



**Universidad
Europea** VALENCIA

GRADO EN ODONTOLOGÍA

Trabajo Fin de Grado

Curso 2024-25

**Comparación de combinaciones de
inmunoterapia (Nivolumab + Pembrolizumab) con
regímenes tradicionales de quimioterapia en el
manejo neoadyuvante del carcinoma escamoso
oral. Revisión Sistemática.**

Presentado por: [Clémentine Marie Constance PIN](#)

Tutora: [Pilar RIBERA ALBA](#)

ÍNDICE

1. RESUMEN.....	5
2. ABSTRACT.....	6
3. PALABRAS CLAVES Y ABREVIACIONES.....	8
4. INTRODUCCIÓN.....	10
4.1. Generalidades.....	10
4.2. Epidemiología.....	10
4.3. Etiología.....	11
4.4. Fisiopatogenia.....	12
4.5. Manifestaciones clínicas.....	14
4.6. Diagnóstico.....	14
4.7. Pronóstico.....	17
4.8. Tratamiento	
4.8.1. Quimioterapia tradicional.....	19
4.8.2. Inmunoterapia	
4.8.2.1. Inmunoterapia con nivolumab	21
4.8.2.1. Inmunoterapia con pembrolizumab	23
5. JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS.....	27
5.1. Justificación.....	27
5.2. Hipótesis.....	28
6. OBJETIVOS.....	30
6.1. Objetivo general	30
6.2. Objetivos específicos.....	30
7. MATERIAL Y MÉTODO.....	32
7.1. Identificación de la pregunta PICO.....	32
7.2. Criterios de elegibilidad.....	33
7.3. Fuentes de información y estrategia de la búsqueda de datos.....	34
7.4. Proceso de selección de los estudios	35
7.5. Extracción de datos.....	35
7.6. Valoración de la calidad.....	36
7.7. Síntesis de datos.....	37
8. RESULTADOS.....	40

8.1. Selección de estudios. Flow chart.....	40
8.2. Análisis de las características de los estudios revisados.....	42
8.3. Evaluación de la calidad metodológica y riesgo de sesgo.....	44
8.4. Síntesis resultados.....	45
8.4.1: Comparación de la eficacia, seguridad y tolerabilidad de la inmunoterapia frente a la quimioterapia en el tratamiento neoadyuvante del OSCC.....	45
9. DISCUSIÓN.....	50
10. CONCLUSIÓN.....	57
11. BIBLIOGRAFÍA.....	59
12. ANEXOS.....	64

AGREDACIMIENTOS

A MI TUTORA PILAR RIBERA ALBA

Quiero dar las gracias de corazón a mi tutora de TFG, la profesora Pilar. Durante todo este año, ha estado a mi lado con paciencia.

Siempre me sentí acompañada, comprendida y apoyada. Sus consejos, su forma de explicar y su manera de motivarme hicieron que este trabajo fuera mucho más llevadero y enriquecedor.

Gracias por confiar en mí, por tu tiempo y por tu buena energía en cada encuentro. Ha sido un placer hacer este TFG contigo.

1.RESUMEN

Introducción: El carcinoma oral de células escamosas (OSCC) es la neoplasia maligna más común de la cavidad oral, asociada principalmente al consumo de tabaco, alcohol y la infección por virus del papiloma humano (HPV). Aunque predomina en varones de edad avanzada, su incidencia ha aumentado en mujeres y en pacientes jóvenes. El diagnóstico se basa en la evaluación clínica, estudios de imagen y confirmación histológica mediante biopsia, siendo el sistema TNM el más utilizado para la estadificación. El pronóstico depende del estadio tumoral y la afectación ganglionar. Aunque la quimioterapia convencional sigue siendo fundamental en el abordaje terapéutico, la inmunoterapia ha demostrado mejorar la supervivencia en estadios avanzados.

Material y método: Se realizó una revisión sistemática de la literatura mediante búsqueda en las bases de datos PubMed, Scopus y Web of Science desde 2020 hasta enero de 2025, centrada en estudios clínicos que evaluaran el uso de inmunoterapia neoadyuvante (nivolumab o pembrolizumab) frente a quimioterapia convencional en pacientes con OSCC. Se analizaron variables como reducción tumoral, supervivencia, toxicidad y expresión de PD-L1.

Resultados: Tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión, se seleccionaron 7 estudios que incluyeron un total de 1030 pacientes adultos, mayoritariamente varones, con OSCC en estadios avanzados. Se evaluaron estrategias neoadyuvantes con inmunoterapia, sola o en combinación con quimio/radioterapia. Los resultados mostraron que la inmunoterapia se asoció con tasas más altas de respuesta patológica completa y menor toxicidad en comparación con la quimioterapia tradicional. La calidad metodológica de los estudios fue variable, con riesgo de sesgo moderado-alto en varios casos. No se realizó metaanálisis debido a la heterogeneidad de los estudios incluidos.

Conclusión: Los tratamientos neoadyuvantes con nivolumab o pembrolizumab podrían representar una alternativa terapéutica eficaz y mejor tolerada frente a la quimioterapia convencional en el carcinoma escamoso oral avanzado. La expresión de PD-L1 emerge como un biomarcador predictivo de respuesta. Se requieren estudios adicionales con

mayor homogeneidad metodológica para confirmar estos hallazgos y establecer recomendaciones clínicas sólidas.

2. ABSTRACT

Introduction: Oral squamous cell carcinoma (OSCC) is the most common malignant neoplasm of the oral cavity, primarily associated with tobacco and alcohol use, as well as infection with human papillomavirus (HPV). Although it predominantly affects older males, its incidence has increased among women and younger patients. Diagnosis is based on clinical evaluation, imaging studies, and histological confirmation through biopsy, with the TNM system being the most widely used for staging. Prognosis depends on the tumor stage and lymph node involvement. While conventional chemotherapy remains a cornerstone of treatment, immunotherapy has shown to improve survival in advanced stages.

Materials and Methods: A systematic literature review was conducted by searching the PubMed, Scopus, and Web of Science databases up to January 2025, focusing on clinical studies that evaluated the use of neoadjuvant immunotherapy (nivolumab or pembrolizumab) versus conventional chemotherapy in patients with OSCC. Variables analyzed included tumor reduction, survival, toxicity, and PD-L1 expression.

Results: After applying the inclusion and exclusion criteria, 7 studies were selected, including a total of 1,030 adult patients, mostly male, with advanced-stage OSCC. Neoadjuvant strategies involving immunotherapy, either alone or in combination with chemo/radiotherapy, were evaluated. The results showed that immunotherapy was associated with higher rates of pathological complete response and lower toxicity compared to traditional chemotherapy. The methodological quality of the studies was variable, with a moderate to high risk of bias in several cases. A meta-analysis was not conducted due to the heterogeneity of the included studies.

Conclusion: Neoadjuvant treatments with nivolumab or pembrolizumab may represent an effective and better-tolerated therapeutic alternative to conventional chemotherapy in advanced oral squamous cell carcinoma. PD-L1 expression emerges as a predictive

biomarker of response. Additional studies with greater methodological homogeneity are needed to confirm these findings and establish robust clinical recommendations.

3. PALABRAS CLAVES Y ABREVIACIONES

3.1. PALABRAS CLAVES

- I. Chemotherapy
- II. Effectiveness
- III. Nivolumab
- IV. Oral squamous cell carcinoma
- V. Pembrolizumab
- VI. Safety

3.2. ABREVIACIONES

CPS: Puntuación positiva combinada

CT: Tomografía computarizada

DFS: Supervivencia libre de enfermedad

DOI: Profundidad de invasión del tumor

ECM: Matriz extracelular

EGFR: Receptor del factor de crecimiento epidérmico

HNSCC: Carcinoma escamoso de cabeza y cuello

HPV: Virus del papiloma humano

IRT: Seguridad e inmunotoxicidad

MMP: Metaloproteinasas

MPR: Respuesta patológica mayor

OSCC: Carcinoma oral de células escamosas

OS: Supervivencia global

ORR: Respuesta objetiva

pCR: Tasa de respuesta patológica completa

PET: Tomografía por emisión de positrones

PFS: Progresión libre de enfermedad

TMB: Carga mutacional del tumor

TNM: Tumor, Nódulos, Metástasis

4. INTRODUCCIÓN

4.1. [Generalidades](#)

La Organización Mundial de la Salud define el cáncer como “un término amplio utilizado para aludir a un conjunto de enfermedades que se pueden originar en casi cualquier órgano o tejido del cuerpo cuando células anormales crecen de forma descontrolada, sobrepasan sus límites habituales e invaden partes adyacentes del cuerpo y/o se propagan a otros órganos.” (1).

En este contexto, existe un grupo de enfermedades poco frecuentes que se engloban bajo el nombre de cáncer de cabeza y cuello. De estas, el carcinoma oral de células escamosas (por sus siglas en inglés, *Oral Squamous Cell Carcinoma*, OSCC) es la más común. Este es un tipo de cáncer que se origina en el epitelio escamoso de la cavidad oral, representando aproximadamente el 90% de los casos de neoplasias malignas en esta región. Afecta estructuras como el borde bermellón de los labios, el tercio posterior de la lengua, el piso de la boca, las encías, los paladares duro y blando y el revestimiento interno de las mejillas. Este carcinoma está fuertemente asociado con factores de riesgo como el consumo de tabaco y alcohol, así como con infecciones por el virus del papiloma humano (por sus siglas en inglés, *Human Papillomavirus*, HPV) en algunos casos. El OSCC se caracteriza por su capacidad invasiva y su potencial para desarrollar metástasis, particularmente en los ganglios linfáticos cervicales (1).

Esta característica, está relacionada con la producción de enzimas como las metaloproteinasas (por sus siglas en inglés, *Matrix Metalloproteinases*, MMP) que destruyen la matriz extracelular (por sus siglas en inglés, *Extracellular Matrix*, ECM) y facilitan la diseminación del tumor (2-3).

4.2. [Epidemiología](#)

El OSCC es la neoplasia maligna más común en la cavidad oral. A nivel mundial, según datos de la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer, en 2020, se reportaron alrededor de 377,713 casos nuevos de cáncer de labio y cavidad oral, lo que corresponde al 2% de todos los cánceres diagnosticados ese año (4).

La incidencia de OSCC varía significativamente según la región geográfica. Las áreas con mayor incidencia incluyen Melanesia, con tasas de 22.2 por 100,000 habitantes en hombres y 11.9 en mujeres, seguida de Asia Sur-Central y Europa del Este (4).

Tradicionalmente, el OSCC ha afectado predominantemente a hombres mayores de 60 años. Sin embargo, estudios recientes indican un cambio en este patrón, con un aumento en la incidencia entre mujeres y personas más jóvenes. Por ejemplo, se han documentado casos en pacientes de tan solo 35 años, y en ciertas localizaciones anatómicas, como la lengua o el reborde alveolar, las mujeres presentan una prevalencia mayor que los hombres (5).

4.3. Etiología

El desarrollo del OSCC está influenciado por múltiples factores de riesgo, entre los cuales el uso de tabaco ocupa un lugar destacado. Tanto el tabaco fumado como el masticado contienen compuestos carcinogénicos que dañan el ADN celular, promoviendo mutaciones que aceleran la transformación maligna de las células epiteliales. Este riesgo se incrementa significativamente cuando el consumo de tabaco se combina con el de alcohol, ya que ambos agentes actúan de forma sinérgica, multiplicando las probabilidades de desarrollar cáncer oral (6-7).

Por otro lado, la infección por el HPV, especialmente los genotipos de alto riesgo como el 16 y el 18, también desempeña un papel crucial en la etiología del OSCC. El HPV puede integrar su material genético en las células epiteliales, alterando los mecanismos que regulan el ciclo celular. Esto no solo permite la proliferación descontrolada de células malignas, sino que también facilita la progresión hacia un fenotipo tumoral más agresivo. Esta asociación se observa con mayor frecuencia en pacientes jóvenes y en aquellos que no presentan factores de riesgo tradicionales como el consumo de tabaco y alcohol (7).

Además de estos factores, las alteraciones genéticas también son determinantes en el desarrollo de esta patología. Mutaciones en genes supresores de tumores, como TP53, desempeñan un papel fundamental en la iniciación y progresión del cáncer (8).

Asimismo, condiciones hereditarias raras, como la anemia de Fanconi y la disqueratosis congénita, están estrechamente relacionadas con un mayor riesgo de desarrollar esta enfermedad, lo que subraya la importancia de los antecedentes familiares en la evaluación del riesgo oncológico (9).

Los factores ambientales y los hábitos de vida también tienen un impacto significativo en el riesgo de OSCC. Una dieta pobre en frutas y verduras, junto con una higiene oral deficiente, puede aumentar la susceptibilidad al desarrollo de lesiones premalignas. Asimismo, el uso de prótesis dentales mal ajustadas y la exposición prolongada al sol, especialmente en el caso del cáncer de labio, contribuyen al riesgo. Estos factores no necesariamente alteran directamente el ADN, pero pueden modificar la expresión génica y crear un entorno favorable para la progresión de la enfermedad (7).

Por último, las lesiones orales premalignas como la leucoplasia y la eritroplasia son consideradas importantes precursores de este tipo de cáncer. Estas condiciones tienen un alto potencial de malignización si no se detectan y manejan adecuadamente. Por esta razón, la detección temprana y el tratamiento oportuno de estas lesiones son estrategias clave en la prevención del cáncer oral, lo que subraya la importancia de las visitas regulares al odontólogo y la educación sobre los factores de riesgo (7).

4.4. [Fisiopatogenia](#)

El OSCC es una enfermedad compleja que resulta de un proceso progresivo y multifactorial, donde intervienen eventos genéticos, celulares y ambientales que conducen a la transformación maligna del epitelio escamoso de la cavidad oral. Su fisiopatogenia involucra múltiples etapas que permiten a las células adquirir características tumorales como una proliferación descontrolada, resistencia a la apoptosis e invasión (10).

El desarrollo del OSCC comienza con la acumulación de alteraciones genéticas en genes clave que regulan el ciclo celular. Mutaciones frecuentes en el gen TP53, que codifica para la proteína supresora de tumores p53, generan una pérdida en la regulación de procesos como la reparación del ADN y la apoptosis. Esto facilita que las células con daño genético proliferen sin control. Asimismo, alteraciones en genes como CDKN2A (gen supresor de tumores) y EGFR (factor de crecimiento epidérmico) también contribuyen al crecimiento tumoral desregulado y a la progresión de la enfermedad, permitiendo que las células epiteliales pierdan su homeostasis. Estas alteraciones, tal y como se ha comentado con anterioridad, se ven agravadas por la influencia de factores ambientales como el consumo de tabaco y alcohol (10).

El microambiente tumoral también desempeña un rol clave en la progresión del OSCC. Las células tumorales interactúan con el estroma provocando una respuesta del sistema inmunitario, creando un entorno que favorece el crecimiento del tumor. Procesos como la inflamación crónica, y las sustancias liberadas por las células, como citoquinas y factores de crecimiento, estimulan la proliferación celular y la angiogénesis, procesos esenciales para la expansión tumoral. Además, la remodelación de la ECM facilita la invasión a tejidos vecinos y la formación de metástasis (7).

Otra área de interés reciente en la fisiopatología del OSCC es la disbiosis del microbioma oral. Los cambios en la composición bacteriana normal de la cavidad oral pueden inducir inflamación crónica y producir metabolitos carcinogénicos que dañan el ADN. Esto contribuye al entorno inflamatorio que fomenta la progresión hacia un fenotipo maligno (7).

En conjunto, la fisiopatogenia del OSCC es un proceso multifacético que combina alteraciones genéticas, influencias ambientales, infecciones virales y cambios en el microambiente local. La comprensión detallada de estos mecanismos no solo mejora el conocimiento de la enfermedad, sino que también abre oportunidades para nuevas estrategias de prevención, diagnóstico temprano y terapias dirigidas. Estas perspectivas son fundamentales para mejorar los resultados clínicos de los pacientes afectados por este tipo de cáncer (7, 11).

4.5. [Manifestaciones clínicas](#)

En sus primeras etapas, el cáncer de boca suele ser asintomático y no causar molestias, lo que puede retrasar su detección. Sin embargo, a medida que el tumor aumenta de tamaño, es común que el paciente experimente dolor, especialmente al tragar, lo que puede generar una sensación similar a la de una irritación persistente en la garganta. En algunos casos, la enfermedad puede dificultar el habla. Los carcinomas de células escamosas en la cavidad oral suelen manifestarse como úlceras que tienden a extenderse en profundidad. Estas lesiones pueden presentarse como áreas planas o ligeramente elevadas, con una coloración rojiza (eritroplasia) o blanquecina (leucoplasia) (11).

El cáncer que afecta el labio u otras regiones de la boca se caracteriza por presentar una textura firme y estar fuertemente adherido a los tejidos subyacentes, a diferencia de muchas masas benignas, que suelen ser móviles y blandas. Además, cambios en la coloración de las encías, la lengua o el revestimiento interno de la boca pueden indicar la presencia de una lesión maligna. En algunos casos, una zona recientemente pigmentada en tonos marrones u oscuros dentro de la cavidad oral podría ser un melanoma. También es posible observar, especialmente en fumadores que sostienen la pipa o el cigarrillo en una misma área de los labios, una mancha marrón plana y pecosa, conocida como "mancha del fumador" (11).

4.6. [Diagnóstico](#)

El diagnóstico del OSCC requiere un enfoque integral que combine evaluación clínica, estudios de imagen y análisis histopatológico. La base del diagnóstico comienza con un examen clínico exhaustivo, que incluye la inspección visual de toda la cavidad oral y la palpación de las lesiones sospechosas. Este procedimiento busca identificar cambios en la textura o coloración de la mucosa, úlceras persistentes, masas exofíticas o áreas de induración que no cicatrizan en un plazo de dos semanas. Las adenopatías cervicales también deben ser evaluadas mediante palpación, ya que, como se ha mencionado con anterioridad, la diseminación a ganglios linfáticos regionales es común en estadios avanzados de este carcinoma. Cuando se detecta una lesión sospechosa, se realiza una biopsia incisional o excisional para obtener tejido, que será examinado

histológicamente. Este examen es crucial para confirmar el diagnóstico de malignidad mediante la identificación de características como queratinización, mitosis atípica y pérdida de cohesión celular. Este enfoque inicial resulta esencial para diferenciar el OSCC de lesiones benignas o precancerosas, como la leucoplasia o la eritroplasia (12).

Para evaluar la extensión del tumor y planificar el tratamiento, se utilizan técnicas de imagen como la tomografía computarizada (por sus siglas en inglés, *Computed tomography*, CT), la resonancia magnética (por sus siglas en inglés, *Magnetic resonance imaging*, MRI) y la tomografía por emisión de positrones (por sus siglas en inglés, *Positron emission tomography*, PET). Estas herramientas permiten determinar la invasión local del tumor, su relación con tejidos adyacentes y la posible diseminación metastásica. La MRI es particularmente útil para evaluar la profundidad de la invasión y la afectación de estructuras blandas, mientras que la PET ofrece una ventaja significativa en la detección de metástasis a distancia (12).

La estadificación del tumor, tal y como se muestra en la tabla 1, se realiza según el sistema TNM (Tumor, Nódulos, Metástasis) de la *American Joint Committee on Cancer* (AJCC). Este método clasifica el tumor en función de su tamaño (T), el compromiso de los ganglios linfáticos regionales (N) y la presencia de metástasis a distancia (M). Este sistema proporciona una guía estructurada para establecer el pronóstico y determinar las opciones terapéuticas más adecuadas. La combinación de un diagnóstico clínico precoz con estudios de imagen avanzados mejora significativamente los resultados clínicos, especialmente cuando el OSCC se identifica en estadios iniciales, donde las tasas de supervivencia son notablemente más altas. Así pues, el OSCC se agrupa en diferentes estadios clínicos, que van desde la enfermedad localizada hasta formas más avanzadas con diseminación regional o sistémica (12).

Tabla 1: Clasificación clínica TNM de los tumores malignos (13, 14)

Clasificación Clínica TNM	<u>T – Tamaño y grado de invasión en profundidad:</u> -Tis: carcinoma in situ -T1: tumor ≤ 2 cm con DOI ≤ 5 mm. -T2: tumor ≤ 2 cm con DOI > 5 mm o tumor 2-4 cm con DOI ≤ 10 mm. -T3: tumor 2-4 cm con DOI > 10 mm o tumor > 4 cm con DOI ≤ 10 mm. -T4: enfermedad local moderadamente avanzada o muy avanzada. -T4a: enfermedad local moderadamente avanzada: tumor > 4 cm con DOI > 10 mm o el tumor invade solo la estructura adyacente (a través del hueso cortical de la mandíbula o del maxilar o del seno maxilar o piel de la cara). -T4b: enfermedad local muy avanzada: tumor invade el espacio masticador, las placas pterigoideas o la base del cráneo y/o encierra la arteria carótida interna.
	<u>N – Adenopatía:</u> -N0: sin metástasis en ganglios linfáticos regionales. -N1: metástasis en un solo ganglio linfático ipsilateral, < 3 cm y RC (-). -N2a: metástasis en 1 ganglio ipsilateral > 3 cm, pero < 6 cm y RC (-) o metástasis en un 1 ganglio ipsilateral < 3 cm con RC (+). -N2b: metástasis en varios ganglios ipsilaterales, todos < 6 cm y RC (-). -N2c: metástasis en ganglios linfáticos bilaterales o contralaterales, todos < 6 cm y RC (-). -N3a: metástasis en un ganglio linfático > 6 cm y RC (-). -N3b: metástasis en cualquier ganglio(s) y RC (+).
	<u>M – Metástasis a distancia:</u> -M0: sin metástasis a distancia. -M1: metástasis a distancia.

DOI: Grado de Invasión en profundidad, RC: Rotura Capsular.

Tabla 2: Estadificación de los tumores malignos (11)

Estadificación del cáncer bucal	Estadio 0	Tis N0 M0
	Estadio I	T1 N0 M0
	Estadio II	T2 N0 M0
	Estadio III	T1 T2 T3 N1 M0 o T3 N0 M0
	Estadio IVA	T1, T2, T3, T4a N2 M0 o T4a cualquier N M0
	Estadio IVB	T1, T2, T3, T4a, T4b N3 M0 o T4 cualquier N M0
	Estadio IVC	Cualquier T, cualquier N M1

En términos generales, los tumores en estadios I y II suelen estar confinados a la cavidad oral y tienen un buen pronóstico cuando se tratan de manera temprana con cirugía o radioterapia. En cambio, los estadios III y IV representan una enfermedad más

avanzada, con un mayor riesgo de recurrencia y metástasis, lo que requiere tratamientos combinados como cirugía, quimioterapia e inmunoterapia (11).

4.7. [Pronóstico](#)

El pronóstico del OSCC depende de una serie de factores que incluyen el estadio de la enfermedad en el momento del diagnóstico, las características del tumor, la respuesta al tratamiento y el estado general de salud del paciente. Aunque se han logrado avances significativos en el manejo clínico, las tasas de supervivencia a largo plazo siguen siendo limitadas, principalmente debido al diagnóstico tardío, ya que, como se ha mencionado anteriormente, muchos casos se detectan en etapas avanzadas (12).

Los pacientes diagnosticados en estadios tempranos (T1 o T2 sin afectación ganglionar) tienen tasas de supervivencia a 5 años que oscilan entre el 70% y el 90%. Sin embargo, en estadios avanzados (T3 o T4 con afectación ganglionar regional o metástasis a distancia), estas tasas disminuyen significativamente, llegando a un rango del 30% al 50%. La presencia de metástasis a distancia, especialmente en órganos como pulmón, hígado o hueso, se asocia con un pronóstico extremadamente desfavorable, con una supervivencia a 5 años inferior al 20%. Estos datos subrayan la importancia de un diagnóstico precoz para mejorar los resultados clínicos (12).

Otro factor determinante en el pronóstico es la profundidad de invasión del tumor (por sus siglas en inglés, *Depth of Invasion*, DOI). Este parámetro indica cuánto ha penetrado un tumor en los tejidos profundos a partir de su sitio original. Estudios recientes han demostrado que una invasión mayor a 4 mm se correlaciona con un aumento en la probabilidad de diseminación a los ganglios linfáticos cervicales, lo que a su vez empeora el pronóstico. Además, la afectación ganglionar regional es el predictor más importante de supervivencia en el OSCC. El tamaño, número y nivel de los ganglios comprometidos, así como la extensión extracapsular, es decir, el crecimiento de células tumorales fuera de la cápsula que rodea el ganglio linfático, son variables clave para determinar la agresividad de la enfermedad. La afectación bilateral de los ganglios linfáticos o la presencia de múltiples nódulos afectados son indicadores de una peor evolución clínica (12).

El tratamiento quirúrgico y la calidad de los márgenes de resección también influyen significativamente en el pronóstico. Los márgenes positivos, es decir, la presencia de células tumorales en los bordes de resección, se asocian con un mayor riesgo de recurrencia locorregional. En estos casos, se recomienda un enfoque multimodal que combine cirugía con radioterapia o quimioterapia para mejorar los resultados.

Las mutaciones en los genes EGFR y TP53 se asocian con una menor eficacia del tratamiento y con tasas de supervivencia más reducidas. Sin embargo, en pacientes con carcinoma relacionado con el virus del HPV, el pronóstico suele ser más favorable, ya que este subtipo tiende a responder mejor a la terapia (12).

El estado general del paciente y sus hábitos de vida también desempeñan un papel crucial. La edad, la presencia de comorbilidades y el estado funcional (medido a menudo mediante el índice de Karnofsky) afectan directamente la capacidad del paciente para tolerar tratamientos agresivos. Además, la continuación del consumo de tabaco o alcohol después del diagnóstico está relacionada con un peor pronóstico y un mayor riesgo de recurrencia (12).

La supervivencia global a 5 años en el OSCC varía ampliamente dependiendo del estadio y del tratamiento recibido, con un promedio general del 50%. No obstante, más allá de las tasas de supervivencia, esta enfermedad tiene un impacto significativo en la calidad de vida de los pacientes debido a complicaciones funcionales como dificultades para masticar, hablar y deglutir, especialmente en casos donde se requieren resecciones quirúrgicas extensas o tratamientos con radioterapia. Estas limitaciones funcionales, junto con los efectos estéticos, afectan el bienestar psicológico y social, haciendo esencial un enfoque multidisciplinario que incluya soporte psicológico y rehabilitación (12).

En conclusión, el pronóstico del OSCC está determinado por factores clínicos, moleculares y por el tratamiento recibido. La detección temprana y un manejo integral

son esenciales para mejorar las tasas de supervivencia y minimizar el impacto funcional y emocional en los pacientes. Por lo tanto, las estrategias de prevención, la educación sobre factores de riesgo y la implementación de programas de cribado en poblaciones vulnerables son herramientas fundamentales para abordar esta enfermedad de manera más efectiva y reducir su incidencia (12).

4.8. Tratamientos

4.8.1. Quimioterapia tradicional

La quimioterapia ha sido una herramienta esencial en el tratamiento del cáncer desde que se descubrió su potencial terapéutico en la primera mitad del siglo XX. Durante la Segunda Guerra Mundial, se observó que el gas mostaza, utilizado como arma química, tenía efectos citotóxicos sobre células de rápida división, como los linfocitos. Este hallazgo dio inicio al desarrollo de agentes alquilantes, como las mostazas nitrogenadas, que inhiben la replicación del ADN en las células tumorales. En las décadas siguientes, surgieron fármacos clave como el metotrexato, un antagonista del ácido fólico, y el cisplatino, un compuesto basado en platino que marcó un antes y un después en la oncología, incluyendo su uso en el manejo del OSCC (7, 15).

Actualmente, la quimioterapia es una parte integral del tratamiento del OSCC, especialmente en estadios avanzados o cuando no es posible realizar una resección quirúrgica completa. Su empleo puede clasificarse en varias categorías: como terapia neoadyuvante para reducir el tamaño del tumor antes de la cirugía o radioterapia; como terapia adyuvante, destinada a eliminar células malignas residuales tras la cirugía; o como tratamiento paliativo en casos de enfermedad metastásica o recurrente. Asimismo, la combinación de quimioterapia con radioterapia, conocida como quimiorradioterapia, ha mostrado ser altamente efectiva para controlar la progresión local de la enfermedad y mejorar la supervivencia global de los pacientes (7, 15).

Entre los agentes quimioterapéuticos más utilizados en el tratamiento del OSCC se encuentran el cisplatino, el 5-fluorouracilo (5-FU) y los taxanos como el docetaxel. El cisplatino actúa formando enlaces cruzados en el ADN, lo que interfiere en la replicación celular y desencadena la apoptosis. Por su parte, el 5-FU inhibe la síntesis de timidilato,

un compuesto esencial para la replicación del ADN, mientras que los taxanos estabilizan los microtúbulos, evitando la división celular. La selección del agente más adecuado y su combinación depende del estadio del tumor, la salud general del paciente y la presencia de comorbilidades (7).

Los beneficios de la quimioterapia en el OSCC son significativos. Su capacidad para actuar de forma sistémica permite atacar células malignas que se han diseminado más allá del tumor primario, siendo especialmente relevante en casos con alto riesgo de metástasis. Además, la quimioterapia combina lo mejor de ambos enfoques, logrando un control locorregional más efectivo y reduciendo las tasas de recurrencia. En ciertos casos, la quimioterapia puede disminuir el tamaño del tumor, facilitando procedimientos quirúrgicos más completos o aumentando la eficacia de otros tratamientos como la radioterapia (7, 15).

Sin embargo, a pesar de sus ventajas, este tratamiento presenta limitaciones importantes. Su impacto en las células normales de rápida división genera efectos secundarios significativos, como mucositis oral, náuseas, vómitos y mielosupresión, que pueden afectar considerablemente la calidad de vida del paciente. Además, algunos tumores desarrollan resistencia a los agentes quimioterapéuticos, lo que dificulta el control de la enfermedad y obliga a modificar los esquemas de tratamiento. Otra desventaja importante es la toxicidad acumulativa, que puede dañar órganos vitales como los riñones y el hígado, limitando las opciones terapéuticas futuras (7).

En los últimos años, los avances en la investigación han llevado a la incorporación de nuevas combinaciones de quimioterapia y a la integración de terapias dirigidas e inmunoterapias, con el objetivo de aumentar la eficacia del tratamiento y reducir sus efectos adversos. Estas innovaciones ofrecen nuevas perspectivas para los pacientes con OSCC, especialmente en escenarios complejos (15).

En resumen, la quimioterapia sigue siendo una herramienta indispensable en el manejo del OSCC. Aunque presenta desafíos asociados a sus efectos secundarios y resistencia tumoral, su capacidad para controlar la enfermedad y mejorar las tasas de

supervivencia subraya su importancia en el arsenal terapéutico actual. La aplicación de un enfoque multidisciplinario es esencial para maximizar sus beneficios y minimizar las complicaciones, adaptando el tratamiento a las necesidades específicas de cada paciente (7, 15).

4.8.2. Inmunoterapia.

4.8.2.1. Inmunoterapia con nivolumab

El nivolumab (Opdivo) es un anticuerpo monoclonal humanizado de tipo IgG4 desarrollado originalmente por Medarex y adquirido en 2009 por Bristol-Myers Squibb (BMS). Su desarrollo se basó en la identificación de la vía PD-1/PD-L1 como un mecanismo clave de evasión inmunitaria en múltiples tipos de cáncer. Esta investigación permitió la creación de estrategias terapéuticas dirigidas a bloquear esta interacción y restaurar la respuesta inmunitaria antitumoral. En 2014, la FDA aprobó nivolumab para el tratamiento del melanoma avanzado, y con el tiempo su uso se ha expandido a otros tipos de cáncer, incluyendo carcinoma escamoso de cabeza y cuello (HNSCC), entre ellos el OSCC (16-17).

Nivolumab actúa bloqueando la interacción entre el receptor PD-1, expresado en los linfocitos T activados, y sus ligandos PD-L1 y PD-1, que se encuentran en la superficie de las células tumorales y en el microambiente tumoral. En condiciones normales, esta interacción suprime la activación de las células T, reduciendo su capacidad de atacar al tumor. Al inhibir la señalización de PD-1, nivolumab reactiva la respuesta inmunitaria, permitiendo que los linfocitos T citotóxicos reconozcan y destruyan las células cancerosas. Este mecanismo ha sido validado en múltiples tipos de cáncer, y en el caso del OSCC, se ha observado que nivolumab es particularmente eficaz en pacientes cuyos tumores expresan PD-L1 $\geq 1\%$, lo que permite una mejor selección de candidatos para el tratamiento (16-17).

Los ensayos clínicos han permitido evaluar la eficacia de nivolumab en pacientes con HNSCC recurrente o metastásico, particularmente en aquellos que han experimentado progresión de la enfermedad tras recibir quimioterapia con platino. En este contexto, el estudio CheckMate-141, un ensayo clínico de fase III, comparó el uso

de nivolumab con los tratamientos estándar disponibles para esta población de pacientes. Los resultados obtenidos han respaldado el papel de esta inmunoterapia en el abordaje del HNSCC, mostrando beneficios en términos de control tumoral y tolerabilidad en comparación con las estrategias convencionales (16-17).

El perfil de seguridad de nivolumab ha sido objeto de análisis en estos estudios, evaluando su impacto en la calidad de vida de los pacientes y su potencial para reducir la carga de efectos adversos asociados a los tratamientos oncológicos habituales. Estos hallazgos han contribuido a consolidar su aplicación clínica en el tratamiento del OSCC avanzado, así como a guiar futuras investigaciones sobre su uso en combinación con otras terapias dirigidas (16-17).

Además de su uso en monoterapia, la combinación de nivolumab con otros tratamientos está siendo ampliamente investigada para mejorar sus efectos terapéuticos. Se están evaluando estrategias combinadas con ipilimumab (anti-CTLA-4), quimioterapia y radioterapia, con el objetivo de potenciar la respuesta inmunitaria contra el tumor. También se están explorando biomarcadores predictivos como la expresión de PD-L1 y la carga mutacional del tumor (por sus siglas en inglés, *Tumor mutational burden*, TMB), con el fin de identificar mejor a los pacientes que pueden beneficiarse más de este tratamiento. Otro aspecto en estudio es la resistencia tumoral a los inhibidores de PD-1, ya que algunos tumores logran desarrollar mecanismos de evasión incluso con la administración de inmunoterapia, lo que ha impulsado la investigación de nuevas estrategias para superar esta resistencia (17).

Nivolumab ha demostrado ser una opción terapéutica eficaz en el tratamiento del HNSCC recurrente o metastásico, especialmente en pacientes que han experimentado progresión de la enfermedad tras recibir quimioterapia con platino. Su capacidad para modular la respuesta inmunitaria ha permitido mejorar la supervivencia global y reducir la toxicidad en comparación con los tratamientos convencionales, lo que lo posiciona como una alternativa valiosa en el abordaje de esta patología (16-17).

El impacto de nivolumab en la oncología de cabeza y cuello ha marcado un cambio significativo en el enfoque terapéutico de estos tumores, proporcionando mejores resultados clínicos con un perfil de seguridad más favorable. Su efectividad y tolerabilidad han impulsado su integración como tratamiento estándar en diversos escenarios clínicos, mientras que las investigaciones en curso continúan explorando su potencial en combinaciones con otros agentes inmunoterapéuticos y terapias dirigidas. Se espera que futuros avances en la identificación de biomarcadores predictivos y en estrategias de personalización del tratamiento permitan optimizar aún más los beneficios clínicos de nivolumab y expandir su aplicación a un mayor número de pacientes (16-17).

4.8.2.2. [Inmunoterapia con pembrolizumab](#)

Pembrolizumab, al igual que nivolumab, es un anticuerpo monoclonal humanizado de tipo IgG4 dirigido contra el receptor PD-1. Su mecanismo de acción se basa en la inhibición de la interacción entre PD-1 y sus ligandos PD-L1, evitando así la supresión de la respuesta inmunitaria mediada por células T (19). Esta estrategia ha demostrado ser fundamental en la inmunoterapia oncológica, permitiendo reactivar la actividad citotóxica contra las células tumorales y contrarrestar los mecanismos de evasión inmunitaria utilizados por los tumores (19-20). En el caso del OSCC, pembrolizumab ha emergido como una alternativa efectiva en pacientes con enfermedad avanzada o metastásica, representando una opción terapéutica clave en este contexto clínico (20).

El desarrollo de pembrolizumab surgió de la necesidad de mejorar las opciones terapéuticas para tumores refractarios a los tratamientos convencionales. La quimioterapia y la radioterapia, aunque ampliamente utilizadas, presentan limitaciones significativas debido a la toxicidad elevada y la rápida progresión de la enfermedad en algunos pacientes. Desarrollado por Merck & Co., pembrolizumab recibió la aprobación de la FDA en 2014 para el tratamiento del melanoma avanzado, lo que marcó el inicio de su expansión hacia otros tipos de cáncer. Posteriormente, su indicación se amplió al HNSCC, incluyendo el OSCC, donde ha mostrado beneficios clínicos, en particular en

pacientes con tumores que expresan niveles elevados de PD-L1, biomarcador clave en la selección de pacientes para inmunoterapia (19-20).

Los ensayos clínicos han sido fundamentales para establecer la eficacia de pembrolizumab en el tratamiento del OSCC. Estudios como KEYNOTE-012 y KEYNOTE-055 evaluaron su impacto en pacientes con enfermedad recurrente o metastásica, demostrando que esta inmunoterapia puede ofrecer ventajas en comparación con las opciones tradicionales. En este sentido, se han observado beneficios en términos de respuesta tumoral, control de la enfermedad y tolerabilidad, lo que ha favorecido su posicionamiento como una alternativa viable para pacientes que han fracasado a la quimioterapia basada en platino (19-20).

Además de su eficacia en monoterapia, pembrolizumab ha sido ampliamente investigado en combinación con otros tratamientos. Se han desarrollado estrategias que combinan pembrolizumab con quimioterapia, con el objetivo de potenciar la respuesta inmunitaria sin comprometer la actividad citotóxica contra las células tumorales (20).

También se están evaluando combinaciones con otros inhibidores de puntos de control inmunitarios, como ipilimumab (anti-CTLA-4), con la intención de mejorar la activación del sistema inmunológico frente al tumor y ampliar la efectividad del tratamiento (19-20).

La identificación de biomarcadores predictivos ha sido otro foco importante en la investigación de pembrolizumab. La expresión de PD-L1 ha sido ampliamente validada como criterio de respuesta, pero también se están explorando otros factores como TMB y la composición del microambiente tumoral, que podrían influir en la eficacia de la inmunoterapia. La integración de estos biomarcadores en la selección de pacientes permitiría un enfoque más personalizado del tratamiento, optimizando los resultados clínicos y evitando toxicidades innecesarias (21).

Uno de los estudios más relevantes en este contexto, KEYNOTE-048, comparó pembrolizumab en monoterapia y en combinación con quimioterapia frente a la terapia

estándar con cetuximab y quimioterapia en pacientes con HNSCC avanzado. Los hallazgos demostraron mejoras en la supervivencia global, especialmente en pacientes con alta expresión de PD-L1, lo que refuerza la importancia del uso de biomarcadores en la selección de candidatos para la inmunoterapia (21).

Además de los datos de ensayos clínicos, se han reportado casos clínicos que evidencian la eficacia de pembrolizumab en situaciones específicas. Se han descrito respuestas completas en pacientes con carcinoma escamoso recurrente de la lengua oral, lo que sugiere su potencial como una opción viable en casos clínicos difíciles de manejar (21).

La investigación en torno a pembrolizumab sigue evolucionando, con especial interés en superar la resistencia tumoral a los inhibidores de PD-1. Se han identificado mecanismos mediante los cuales algunos tumores desarrollan tolerancia a la inmunoterapia, lo que ha impulsado estudios dirigidos a combinaciones terapéuticas innovadoras y a una mejor caracterización del microambiente tumoral (21).

En la práctica clínica, pembrolizumab ha marcado un cambio en el paradigma terapéutico del OSCC avanzado, consolidándose como una opción que no solo mejora la supervivencia global, sino que también ofrece una mejor tolerabilidad en comparación con los tratamientos convencionales. Su impacto ha llevado a su aprobación y recomendación en múltiples guías clínicas internacionales, consolidándose como un tratamiento de referencia en esta patología (19-20).

A medida que se obtienen nuevos datos sobre su eficacia y se amplía su aplicabilidad en distintos contextos clínicos, el papel de pembrolizumab en el tratamiento del OSCC sigue evolucionando. Se espera que, en los próximos años, con el desarrollo de nuevas estrategias de combinación y una mejor caracterización de los pacientes que pueden beneficiarse de la inmunoterapia, este fármaco continúe consolidándose como un pilar fundamental en el manejo de los tumores escamosos de cabeza y cuello (19-21).

5. JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS

5.1. [Justificación](#)

El OSCC es el cáncer más frecuente de la cavidad oral, representando cerca del 90 % de los tumores malignos en esta zona. Se distingue por su agresividad, rápida progresión y alto riesgo de recurrencia, lo que limita la supervivencia a cinco años, especialmente en etapas avanzadas (22).

Su manejo clínico es complejo y presenta un gran desafío debido a sus secuelas sobre la calidad de vida, la elevada tasa de recaídas y las limitaciones de los tratamientos convencionales, como la quimioterapia neoadyuvante que, aunque puede reducir el tamaño tumoral, conlleva toxicidad sistémica, efectos secundarios graves y respuestas variables (23).

La inmunoterapia ha surgido como una alternativa prometedora en varios tipos de cáncer, incluidos los tumores de cabeza y cuello. Inhibidores como nivolumab y pembrolizumab han demostrado mejorar la respuesta tumoral y aumentar la supervivencia (23) Sin embargo, su uso en el tratamiento neoadyuvante del OSCC sigue siendo motivo de debate, especialmente frente a la quimioterapia tradicional.

Actualmente, no existen revisiones sistemáticas que comparen directamente la combinación de nivolumab y pembrolizumab con la quimioterapia en este contexto. Esta carencia de evidencia consolidada complica la toma de decisiones clínicas y resalta la necesidad de realizar una evaluación comparativa rigurosa que permita fundamentar futuras recomendaciones terapéuticas.

Por ello, es fundamental realizar una revisión sistemática de la literatura disponible con el objetivo de evaluar y comparar la eficacia y seguridad de la combinación de nivolumab y pembrolizumab frente a la quimioterapia tradicional en el tratamiento neoadyuvante del OSCC. Esta revisión permitirá analizar aspectos clave que influyen directamente en el pronóstico y calidad de vida de los pacientes, así como el perfil de toxicidad y la incidencia de efectos adversos asociados a cada estrategia terapéutica. Asimismo, se explorará la identificación de biomarcadores tumorales, que

puedan servir como predictores de respuesta a la inmunoterapia y facilitar la selección de los pacientes más adecuados para este tratamiento.

5.2. [Objetivo del ODS 3: SALUD Y BIENESTAR](#)

La realización de esta revisión sistemática podría tener un impacto significativo en el ámbito clínico, científico y social, al proporcionar una síntesis actualizada y comparativa sobre la eficacia y seguridad de la inmunoterapia (Nivolumab y Pembrolizumab) frente a la quimioterapia tradicional en el tratamiento neoadyuvante del OSCC.

Además de evaluar los beneficios terapéuticos, esta revisión permitirá identificar elementos clave insuficientemente explorados, como los perfiles de toxicidad, la incidencia de efectos adversos, y la posible utilidad de biomarcadores tumorales como predictores de respuesta a la inmunoterapia.

Los hallazgos podrán respaldar la toma de decisiones clínicas más informadas, promover la individualización del tratamiento y orientar futuras líneas de investigación, contribuyendo así a mejorar la calidad de vida y el pronóstico de los pacientes con OSCC, en coherencia con los objetivos del ODS 3 para garantizar una vida sana y promover el bienestar para todos.

5.3. [Hipótesis](#)

La hipótesis de este estudio plantea que la combinación de nivolumab y pembrolizumab en el tratamiento neoadyuvante del OSCC será más efectiva y segura que la quimioterapia tradicional. Se espera, por tanto, una mayor reducción del tamaño tumoral, una mayor tasa de respuesta patológica completa (por sus siglas en inglés, *Pathological Complete Response*, pCR) y un perfil de toxicidad más favorable. Además, se prevé que la inmunoterapia mejore la supervivencia global y libre de enfermedad, y que la expresión de PD-L1 pueda estar asociada con una mejor respuesta al tratamiento.

6. OBJETIVOS

6.1. Objetivo general

Analizar y contrastar la eficacia y seguridad de la combinación de nivolumab y pembrolizumab frente a los regímenes tradicionales de quimioterapia en el tratamiento neoadyuvante del OSCC.

6.2. Objetivos específicos

- Evaluar la reducción del tamaño tumoral en pacientes tratados con nivolumab + pembrolizumab frente a aquellos tratados con quimioterapia tradicional.
- Comparar la incidencia de efectos adversos, analizando la toxicidad y tolerabilidad de la inmunoterapia en relación con la quimioterapia.
- Identificar parámetros bioquímicos y biomarcadores tumorales, como la expresión de PD-L1, que puedan predecir la respuesta a la inmunoterapia.
- Examinar la tasa de respuesta patológica completa (pCR) y la supervivencia global de los pacientes tratados con inmunoterapia en comparación con los tratados con quimioterapia.
- Determinar el impacto del tratamiento neoadyuvante en la necesidad de terapia adyuvante postoperatoria, evaluando si la inmunoterapia reduce la necesidad de tratamientos adicionales tras la cirugía.

7. MATERIAL Y MÉTODO

La presente revisión sistemática se realizó según la declaración de la guía PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta- analysis) (24).

7.1. [Identificación de la pregunta PICO](#)

Se emplearon las bases de datos MEDLINE (United States National Library of Medicine), WEB OF SCIENCE y SCOPUS para llevar a cabo una búsqueda de los artículos indexados sobre la combinación de inmunoterapia con Nivolumab y Pembrolizumab en comparación con los regímenes tradicionales de quimioterapia en el tratamiento neoadyuvante del OSCC, publicados desde enero de 2019 hasta día de hoy.

La finalidad de este estudio fue responder a una pregunta formulada según el método PICO (Paciente, Intervención, Comparación, Resultado), que se basa en los artículos seleccionados. La pregunta formulada bajo este método fue la siguiente (**Tabla 3**): ¿Es la combinación de inmunoterapia con Nivolumab y Pembrolizumab más efectiva y segura que los regímenes tradicionales de quimioterapia en el manejo neoadyuvante del carcinoma escamoso oral?

De acuerdo con el objetivo de esta revisión sistemática, la pregunta de investigación fue formulada en torno a los siguientes componentes:

- **P (Paciente/Problema):** Pacientes con carcinoma escamoso oral candidatos a manejo neoadyuvante.
- **I (Intervención):** Combinaciones de inmunoterapia (Nivolumab + Pembrolizumab).
- **C (Comparador):** Regímenes tradicionales de quimioterapia.
- **O (Resultado):**

O1: Reducción tumoral – Comparar la disminución del volumen tumoral entre inmunoterapia y quimioterapia.

O2: Seguridad y toxicidad – Evaluar efectos adversos, tolerabilidad y toxicidad de ambos tratamientos.

O3: Biomarcadores predictivos – Analizar PD-L1 y otros biomarcadores como predictores de respuesta.

O4: Respuesta y terapia adyuvante – Examinar la pCR y el impacto en la necesidad de terapia postoperatoria.

7.2. [Criterios de elegibilidad](#)

Criterios de Inclusión:

Tipo de Estudio:

- Ensayos clínicos aleatorizados controlados
- Estudios de cohortes prospectivos y retrospectivos
- Series de casos
- Publicaciones en inglés, español y francés
- Publicados hasta enero de 2025

Tipo de Paciente:

- Pacientes con OSCC sometidos a terapia neoadyuvante con inmunoterapia o quimioterapia.

Tipo de Intervención:

- Inmunoterapia basada en la combinación de Nivolumab y Pembrolizumab.

Tipo de Comparador:

- Pacientes sometidos a quimioterapia tradicional en el manejo neoadyuvante del carcinoma escamoso oral.

Tipo de Variables de Resultados:

- Evolución en la respuesta tumoral
- Supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad
- Tasa de respuesta patológica completa (pCR)
- Reducción del tamaño tumoral prequirúrgico
- Perfil de seguridad, eventos adversos y prevención
- Expresión PD-L1

Criterios de Exclusión:

- Informes de expertos
- Estudios de caso único
- Estudios experimentales *in vitro* y en animales

- Revisiones sistemáticas y metaanálisis
- No centrado sobre los dos fármacos (Nivolumab y Pembrolizumab)
- Cáncer no enfocado sobre la boca

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

Las bases de datos empleadas fueron, tal y como se ha mencionado con anterioridad, Pubmed, Scopus y Web of Science.

Las palabras claves fueron combinadas con los operadores booleanos AND y OR, empleando también los términos “MeSH” para Pubmed con el fin de obtener los mejores y más centrados resultados de búsqueda.

La búsqueda en PUBMED fue la siguiente: (("squamous cell carcinoma of head and neck"[MeSH Terms] OR ("squamous"[All Fields] AND "cell"[All Fields] AND "carcinoma"[All Fields] AND "head"[All Fields] AND "neck"[All Fields]) OR "squamous cell carcinoma of head and neck"[All Fields] OR ("oral"[All Fields] AND "squamous"[All Fields] AND "cell"[All Fields] AND "carcinoma"[All Fields]) OR "oral squamous cell carcinoma"[All Fields]) AND ("nivolumab"[Supplementary Concept] OR "nivolumab"[All Fields] OR "nivolumab"[MeSH Terms] OR "nivolumab s"[All Fields] OR ("pembrolizumab"[Supplementary Concept] OR "pembrolizumab"[All Fields]) OR ("chemotherapy s"[All Fields] OR "drug therapy"[MeSH Terms] OR ("drug"[All Fields] AND "therapy"[All Fields]) OR "drug therapy"[All Fields] OR "chemotherapies"[All Fields] OR "drug therapy"[MeSH Subheading] OR "chemotherapy"[All Fields])) AND ("safety"[MeSH Terms] OR "safety"[All Fields] OR "safeties"[All Fields] OR ("effect"[All Fields] OR "effecting"[All Fields] OR "effective"[All Fields] OR "effectively"[All Fields] OR "effectiveness"[All Fields] OR "effectivenesses"[All Fields] OR "effectives"[All Fields] OR "effectivities"[All Fields] OR "effectivity"[All Fields] OR "effects"[All Fields]))) AND ((y_5[Filter]) AND (ffrft[Filter]) AND (clinicaltrialprotocol[Filter] OR clinicaltrialphasei[Filter] OR clinicaltrialphaseii[Filter] OR clinicaltrialphaseiii[Filter] OR clinicaltrialphaseiv[Filter] OR randomizedcontrolledtrial[Filter]))

La búsqueda en SCOPUS fue la siguiente: (TITLE-ABS-KEY (oral AND squamous AND cell AND carcinoma) AND TITLE-ABS-KEY (nivolumab) OR TITLE-ABS-KEY (pembrolizumab) OR TITLE-ABS-KEY (chemotherapy) AND TITLE-ABS-KEY (safety) OR TITLE-ABS-KEY (effectiveness)) AND PUBYEAR > 2020 AND PUBYEAR < 2025

La búsqueda en WEB OF SCIENCE fue la siguiente: (TS=(Oral squamous cell carcinoma)) AND (TS= (Nivolumab) OR TS=(Pembrolizumab) OR TS=(Chemotherapy)) AND (TS=(Safety) OR TS=(Effectiveness))

Con el objetivo de identificar cualquier estudio elegible que pudiera haber sido omitido en la búsqueda inicial, se revisaron las referencias incluidas en la bibliografía de cada uno de los estudios seleccionados. Además, se realizó una búsqueda cruzada para detectar artículos adicionales que pudieran ser relevantes para el análisis. Los estudios duplicados fueron eliminados del proceso de revisión.

En la **Tabla 3**, incluida en el apartado de Anexos se muestra el resumen de las búsquedas de cada una de las bases de datos consultadas.

7.4. [Proceso de selección de los estudios](#)

El proceso de selección de los estudios se realizó siguiendo las directrices de la guía PRISMA, mediante un enfoque en tres fases. En la primera, se llevó a cabo un cribado inicial de los títulos para descartar aquellos que no eran relevantes. En la segunda fase, se revisaron los resúmenes aplicando los criterios de elegibilidad previamente establecidos. Finalmente, en la tercera fase, se realizó una lectura completa de los textos seleccionados para confirmar su pertinencia en relación con la pregunta de investigación.

7.5. [Extracción de datos](#)

La siguiente información fue recopilada de los estudios y organizada en tablas comparativas según el tipo de tratamiento neoadyuvante recibido (combinación de nivolumab + pembrolizumab vs. regímenes tradicionales de quimioterapia). Los datos extraídos incluyeron:

- Autores y año de publicación
- Tipo de estudio (ensayo clínico aleatorizado, estudio de cohorte prospectivo o retrospectivo, series de casos)
- Número de pacientes incluidos
- Edad promedio de los pacientes
- Respuesta tumoral (tasa de respuesta patológica completa, reducción del tamaño tumoral)
- Supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad
- Tasa de efectos adversos y toxicidad relacionada con el tratamiento
- Necesidad de tratamiento adyuvante posterior a la cirugía
- Expresión de biomarcadores inmunológicos (ej. PD-L1) en pacientes tratados con inmunoterapia

Variable general:

- Eficacia y seguridad del tratamiento neoadyuvante: se refiere a la comparación entre la inmunoterapia (nivolumab + pembrolizumab) y la quimioterapia tradicional en términos de respuesta tumoral, supervivencia y toxicidad.

Variable específica:

- Biomarcadores predictivos de respuesta: Expresión de PD-L1 y otros factores moleculares que puedan influir en la eficacia de la inmunoterapia frente a la quimioterapia.

La extracción de datos fue realizada de manera independiente por un investigador, y cualquier discrepancia se resolvió mediante consenso con un segundo revisor.

7.6. Valoración de calidad

La evaluación del riesgo de sesgo y la calidad metodológica de los estudios incluidos en esta revisión fue realizada por un único revisor. Para ello, se aplicó la escala de Newcastle-Ottawa (NOS), un sistema ampliamente utilizado para evaluar la calidad de

estudios observacionales, como estudios de cohortes y casos y controles (27). En esta escala, la calidad de los estudios se determinó de acuerdo con tres dominios principales:

1. Selección de los participantes
2. Comparabilidad de los grupos
3. Medición de los resultados de interés

Cada estudio recibió una puntuación en función de estos criterios, con un máximo de 9 puntos. La categorización del riesgo de sesgo se estableció de la siguiente manera:

- Bajo riesgo de sesgo: Puntuación > 6
- Alto riesgo de sesgo: Puntuación ≤ 6

En el caso de ensayos clínicos aleatorizados, se utilizó la herramienta Cochrane Risk of Bias (RoB 2.0) para evaluar aspectos como la aleatorización, ocultamiento de la asignación, cegamiento de los participantes e investigadores, y el manejo de datos incompletos.

Cualquier discrepancia en la evaluación de calidad fue resuelta mediante consenso con un segundo revisor. La calidad final de los estudios incluidos se presentó en una tabla resumen, diferenciando aquellos con alto y bajo riesgo de sesgo.

7.7. Síntesis de datos:

Con el objetivo de resumir y comparar los resultados de los distintos estudios incluidos en la revisión, se recopilaron los valores obtenidos para cada una de las variables analizadas y se calcularon sus proporciones según el grupo de estudio.

Dado que los estudios revisados presentan muestras de diferentes tamaños, se realizó el cálculo de la media ponderada para obtener resultados más representativos. En este sentido, para comparar la eficacia y seguridad de la combinación de Nivolumab y Pembrolizumab frente a los regímenes tradicionales de quimioterapia, se consideraron variables clave como:

- Respuesta tumoral (tasa de respuesta patológica completa, reducción del tamaño tumoral)
- Supervivencia global y libre de enfermedad
- Perfil de seguridad y efectos adversos

Para el cálculo de la ponderación, la proporción de respuesta tumoral, supervivencia y efectos adversos reportada por cada estudio se multiplicó por el número total de pacientes incluidos en dicho estudio y se dividió por el número total de pacientes analizados en todos los estudios. Este procedimiento se aplicó tanto al grupo tratado con inmunoterapia (Nivolumab + Pembrolizumab) como al grupo tratado con quimioterapia tradicional.

Dado que la heterogeneidad entre los estudios incluidos fue elevada y la disponibilidad de ensayos clínicos aleatorizados fue limitada, no se realizó un meta-análisis. En su lugar, se optó por un análisis descriptivo de las variables de interés, presentando los resultados en tablas comparativas y gráficos de síntesis.

8. RESULTADOS

8.1. Selección de estudios. Flow chart

Se obtuvieron un total de 287 artículos del proceso de búsqueda inicial: Medline Pubmed (n= 185), Web of Science (n= 39) y SCOPUS (n= 63). De dichas publicaciones, se detectaron mediante el cribado por títulos y resúmenes, 31 como artículos posiblemente elegibles. Posteriormente, se consiguieron y se examinaron exhaustivamente los artículos de texto completo. A continuación, 7 artículos fueron incluidos en la presente revisión sistemática al cumplir con los criterios de inclusión (Fig. 1). Los datos relacionados con los artículos excluidos y los motivos de su exclusión se presentan en la tabla 4.

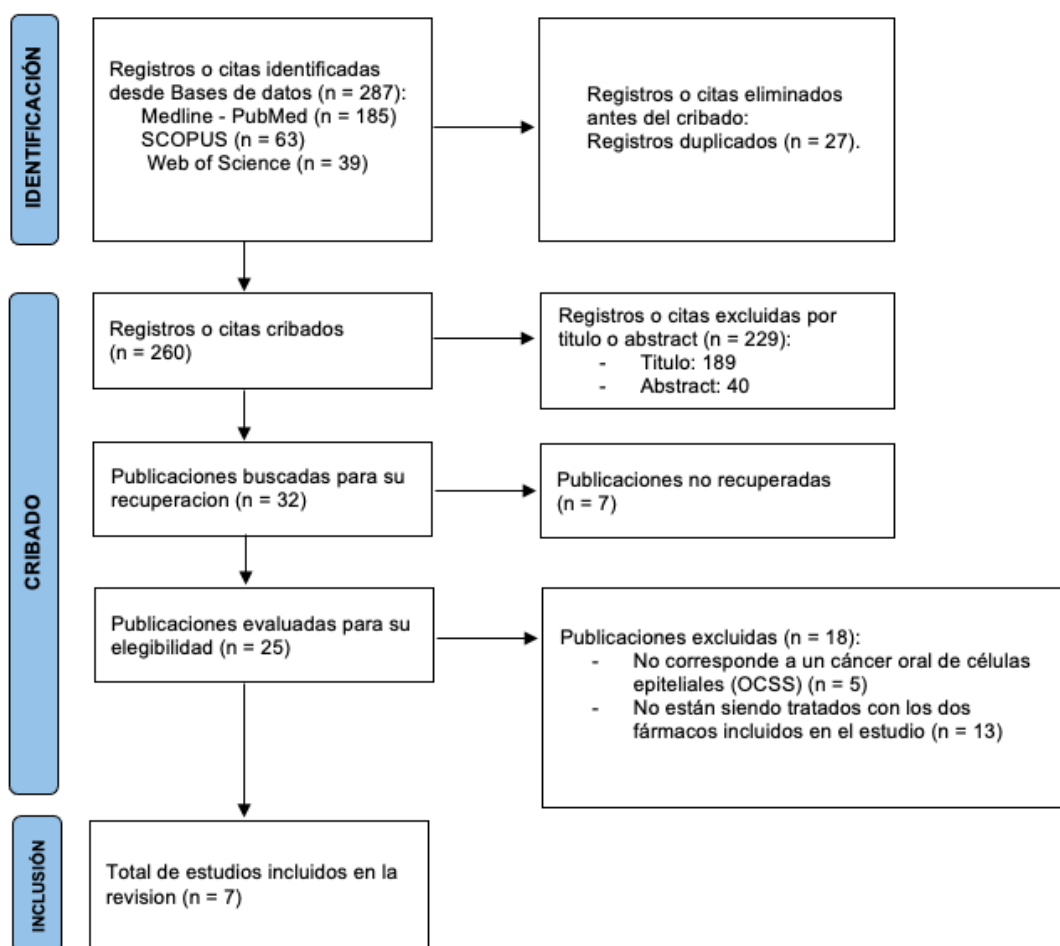


Figura 1: Diagrama de flujo de búsqueda y proceso de selección de títulos durante la revisión sistemática.

Fuente: elaboración propia.

Tabla 4. Artículos excluidos en la presente revisión sistemática

Autores y años	Revista	Motivo de exclusión
Chung et al., 2022 (28)	Clinical Cancer Research	No están siendo tratados con los dos fármacos incluidos en el estudio
Schoenfeld et al., 2020 (29)	JAMA Oncology	No están siendo tratados con los dos fármacos incluidos en el estudio
Haddad et al., 2022 (30)	Journal of Clinical Oncology	No están siendo tratados con los dos fármacos incluidos en el estudio
Zhang et al., 2022 (31)	Clinical Cancer Research	No están siendo tratados con los dos fármacos incluidos en el estudio
Hanna et al., 2022 (32)	Clinical Cancer Research	No están siendo tratados con los dos fármacos incluidos en el estudio
Tao et al., 2022 (33)	Annals of Oncology	No están siendo tratados con los dos fármacos incluidos en el estudio
Boyer et al., 2024 (34)	BMC Cancer	No están siendo tratados con los dos fármacos incluidos en el estudio
McBride et al., 2020 (35)	Journal of Clinical Oncology	No están siendo tratados con los dos fármacos incluidos en el estudio
Hughes et al., 2023 (36)	Future Oncology	No corresponde a un cáncer oral de células epiteliales (OSCC)
Rothausen et al., 2025 (37)	Psycho-Oncology	No están siendo tratados con los dos fármacos incluidos en el estudio
Tang et al., 2020 (38)	Annals of Translational Medicine	No están siendo tratados con los dos fármacos incluidos en el estudio
Cheng et al., 2024 (39)	Oncology Letters	No están siendo tratados con los dos fármacos incluidos en el estudio
Li et al., 2021 (40)	BMC Cancer	No corresponde a un cáncer oral de células epiteliales (OSCC)
Knochelmann et al., 2021 (41)	Cell Reports Medicine	No corresponde a un cáncer oral de células epiteliales (OSCC)
Huang et al., 2023 (42)	International Journal of Surgery	No corresponde a un cáncer oral de células epiteliales (OSCC)
Cheong et al., 2024 (43)	BMJ Open	No están siendo tratados con los dos fármacos incluidos en el estudio
Vos et al., 2021 (44)	Nature Communications	No están siendo tratados con los dos fármacos incluidos en el estudio

Fuente: elaboración propia

8.2. [Análisis de las características de los estudios revisados](#)

En este trabajo se revisaron siete estudios que valoraban el uso de inmunoterapia, sola o en combinación con quimioterapia o radioterapia, en el tratamiento del OSCC. Los estudios incluidos comprendieron ensayos clínicos de fase I a III (n=5) (45-48, 50), así como estudios retrospectivos observacionales de cohortes reales (n=2) (49-51).

Cinco de los estudios emplearon pembrolizumab como fármaco principal. En este sentido, cuatro de ellos administraron el fármaco en combinación con quimioterapia basada en platino y 5-fluorouracilo (5-FU) (46-49), en dos estudios se asoció con quimiorradioterapia o radioterapia (45-46), y en los otros tres se utilizó como monoterapia (45,48-49).

Para nivolumab, un estudio lo utilizó en combinación con radioterapia (51) y el otro en monoterapia (50).

El tamaño de muestra varió entre un mínimo de 21 pacientes hasta un máximo de 646. En todos los estudios se incluyeron únicamente adultos (≥ 18 años), con una mayoría de pacientes varones.

En cuanto a las variables analizadas, todos los estudios evaluaron la supervivencia global (por sus siglas en inglés, *Overall survival*, OS) y/o la progresión libre de enfermedad (por sus siglas en inglés, *Progression-Free Survival*, PFS), así como, en algunos casos, la supervivencia libre de enfermedad (por sus siglas en inglés, *Disease-Free Survival*, DFS), especialmente en contextos de tratamiento con intención curativa, y la respuesta objetiva (por sus siglas en inglés, *Objective Response Rate*, ORR). Siete de ellos estudiaron también la pCR o la respuesta mayor, cuando esta fue aplicable tras terapia neoadyuvante. Además, seis estudios analizaron biomarcadores inmunológicos, principalmente la expresión de PD-L1 mediante la puntuación positiva combinada (por sus siglas en inglés, *Combined Positive Score*, CPS), y en algunos casos el estado de HPV. Por último, cuatro estudios reportaron variables relacionadas con la seguridad e

inmunotoxicidad (por sus siglas en inglés, *Safety and immune-related toxicity*, IRT) asociadas a la terapia (**Tabla 5**).

Además de las variables clínicas y terapéuticas, varios estudios incluyeron el análisis de factores clínico-demográficos como la puntuación ECOG, el estado de tabaquismo y el tipo y estadio tumoral. Estos y otros aspectos metodológicos se recogen de manera detallada en la **Tabla 5**, que resume las principales características de los artículos seleccionados.

Tabla 5: Características generales de los artículos seleccionados

	Variables de las características del estudio	Pembrolizumab	Nivolumab	Total
Tipo de estudio	Ensayos clínicos aleatorizados	4	1	5
	Estudio retrospectivo	1	1	2
	Nº de pacientes (rango mínimo-máximo)	22-646	21-119	21-646
Sexo	Mujeres	190	26	216
	Hombres	696	118	814
	Supervivencia global	4	2	6
	Progresión libre de enfermedad	4	2	6
	Respuesta objetiva	5	2	7
	Respuesta patológica completa	3	0	3
	Respuesta mayor	3	0	3
	Expresión de PD-L1	5	2	7
	Estado del virus del papiloma humano	5	2	7
	Seguridad e inmunotoxicidad	4	2	6
	Puntuación ECOG	4	1	5
	Tabaquismo	5	2	7
	Tipos y estadio tumoral	5	2	7

Así pues, en total, se analizaron siete estudios que incluyeron 1030 pacientes, con tamaños muestrales que oscilaron entre 21 y 646. En todos los estudios predominó el sexo masculino, con una media de edad entre los 58 y 68 años. Aunque todos los estudios se centraron en pacientes con HNSCC, solo una parte de los mismos incluía pacientes con HNSCC, que fueron el foco de análisis de esta revisión. La mayoría de los casos correspondían a estadios avanzados (III–IV), tanto en enfermedad localmente avanzada resecable como en contexto recurrente/metastásico. La localización más frecuente fue la orofaringe, seguida por la cavidad oral, laringe e hipofaringe, aunque solo los estudios que incluían datos específicos del OSCC fueron tenidos en cuenta para el análisis principal.

8.3. Evaluación de la calidad metodológica y riesgo de sesgo

En cuanto al análisis del riesgo de sesgo de los estudios incluidos, se observa un patrón coherente con la naturaleza y diseño de cada uno de ellos.

Para los estudios randomizados o prospectivos tipo ensayo clínico (45-48;51), se consideró un riesgo de sesgo alto en todos ellos (**Tabla 7**). Este alto riesgo se atribuye fundamentalmente a la dificultad de implementar un cegamiento efectivo en este tipo de intervenciones (inmunoterapia combinada con cirugía $\pm$ radio/quimioterapia), así como al sesgo de detección relacionado con la evaluación de la respuesta patológica (**Tabla 6**).

Para los estudios observacionales no randomizados (n=2), uno se consideró de bajo riesgo de sesgo (50), mientras que el otro presentó un riesgo alto de sesgo (49), dado que no se reportaron consistentemente los desenlaces de seguridad ni la tasa de respuesta objetiva, y la selección de tratamiento estuvo fuertemente condicionada por factores clínicos no controlados.

El sesgo de detección (por ausencia de cegamiento de personal, pacientes y evaluadores) fue el ítem de mayor riesgo de sesgo (**Tabla 6**).

Tabla 6: Medición del riesgo de sesgo de los estudios randomizados según la guía Cochrane.

	Generar secuencia aleatorizada (sesgo selección)	Ocultación de la asignación (sesgo selección)	Cegamiento evaluación de resultados (sesgo detección)	Seguimiento y exclusiones (sesgo deserción)	Descripción selectiva (sesgo informe)
Wise-Draper et al. 2022 (45)	?	?	⬇	+	⬇
Powell et al. 2020 (46)	?	?	⬇	+	⬇
Wang et al. 2023 (47)	?	?	⬇	+	⬇
Takahashi et al. 2022 (48)	?	?	⬇	+	⬇
Leidner et al. 2021 (51)	+	?	⬇	+	⬇

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

	Definición de los casos	Representatividad	Selección de los controles	Definición de los controles	Comparabilidad (factor más importante)	Comparabilidad (cualquier otra variable)	Comprobación de la exposición	Mismo método para ambos grupos	Tasa de abandonos	Total
Black et al. 2023 (49)	☆	☆	-	-	☆	☆	☆	☆	☆	7
Leidner et al. 2023 (50)	-	-	☆	☆	-	-	-	-	☆	3

8.4. SÍNTESIS DE LOS RESULTADOS:

[8.4.1. Comparación de la eficacia, seguridad y tolerabilidad de la inmunoterapia frente a la quimioterapia en el tratamiento neoadyuvante del OSCC](#)

El tratamiento neoadyuvante del OSCC con quimioterapia presenta limitaciones significativas por su alta toxicidad, especialmente en pacientes vulnerables. La inmunoterapia, con fármacos como nivolumab y pembrolizumab, surge como una alternativa prometedora. Esta sección compara la eficacia, seguridad y tolerabilidad de

ambos enfoques, basándose en datos objetivos de estudios clínicos, sin interpretación, y con especial atención a la reducción tumoral y los efectos adversos (**Tabla 8**).

Tabla 8 : Evaluación de los parámetros clínicos principales

Autor, año	Tratamiento	N° pacientes	OS	PFS	ORR	pCR	MPR	Efectos Adversos
Wise-Draper et al. (45)	Pembrolizumab Y Quimioterapia con Cisplatino	75	1 año: 96%	1 año: 96%	NR	NR	7%	-Mucositis oral -Pérdida de peso -Disfagia
Powell et al. (46)	Pembrolizumab + Cisplatino + Radioterapia	59	HPV+ : 97,1% HPV-: 86,5%	HPV+ : 92,8% HPV-: 72,6%	HPV+ : 85,3% HPV-: 78,3%	HPV+ : 4 (11,8) HPV-: 3 (13%)	NR	-Fatiga -Erupción cutánea -Hipotiroidismo
Wang et al. (47)	Pembrolizumab + Cisplatino + Paclitaxel (ATB)	22	NR	NR	81,8%	36,4%	54,5%	-Neutropenia -Leucopenia -Mucositis oral
Takahashi et al. (48)	Pembrolizumab	67	24,7 meses	3,3 meses	17%	NR	NR	-Neutropénie -Anémie Réaction cutanée sévère
	Pembrolizumab + Cisplatino		14,40 meses	6,2 mese	32%			
Black et al. (49)	Pembrolizumab	431	12.1 meses	6.5	NR	NR	NR	-Fatiga -Diarrea -Erupción cutánea
	Pembrolizumab + quimioterapia	215	11.9 meses	6.6	NR	NR	NR	
Leidner et al. (50)	Nivolumab + radioterapia	21	NR	NR	47,6%	67%	86%	-Mucositis -Insuficiencia renal -retraso de cicatrización
Vasiliadou et al. (51)	Nivolumab	119	28,6% en 1año	22,5%	20,9%	NR	NR	-Fatiga -Prurito -Disfunción tiroidea

NR = No referenciado

El objetivo principal de este trabajo fue **comparar la eficacia y la seguridad de la inmunoterapia con Nivolumab y Pembrolizumab frente a la quimioterapia tradicional en el tratamiento neoadyuvante del OSCC**, con el propósito de **valorar su impacto clínico y su viabilidad como opción terapéutica alternativa**.

En el estudio de Wise-Draper et al. (45), los pacientes de riesgo intermedio tratados con pembrolizumab neoadyuvante seguido de radioterapia alcanzaron una PFS a un año del 96 %, frente al 69 % registrado históricamente con radioterapia sola. Además, se observó necrosis tumoral ≥ 20 % en el 39 % de los casos. Los eventos adversos de grado ≥ 3 fueron del 36 % en riesgo intermedio y del 64 % en alto riesgo. Se observó una asociación significativa entre la expresión elevada de PD-L1 (CPS ≥ 1 y CPS ≥ 20) y la probabilidad de pCR al tratamiento con pembrolizumab. Aunque la expresión de PD-L1 no se asoció directamente con un aumento en la DFS o OS, sí se vinculó con una mayor tasa de necrosis tumoral ≥ 20 %.

En el estudio Wang et al. (47), informaron que la combinación de pembrolizumab con cisplatino y paclitaxel produjo una pCR del 36.4 % y una MPR del 54.5 %. La toxicidad grado 3 fue del 9.1 %, sin eventos grado 4 ni retrasos quirúrgicos. El 77 % de los pacientes presentó una reducción del estadio clínico al patológico. El trabajo analizó explícitamente la expresión de PD-L1 mediante la puntuación combinada CPS y encontró que un CPS >5 se asoció de forma significativa con la obtención de pCR. Además, observaron que los pacientes con estadio clínico II también tendían a mostrar mejor respuesta.

En el estudio de Leidner et al. (50), nivolumab combinado con radioterapia estereotáctica (SBRT) alcanzó una pCR del 67 % y una MPR del 86 %. En pacientes HPV positivos, la pCR fue del 90 %. El 90 % de los pacientes tuvo una reducción de estadio clínico a patológico. Solo se reportó un caso de neumonitis grado 4. El 95 % de los pacientes no requirió tratamiento adyuvante tras la cirugía.

El estudio de Powell et al. (46), documentó una tasa de pCR del 85.3 % en pacientes HPV positivos y del 78.3 % en HPV negativos. La OS a dos años en HPV positivos

fue del 97.1 %, y del 86.5 % a un año en HPV negativos. Los efectos adversos inmunológicos fueron del 8.8 %.

Según el subanálisis japonés del estudio KEYNOTE-048 (48), pembrolizumab en monoterapia logró una mediana de OS de 28.2 meses en pacientes con CPS ≥ 20 , frente a 13.3 meses con el régimen EXTREME, una combinación clásica de quimioterapia. En la población total, la OS fue de 23.4 meses frente a 13.6 meses con quimioterapia.

En el estudio Vasiliadou et al. (51), reportaron en un entorno metastásico una tasa de ORR del 19.3 % con nivolumab, una mediana de OS de 6.5 meses y un 15.1 % de eventos adversos inmunomediados. Este artículo reveló que, aunque solo una minoría de pacientes tenía datos de expresión de PD-L1, aquellos con PD-L1 ≥ 1 % presentaron una ORR del 27.3 % frente al 6.3 % en PD-L1 negativos. No obstante, estas diferencias no alcanzaron significación estadística.

Los tratamientos basados en quimioterapia tradicional, como el régimen EXTREME, presentaron toxicidad grado ≥ 3 en hasta el 78 % de los casos, según los datos recogidos en los estudios revisados (45; 48-49; 51).

9. DISCUSIÓN

Los resultados de esta revisión sistemática evidencian una transformación significativa en el manejo del OSCC, especialmente en el contexto neoadyuvante. La inmunoterapia con nivolumab y pembrolizumab ha mostrado una eficacia y seguridad superiores en comparación con los regímenes tradicionales de quimioterapia, con beneficios clínicos notables en la reducción tumoral, mayor tasa de pCR y menor toxicidad, aspectos fundamentales para mejorar la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes (45-51). Además, estos agentes han demostrado inducir respuestas inmunes sostenidas que parecen mantenerse incluso tras la intervención quirúrgica, lo cual podría tener implicaciones a largo plazo en la reducción de recidivas locorregionales y metástasis. Esto sugiere un posible efecto "memoria inmunológica", por el cual el sistema inmune permanece activo frente a células tumorales residuales tras la resección.

El fundamento de esta eficacia radica en su mecanismo de acción: los fármacos inmunológicos como nivolumab y pembrolizumab permiten reactivar las defensas del paciente para que reconozcan y destruyan las células tumorales mediante la inhibición de la vía PD-1/PD-L1. A diferencia de la quimioterapia, que actúa de forma inespecífica sobre células de rápido crecimiento, la inmunoterapia actúa de forma más dirigida, lo que se traduce en una toxicidad generalmente más manejable (46-47, 50). Este perfil de acción más selectivo contribuye no solo a una mejor tolerancia clínica, sino también a preservar la funcionalidad de tejidos adyacentes, especialmente relevante en tumores de localización oral donde las secuelas funcionales y estéticas tienen un alto impacto. Este beneficio es crucial en tumores que comprometen estructuras esenciales para la fonación, deglución y estética facial, lo cual mejora la rehabilitación postoperatoria.

En los estudios revisados, la inmunoterapia fue capaz de alcanzar tasas de pCR que oscilan entre el 36,4 % y el 67 %, frente al escaso rendimiento de la quimioterapia tradicional, que raramente supera el 10 %. Este dato es clínicamente relevante, ya que una pCR elevada se ha correlacionado con mejor DFS y OS (45, 47, 50). Asimismo, una pCR elevada podría permitir estrategias de vigilancia activa o reducción del volumen quirúrgico en casos seleccionados, abriendo una nueva vía hacia una medicina personalizada más conservadora. Incluso se ha planteado que una pCR mantenida podría justificar, en un futuro, el uso de esquemas no quirúrgicos en pacientes seleccionados, aunque esto requiere validación en estudios controlados.

Un hallazgo relevante es la asociación entre la expresión del biomarcador PD-L1 y la eficacia de la inmunoterapia. Valores de CPS ≥ 1 o ≥ 20 se vincularon a mejores tasas de respuesta, necrosis tumoral y pCR (45, 47-48). El estudio de Powell et al. no evaluó directamente PD-L1, pero en la literatura se han observado mejores resultados con

pembrolizumab en tumores PD-L1 positivos. Asimismo, se observó una mayor respuesta en pacientes con infección por VPH, lo que sugiere que esta puede potenciar la inmunogenicidad tumoral (46, 50). Este aspecto es particularmente interesante ya que sugiere que el perfil molecular y virológico del tumor puede guiar la elección del tratamiento, una premisa clave en la oncología de precisión. Además, la identificación de subgrupos con mayor susceptibilidad inmunológica podría optimizar la selección de pacientes, evitando toxicidades innecesarias en aquellos con baja probabilidad de respuesta.

A nivel de seguridad, los eventos adversos más comunes fueron los efectos mediados por el sistema inmunológico como hipotiroidismo, mucositis, prurito o neumonitis grado 4. Aunque no están exentos de riesgo, estos eventos tienden a ser menos frecuentes y severos que los asociados a la quimioterapia, y suelen ser manejables en un entorno multidisciplinar (46, 50-51). Además, el manejo precoz de estos eventos mediante inmunosupresores específicos permite evitar la interrupción del tratamiento y mantener la continuidad terapéutica, lo que resulta crucial para la eficacia del abordaje inmunológico. En este contexto, la formación del equipo médico en el reconocimiento temprano de efectos adversos inmunomediados es esencial para evitar complicaciones graves y preservar la eficacia terapéutica.

En términos de supervivencia, el subanálisis japonés del ensayo KEYNOTE-048 mostró un beneficio clínicamente significativo de pembrolizumab frente al régimen EXTREME en pacientes con CPS ≥ 20 , lo que refuerza el valor pronóstico del biomarcador PD-L1 (48). Esto pone de relieve la necesidad de incluir de forma sistemática la evaluación de PD-L1 en la práctica clínica como herramienta para la estratificación terapéutica. Asimismo, el beneficio en supervivencia podría verse amplificado si se combina con estrategias de seguimiento inmunológico tras la cirugía, identificando recaídas precoces mediante biomarcadores circulantes.

A pesar de estos resultados alentadores, uno de los principales límites metodológicos de los estudios incluidos fue la falta de cegamiento y el sesgo de selección. Además, muchos trabajos no se centraron exclusivamente en tumores orales, lo que podría comprometer la aplicabilidad de los hallazgos al OSCC de forma específica (45-51). Es necesario que futuros ensayos se enfoquen exclusivamente en esta localización anatómica para validar de manera más sólida la eficacia de la inmunoterapia en este subtipo concreto. También se requiere una estandarización en los criterios de evaluación de respuesta, como la incorporación de técnicas de imagen funcional o biopsias post-tratamiento para evaluar la actividad inmunológica residual.

La cirugía sigue siendo el pilar fundamental en el tratamiento del OSCC en estadios resecables. No obstante, la inmunoterapia se postula como una alternativa innovadora al enfoque neoadyuvante clásico con quimioterapia, que presenta limitaciones importantes en toxicidad y beneficios a largo plazo (52). Este nuevo

paradigma terapéutico podría cambiar el algoritmo clínico en un futuro cercano, especialmente si se confirma su capacidad para disminuir el tamaño tumoral y facilitar cirugías menos invasivas. Además, podría permitir una resecabilidad quirúrgica en tumores inicialmente considerados borderline, ampliando las posibilidades de tratamiento con intención curativa.

Nivolumab y pembrolizumab, aprobados para enfermedad recurrente o metastásica tras fallo a platinos, están siendo investigados en escenarios neoadyuvantes. Los primeros resultados muestran que su administración antes de la cirugía puede inducir respuestas inmunes robustas, reducir el volumen tumoral y disminuir potencialmente el riesgo de recaídas postoperatorias (52). Dicha estrategia también podría contribuir a una mejor planificación quirúrgica, con márgenes más claros y potencial preservación funcional, lo cual representa un avance notable en el tratamiento del OSCC. Además, el abordaje neoadyuvante permite evaluar in vivo la sensibilidad inmunológica del tumor antes de definir el tratamiento adyuvante definitivo.

Entre estos fármacos, nivolumab ha destacado especialmente en pacientes con enfermedad avanzada o refractaria. Varios estudios han demostrado su eficacia para inducir respuestas completas o parciales y estabilizar la enfermedad. Su perfil de seguridad también ha sido favorable, predominando efectos inmunomediados leves o moderados. En algunos casos, se ha observado que una buena respuesta al tratamiento con nivolumab permite reducir la necesidad de tratamientos adyuvantes más intensivos (51). Este hallazgo es relevante desde una perspectiva de calidad de vida, ya que evitar tratamientos agresivos adicionales puede reducir la carga emocional, física y económica para el paciente. También abre la puerta a estrategias de desescalada multimodal basadas en la respuesta individual, lo que representa un paso hacia tratamientos más racionales y centrados en el paciente.

Finalmente, se ha planteado que la inmunoterapia neoadyuvante podría facilitar la desescalada terapéutica. Estudios como el de Wise-Draper et al. mostraron que pacientes tratados con pembrolizumab evitaron la quimioterapia adyuvante, con una DFS del 96 %. Leidner et al. reportaron que el 95 % de los pacientes tratados con Nivolumab + radioterapia no necesitaron tratamiento postoperatorio adicional. Esto respalda la hipótesis de que una buena respuesta inicial permitiría reducir la carga terapéutica sin comprometer los resultados oncológicos (45-47; 50-51). Dicha desescalada no solo es clínicamente ventajosa, sino que también se alinea con los principios de sostenibilidad y eficiencia en el uso de recursos sanitarios. Además, permite adaptar los tratamientos a las preferencias del paciente, reduciendo intervenciones agresivas innecesarias y priorizando la calidad de vida sin perder de vista el control tumoral.

En definitiva, la inmunoterapia neoadyuvante representa una estrategia prometedora pero aún experimental en el tratamiento del OSCC. Se requieren más estudios aleatorizados de alta calidad para determinar su eficacia definitiva, establecer biomarcadores predictivos y definir su papel dentro del manejo multidisciplinar del paciente oncológico (52). El futuro del tratamiento del OSCC podría estar marcado por una transición hacia terapias más personalizadas, menos tóxicas y dirigidas, donde la inmunoterapia juegue un papel central. Para ello, será imprescindible integrar la inmunoterapia en protocolos de tratamiento estandarizados, fomentar la investigación traslacional y asegurar el acceso equitativo a estas terapias innovadoras.

Limitaciones del estudio:

Esta revisión sistemática presenta una serie de limitaciones que deben ser consideradas al interpretar sus resultados y extraer conclusiones clínicas o científicas. En primer lugar, se observó una elevada heterogeneidad entre los estudios incluidos, tanto en el diseño metodológico (ensayos clínicos aleatorizados, estudios observacionales y series de casos) como en las combinaciones terapéuticas utilizadas. Algunos estudios evaluaron la inmunoterapia como monoterapia, mientras que otros la combinaron con quimioterapia o radioterapia, lo cual dificulta una comparación directa y homogénea entre grupos.

En segundo lugar, si bien todos los estudios abordaron el HNSCC, solo una parte de los pacientes incluidos presentaba OSCC, que es el foco específico de esta revisión. Esta limitación compromete parcialmente la aplicabilidad de los resultados al contexto exclusivo del OSCC.

Otra limitación importante es la imposibilidad de realizar un metaanálisis cuantitativo, debido a la variabilidad en los desenlaces evaluados, los tamaños muestrales, los criterios de inclusión y la forma de presentación de los resultados. Por ello, el análisis se basó en una síntesis descriptiva de los hallazgos.

Asimismo, la posible presencia de sesgo de publicación puede haber influido en los resultados de esta revisión. Es probable que estudios con resultados negativos o no concluyentes no hayan sido publicados o incluidos en las bases de datos consultadas, lo que puede sobreestimar el beneficio clínico observado de la inmunoterapia.

A nivel metodológico, varios estudios presentaban alto riesgo de sesgo, especialmente por la ausencia de cegamiento en los participantes, investigadores o evaluadores de resultados, lo cual puede afectar la objetividad en la evaluación de desenlaces como la respuesta patológica completa o la toxicidad.

Finalmente, aunque algunos estudios incluyeron el análisis de biomarcadores inmunológicos como la expresión de PD-L1, la falta de estandarización en su medición y reporte dificulta la identificación precisa de predictores de respuesta y limita la posibilidad de establecer conclusiones firmes en este aspecto.

Futuras líneas de investigación

A partir de los hallazgos de esta revisión sistemática, se identifican varias áreas clave que requieren ser abordadas en futuras investigaciones para profundizar en el conocimiento sobre la eficacia y seguridad de la inmunoterapia neoadyuvante en el tratamiento del OSCC:

- **Ensayos clínicos aleatorizados específicos para OSCC:**

Existe una clara necesidad de desarrollar ensayos clínicos aleatorizados, con muestras más amplias y representativas, centradas exclusivamente en pacientes con OSCC. Muchos de los estudios actuales agrupan diferentes localizaciones anatómicas dentro de los HNSCC, lo que limita la especificidad de los resultados para el contexto oral.

- **Estudios comparativos directos entre inmunoterapia dual y quimioterapia:**

Aunque se han observado beneficios clínicos de la combinación nivolumab + pembrolizumab, faltan estudios que comparen directamente esta estrategia con los regímenes clásicos de quimioterapia en el contexto neoadyuvante, con seguimiento a largo plazo de la OS, DFS y tasa de recurrencia.

- **Evaluación de biomarcadores predictivos de respuesta:**

Futuros trabajos deberían centrarse en la validación de biomarcadores inmunológicos (como PD-L1, carga mutacional tumoral y expresión de genes relacionados con la

inmunidad) que permitan identificar qué pacientes se beneficiarán más de la inmunoterapia. Esto facilitaría un enfoque más personalizado y eficaz en el tratamiento.

- Combinaciones terapéuticas innovadoras y escalonadas:

Es necesario investigar nuevas estrategias de combinación o secuenciación terapéutica, que integren inmunoterapia, quimioterapia y radioterapia de forma óptima. También se deben explorar esquemas de intensificación o desescalada terapéutica en función de la respuesta al tratamiento neoadyuvante.

- Estudios sobre calidad de vida y toxicidad a largo plazo:

La mayoría de los estudios actuales se centran en la eficacia oncológica, pero se requieren más investigaciones sobre los efectos a largo plazo de la inmunoterapia en términos de calidad de vida, funcionalidad oral (deglución, habla, masticación) y toxicidades inmunomediadas en pacientes con OSCC.

- Impacto económico y coste-efectividad de la inmunoterapia:

Considerando el elevado coste de los inhibidores de puntos de control inmunitarios, futuras líneas de investigación deberían incluir análisis fármacos económicos que evalúen la relación coste-beneficio de la inmunoterapia neoadyuvante, especialmente en sistemas sanitarios públicos.

- Validación de la pCR como marcador sustituto de supervivencia:

Dado que la pCR ha mostrado correlación con mejor pronóstico, se requiere validar su uso como marcador sustituto fiable de supervivencia a largo plazo, lo cual podría acelerar los procesos de evaluación y aprobación de nuevos tratamientos.

10. CONCLUSIÓN

Conclusiones principales

La combinación de nivolumab y pembrolizumab ha demostrado ser más eficaz que los esquemas tradicionales de quimioterapia en el tratamiento neoadyuvante del OSCC, especialmente en cuanto a la respuesta completa del tumor, la reducción de su tamaño y una mejor tolerancia general al tratamiento.

Conclusiones secundarias

1- La inmunoterapia logró tasas de pCR notablemente más altas que la quimioterapia, lo que representa una ventaja clínica clara en el tratamiento del OSCC.

2- Los efectos adversos graves fueron menos frecuentes con nivolumab y pembrolizumab, ofreciendo así un perfil de seguridad más favorable y mejor tolerado por los pacientes.

3- La expresión de PD-L1 se confirmó como un biomarcador útil, permitiendo identificar mejor a los pacientes que podrían beneficiarse más de la inmunoterapia.

4- Varios estudios mostraron que, tras el tratamiento inmunológico, muchos pacientes no necesitaron terapias adicionales tras la cirugía, lo que podría reducir la carga terapéutica global.

5- Más allá de los resultados clínicos, el uso de inmunoterapia parece traducirse en una mejor calidad de vida, al reducir los efectos tóxicos sin comprometer la eficacia del tratamiento.

11.BIBLIOGRAFÍA

1. Cáncer [Internet]. [citado 28 de enero de 2025]. Disponible en: <https://www.who.int/es/health-topics/cancer>
2. Thomas GT, Lewis MP, Speight PM. Matrix metalloproteinases and oral cancer. *Oral Oncol.* 1 de mayo de 1999;35(3):227-33.
3. Hsin CH, Chou YE, Yang SF, Su SC, Chuang YT, Lin SH, et al. MMP-11 promoted the oral cancer migration and FAK/Src activation. *Oncotarget.* 2 de marzo de 2017;8(20):32783-93.
4. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-49.
5. Suárez Beke AP, Somacarrera Pérez ML, Martín Carreras-Presas C, Cárdenas Serres C, Acero Sanz JJ. Cáncer oral. Factores de riesgo y cambio de tendencia epidemiológica. *Científica Dent Rev Científica Form Contin.* 2021;18(5 (Diciembre)):7-14.
6. Abril-Cordero LM, Lalangui-Matamoros JJ, Solís-Valencia EG, Solano-Maldonado DA, Quito-Zhinín AE, Moreno-Gálvez MD. Cáncer oral: etiología, lesiones precancerosas y tratamiento. *Rev ADM Órgano Of Asoc Dent Mex.* 29 de agosto de 2024;81(4):201-5.
7. Mateo-Sidrón Antón MC, Somacarrera Pérez ML. Cáncer oral: genética, prevención, diagnóstico y tratamiento. revisión de la literatura. *Av En Odontoestomatol.* agosto de 2015;31(4):247-59.
8. Field JK, Pavelic ZP, Spandidos DA, Stambrook PJ, Jones AS, Gluckman JL. The Role of the p53 Tumor Suppressor Gene in Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. *Arch Otolaryngol Neck Surg.* 1 de octubre de 1993;119(10):1118-22.
9. Araya C. Diagnóstico precoz y prevención en cáncer de cavidad oral. *Rev Médica Clínica Las Condes.* 1 de julio de 2018;29(4):411-8.
10. Boza Oreamuno YV. Carcinoma oral de células escamosas: Reporte de caso y revisión de literatura. *Int J Dent Sc (Online).* 2016 Sep 19. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.15517/ijds.v0i0.26303>
11. Manual MSD versión para público general [Internet]. [citado 29 de enero de 2025]. Cáncer de boca y garganta - Trastornos otorrinolaringológicos. Disponible en: <https://www.msdmanuals.com/es/hogar/trastornos-otorrinolaringológicos/cáncer-de-boca-nariz-y-faringe/cáncer-de-boca-y-garganta>
12. Neville BW, Day TA. Oral Cancer and Precancerous Lesions. *CA Cancer J Clin.* 2002;52(4):195-215.
13. Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C. TNM Classification of Malignant Tumours.

14. Bagán Sebastián JV, Peñarrocha Diago M. Medicina Bucal. Valencia: Medicina Oral, S.L.; 2010. ISBN: 978-84-612-7381-2.
15. Mella PFO, Irisarri J. Eficacia de la radioterapia y la quimioterapia versus radioterapia para el carcinoma oral de células escamosas. Rev Cuba Estomatol. 23 de junio de 2015;52(4):52-8.
16. Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, Gettinger SN, Smith DC, McDermott DF, et al. Safety, Activity, and Immune Correlates of Anti-PD-1 Antibody in Cancer. N Engl J Med. 28 de junio de 2012;366(26):2443-54.
17. OPDIVO® (Nivolumab). Mentions Légales Complètes - France. Bristol-Myers Squibb; 2024.
18. Geier M, Descourt R, Corre R, Léveiller G, Lamy R, Goarant É, et al. Real life second-line nivolumab in advanced non-small cell lung cancer: A French observational multicenter study of 259 patients (ABCT-IMMUNOBZH). Cancer Rep Rev [Internet]. 2018 [citado 6 de febrero de 2025];2(5).
19. 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. N Engl J Med. 10 de noviembre de 2016;375(19):1856-67.
20. Haque S, Yellu M, Randhawa J, Hashemi-Sadraei N. Profile of pembrolizumab in the treatment of head and neck squamous cell carcinoma: design development and place in therapy. Drug Des Devel Ther. 31 de agosto de 2017;11:2537-49.
21. National Library of Medicine. Pembrolizumab for Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: A Real-World Study [Internet]. 2023 [citado 6 de febrero de 2025].
22. Quimioterapia para el cáncer de orofaringe y de cavidad oral [Internet]. [citado 14 de febrero de 2025]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/tipos/cancer-de-orofaringe-y-de-cavidad-oral/tratamiento/quimioterapia.html>
23. FDA aprueba el nivolumab para cáncer de cabeza y cuello [Internet]. 2016 [citado 14 de febrero de 2025]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/noticias/temas-y-relatos-blog/2016/fda-nivolumab-cabeza-cuello>
24. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. Int J Surg. 2010;8:336–41.
25. McCluskey K. Cancer Research Institute. 2016 [citado 14 de febrero de 2025]. Immunotherapy vs. Chemotherapy: What's the Difference? Disponible en: <https://www.cancerresearch.org/es/blog/junio-2016/difference-cancer-immunotherapy-and-chemotherapy>

26. Royo M. BiblioGuías: Revisiones sistemáticas: Ejemplos de criterios de inclusión y de exclusión [Internet]. [citado 14 de febrero de 2025]. Disponible en: https://biblioguias.unav.edu/revisionessistematicas/criterios_de_inclusion_y_exclusion
27. 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;25:603–5.
28. Chung CH, Li J, Steuer CE, Bhateja P, Johnson M, Masannat J, et al. Phase II multi-institutional clinical trial result of concurrent cetuximab and nivolumab in recurrent and/or metastatic head and neck squamous cell carcinoma. *Clin Cancer Res* [Internet]. 2022;28(11):2329–38. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-21-3849>
29. Schoenfeld JD, Hanna GJ, Jo VY, Rawal B, Chen Y-H, 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: A phase 2 open-label randomized clinical trial. *JAMA Oncol* [Internet]. 2020;6(10):1563–70. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1001/jamaoncol.2020.2955>
30. Haddad RI, Harrington K, Tahara M, Ferris RL, Gillison M, Fayette J, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus EXTREME regimen as first-line treatment for recurrent/metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: The final results of CheckMate 651. *J Clin Oncol* [Internet]. 2023;41(12):2166–80. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.22.00332>
31. Zhang Z, Wu B, Peng G, Xiao G, Huang J, Ding Q, et al. Neoadjuvant chemoimmunotherapy for the treatment of locally advanced head and neck squamous cell carcinoma: A single-arm phase 2 clinical trial. *Clin Cancer Res* [Internet]. 2022;28(15):3268–76. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-22-0666>
32. Hanna GJ, O'Neill A, Shin K-Y, Wong K, Jo VY, Quinn CT, et al. Neoadjuvant and adjuvant nivolumab and lirilumab in patients with recurrent, resectable squamous cell carcinoma of the head and neck. *Clin Cancer Res* [Internet]. 2022;28(3):468–78. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-21-2635>
33. Tao Y, Biau J, Sun XS, Sire C, Martin L, Alfonsi M, et al. Pembrolizumab versus cetuximab concurrent with radiotherapy in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of head and neck unfit for cisplatin (GORTEC 2015-01 PembroRad): a multicenter, randomized, phase II trial. *Ann Oncol* [Internet]. 2023;34(1):101–10. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.annonc.2022.10.006>
34. Boyer M, Hui R, Urban D, Clingan P, Su W-C, Devaux C, et al. Pembrolizumab with platinum-based chemotherapy with or without epacadostat as first-line treatment for metastatic non-small cell lung cancer: a randomized, partially double-blind, placebo-controlled phase II study. *BMC Cancer* [Internet]. 2024;23(Suppl 1):1250. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s12885-022-10427-4>

35. McBride S, Sherman E, Tsai CJ, 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* [Internet]. 2021;39(1):30–7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.20.00290>
36. Hughes RT, Gebeyehu RR, Kalada JM, Lycan TW, Frizzell BA, Kinney RD, et al. Quad-shot-immunotherapy: quad-shot radiotherapy with pembrolizumab for advanced/recurrent head and neck cancer. *Future Oncol* [Internet]. 2023;19(22):1523–34. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2217/fon-2022-1146>
37. Rothausen CS, Dieperink KB, Ruhlmann CH, Pappot H, Tolstrup LK. Patient and caregiver education to support self-efficacy and self-management during immunotherapy-an integrative review. *Psychooncology* [Internet]. 2025;34(3):e70100. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/pon.70100>
38. Tang X, Chen S, Sui Q, Li X, Liu Z, Zhu F, et al. Response to nivolumab combining radiotherapy and nimotuzumab in metastatic oral squamous cell carcinoma patient with strong PD-L1 expression: a case report. *Ann Transl Med* [Internet]. 2020;8(6):402. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.21037/atm.2020.02.96>
39. Cheng L, Chai C, Liu Y, Jiao J. First-line programmed cell death 1 inhibitor plus chemotherapy vs. standard treatment in patients with recurrent or metastatic oral squamous cell carcinoma: A retrospective cohort study. *Oncol Lett* [Internet]. 2024;28(2):352. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3892/ol.2024.14486>
40. Li X, Fang Q, Du W, Zhang X, Dai L, Qiao Y. Induction chemotherapy combined with immunotherapy in locally advanced head and neck squamous cell carcinoma. *BMC Cancer* [Internet]. 2021;21(1):622. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s12885-021-08373-8>
41. Knochelmann HM, Horton JD, Liu S, Armeson K, Kaczmar JM, Wyatt MM, et al. Neoadjuvant presurgical PD-1 inhibition in oral cavity squamous cell carcinoma. *Cell Rep Med* [Internet]. 2021;2(10):100426. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.xcrm.2021.100426>
42. Huang Y, Sun J, Li J, Zhu D, Dong M, Dou S, et al. Neoadjuvant immunochemotherapy for locally advanced resectable oral squamous cell carcinoma: a prospective single-arm trial (Illuminate Trial). *Int J Surg* [Internet]. 2023;109(8):2220–7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/JS9.0000000000000489>
43. Cheong SC, Selvam B, Ho GF, Muhamad Nor I, Tan CK, Wong YF, et al. Pembrolizumab (MK-3475) plus platinum and gemcitabine as first-line treatment of recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma (PIPER): a phase 2, multicentre, single-arm protocol study in Malaysia. *BMJ Open* [Internet]. 2024;14(12):e076898. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2023-076898>

44. 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* [Internet]. 2021;12(1):7348. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41467-021-26472-9>
45. 1. 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. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 1 de abril de 2022;28(7):1345-52.
46. Powell SF, Gold KA, Gitau MM, Sumey CJ, Lohr MM, McGraw SC, et al. Safety and efficacy of pembrolizumab with chemoradiotherapy in locally advanced head and neck squamous cell carcinoma: A phase IB study. *J Clin Oncol* [Internet]. 2020;38(21):2427–37. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.19.03156>
47. Wang K, Gui L, Lu H, He X, Li D, Liu C, et al. Efficacy and safety of pembrolizumab with preoperative neoadjuvant chemotherapy in patients with resectable locally advanced head and neck squamous cell carcinomas. *Front Immunol* [Internet]. 2023;14:1189752. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2023.1189752>
48. 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* [Internet]. 2022;27(12):1805–17. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s10147-022-02233-6>
49. Black CM, Hanna GJ, Wang L, Ramakrishnan K, Goto D, Turzhitsky V, et al. Real-world treatment patterns and outcomes among individuals receiving first-line pembrolizumab therapy for recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma. *Front Oncol* [Internet]. 2023;13:1160144. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fonc.2023.1160144>
50. Leidner R, Crittenden M, Young K, Xiao H, Wu Y, Couey MA, et al. Neoadjuvant immunoradiotherapy results in high rate of complete pathological response and clinical to pathological downstaging in locally advanced head and neck squamous cell carcinoma. *J Immunother Cancer* [Internet]. 2021;9(5). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1136/jitc-2021-002485>
51. Vasiliadou I, Breik O, Baker H, Leslie I, Sim VR, Hegarty G, et al. Safety and treatment outcomes of nivolumab for the treatment of recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma: Retrospective multicenter cohort study. *Cancers (Basel)* [Internet]. 2021;13(6):1413. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/cancers13061413>
52. Bristol-Myers Squibb. *OPDIVO® (nivolumab) - Mentions légales France*. RCP et notice. Dernière mise à jour : 25 avril 2024

12. ANEXOS I

En la **Tabla 3**, se muestra el resumen de la búsqueda de cada una de las bases de datos.

Base de datos	Búsqueda	Número de artículos	Fechas
PUBMED	((("squamous cell carcinoma of head and neck"[MeSH Terms] OR ("squamous"[All Fields] AND "cell"[All Fields] AND "carcinoma"[All Fields] AND "head"[All Fields] AND "neck"[All Fields]) OR "squamous cell carcinoma of head and neck"[All Fields] OR ("oral"[All Fields] AND "squamous"[All Fields] AND "cell"[All Fields] AND "carcinoma"[All Fields]) OR "oral squamous cell carcinoma"[All Fields]) AND ("nivolumab"[MeSH Terms] OR "nivolumab"[All Fields] OR "nivolumab s"[All Fields] OR ("pembrolizumab"[Supplementary Concept] OR "pembrolizumab"[All Fields]) OR ("chemotherapy s"[All Fields] OR "drug therapy"[MeSH Terms] OR ("drug"[All Fields] AND "therapy"[All Fields]) OR "drug therapy"[All Fields] OR "chemotherapies"[All Fields] OR "drug therapy"[MeSH Subheading] OR "chemotherapy"[All Fields])) AND ("safety"[MeSH Terms] OR "safety"[All Fields] OR "safeties"[All Fields] OR ("effect"[All Fields] OR "effecting"[All Fields] OR "effective"[All Fields] OR "effectively"[All Fields] OR "effectiveness"[All Fields] OR "effectivenesses"[All Fields] OR "effectives"[All Fields] OR "effectivities"[All Fields] OR "effectivity"[All Fields] OR "effects"[All Fields]))) AND ((y_5[Filter]) AND (clinicaltrial[Filter] OR clinicaltrialphasei[Filter] OR clinicaltrialphaseii[Filter] OR clinicaltrialphaseiii[Filter] OR clinicaltrialphaseiv[Filter] OR controlledclinicaltrial[Filter] OR randomizedcontrolledtrial[Filter]) AND (humans[Filter])))	185	3/01/25
SCOPUS	(TITLE-ABS-KEY (oral AND squamous AND cell AND carcinoma) AND TITLE-ABS-KEY (nivolumab) OR TITLE-ABS-KEY (pembrolizumab) OR TITLE-ABS-KEY (chemotherapy) AND TITLE-ABS-KEY (safety) OR TITLE-ABS-KEY (effectiveness)) AND PUBYEAR > 2020 AND PUBYEAR < 2025	63	18/01/25

WEB OF SCIENCE	(TS=(Oral squamous cell carcinoma)) AND (TS= (Nivolumab) OR TS=(Pembrolizumab) OR TS=(Chemotherapy)) AND (TS=(Safety) OR TS=(Effectiveness))	146	24/01/25
-----------------------	--	-----	----------

ANEXO II: Declaración detallada del uso de herramientas de inteligencia artificial (IA)

Durante la realización de este trabajo, se ha utilizado la herramienta de inteligencia artificial **ChatGPT 4o** como apoyo en distintas etapas del proceso. Su uso ha estado orientado principalmente a facilitar aspectos metodológicos y de redacción, tanto en español como en inglés.

