



**Biblioteca
Cochrane**

Base de Datos **Cochrane** de Revisiones Sistemáticas

Intervenciones para el tratamiento del cáncer bucal y orofaríngeo: inmunoterapia y terapia selectivas (Revisión)

Chan KKW, Glenny AM, Weldon JC, Furness S, Worthington HV, Wakeford H

Chan KKW, Glenny AM, Weldon JC, Furness S, Worthington HV, Wakeford H.
Interventions for the treatment of oral and oropharyngeal cancers: targeted therapy and immunotherapy
(Intervenciones para el tratamiento del cáncer bucal y orofaríngeo: inmunoterapia y terapia selectivas).
Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, Issue 12. Art. No.: CD010341.
DOI: [10.1002/14651858.CD010341.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD010341.pub2).

www.cochranelibrary.com/es

[Revisión de intervención]

Intervenciones para el tratamiento del cáncer bucal y orofaríngeo: inmunoterapia y terapia selectivas

Kelvin KW Chan¹, Anne-Marie Glenn², Jo C Weldon², Susan Furness², Helen V Worthington², Helen Wakeford²¹Sunnybrook Odette Cancer Centre, Sunnybrook Health Sciences Centre, Toronto, Canada. ²Cochrane Oral Health Group, School of Dentistry, The University of Manchester, Manchester, UK**Contacto:** Helen Wakeford, Cochrane Oral Health Group, School of Dentistry, The University of Manchester, JR Moore Building, Oxford Road, Manchester, M13 9PL, UK. helen.wakeford@manchester.ac.uk.**Grupo Editorial:** Grupo Cochrane de Salud Oral.**Estado y fecha de publicación:** Nueva, publicada en el número 12, 2015.**Referencia:** Chan KKW, Glenn AM, Weldon JC, