted EXTREME regimen in the first-line treatment of fit, older patients with recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma (ELAN-FIT): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Healthy Longev*. 2024 Jun 1;5(6):e392–405.
5. Naruse T, Yanamoto S, Matsushita Y, Sakamoto Y, Morishita K, Ohba S, et al. Cetuximab for the treatment of locally advanced and recurrent/metastatic oral cancer: An investigation of distant metastasis. *Mol Clin Oncol*. 2016 Aug;5(2):246–52.
6. Kashyap L, Patil V, Noronha V, Joshi A, Menon N, Jobanputra K, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant chemotherapy (NACT) with paclitaxel plus carboplatin and oral metronomic chemotherapy (OMCT) in patients with technically unresectable oral squamous cell carcinoma (OSCC). *Ecancermedicalscience*. 2021;15.
7. Ferris RL, Blumenschein G, Fayette J, Guigay J, Colevas AD, Licitra L, et al. Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. *New England Journal of Medicine*. 2016 Nov 10;375(19):1856–67.
8. Cohen EEW, Soulières D, Le Tourneau C, Dinis J, Licitra L, Ahn MJ, et al. Pembrolizumab versus methotrexate, docetaxel, or cetuximab for recurrent or metastatic head-and-neck squamous cell carcinoma (KEYNOTE-040): a randomised, open-label, phase 3 study. *The Lancet*. 2019 Jan 12;393(10167):156–67.
9. Burtneş B, Harrington KJ, Greil R, Soulières D, Tahara M, de Castro G, et al. Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048): a randomised, open-label, phase 3 study. *The Lancet*. 2019 Nov 23;394(10212):1915–28.

10. Liu HM, Xiong XP, Yu ZL, Shao Z, Chen GL, Liu YT, et al. Neoadjuvant immunotherapy with or without chemotherapy in locally advanced oral squamous cell carcinoma: Randomized, two-arm, phase 2 trial. *Cell Rep Med*. 2025 Feb 18;6(2).
11. Stang A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. *Eur J Epidemiol*. 2010 Sep;25:603–5.
12. Landis JR, Koch GG. An Application of Hierarchical Kappa-type Statistics in the Assessment of Majority Agreement among Multiple Observers. *Biometrics*. 1977 Jun;33:363.
13. Wise-Draper TM, Gulati S, Palackdharry S, Hinrichs BH, Worden FP, Old MO, et al. Phase II Clinical Trial of Neoadjuvant and Adjuvant Pembrolizumab in Resectable Local-Regionally Advanced Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Clinical Cancer Research*. 2022 Apr 1;28(7):1345–52.
14. Schoenfeld JD, Hanna GJ, Jo VY, Rawal B, Chen YH, Catalano PS, et al. Neoadjuvant Nivolumab or Nivolumab plus Ipilimumab in Untreated Oral Cavity Squamous Cell Carcinoma: A Phase 2 Open-Label Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2020 Oct 1;6(10):1563–70.
15. Fukumoto C, Sawatani Y, Shiraishi R, Zama M, Shimura M, Hasegawa T, et al. Effectiveness of cetuximab as preemptive postsurgical therapy for oral squamous cell carcinoma patients with major risk: a single-center retrospective cohort study.
16. Kina S. Higher overall survival rates of oral squamous cell carcinoma treated with metronomic neoadjuvant chemotherapy. *Am J Cancer Res*. 2024;14(3):1033–51.
17. Harrington KJ, Burtneess B, Greil ; Richard, Souli D, Tahara M, Gilberto De Castro ;, et al. Pembrolizumab With or Without Chemotherapy in Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: Updated Results of the Phase III KEYNOTE-048 Study. *J Clin Oncol*. 2022;41:790–802.
18. Fan Z, Hui R, Ju H, Wu Y, Ma X, Song H, et al. The clinical outcome of pembrolizumab for patients with recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: a single center, real world study in China. *Front Oncol*. 2024;14.