Funciones en las que se utilizó la IA:

- Definición y revisión de los criterios de inclusión y exclusión de la revisión sistemática, siguiendo las directrices PRISMA.
- Organización y diseño de tablas a partir de datos ya recopilados.
- Apoyo en la redacción de ciertas secciones del texto, mejorando la claridad y el estilo académico.
- Traducción de fragmentos al inglés académico manteniendo la terminología técnica.
- Corrección ortográfica y gramatical del texto final.

Ejemplos de instrucciones dadas a la IA (prompts):

- “Ayúdame a definir correctamente los criterios de inclusión y exclusión de mi revisión sistemática según las directrices PRISMA.”
- “Revisa si los criterios que he escrito cumplen con las normas PRISMA.”
- “¿Puedes revisar la estructura de esta tabla?”
- “¿Puedes traducir este fragmento al inglés académico manteniendo la terminología técnica?”
- “Revísame este texto para que no tenga errores ortográficos ni gramaticales.”

Comparación de combinaciones de inmunoterapia (Nivolumab + Pembrolizumab) con regímenes tradicionales de quimioterapia en el manejo neoadyuvante del carcinoma escamoso oral. Revisión Sistemática.

Título corto: Inmunoterapia vs. Quimioterapia en el tratamiento neoadyuvante del carcinoma escamoso oral

Autores:

Clémentine Marie Constance PIN¹, Pilar RIBERA ALBA²

¹ Estudiante de quinto año del grado en Odontología en la Universidad Europea de Valencia, Valencia, España.

² Doctora en Odontología, Profesora de la Facultad de Odontología, Universidad Europea de Valencia, Valencia, España.

Correspondencia

Pilar RIBERA ALBA

Paseo Alameda 7, Valencia

46010, Valencia

pilar.ribera@universidadeuropea.es

RESUMEN

Introducción: El carcinoma oral de células escamosas (OSCC) es la neoplasia maligna más común de la cavidad oral, asociada principalmente al consumo de tabaco, alcohol y la infección por virus del papiloma humano (HPV). Aunque predomina en varones de edad avanzada, su incidencia ha aumentado en mujeres y en pacientes jóvenes. El diagnóstico se basa en la evaluación clínica, estudios de imagen y confirmación histológica mediante biopsia, siendo el sistema TNM el más utilizado para la estadificación. El pronóstico depende del estadio tumoral y la afectación ganglionar. Aunque la quimioterapia convencional sigue siendo fundamental en el abordaje terapéutico, la inmunoterapia ha demostrado mejorar la supervivencia en estadios avanzados.

Material y método: Se realizó una revisión sistemática de la literatura mediante búsqueda en las bases de datos PubMed, Scopus y Web of Science desde 2020 hasta enero de 2025, centrada en estudios clínicos que evaluaran el uso de inmunoterapia neoadyuvante (nivolumab o pembrolizumab) frente a quimioterapia convencional en pacientes con OSCC. Se analizaron variables como reducción tumoral, supervivencia, toxicidad y expresión de PD-L1.

Resultados: Tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión, se seleccionaron 7 estudios que incluyeron un total de 1030 pacientes adultos, mayoritariamente varones, con OSCC en estadios avanzados. Se evaluaron estrategias neoadyuvantes con inmunoterapia, sola o en combinación con quimio/radioterapia. Los resultados mostraron que la inmunoterapia se asoció con tasas más altas de respuesta patológica completa y menor toxicidad en comparación con la quimioterapia tradicional. La calidad metodológica de los estudios fue variable, con riesgo de sesgo moderado-alto en varios casos. No se realizó metaanálisis debido a la heterogeneidad de los estudios incluidos.

Conclusión: Los tratamientos neoadyuvantes con nivolumab o pembrolizumab podrían representar una alternativa terapéutica eficaz y mejor tolerada frente a la quimioterapia convencional en el carcinoma escamoso oral avanzado. La expresión de PD-L1 emerge como un biomarcador predictivo de respuesta. Se requieren estudios adicionales con mayor homogeneidad metodológica para confirmar estos hallazgos y establecer recomendaciones clínicas sólidas.

Palabras claves

Chemotherapy, Effectiveness, Nivolumab, Oral squamous cell carcinoma, Pembrolizumab, Safety

INTRODUCCION: El carcinoma oral de células escamosas (OSCC) constituye la neoplasia maligna más frecuente en la cavidad oral, representando aproximadamente el 90% de los casos. Es una patología de etiología multifactorial, influenciada por el consumo de tabaco y alcohol, la infección por el virus del papiloma humano (HPV), mutaciones genéticas como las de los genes TP53 y CDKN2A, y factores ambientales como una dieta deficiente, mala higiene oral y exposición solar crónica (1–9). A nivel mundial, el OSCC presentó en 2020 más de 370,000 nuevos diagnósticos, con una distribución variable según la región geográfica. Aunque históricamente ha afectado principalmente a hombres mayores de 60 años, se observa un aumento en su incidencia entre mujeres y personas jóvenes, particularmente en zonas como la lengua y el reborde alveolar (4–5).

El comportamiento agresivo del OSCC se relaciona con su capacidad invasiva, facilitada por enzimas como las metaloproteinasas (MMP), que degradan la matriz extracelular (ECM) y permiten la diseminación tumoral (1–3). En sus fases iniciales, la enfermedad puede ser asintomática, lo que dificulta su detección precoz. Las lesiones precursoras como la leucoplasia y la eritroplasia tienen un alto potencial de transformación maligna si no se tratan adecuadamente (7). La fisiopatogenia del OSCC implica una progresiva acumulación de alteraciones moleculares que desregulan el ciclo celular, inducen resistencia a la apoptosis y promueven la angiogénesis y la metástasis. La inflamación crónica y la disbiosis del microbioma oral también desempeñan un papel relevante en la progresión tumoral (10–11).

Ante el impacto clínico y social del OSCC, es fundamental promover estrategias de prevención, diagnóstico temprano y tratamiento integral, especialmente en poblaciones de riesgo. El presente trabajo tiene como objetivo revisar los aspectos epidemiológicos, etiopatogénicos, diagnósticos y terapéuticos actuales del OSCC, con énfasis en la importancia de un enfoque multidisciplinario que mejore la calidad de vida y el pronóstico de los pacientes.

MATERIAL Y MÉTODO : Se realizó una búsqueda en las bases de datos MEDLINE, Web of Science y Scopus de artículos publicados desde enero de 2019 hasta la actualidad sobre el uso de Nivolumab y Pembrolizumab en inmunoterapia neoadyuvante para el OSCC, comparado con la quimioterapia tradicional.

PREGUNTA PICO :

- **P (Paciente/Problema):** Pacientes con carcinoma escamoso oral candidatos a manejo neoadyuvante.
- **I (Intervención):** Combinaciones de inmunoterapia (Nivolumab + Pembrolizumab).
- **C (Comparador):** Regímenes tradicionales de quimioterapia.
- **O (Resultado):**

O1: Reducción tumoral– Comparar la disminución del volumen tumoral entre inmunoterapia y quimioterapia.

02: Seguridad y toxicidad – Evaluar efectos adversos, tolerabilidad y toxicidad de ambos tratamientos.

03: Biomarcadores predictivos – Analizar PD-L1 y otros biomarcadores como predictores de respuesta.

04: Respuesta y terapia adyuvante – Examinar la pCR y el impacto en la necesidad de terapia postoperatoria.

-Criterios De Elegibilidad

Se incluyeron estudios clínicos (aleatorizados, cohortes, series de casos) en inglés, español o francés, publicados hasta enero de 2025, sobre pacientes con carcinoma escamoso oral (OSCC) tratados con inmunoterapia (Nivolumab y Pembrolizumab) o quimioterapia en contexto neoadyuvante. Se evaluaron variables como respuesta tumoral, supervivencia, pCR, reducción tumoral, seguridad y expresión de PD-L1. Se excluyeron estudios in vitro, en animales, casos únicos, revisiones, informes de expertos o no centrados en los dos fármacos o en cáncer oral.

-Fuentes de información y estrategia de búsqueda:

Para llevar a cabo la identificación de estudios relevantes, se consultaron tres bases de datos científicas principales: PubMed, Scopus y Web of Science. La estrategia de búsqueda se construyó combinando términos clave relacionados con el carcinoma escamoso oral (OSCC), los fármacos inmunoterapéuticos Nivolumab y Pembrolizumab, así como con la quimioterapia, centrándose especialmente en conceptos vinculados a la eficacia y la seguridad de los tratamientos.

En PubMed, se utilizaron términos MeSH (Medical Subject Headings) junto con operadores booleanos (AND, OR), lo que permitió refinar la búsqueda y obtener resultados más específicos. Se utilizaron combinaciones como "oral squamous cell carcinoma", junto con los nombres de los medicamentos objeto del estudio. En Scopus, los términos clave se aplicaron en los campos de título, resumen y palabras clave, y se filtraron los resultados por año de publicación (2020 a 2025). Por su parte, en Web of Science se empleó el campo "TS" (Topic Search) con términos similares para asegurar la coherencia en todas las bases de datos.

Se aplicaron filtros adicionales para restringir la búsqueda a estudios clínicos publicados en inglés, español o francés. Se dio prioridad a ensayos clínicos, estudios de cohortes (prospectivos y retrospectivos) y series de casos que compararan inmunoterapia con quimioterapia en contexto neoadyuvante. Además, se realizó una revisión manual de las referencias bibliográficas incluidas en los estudios seleccionados, lo cual permitió identificar artículos adicionales que no habían sido recuperados en la búsqueda inicial. También se efectuó una búsqueda cruzada para maximizar la exhaustividad del proceso. Todos los estudios duplicados fueron eliminados durante el proceso de revisión. El objetivo general de esta estrategia fue obtener una visión completa, rigurosa y actualizada sobre el uso de Nivolumab y Pembrolizumab como tratamiento

neoadyuvante del OSCC. Los resultados de las búsquedas se encuentran sintetizados en la Tabla 3 del anexo.

Finalmente, el proceso de selección de estudios siguió las directrices de la guía PRISMA, dividiéndose en tres fases: primero, un cribado de títulos para descartar estudios no pertinentes; en segundo lugar, la revisión de resúmenes aplicando los criterios de elegibilidad previamente definidos; y por último, la lectura completa de los textos para confirmar su inclusión. Este enfoque sistemático aseguró la pertinencia y calidad metodológica de los estudios incorporados en la revisión.

-Extracción de datos

Se extrajeron datos clave de los estudios seleccionados y se organizaron en tablas según el tipo de tratamiento neoadyuvante (inmunoterapia vs. quimioterapia). Se recopiló información como autores, tipo de estudio, número de pacientes, edad media, respuesta tumoral, supervivencia, efectos adversos y expresión de biomarcadores como PD-L1.

Las variables principales fueron eficacia y seguridad del tratamiento, y como variable específica, los biomarcadores predictivos de respuesta. La comparación se centró en los efectos de Nivolumab + Pembrolizumab frente a la quimioterapia tradicional.

La extracción fue realizada por un investigador y verificada por un segundo revisor en caso de discrepancias.

-Valoración de calidad

La calidad metodológica y el riesgo de sesgo se evaluaron con la escala Newcastle-Ottawa para estudios observacionales y la herramienta Cochrane RoB 2.0 para ensayos clínicos. Los estudios fueron valorados en función de selección, comparabilidad y medición de resultados, con una puntuación máxima de 9. Se consideró bajo riesgo de sesgo si obtenían más de 6 puntos, y alto riesgo si era igual o menor a 6. La evaluación fue realizada por un revisor y validada por consenso con un segundo. Los resultados se resumieron en una tabla diferenciando estudios con alto y bajo riesgo de sesgo.

-Síntesis de datos:

Se realizó una síntesis descriptiva de los estudios incluidos, comparando inmunoterapia (Nivolumab + Pembrolizumab) con quimioterapia tradicional. Se calcularon medias ponderadas para variables como respuesta tumoral, supervivencia y efectos adversos, ajustando por el tamaño de muestra de cada estudio. Debido a la heterogeneidad y escasez de ensayos aleatorizados, no se realizó un meta-análisis.

Los resultados se presentaron en tablas y gráficos comparativos para facilitar la interpretación.

RESULTADOS:

Selección de estudios.:

Se obtuvieron un total de 287 artículos del proceso de búsqueda inicial: Medline Pubmed (n=185), Web of Science (n=39) y SCOPUS (n=63). De dichas publicaciones, se detectaron mediante el cribado por títulos y resúmenes 31 artículos como posiblemente elegibles. Posteriormente, se examinaron exhaustivamente los textos completos de estos estudios aplicando los criterios de inclusión y exclusión. Finalmente, 7 artículos fueron incluidos en la presente revisión sistemática por cumplir con los criterios establecidos (Fig. 1). Los detalles de los artículos excluidos y los motivos de exclusión se encuentran especificados en la Tabla 4.

-Análisis de las características de los estudios revisados:

En este trabajo se revisaron siete estudios que valoraban el uso de inmunoterapia, sola o en combinación con quimioterapia o radioterapia, en el tratamiento del OSCC. Los estudios incluidos comprendieron ensayos clínicos de fase I a III (n=5) (45-48, 50), así como estudios retrospectivos observacionales de cohortes reales (n=2) (49-51). Cinco de los estudios emplearon pembrolizumab como fármaco principal. En este sentido, cuatro de ellos administraron el fármaco en combinación con quimioterapia basada en platino y 5-fluorouracilo (5-FU) (46-49), en dos estudios se asoció con quimiorradioterapia o radioterapia (45-46), y en los otros tres se utilizó como monoterapia (45,48-49). Para nivolumab, un estudio lo utilizó en combinación con radioterapia (51) y el otro en monoterapia (50). El tamaño de muestra varió entre un mínimo de 21 pacientes hasta un máximo de 646. En todos los estudios se incluyeron únicamente adultos (≥ 18 años), con una mayoría de pacientes varones. En cuanto a las variables analizadas, todos los estudios evaluaron la supervivencia global (por sus siglas en inglés, Overall survival, OS) y/o la progresión libre de enfermedad (por sus siglas en inglés, Progression-Free Survival, PFS), así como, en algunos casos, la supervivencia libre de enfermedad (por sus siglas en inglés, Disease-Free Survival, DFS), especialmente en contextos de tratamiento con intención curativa, y la respuesta objetiva (por sus siglas en inglés, Objective Response Rate, ORR). Siete de ellos estudiaron también la pCR o la respuesta mayor, cuando esta fue aplicable tras terapia neoadyuvante. Además, seis estudios analizaron biomarcadores inmunológicos, principalmente la expresión de PD-L1 mediante la puntuación positiva combinada (por sus siglas en inglés, Combined Positive Score, CPS), y en algunos casos el estado de HPV. Por último, cuatro estudios reportaron variables relacionadas con la seguridad e inmunotoxicidad (por sus siglas en inglés, Safety and immune-related toxicity, IRT) asociadas a la terapia (véase Tabla 5). Además de las variables clínicas y terapéuticas, varios estudios incluyeron el análisis de factores clínico-demográficos como la puntuación ECOG, el estado de tabaquismo y el tipo y estadio tumoral. Estos y otros aspectos metodológicos se recogen de manera detallada en la Tabla 5, que resume las principales características de los artículos seleccionados.

-Evaluación de la calidad metodológica y riesgo de sesgo: En cuanto al análisis del riesgo de sesgo de los estudios incluidos, se observa un patrón coherente con la naturaleza y diseño de cada uno de ellos. Para los estudios randomizados o prospectivos tipo ensayo clínico (45-48;51), se consideró un riesgo de sesgo alto en todos ellos (Tabla 7). Este alto

riesgo se atribuye fundamentalmente a la dificultad de implementar un cegamiento efectivo en este tipo de intervenciones (inmunoterapia combinada con cirugía ± radio/quimioterapia), así como al sesgo de detección relacionado con la evaluación de la respuesta patológica (Tabla 6). Para los estudios observacionales no randomizados (n=2), uno se consideró de bajo riesgo de sesgo (50), mientras que el otro presentó un riesgo alto de sesgo (49), dado que no se reportaron consistentemente los desenlaces de seguridad ni la tasa de respuesta objetiva, y la selección de tratamiento estuvo fuertemente condicionada por factores clínicos no controlados. El sesgo de detección (por ausencia de cegamiento de personal, pacientes y evaluadores) fue el ítem de mayor riesgo de sesgo (Tabla 6).

-Comparación de la eficacia, seguridad y tolerabilidad de la inmunoterapia frente a la quimioterapia en el tratamiento neoadyuvante del OSCC: El tratamiento neoadyuvante del OSCC con quimioterapia presenta limitaciones significativas por su alta toxicidad, especialmente en pacientes vulnerables. La inmunoterapia, con fármacos como nivolumab y pembrolizumab, surge como una alternativa prometedora. Esta sección compara la eficacia, seguridad y tolerabilidad de ambos enfoques, basándose en datos objetivos de estudios clínicos, sin interpretación, y con especial atención a la reducción tumoral y los efectos adversos.

-Comparación de la eficacia y seguridad de la inmunoterapia frente a la quimioterapia en el tratamiento neoadyuvante del OSCC: El objetivo principal fue comparar la eficacia y seguridad de la inmunoterapia con Nivolumab y Pembrolizumab frente a la quimioterapia tradicional en el tratamiento neoadyuvante del OSCC. Los resultados de los estudios revisados muestran que la inmunoterapia ofrece tasas relevantes de respuesta patológica completa (pCR) y reducción tumoral, con una mejor tolerancia en comparación con la quimioterapia. Por ejemplo, Wise-Draper et al. (45) reportaron una PFS del 96 % con pembrolizumab más radioterapia, y una asociación significativa entre PD-L1 y pCR. Wang et al. (47) informaron una pCR del 36.4 % con pembrolizumab más quimioterapia, con baja toxicidad. Leidner et al. (50) observaron una pCR del 67 % con nivolumab más SBRT, y Powell et al. (46) documentaron tasas de pCR del 85.3 % y 78.3 % según el estado de HPV. En cuanto a supervivencia, el subanálisis japonés del estudio KEYNOTE-048 (48) mostró una mediana de OS de 28.2 meses con pembrolizumab en pacientes con CPS ≥20, comparado con 13.3 meses con quimioterapia. Vasiliadou et al. (51) observaron una ORR del 19.3 % con nivolumab en enfermedad metastásica y una relación con la expresión de PD-L1. En términos de seguridad, los eventos adversos graves (grado ≥3) fueron notablemente inferiores con inmunoterapia en la mayoría de los estudios, en contraste con el régimen EXTREME, donde alcanzaron hasta el 78 % (45, 48-49, 51). Estos hallazgos sugieren que la inmunoterapia puede representar una alternativa eficaz y mejor tolerada al tratamiento neoadyuvante convencional en pacientes con OSCC, especialmente en aquellos con expresión positiva de PD-L1.

DISCUSIÓN: Los resultados de esta revisión sistemática evidencian una transformación significativa en el manejo del OSCC, especialmente en el contexto neoadyuvante. La inmunoterapia con nivolumab y pembrolizumab ha mostrado una eficacia y seguridad

superiores en comparación con los regímenes tradicionales de quimioterapia, con beneficios clínicos notables en la reducción tumoral, mayor tasa de pCR y menor toxicidad, aspectos fundamentales para mejorar la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes (45-51). El fundamento de esta eficacia radica en su mecanismo de acción: los fármacos inmunológicos como nivolumab y pembrolizumab permiten reactivar las defensas del paciente para que reconozcan y destruyan las células tumorales mediante la inhibición de la vía PD-1/PD-L1. A diferencia de la quimioterapia, que actúa de forma inespecífica sobre células de rápido crecimiento, la inmunoterapia actúa de forma más dirigida, lo que se traduce en una toxicidad generalmente más manejable (46-47, 50). En los estudios revisados, la inmunoterapia fue capaz de alcanzar tasas de pCR que oscilan entre el 36,4 % y el 67 %, frente al escaso rendimiento de la quimioterapia tradicional, que raramente supera el 10 %. Este dato es clínicamente relevante, ya que una pCR elevada se ha correlacionado con mejor DFS y OS (45, 47, 50). Un hallazgo relevante es la asociación entre la expresión del biomarcador PD-L1 y la eficacia de la inmunoterapia. Valores de CPS ≥ 1 o ≥ 20 se vincularon a mejores tasas de respuesta, necrosis tumoral y pCR (45, 47-48). El estudio de Powell et al. no evaluó directamente PD-L1, pero en la literatura se han observado mejores resultados con pembrolizumab en tumores PD-L1 positivos. Asimismo, se observó una mayor respuesta en pacientes con infección por VPH, lo que sugiere que esta puede potenciar la inmunogenicidad tumoral (46, 50). A nivel de seguridad, los eventos adversos más comunes fueron los efectos mediados por el sistema inmunológico como hipotiroidismo, mucositis, prurito o neumonitis grado 4. Aunque no están exentos de riesgo, estos eventos tienden a ser menos frecuentes y severos que los asociados a la quimioterapia, y suelen ser manejables en un entorno multidisciplinar (46, 50-51). En términos de supervivencia, el subanálisis japonés del ensayo KEYNOTE-048 mostró un beneficio clínicamente significativo de pembrolizumab frente al régimen EXTREME en pacientes con CPS ≥ 20 , lo que refuerza el valor pronóstico del biomarcador PD-L1 (48). A pesar de estos resultados alentadores, uno de los principales límites metodológicos de los estudios incluidos fue la falta de cegamiento y el sesgo de selección. Además, muchos trabajos no se centraron exclusivamente en tumores orales, lo que podría comprometer la aplicabilidad de los hallazgos al OSCC de forma específica (45-51). La cirugía sigue siendo el pilar fundamental en el tratamiento del OSCC en estadios resecables. No obstante, la inmunoterapia se postula como una alternativa innovadora al enfoque neoadyuvante clásico con quimioterapia, que presenta limitaciones importantes en toxicidad y beneficios a largo plazo (52). Nivolumab y pembrolizumab, aprobados para enfermedad recurrente o metastásica tras fallo a platinos, están siendo investigados en escenarios neoadyuvantes. Los primeros resultados muestran que su administración antes de la cirugía puede inducir respuestas inmunes robustas, reducir el volumen tumoral y disminuir potencialmente el riesgo de recaídas postoperatorias (52). Entre estos fármacos, nivolumab ha destacado especialmente en pacientes con enfermedad avanzada o refractaria. Varios estudios han demostrado su eficacia para inducir respuestas completas o parciales y estabilizar la enfermedad. Su perfil de seguridad también ha sido favorable, predominando efectos inmunomediados leves o moderados. En algunos casos, se ha observado que una buena respuesta al tratamiento con nivolumab permite reducir la necesidad de tratamientos adyuvantes más intensivos (51).

Finalmente, se ha planteado que la inmunoterapia neoadyuvante podría facilitar la desescalada terapéutica. Estudios como el de Wise-Draper et al. mostraron que pacientes tratados con pembrolizumab evitaron la quimioterapia adyuvante, con una DFS del 96 %. Leidner et al. reportaron que el 95 % de los pacientes tratados con nivolumab + radioterapia no necesitaron tratamiento postoperatorio adicional. Esto respalda la hipótesis de que una buena respuesta inicial permitiría reducir la carga terapéutica sin comprometer los resultados oncológicos (45-47; 50-51). En definitiva, la inmunoterapia neoadyuvante representa una estrategia prometedora pero aún experimental en el tratamiento del OSCC. Se requieren más estudios aleatorizados de alta calidad para determinar su eficacia definitiva, establecer biomarcadores predictivos y definir su papel dentro del manejo multidisciplinar del paciente oncológico (52).

-BIBLIOGRAFIA :

1. Cáncer [Internet]. [citado 28 de enero de 2025]. Disponible en: <https://www.who.int/es/health-topics/cancer>
2. Thomas GT, Lewis MP, Speight PM. Matrix metalloproteinases and oral cancer. *Oral Oncol.* 1 de mayo de 1999;35(3):227-33.
3. Hsin CH, Chou YE, Yang SF, Su SC, Chuang YT, Lin SH, et al. MMP-11 promoted the oral cancer migration and FAK/Src activation. *Oncotarget.* 2 de marzo de 2017;8(20):32783-93.
4. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-49.
5. Suárez Beke AP, Somacarrera Pérez ML, Martín Carreras-Presas C, Cárdenas Serres C, Acero Sanz JJ. Cáncer oral. Factores de riesgo y cambio de tendencia epidemiológica. *Científica Dent Rev Científica Form Contin.* 2021;18(5 (Diciembre)):7-14.
6. Abril-Cordero LM, Lalangui-Matamoros JJ, Solís-Valencia EG, Solano-Maldonado DA, Quito-Zhinín AE, Moreno-Gálvez MD. Cáncer oral: etiología, lesiones precancerosas y tratamiento. *Rev ADM Órgano Of Asoc Dent Mex.* 29 de agosto de 2024;81(4):201-5.
7. Mateo-Sidrón Antón MC, Somacarrera Pérez ML. Cáncer oral: genética, prevención, diagnóstico y tratamiento. revisión de la literatura. *Av En Odontoestomatol.* agosto de 2015;31(4):247-59.
8. Field JK, Pavelic ZP, Spandidos DA, Stambrook PJ, Jones AS, Gluckman JL. The Role of the p53 Tumor Suppressor Gene in Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. *Arch Otolaryngol Neck Surg.* 1 de octubre de 1993;119(10):1118-22.
9. Araya C. Diagnóstico precoz y prevención en cáncer de cavidad oral. *Rev Médica Clínica Las Condes.* 1 de julio de 2018;29(4):411-8.

10. Boza Oreamuno YV. Carcinoma oral de células escamosas: Reporte de caso y revisión de literatura. *Int J Dent Sc (Online)*. 2016 Sep 19. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.15517/ijds.v0i0.26303>
11. Manual MSD versión para público general [Internet]. [citado 29 de enero de 2025]. Cáncer de boca y garganta - Trastornos otorrinolaringológicos. Disponible en: <https://www.msdmanuals.com/es/hogar/trastornos-otorrinolaringologicos/cancer-de-boca-nariz-y-faringe/cancer-de-boca-y-garganta>
49. Black CM, Hanna GJ, Wang L, Ramakrishnan K, Goto D, Turzhitsky V, et al. Real-world treatment patterns and outcomes among individuals receiving first-line pembrolizumab therapy for recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma. *Front Oncol* [Internet]. 2023;13:1160144. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fonc.2023.1160144>
50. Leidner R, Crittenden M, Young K, Xiao H, Wu Y, Couey MA, et al. Neoadjuvant immunoradiotherapy results in high rate of complete pathological response and clinical to pathological downstaging in locally advanced head and neck squamous cell carcinoma. *J Immunother Cancer* [Internet]. 2021;9(5). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1136/jitc-2021-002485>
51. Vasiliadou I, Breik O, Baker H, Leslie I, Sim VR, Hegarty G, et al. Safety and treatment outcomes of nivolumab for the treatment of recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma: Retrospective multicenter cohort study. *Cancers (Basel)* [Internet]. 2021;13(6):1413. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/cancers13061413>
- 52: Bristol-Myers Squibb. *OPDIVO® (nivolumab) - Mentions légales France*. RCP et notice. Dernière mise à jour : 25 avril 2024.

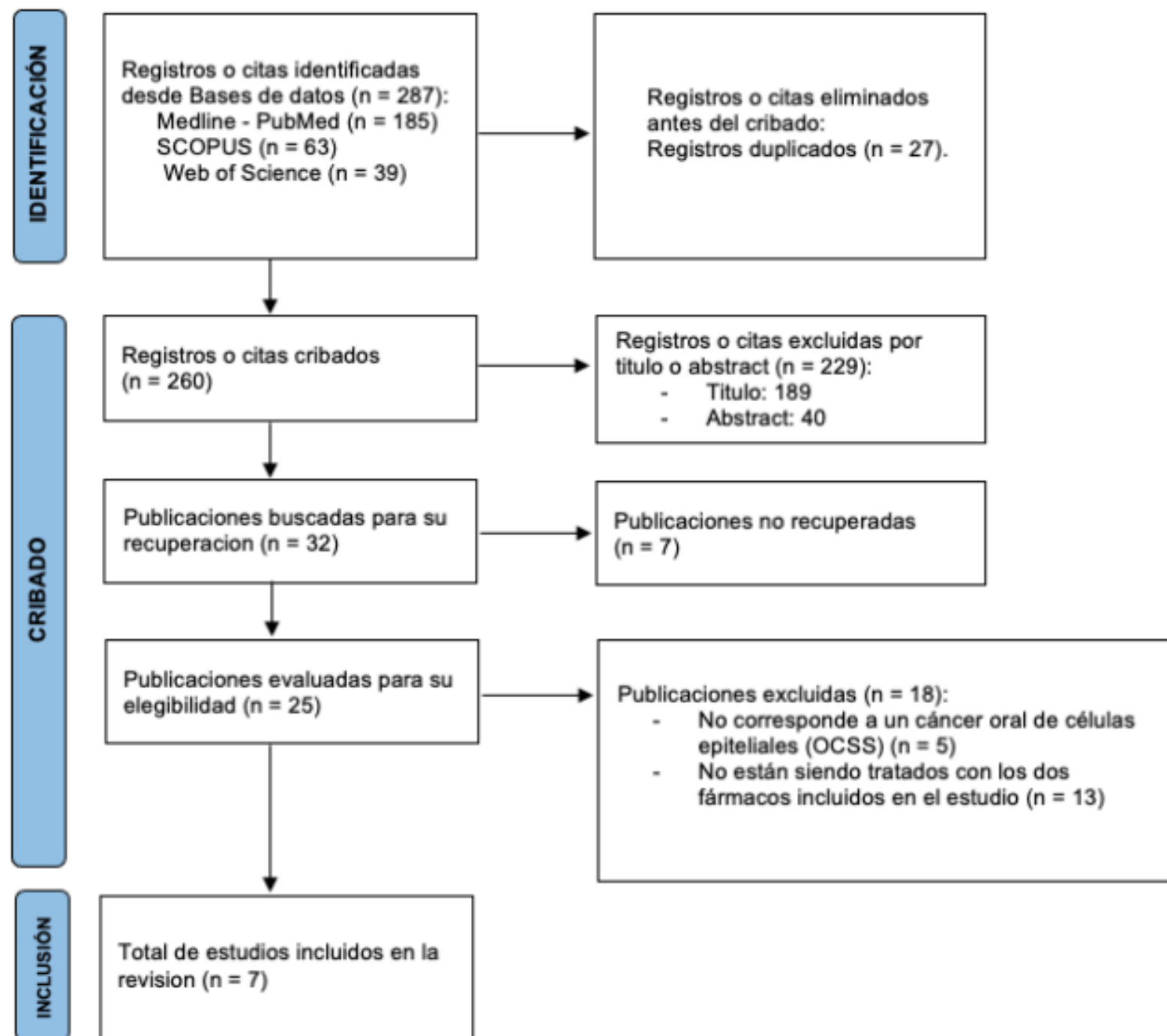


Figura 1: Diagrama de flujo de búsqueda y proceso de selección de títulos durante la revisión sistemática.

Tabla 5: Características generales de los artículos seleccionados

	Variables de las características del estudio	Pembrolizumab	Nivolumab	Total
Tipo de estudio	Ensayos clínicos aleatorizados	4	1	5
	Estudio retrospectivo	1	1	2
	Nº de pacientes (rango mínimo-máximo)	22-646	21-119	21-646
Sexo	Mujeres	190	26	216
	Hombres	696	118	814
	Supervivencia global	4	2	6
	Progresión libre de enfermedad	4	2	6
	Respuesta objetiva	5	2	7
	Respuesta patológica completa	3	0	3
	Respuesta mayor	3	0	3
	Expresión de PD-L1	5	2	7
	Estado del virus del papiloma humano	5	2	7
	Seguridad e inmunotoxicidad	4	2	6
	Puntuación ECOG	4	1	5
	Tabaquismo	5	2	7
	Tipos y estadio tumoral	5	2	7

Tabla 6: Medición del riesgo de sesgo de los estudios randomizados según la guía Cochrane.

	Generar secuencia aleatorizada (sesgo selección)	Ocultación de la asignación (sesgo selección)	Cegamiento evaluación de resultados (sesgo detección)	Seguimiento y exclusiones (sesgo deserción)	Descripción selectiva (sesgo informe)
Wise-Draper et al. 2022 (45)	?	?	⊖	⊕	⊖
Powell et al. 2020 (46)	?	?	⊖	⊕	⊖
Wang et al. 2023 (47)	?	?	⊖	⊕	⊖
Takahashi et al. 2022 (48)	?	?	⊖	⊕	⊖
Leidner et al. 2021 (51)	⊕	?	⊖	⊕	⊖

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

	Definición de los casos	Representatividad	Selección de los controles	Definición de los controles	Comparabilidad (factor más importante)	Comparabilidad (cualquier otra variable)	Comprobación de la exposición	Mismo método para ambos grupos	Tasa de abandonos	Total
Black et al. 2023 (49)	★	★	•	•	★	★	★	★	★	7
Leidner et al. 2023 (50)	•	•	★	★	•	•	•	•	★	3

Tabla 8 : Evaluación de los parámetros clínicos principales

Autor, año	Tratamiento	N° pacientes	OS	PFS	ORR	pCR	MPR	Efectos Adversos
Wise-Draper et al. (45)	Pembrolizumab Y Quimioterapia con Cisplatino	75	1 año: 96%	1 año: 96%	NR	NR	7%	-Mucositis oral -Pérdida de peso -Disfagia
Powell et al. (46)	Pembrolizumab + Cisplatino + Radioterapia	59	HPV+ : 97,1% HPV-: 86,5%	HPV+ : 92,8% HPV-: 72,6%	HPV+ : 85,3% HPV-: 78,3%	HPV+ : 4 (11,8) HPV-: 3 (13%)	NR	-Fatiga -Erupción cutánea -Hipotiroidismo
Wang et al. (47)	Pembrolizumab + Cisplatino + Paclitaxel (ATB)	22	NR	NR	81,8%	36,4%	54,5%	-Neutropenia -Leucopenia -Mucositis oral
Takahashi et al. (48)	Pembrolizumab	67	24,7 meses	3,3 meses	17%	NR	NR	-Neutropénie -Anémie Réaction cutanée sévère
	Pembrolizumab + Cisplatino		14,40 meses	6,2 mese	32%			
Black et al. (49)	Pembrolizumab	431	12.1 meses	6.5	NR	NR	NR	-Fatiga -Diarrea -Erupción cutánea
	Pembrolizumab + quimioterapia	215	11.9 meses	6.6	NR	NR	NR	
Leidner et al. (50)	Nivolumab + radioterapia	21	NR	NR	47,6%	67%	86%	-Mucositis -Insuficiencia renal -retraso de cicatrización
Vasiliadou et al. (51)	Nivolumab	119	28,6% en 1año	22,5%	20,9%	NR	NR	-Fatiga -Prurito -Disfunción tiroidea

NR = No referenciado

Comparison of Immunotherapy Combinations (Nivolumab + Pembrolizumab) with Traditional Chemotherapy Regimens in the Neoadjuvant Management of Oral Squamous Cell Carcinoma. Systematic Review.

Short Title: Immunotherapy vs. Chemotherapy in the Neoadjuvant Treatment of Oral Squamous Cell Carcinoma

Authors:

Clémentine Marie Constance PIN¹, Pilar RIBERA ALBA²

¹ 5th year student in the Dentistry degree program at the European University of Valencia, Valencia, Spain.

² Doctor of Dentistry, Professor at the Faculty of Dentistry, European University of Valencia, Valencia, Spain.

Correspondence

Pilar RIBERA ALBA

Paseo Alameda 7, Valencia

46010, Valencia

pilar.ribera@universidadeuropea.es

ABSTRACT

Introduction: Oral squamous cell carcinoma (OSCC) is the most common malignant neoplasm of the oral cavity, primarily associated with tobacco and alcohol use, as well as infection with human papillomavirus (HPV). Although it predominantly affects older males, its incidence has increased among women and younger patients. Diagnosis is based on clinical evaluation, imaging studies, and histological confirmation through biopsy, with the TNM system being the most widely used for staging. Prognosis depends on the tumor stage and lymph node involvement. While conventional chemotherapy remains a cornerstone of treatment, immunotherapy has shown to improve survival in advanced stages.

Materials and Methods: A systematic literature review was conducted by searching the PubMed, Scopus, and Web of Science databases up to January 2025, focusing on clinical studies that evaluated the use of neoadjuvant immunotherapy (nivolumab or pembrolizumab) versus conventional chemotherapy in patients with OSCC. Variables analyzed included tumor reduction, survival, toxicity, and PD-L1 expression.

Results: After applying the inclusion and exclusion criteria, 7 studies were selected, including a total of 1,030 adult patients, mostly male, with advanced-stage OSCC. Neoadjuvant strategies involving immunotherapy, either alone or in combination with chemo/radiotherapy, were evaluated. The results showed that immunotherapy was associated with higher rates of pathological complete response and lower toxicity compared to traditional chemotherapy. The methodological quality of the studies was variable, with a moderate to high risk of bias in several cases. A meta-analysis was not conducted due to the heterogeneity of the included studies.

Conclusion: Neoadjuvant treatments with nivolumab or pembrolizumab may represent an effective and better-tolerated therapeutic alternative to conventional chemotherapy in advanced oral squamous cell carcinoma. PD-L1 expression emerges as a predictive biomarker of response. Additional studies with greater methodological homogeneity are needed to confirm these findings and establish robust clinical recommendations.

Keywords

Chemotherapy, Effectiveness, Nivolumab, Oral Squamous Cell Carcinoma, Pembrolizumab, Safety

INTRODUCTION:

Oral squamous cell carcinoma (OSCC) is the most common malignant neoplasm of the oral cavity, accounting for approximately 90% of all cases. It is a disease with a multifactorial etiology, influenced by tobacco and alcohol consumption, human papillomavirus (HPV) infection, genetic mutations such as those in the TP53 and CDKN2A genes, and environmental factors such as a poor diet, inadequate oral hygiene, and chronic sun exposure (1–9).

Globally, OSCC recorded over 370,000 new diagnoses in 2020, with a variable distribution depending on the geographic region. Although it has historically affected mainly men over the age of 60, there is a growing incidence among women and younger individuals, particularly in areas such as the tongue and the alveolar ridge (4–5).

The aggressive behavior of OSCC is linked to its invasive capacity, facilitated by enzymes like matrix metalloproteinases (MMPs), which degrade the extracellular matrix (ECM) and enable tumor spread (1–3). In its early stages, the disease may be asymptomatic, making early detection difficult. Precursor lesions such as leukoplakia and erythroplakia have a high potential for malignant transformation if not properly treated (7).

The pathophysiology of OSCC involves a progressive accumulation of molecular alterations that deregulate the cell cycle, induce resistance to apoptosis, and promote angiogenesis and metastasis. Chronic inflammation and oral microbiome dysbiosis also play a significant role in tumor progression (10–11).

Given the clinical and social impact of OSCC, it is essential to promote strategies for prevention, early diagnosis, and comprehensive treatment, especially in high-risk populations. The objective of this work is to review the current epidemiological, etiopathogenic, diagnostic, and therapeutic aspects of OSCC, with an emphasis on the importance of a multidisciplinary approach to improve patients' quality of life and prognosis.

MATERIALS AND METHODS:

A search was conducted in the MEDLINE, Web of Science, and Scopus databases for articles published from January 2019 to the present, focusing on the use of Nivolumab and Pembrolizumab as neoadjuvant immunotherapy for oral squamous cell carcinoma (OSCC), compared to traditional chemotherapy.

PICO QUESTION:

P (Patient/Problem): Patients with oral squamous cell carcinoma eligible for neoadjuvant management.

I (Intervention): Immunotherapy combinations (Nivolumab + Pembrolizumab).

C (Comparator): Traditional chemotherapy regimens.

O (Outcome):

O1: Tumor reduction – Compare the decrease in tumor volume between immunotherapy and chemotherapy.

O2: Safety and toxicity – Evaluate adverse effects, tolerability, and toxicity of both treatments.

O3: Predictive biomarkers – Analyze PD-L1 and other biomarkers as predictors of response.

O4: Response and adjuvant therapy – Assess pathological complete response (pCR) and the impact on the need for postoperative therapy.

-Eligibility Criteria:

Included studies were clinical (randomized trials, cohort studies, case series) published in English, Spanish, or French up to January 2025, involving patients with oral squamous cell carcinoma (OSCC) treated with either neoadjuvant immunotherapy (Nivolumab and Pembrolizumab) or chemotherapy. Variables such as tumor response, survival, pCR, tumor reduction, safety, and PD-L1 expression were assessed.

Excluded studies included in vitro or animal studies, single case reports, reviews, expert opinions, or studies not focused on the two drugs or on oral cancer specifically.

-Sources of Information and Search Strategy:

To identify relevant studies, three main scientific databases were consulted: PubMed, Scopus, and Web of Science. The search strategy was constructed by combining key terms related to oral squamous cell carcinoma (OSCC), the immunotherapeutic drugs Nivolumab and Pembrolizumab, and chemotherapy, with a specific focus on concepts related to treatment efficacy and safety.

In PubMed, MeSH (Medical Subject Headings) terms were used along with Boolean operators (AND, OR), allowing the search to be refined and yield more specific results. Combinations such as "oral squamous cell carcinoma" were used along with the drug names being studied. In Scopus, keywords were applied in the title, abstract, and keyword fields, and results were filtered by publication year (2020 to 2025). In Web of Science, the "TS" (Topic Search) field was used with similar terms to ensure consistency across all databases.

Additional filters were applied to restrict the search to clinical studies published in English, Spanish, or French. Priority was given to clinical trials, cohort studies (prospective and retrospective), and case series comparing immunotherapy to chemotherapy in a neoadjuvant context. A manual review of the bibliographic references included in the selected studies was also conducted, which allowed the identification of additional articles not retrieved in the initial search. Cross-referencing was also performed to maximize the comprehensiveness of the process.

All duplicate studies were removed during the review process. The overall objective of this strategy was to obtain a comprehensive, rigorous, and up-to-date view of the use of Nivolumab and Pembrolizumab as neoadjuvant treatments for OSCC. The search results are summarized in Table 3 of the appendix.

Finally, the study selection process followed the PRISMA guidelines, divided into three phases: first, a title screening to exclude irrelevant studies; second, an abstract review applying the predefined eligibility criteria; and finally, a full-text reading to confirm inclusion. This systematic approach ensured the relevance and methodological quality of the studies included in the review.

Data Extraction:

Key data were extracted from the selected studies and organized into tables according to the type of neoadjuvant treatment (immunotherapy vs. chemotherapy). Information collected included authors, study type, number of patients, mean age, tumor response, survival, adverse effects, and biomarker expression such as PD-L1.