19. Harrington KJ, Ferris RL, Blumenschein G, Colevas AD, Fayette J, Licitra L, et al. Nivolumab versus standard, single-agent therapy of investigator's choice in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (CheckMate 141): health-related quality-of-life results from a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017 Aug 1;18(8):1104–15.
20. Ling SP, Ming LC, Dhaliwal JS, Gupta M, Ardianto C, Goh KW, et al. Role of Immunotherapy in the Treatment of Cancer: A Systematic Review. *Cancers (Basel).* 2022 Oct;14.
21. Chirag M, Divyesh R, Vimal B. Study of Impact of Adverse Drug Reaction of Chemotherapy on Treatment Outcome, Overall Morbidity and Mortality of Oral Cavity Squamous Cell Carcinoma: A Prospective Longitudinal Study. Vol. 3, *International Research Journal of Medical Sciences.* 2015.
22. Ferris RL. Immunology and immunotherapy of head and neck cancer. Vol. 33, *Journal of Clinical Oncology.* American Society of Clinical Oncology; 2015. p. 3293–304.
23. Imbesi Bellantoni M, Picciolo G, Pirrotta I, Irrera N, Vaccaro M, Vaccaro F, et al. Oral Cavity Squamous Cell Carcinoma: An Update of the Pharmacological Treatment. Vol. 11, *Biomedicines.* MDPI; 2023.

Financiamiento: ninguno declarado.

Conflicto de interés: ninguno declarado.