The main variables were treatment efficacy and safety, with predictive biomarkers of response as a specific variable. The comparison focused on the effects of Nivolumab + Pembrolizumab versus traditional chemotherapy. Data extraction was performed by one researcher and verified by a second reviewer in case of discrepancies.

Quality Assessment:

Methodological quality and risk of bias were assessed using the Newcastle-Ottawa Scale for observational studies and the Cochrane RoB 2.0 tool for clinical trials. Studies were rated based on selection, comparability, and outcome assessment, with a maximum score of 9. A score above 6 was considered low risk of bias, while a score of 6 or below indicated high risk. The evaluation was performed by one reviewer and validated by consensus with a second. The results were summarized in a table distinguishing studies with high and low risk of bias.

Data Synthesis:

A descriptive synthesis of the included studies was carried out, comparing immunotherapy (Nivolumab + Pembrolizumab) with traditional chemotherapy. Weighted means were calculated for variables such as tumor response, survival, and adverse effects, adjusted for each study's sample size. Due to heterogeneity and the limited number of randomized trials, a meta-analysis was not performed. Results were presented in comparative tables and graphs to facilitate interpretation.

RESULTS**Study Selection:**

A total of 287 articles were retrieved during the initial search process: Medline PubMed (n=185), Web of Science (n=39), and SCOPUS (n=63).

From these publications, 31 articles were identified as potentially eligible through title and abstract screening.

Subsequently, the full texts of these studies were thoroughly examined using the inclusion and exclusion criteria.

In the end, 7 articles were included in this systematic review for meeting the established criteria (Figure 1).

Details of the excluded articles and the reasons for exclusion are specified in Table 4.

Analysis of the Characteristics of the Reviewed Studies:

This review analyzed seven studies that evaluated the use of immunotherapy—either alone or in combination with chemotherapy or radiotherapy—for the treatment of OSCC. The included studies consisted of phase I to III clinical trials (n=5) (45–48, 50) as well as retrospective observational cohort studies (n=2) (49–51).

Five studies used pembrolizumab as the primary drug. Of these, four administered it in combination with platinum-based chemotherapy and 5-fluorouracil (5-FU) (46–49), two combined it with chemoradiotherapy or radiotherapy (45–46), and three used it as monotherapy (45, 48–49).

Nivolumab was used in one study in combination with radiotherapy (51), and in another as monotherapy (50).

Sample sizes ranged from a minimum of 21 patients to a maximum of 646. All studies included only adult patients (≥ 18 years), with a majority being male.

As for the variables analyzed, all studies evaluated overall survival (OS) and/or progression-free survival (PFS). Some also assessed disease-free survival (DFS), particularly in curative-intent settings, and objective response rate (ORR). Seven of the studies also examined pathological complete response (pCR) or major response, where applicable after neoadjuvant therapy.

Six studies assessed immunological biomarkers, mainly PD-L1 expression through the Combined Positive Score (CPS), and in some cases, HPV status. Four studies reported variables related to safety and immune-related toxicity (IRT) associated with therapy (see Table 5).

In addition to clinical and therapeutic variables, several studies included the analysis of clinical-demographic factors such as ECOG performance status, smoking history, and tumor type and stage. These and other methodological aspects are detailed in Table 5, which summarizes the main characteristics of the selected articles.

Assessment of Methodological Quality and Risk of Bias:

Regarding the analysis of bias risk in the included studies, a pattern consistent with the nature and design of each study was observed. For randomized or prospective clinical trials (45–48, 51), a high risk of bias was identified across the board (Table 7). This was mainly due to the difficulty in implementing effective blinding in such interventions (immunotherapy combined with surgery $\pm$ radio/chemotherapy), and detection bias related to the evaluation of pathological response (Table 6).

Among the two non-randomized observational studies, one was considered low risk of bias (50), while the other showed high risk (49), due to inconsistent reporting of safety outcomes and objective response rates, and treatment selection being heavily influenced by uncontrolled clinical factors. Detection bias (due to lack of blinding of staff, patients, and evaluators) was the item with the highest bias risk (Table 6).

Comparison of Efficacy, Safety, and Tolerability Between Immunotherapy and Chemotherapy in Neoadjuvant Treatment of OSCC:

Neoadjuvant chemotherapy for OSCC presents significant limitations due to its high toxicity, especially in vulnerable patients. Immunotherapy, with agents such as nivolumab and pembrolizumab, has emerged as a promising alternative.

This section compares the efficacy, safety, and tolerability of both approaches based on objective clinical trial data—without interpretation—and with a particular focus on tumor reduction and adverse effects.

Comparison of Efficacy and Safety of Immunotherapy vs. Chemotherapy in Neoadjuvant Treatment of OSCC:

The main objective was to compare the efficacy and safety of immunotherapy with Nivolumab and Pembrolizumab versus traditional chemotherapy in the neoadjuvant treatment of OSCC.

Results from the reviewed studies show that immunotherapy offers relevant rates of pathological complete response (pCR) and tumor reduction, with better tolerability compared to chemotherapy.

For example:

- **Wise-Draper et al. (45)** reported a PFS of 96% with pembrolizumab plus radiotherapy, and a significant association between PD-L1 and pCR.
- **Wang et al. (47)** reported a pCR of 36.4% with pembrolizumab plus chemotherapy, with low toxicity.
- **Leidner et al. (50)** observed a pCR of 67% with nivolumab plus SBRT.
- **Powell et al. (46)** documented pCR rates of 85.3% and 78.3% depending on HPV status.

In terms of survival, the Japanese subanalysis of the KEYNOTE-048 study (48) showed a median OS of 28.2 months with pembrolizumab in patients with CPS ≥ 20 , compared to 13.3 months with chemotherapy.

Vasiliadou et al. (51) observed an ORR of 19.3% with nivolumab in metastatic disease and a correlation with PD-L1 expression.

In terms of safety, grade ≥ 3 severe adverse events were significantly lower with immunotherapy in most studies, in contrast to the EXTREME regimen, where they reached up to 78% (45, 48–49, 51).

These findings suggest that immunotherapy may represent an effective and better-tolerated alternative to conventional neoadjuvant treatment in OSCC patients, especially those with positive PD-L1 expression.

DISCUSSION:

The results of this systematic review highlight a significant shift in the management of oral squamous cell carcinoma (OSCC), particularly in the neoadjuvant setting. Immunotherapy with nivolumab and pembrolizumab has demonstrated superior efficacy and safety compared to traditional chemotherapy regimens, with notable clinical benefits in tumor reduction, higher rates of pathological complete response (pCR), and lower toxicity—key aspects in improving both survival and patient quality of life (45–51).

This efficacy is based on their mechanism of action: immunological agents like nivolumab and pembrolizumab reactivate the patient's immune system to recognize and destroy tumor cells by inhibiting the PD-1/PD-L1 pathway. Unlike chemotherapy, which nonspecifically targets rapidly dividing cells, immunotherapy acts more selectively, resulting in generally more manageable toxicity (46–47, 50).

In the reviewed studies, immunotherapy achieved pCR rates ranging from 36.4% to 67%, compared to the modest outcomes of traditional chemotherapy, which rarely exceeds 10%. This is clinically significant, as high pCR rates have been correlated with better disease-free survival (DFS) and overall survival (OS) (45, 47, 50).

A key finding is the association between PD-L1 biomarker expression and immunotherapy efficacy. CPS values ≥ 1 or ≥ 20 were linked to higher response rates, tumor necrosis, and pCR (45, 47–48). Although the study by Powell et al. did not directly assess PD-L1, other literature shows better outcomes with pembrolizumab in PD-L1-positive tumors. Likewise, a stronger response was seen in HPV-positive patients, suggesting that viral infection may enhance tumor immunogenicity (46, 50).

Regarding safety, the most common adverse events were immune-mediated, including hypothyroidism, mucositis, pruritus, or grade 4 pneumonitis. While not without risk, these effects tend to be less frequent and severe than those associated with chemotherapy and are generally manageable within a multidisciplinary setting (46, 50–51).

In terms of survival, the Japanese subanalysis of the KEYNOTE-048 trial showed a clinically significant benefit of pembrolizumab over the EXTREME regimen in patients with CPS ≥ 20 , reinforcing the prognostic value of PD-L1 expression (48).

Despite these promising outcomes, one of the major methodological limitations of the included studies was the lack of blinding and the presence of selection bias. Additionally, many studies were not exclusively focused on oral tumors, which may affect the specific applicability of the findings to OSCC (45–51).

Surgery remains the cornerstone of treatment for resectable-stage OSCC. However, immunotherapy is emerging as an innovative alternative to classical neoadjuvant chemotherapy, which poses considerable limitations in terms of toxicity and long-term benefit (52).

Nivolumab and pembrolizumab, already approved for recurrent or metastatic disease after platinum failure, are now being investigated in neoadjuvant settings. Early results show that their use before surgery may elicit strong immune responses, reduce tumor volume, and potentially lower the risk of postoperative recurrence (52).

Among these agents, nivolumab has shown particular promise in patients with advanced or refractory disease. Several studies have demonstrated its ability to induce complete or partial responses and stabilize disease. Its safety profile has also been favorable, with mainly mild to moderate immune-mediated effects. In some cases, a strong response to nivolumab has allowed for reduced need for more intensive adjuvant therapy (51).

Finally, neoadjuvant immunotherapy has been proposed as a tool for therapeutic de-escalation. Studies like Wise-Draper et al. showed that patients treated with pembrolizumab avoided adjuvant chemotherapy and achieved a DFS of 96%. Leidner et al. reported that 95% of patients treated with nivolumab plus radiotherapy did not require additional postoperative treatment. These findings support the hypothesis that a strong initial response could reduce therapeutic burden without compromising oncologic outcomes (45–47; 50–51).

In conclusion, neoadjuvant immunotherapy represents a promising, though still experimental, strategy in the treatment of OSCC. Further high-quality randomized studies are needed to determine its definitive efficacy, establish predictive biomarkers, and define its role within the multidisciplinary management of cancer patients (52).

-BIBLIOGRAFIA :

1. Cáncer [Internet]. [citado 28 de enero de 2025]. Disponible en: <https://www.who.int/es/health-topics/cancer>
2. Thomas GT, Lewis MP, Speight PM. Matrix metalloproteinases and oral cancer. *Oral Oncol.* 1 de mayo de 1999;35(3):227-33.
3. Hsin CH, Chou YE, Yang SF, Su SC, Chuang YT, Lin SH, et al. MMP-11 promoted the oral cancer migration and FAK/Src activation. *Oncotarget.* 2 de marzo de 2017;8(20):32783-93.
4. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-49.
5. Suárez Beke AP, Somacarrera Pérez ML, Martín Carreras-Presas C, Cárdenas Serres C, Acero Sanz JJ. Cáncer oral. Factores de riesgo y cambio de tendencia epidemiológica. *Científica Dent Rev Científica Form Contin.* 2021;18(5 (Diciembre)):7-14.
6. Abril-Cordero LM, Lalangui-Matamoros JJ, Solís-Valencia EG, Solano-Maldonado DA, Quito-Zhinín AE, Moreno-Gálvez MD. Cáncer oral: etiología, lesiones precancerosas y tratamiento. *Rev ADM Órgano Of Asoc Dent Mex.* 29 de agosto de 2024;81(4):201-5.
7. Mateo-Sidrón Antón MC, Somacarrera Pérez ML. Cáncer oral: genética, prevención, diagnóstico y tratamiento. revisión de la literatura. *Av En Odontoestomatol.* agosto de 2015;31(4):247-59.
8. Field JK, Pavelic ZP, Spandidos DA, Stambrook PJ, Jones AS, Gluckman JL. The Role of the p53 Tumor Suppressor Gene in Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. *Arch Otolaryngol Neck Surg.* 1 de octubre de 1993;119(10):1118-22.
9. Araya C. Diagnóstico precoz y prevención en cáncer de cavidad oral. *Rev Médica Clínica Las Condes.* 1 de julio de 2018;29(4):411-8.
10. Boza Oreamuno YV. Carcinoma oral de células escamosas: Reporte de caso y revisión de literatura. *Int J Dent Sc (Online).* 2016 Sep 19. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.15517/ijds.v0i0.26303>
11. Manual MSD versión para público general [Internet]. [citado 29 de enero de 2025]. Cáncer de boca y garganta - Trastornos otorrinolaringológicos. Disponible en: <https://www.msdmanuals.com/es/hogar/trastornos-otorrinolaringológicos/cáncer-de-boca-nariz-y-faringe/cáncer-de-boca-y-garganta>
49. Black CM, Hanna GJ, Wang L, Ramakrishnan K, Goto D, Turzhitsky V, et al. Real-world treatment patterns and outcomes among individuals receiving first-line pembrolizumab

therapy for recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma. *Front Oncol* [Internet]. 2023;13:1160144. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fonc.2023.1160144>

50. Leidner R, Crittenden M, Young K, Xiao H, Wu Y, Couey MA, et al. Neoadjuvant immunoradiotherapy results in high rate of complete pathological response and clinical to pathological downstaging in locally advanced head and neck squamous cell carcinoma. *J Immunother Cancer* [Internet]. 2021;9(5). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1136/jitc-2021-002485>

51. Vasiliadou I, Breik O, Baker H, Leslie I, Sim VR, Hegarty G, et al. Safety and treatment outcomes of nivolumab for the treatment of recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma: Retrospective multicenter cohort study. *Cancers (Basel)* [Internet]. 2021;13(6):1413. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/cancers13061413>

52: Bristol-Myers Squibb. *OPDIVO® (nivolumab) - Mentions légales France*. RCP et notice. Dernière mise à jour : 25 avril 2024.

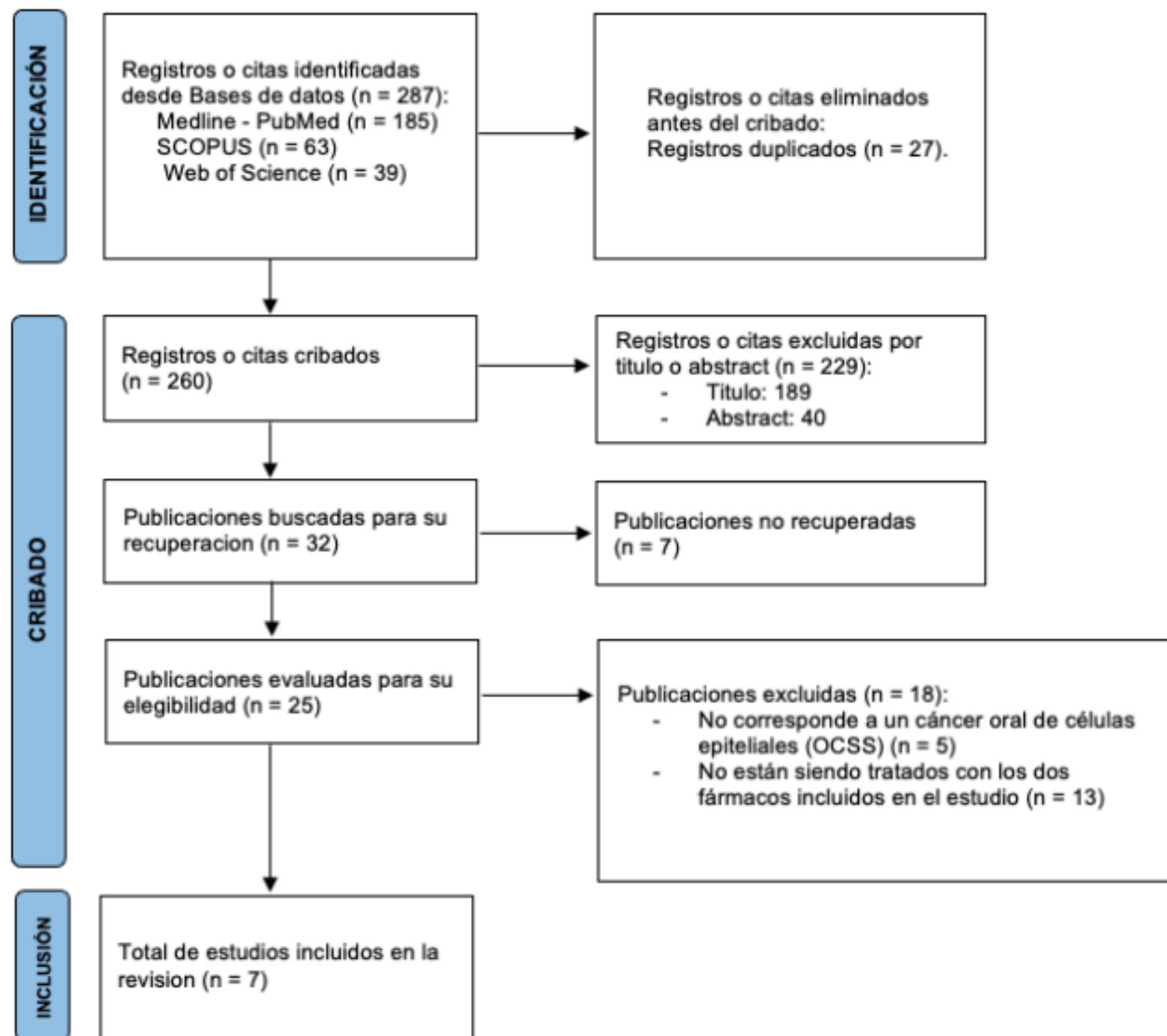


Figura 1: Diagrama de flujo de búsqueda y proceso de selección de títulos durante la revisión sistemática.

Tabla 5: Características generales de los artículos seleccionados

	Variables de las características del estudio	Pembrolizumab	Nivolumab	Total
Tipo de estudio	Ensayos clínicos aleatorizados	4	1	5
	Estudio retrospectivo	1	1	2
	Nº de pacientes (rango mínimo-máximo)	22-646	21-119	21-646
Sexo	Mujeres	190	26	216
	Hombres	696	118	814
	Supervivencia global	4	2	6
	Progresión libre de enfermedad	4	2	6
	Respuesta objetiva	5	2	7
	Respuesta patológica completa	3	0	3
	Respuesta mayor	3	0	3
	Expresión de PD-L1	5	2	7
	Estado del virus del papiloma humano	5	2	7
	Seguridad e inmunotoxicidad	4	2	6
	Puntuación ECOG	4	1	5
	Tabaquismo	5	2	7
	Tipos y estadio tumoral	5	2	7

Tabla 6: Medición del riesgo de sesgo de los estudios randomizados según la guía Cochrane.

	Generar secuencia aleatorizada (sesgo selección)	Ocultación de la asignación (sesgo selección)	Cegamiento evaluación de resultados (sesgo detección)	Seguimiento y exclusiones (sesgo deserción)	Descripción selectiva (sesgo informe)
Wise-Draper et al. 2022 (45)	?	?	⊖	+	⊖
Powell et al. 2020 (46)	?	?	⊖	+	⊖
Wang et al. 2023 (47)	?	?	⊖	+	⊖
Takahashi et al. 2022 (48)	?	?	⊖	+	⊖
Leidner et al. 2021 (51)	+	?	⊖	+	⊖

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

	Definición de los casos	Representatividad	Selección de los controles	Definición de los controles	Comparabilidad (factor más importante)	Comparabilidad (cualquier otra variable)	Comprobación de la exposición	Mismo método para ambos grupos	Tasa de abandonos	Total
Black et al. 2023 (49)	★	★	•	•	★	★	★	★	★	7
Leidner et al. 2023 (50)	•	•	★	★	•	•	•	•	★	3

Tabla 8 : Evaluación de los parámetros clínicos principales

Autor, año	Tratamiento	N° pacientes	OS	PFS	ORR	pCR	MPR	Efectos Adversos
Wise-Draper et al. (45)	Pembrolizumab Y Quimioterapia con Cisplatino	75	1 año: 96%	1 año: 96%	NR	NR	7%	-Mucositis oral -Pérdida de peso -Disfagia
Powell et al. (46)	Pembrolizumab + Cisplatino + Radioterapia	59	HPV+ : 97,1% HPV-: 86,5%	HPV+ : 92,8% HPV-: 72,6%	HPV+ : 85,3% HPV-: 78,3%	HPV+ : 4 (11,8) HPV-: 3 (13%)	NR	-Fatiga -Erupción cutánea -Hipotiroidismo
Wang et al. (47)	Pembrolizumab + Cisplatino + Paclitaxel (ATB)	22	NR	NR	81,8%	36,4%	54,5%	-Neutropenia -Leucopenia -Mucositis oral
Takahashi et al. (48)	Pembrolizumab	67	24,7 meses	3,3 meses	17%	NR	NR	-Neutropénie -Anémie Réaction cutanée sévère
	Pembrolizumab + Cisplatino		14,40 meses	6,2 mese	32%			
Black et al. (49)	Pembrolizumab	431	12.1 meses	6.5	NR	NR	NR	-Fatiga -Diarrea -Erupción cutánea
	Pembrolizumab + quimioterapia	215	11.9 meses	6.6	NR	NR	NR	
Leidner et al. (50)	Nivolumab + radioterapia	21	NR	NR	47,6%	67%	86%	-Mucositis -Insuficiencia renal -retraso de cicatrización
Vasiliadou et al. (51)	Nivolumab	119	28,6% en 1año	22,5%	20,9%	NR	NR	-Fatiga -Prurito -Disfunción tiroidea

NR = No referenciado