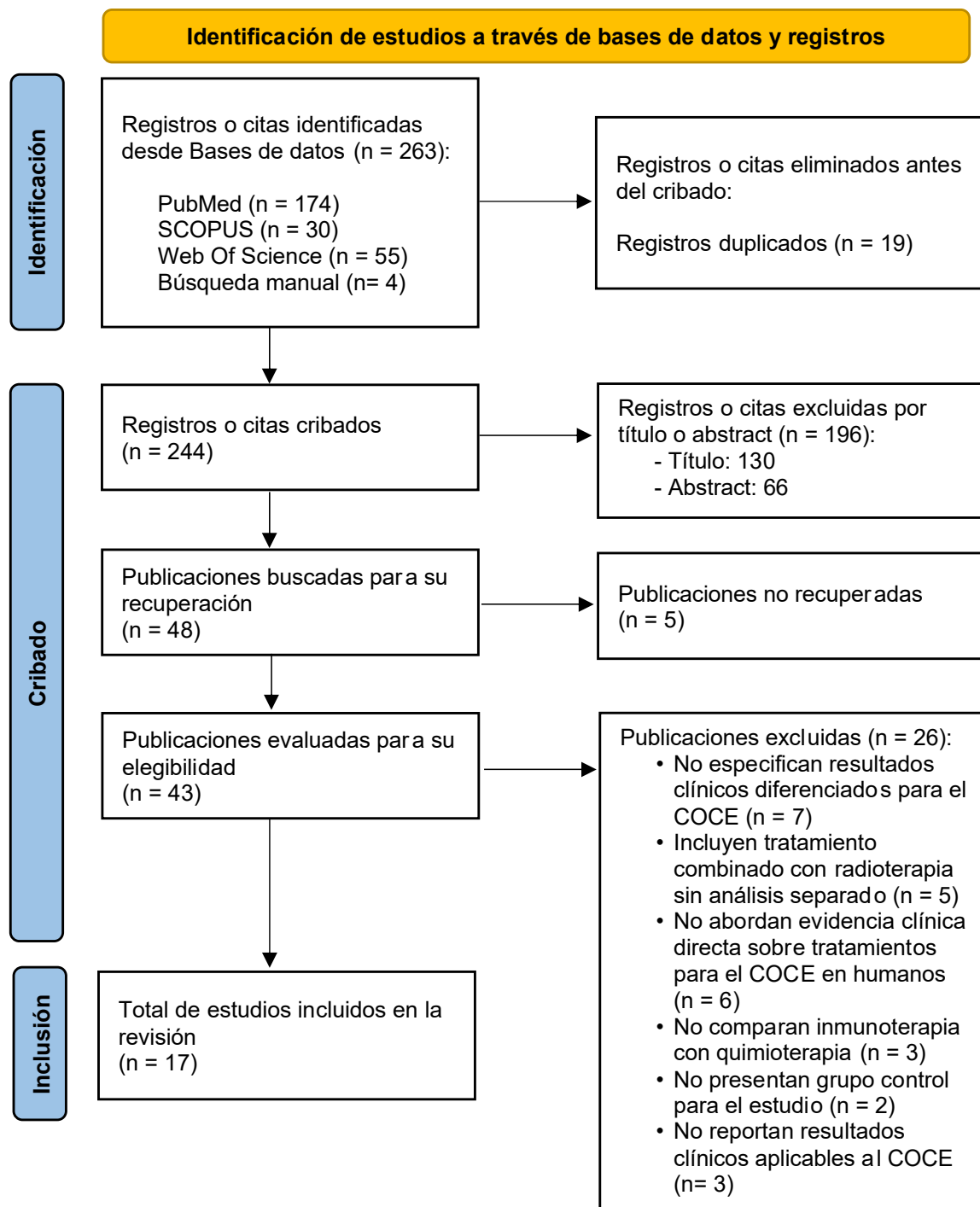


Fig. 1. Diagrama de flujo de búsqueda y proceso de selección de títulos durante la revisión sistemática.

Tabla 1: Resultados descriptivos de las características clínicas, demográficas y metodológicas de los estudios revisados. ECA: estudio controlado aleatorizado.

Autores (año y país)	Tipo de estudio	Número de pacientes	Sexo (hombre, mujer)	Edad (media y rango)	Hábitos tóxicos	Localización del COCE	Estadio TNM (AJCC 7th - AJCC 8th)	Seguimiento (meses)
Burtress y cols. (2019, EE.UU.)	ECA	882	No reportado	61 media (54-68)	Si (tabaco)	Variada	IV	12-24
Cohen y cols. (2018, EE.UU.)	ECA	495	H:207 M:40	60 media (55-66)	Si (tabaco)	Variada	IV (94%)	<12
Ferris y cols. (2016, EE.UU.)	ECA	361	H:300 M:61	60 media (28-83)	Si (tabaco)	Variada	IV	<12
Guigay y cols. (2024, Francia)	RP	78	H:66 M:12	75 media (70-89)	Si (tabaco y alcohol)	Cavidad oral (22%)	IV	>24
Liu y cols. (2025, China)	ECA	68	H:59 M:9	50,7 media (32-68)	Si (tabaco 68% y alcohol 48%)	Lengua oral (52,9%), Encía (11,8%), Piso de boca (11,8%), Mucosa yugal (23,5%)	III (57,4%) IVA (42,6%)	>24
Fan y cols. (2024, China)	CR	77	H:56 M:21	61 media	No reportado	Cavidad oral (84,4%)	IV	12-24
Harrington y cols. (2017, Int.)	ECA	361	No reportado	60 media (28-83)	No reportado	Variada	IV	<12
Harrington y cols. (2022, R.Unido)	ECA	882	No reportado	61 media	No reportado	Variada	IV	>24

Wise-Draper y cols. (2022, EE. UU.)	PC	92	H:64 M:28	59 media (27-80)	Si (tabaco y alcohol)	Oral (86%); lengua (48%) y otros (38%)	T3-T4: 86% N2 o más: 65% (estadio III-IVA)	>24
Fukumoto y cols. (2021, Japon)	CR	88	H:60 M:28	63,7 media (27-80)	No reportado	Lengua (53,4%), encía inferior (20,5%), encía superior (9,1%), mucosa yugal (9,1%), suelo de boca (4,5%), paladar (2,3%), labio (1,1%)	T3-T4:75% N2/N3:65% Estadio IV (a o b):70.4%	>24
Kashyap y cols. (2021, India)	CR	14	H:12 M:2	38 media (29-59)	No reportado	Lengua (14%), mucosa bucal (86%)	T4b: 71% N2/N3: 58% Estadio IVA: 14%, IVB: 86%	12-24
Kina y cols. (2024, Japan)	CR	106	H:65 M:41	61 media (29-75)	No reportado	Lengua (65%), encía (18%), suelo de la boca (4,7%)	T1 (31,1%), T2 (56,6%), T3 (12,2%) y N0 (91,5%), N1 (8,5%)	>24
Naruse y cols. (2016, Japon)	CR	21	H:10 M:11	73 media (51-88)	No reportado	Lengua (23,8%), maxilar (9,5%), mandíbula (52,4%), suelo de la boca (4,8%), intraóseo (4,8%), otros (4,8%)	IV	<12
Xiong y cols. (2020, China)	CR	10	H:5 M:5	62 media (48-75)	Si (tabaco): 60 % fumadores y 20% exfumadores	Variada	II (30%) -IVA (70%)	No reportado
Schoenfeld y cols. (2020, EE.UU.)	ECA	29	H:18 M:11	62 media (32-81)	Si (tabaco)	Lengua (55,2%), encía (6,9%), retromolar (17,2%), mucosa bucal (6,9%), paladar duro (3,4%), alveolar (10,3%)	Estadio II: 27,6% Estadio III: 10,3% Estadio IVA: 62,1%	12-24

Chirag y cols. (2015, India)	CR	36	H:26 M:10	48 media (30-60)	Si (tabaco, alcohol, betel)	Lengua (mayoría), mucosa bucal (segunda más frecuente), paladar, encía, trigono retromolar	Estadio III: 44.4%, Estadio II: 30.6%, Estadio I: 13.9%, Estadio IV: 11.1%	<12
Sekido y cols. (2023, Japón)	Serie de caso clínico	1	M:1 H: 0	64	No	Mandíbula derecha (extensión a encía, retromolar, piso boca, mucosa bucal, labio, piel)	T4bN2bM0 (estadio IV)	>24

RP: retrospectivo puro. CR: cohorte retrospectivo. PC: prospectivo controlado.

Tabla 2: Resultados descriptivos de las variables clínicas de la inmunoterapia y de la quimioterapia de los estudios revisados.

Autores (año y país)	Tratamiento	Tasa de supervivencia (%)	Tasa de recurrencia (%)	Efectos adversos	Calidad de vida (EORTC QLQ-C30 y QLQ-H&N35)
Burtness y cols. (2019, EE.UU.)	Inmunoterapia (Pembrolizumab ± QT) VS Quimioterapia estándar (combinación de Cetuximab + cisplatino/carboplatino + 5-fluorouracilo (5-FU))	Pembrolizumab + QT: aproximadamente 37% a 24 meses Cetuximab + QT: aproximadamente 27%	No reportada	Pembrolizumab solo: EA grado 3-4 (55%): fatiga, anemia, hipotiroidismo Pembrolizumab + QT: EA grado 3-4 (85%): anemia, mucositis, neutropenia Cetuximab + QT: EA grado 3-4 (83%): mucositis (28%), neutropenia (33%), anemia (47%)	No se detallan cuantitativamente
Cohen y cols. (2018, EE.UU.)	Inmunoterapia (Pembrolizumab) VS QT (metotrexato/docetaxel/cetuximab)	12 meses: 37% (IO) 26,5% (QT)	No reportada	IO (13%): fatiga (13%), hipotiroidismo (13%), diarrea (8%), rash (8%), anemia (7%)	No evaluada con EORTC.

		Pacientes con PD-L1 CPS ≥ 1 : 12 meses: 40% (IO) 12 meses: 26% (QT)		QT (36%): fatiga (18%), mucositis (13%), anemia (14%), neutropenia (11%), estomatitis (12%), náuseas (12%)	Tendencia a menor toxicidad con IO y mejor tolerancia.
Ferris y cols. (2016, EE.UU.)	Inmunoterapia (Nivolumab) vs QT estándar (metotrexato/docetaxel/cetuximab)	12 meses: IO: 36% QT: 16%	No reportada	EA G3–4: IO (13,1%): fatiga (14%), náuseas (8,5%), rash (7,6%), hipotiroidismo (7,6%), prurito (7,2%), diarrea (6,8%) QT (35,1%): náuseas (20,7%), mucositis (12,6%), anemia (16,2%), fatiga (17,1%), estomatitis (9%)	IO: estabilidad en la calidad de vida (función física, rol social, síntomas como dolor, disgeusia y contacto social). QT: deterioro clínicamente.
Guigay y cols. (2024, Francia)	Regimen EXTREME adaptado (cetuximab + carboplatino + fluorouracilo)	1 año: 59% 2 años: 21, 3% 3 años: 10,3%	No reportada	QT G3–4: leucopenia (28%), neutropenia (26%), trombocitopenia (19%), anemia (15%), mucositis oral (18%), fatiga (14%), rash acneiforme (13%), hipomagnesemia (12%)	Deterioro: fatiga, disnea, náuseas y función social (según QLQ-C30) Cambios menores en QLQ-H&N35 Disminución en función social y aumento de fatiga, autonomía funcional mayormente conservada
Liu y cols. (2025, China)	Camrelizumab $\pm$ TPF (docetaxel + cisplatino + 5-FU)	2 años OS: • Cam: 91.2% • Cam + TPF: 94.1% 2 años EFS: • Cam: 52.9%	Cam: 23,4% Cam + TPF: 5.8%	Cam + TPF (grado 3–4): Neutropenia (21%), leucopenia (15%), linfopenia (9%)	No medida con escalas formales. Autonomía funcional

		Cam + TPF: 91.2%		Diarrea (3%), vómitos, anemia (no graves en general) Cam: bajo perfil tóxico. Solo 6% con EA graves. RCCEP (85%) como EA leve más común.	mayormente conservada.
Fan y cols. (2024, China)	Inmunoterapia (sola con pembrolizumab o combinada con cetuximab o QT estándar (cisplatino y 5-fluorouracilo)	48,9%	No reportada	EA (40,26%): hipotiroidismo (25,97%) y neumonitis (7,79%) Más seguros los regímenes con cetuximab	No se evalúa con escalas tipo EORTC Se menciona mejor tolerancia (menor toxicidad) con cetuximab frente a QT
Harrington y cols. (2017, Int.)	Nivolumab vs tratamiento estándar a elección del investigador (metotrexato, docetaxel o cetuximab)	A 12 meses: 36% (nivolumab) vs 16.6% (IC)	No reportada	Nivolumab: EA grado 3-4 (13,1%) IC: 35,1%	Nivolumab mantuvo la calidad de vida en la mayoría de los dominios. IC provocó deterioro clínicamente significativo en más del 50% de dominios a las 15 semanas Mejora con nivolumab en: Función emocional, social,

					rol, fatiga, disnea, apetito (QLQ-C30) Dolor, problemas sensoriales, contacto social, apertura oral, pérdida de peso (QLQ-H&N35)
Harrington y cols. (2022, R. Unido)	Pembrolizumab ± quimioterapia (cisplatino/carboplatino + 5-FU) vs cetuximab + quimioterapia	Supervivencia a 24 meses: • Pembrolizumab: 27.0% • Pembrolizumab + QT: 29.4% • Cetuximab + QT: 18.4% Supervivencia a 48 meses: • Pembrolizumab: 15.4% • Pembrolizumab + QT: 15.0% • Cetuximab + QT: 3.1–6.6%	No reportada	EA grado ≥3: • Pembrolizumab: 17% • Pembrolizumab + QT: 71.7% • Cetuximab + QT: 69.3%	Mejora con Pembrolizumab múltiples dominios: Función social, rol, apetito, disnea, fatiga, dolor, peso, etc. Cetuximab-QT produjo empeoramientos clínicamente significativos en más del 50% de dominios. Evaluado con QLQ-C30, QLQ-H&N35 y EQ-5D-3L .
Wise-Draper y cols. (2022, EE. UU.)	Pembrolizumab en neoadyuvancia y adyuvancia, con o sin cisplatino (según el riesgo) + radioterapia estándar	DFS a 1 año (supervivencia libre de enfermedad): • Grupo intermedio riesgo: 96%	Tasa de recurrencia estimada: 4% (intermedio),	Grado ≥3: • Grupo intermedio: 36% • Grupo alto riesgo: 64% Comparables a RTOG 9501 (RT: 46%, QT: 78%)	No medida formalmente; autonomía funcional conservada en la

	Intermedio riesgo: RT + pembrolizumab Alto riesgo: QT (cisplatino) + RT + pembrolizumab	- Grupo alto riesgo: 66% OS a 1 año: - Intermedio riesgo: 100% - Alto riesgo: 93%	34% (alto riesgo)	EA frecuentes: mucositis, neutropenia, disfonía, disfagia, infección de heridas Sin muertes por toxicidad inmunológica	mayoría de los pacientes.
Fukumoto y cols. (2021, Japon)	Cetuximab posquirúrgico (con o sin paclitaxel o radioterapia)	Supervivencia global (OS) a 5 años: - Grupo tratado con cetuximab (CP): 90.5% - Sin tratamiento (NP): 62.1% - Tratamiento estándar sin cetuximab (SP): 65.8%	14.3% con cetuximab (vs 27,6% y 36,8% en controles)	Bien tolerado; sin muertes relacionadas con el tratamiento. No muerte por toxicidad	No evaluada formalmente, tolerancia favorable sugiere mantenimiento funcional
Kashyap y cols. (2021, India)	Quimioterapia neoadyuvante combinada: Paclitaxel + carboplatino (dosis máxima tolerada) + Quimioterapia metronómica oral (metotrexato, celecoxib, erlotinib)	63,5% (15 meses)	71%	Toxicidades grado 3–4 hematológicas: Neutropenia (29%), anemia (7%), trombocitopenia (14%) No hematológicas G3–4: Diarrea (14%), mucositis (7%), hipokalemia (14%) Toxicidad total G3–4 en 57% de pacientes	No evaluada formalmente; buen perfil de tolerancia durante NACT sugiere preservación funcional
Kina y cols. (2024, India)	Quimioterapia neoadyuvante metronómica con S-1 en monoterapia (fluoropirimidina oral)	Supervivencia global a 5 años: Grupo S-1: 96% En pacientes con tumores pobre o moderadamente diferenciados:	Recurrencia regional: S-1: 2% Metástasis a distancia: S-1: 1.9%	Leucopenia (28%), anemia (25%), trombocitopenia (25%), hiperbilirrubinemia (18%)	No evaluada con escalas; baja toxicidad sugiere buena tolerancia y funcionalidad conservada

		OS 5 años con S-1: 93.8%			
Naruse y cols. (2016, Japon)	Cetuximab en combinación con radioterapia o QT (paclitaxel, o cisplatino + 5-FU)	OS a 1 año: - Total: 52.7% - Con DM: 48%	No reportada	Eventos adversos grado 3–5 en 43% Reacciones graves: Neutropenia, hipofosfatemia, neumonitis intersticial (1 muerte) Toxicidad hepática, mucositis, hemorragia digestiva, diarrea Hipomagnesemia (48%), rash leve/moderado (100%)	No evaluada formalmente; toxicidad aceptable excepto en casos puntuales graves.
Xiong y cols. (2020, China)	Nivolumab (anti-PD-1) en régimen neoadyuvante	No reportada	No reportada	No se reportan EA en este estudio; tratamiento bien tolerado.	No evaluada; sin indicios de deterioro funcional reportado
Schoenfeld y cols. (2020, EE.UU.)	Nivolumab (N) solo o combinado con ipilimumab (N+I) neoadyuvante	Supervivencia global (OS) a 1 año: 89% Supervivencia libre de progresión (PFS) a 1 año: 85%	No se reporta directamente; recurrencia en solo 2 pacientes (7%)	72% de los pacientes (21/29) presentaron algún efecto adverso. Grado 3–4: 2 (N) y 5 (N+I) Eventos destacados: colitis, neumonitis, diabetes autoinmune, reacciones a infusión, mucositis, rash	No evaluada formalmente; tolerancia general favorable
Chirag y cols. (2015, India)	Quimioterapia (cisplatino + 5-fluorouracilo, docetaxel) neoadyuvante o quimiorradioterapia concurrente	Supervivencia no evaluada; mortalidad del 7.5% durante tratamiento	No reportada	100% de pacientes con EA; náuseas, mucositis, anemia, neutropenia, toxicidad renal/hepática	No evaluada con escalas; alterada por toxicidades moderadas-graves en >70% de pacientes
Sekido y cols. (2023, Japón)	Inicialmente: Quimiorradioterapia (cisplatino intraarterial + S-1 oral + IMRT 70Gy)	Remisión completa documentada por >4 años	No se observó recurrencia durante el	Hipotiroidismo, QTc prolongado, anemia todos megaloblástica;	No evaluada con escalas; recuperación funcional sostenida

	Posteriormente: Nivolumab 240 mg c/2 semanas , administrado tras fracaso del tratamiento estándar	Supervivencia libre de progresión (PFS) a 1 año: 85% Supervivencia global (OS) a 1 año: 89%	seguimiento (remisión completa mantenida >4 años)	manejados sin suspender inmunoterapia	
--	--	--	---	---------------------------------------	--

IO: Inmunoterapia. QT: Quimioterapia. EA: efectos adversos. DSS: Supervivencia Específica por la Enfermedad.

Tabla 3: Comparación de la tasa de recurrencia entre inmunoterapia y quimioterapia en los estudios incluidos. (IO: inmunoterapia. QT: quimioterapia. Cam: camrelizumab.)

Autores con tratamiento de IO o combinado	Tasa de recurrencia (%)	Autores con tratamiento de QT o combinado	Tasa de recurrencia (%)
Liu y cols. (IO sola o combinada)	Cam: 23,4% Cam + TPF: 5,8%	Kashyap y cols. (QT sola)	71%
Wise-Draper y cols. (IO neoadyuvante/ady)	Intermedio: 4% Alto riesgo: 34%	Fukumoto y cols. (QT con cetuximab)	14,3%
Schoenfeld y cols. (IO sola/combinada)	7%	Kina y cols. (QT metronomica)	Regional: 2% Distante: 1,9%
Media (IO o combinada)	14,84%	Media (QT o combinada)	22,3%

Tabla 4: Comparación de la tasa de supervivencia entre tratamientos inmunoterapeúticos y quimioterapéuticos de los estudios incluidos. (IO: inmunoterapia. QT: quimioterapia).

Autores con tratamiento de IO o combinado	Tasa de supervivencia (%)	Autores con tratamiento de QT o combinado	Tasa de supervivencia (%)
Burtness y cols. (IO + QT combinado)	37% con pembrolizumab	Burtness y cols. (QT combinada)	27%
Cohen y cols. (IO sola)	37%	Cohen y cols. (QT)	26,5%
Ferris y cols. (IO sola)	36%	Ferris y cols. (QT)	16%
Fan y cols. (IO y/o QT)	48,9%	Guigay y cols. (QT combinada)	10,3% (3 años) 59% (1 año)
Wise-Draper y cols. (IO sola)	96% (riesgo medio) 66% (riesgo alto con QT)	Kashyap y cols. (QT neoadyuvante)	63,5%

Naruse y cols. (IO sola)	52,7%	Naruse y cols. (QT combinada)	52,7%
Harrington y cols. 2022 (IO sola o combinada)	27% (IO sola) 29,4% (Pembrolizumab con QT) 18,4% (cetuximab con QT)	Harrington y cols. 2022 (QT sola)	90,5%
Harrington y cols. 2017 (IO sola)	36%	Kina y cols. (QT metronomica)	96%
Liu y cols. (IO sola)	91,2%	Fukumoto y cols. (QT combinada)	65,8%
Liu y cols. (IO combinada)	94,1%		
Schoenfeld y cols. (IO sola/combinada)	89%		
Sekido y cols. (IO sola)	89%		
Fukumoto y cols. (IO sola)	95%		
Media (IO sola)	58,89%		
Media (IO combinada)	60,73%	Media (QT sola/combinada)	45,65%

Tabla 5: Comparación de los efectos secundarios asociados a inmunoterapia y quimioterapia en los estudios incluidos. (IO: inmunoterapia. QT: quimioterapia).

Autores con tratamiento de IO o combinado	Grado de severidad de EA	Autores con tratamiento de QT o combinado	Grado de severidad de EA
Burtneess y cols.	Moderado	Guigay y cols.	Grave
Cohen y cols.	Moderado	Cohen y cols.	Moderado

Ferris y cols.	Moderado	Ferris y cols.	Grave
Liu y cols.	Moderado	Kina y cols.	Moderado
Fan y cols.	Moderado	Kashyap y cols.	Grave
Wise-Draper y cols.	Moderado	Wise-Draper y cols.	Severo
Naruse y cols.	Grave	Chirag y cols.	Moderado/grave
Harrington y cols. 2017	Moderado	Fukumoto y cols.	Grave
Harrington y cols. 2022	Moderado	Naruse y cols.	Grave
Sekido y cols.	Moderado	Liu y cols.	Severo
Schoenfeld y cols.	Moderado/severo		
Grado de severidad	Moderado	Grado de severidad	Severo/grave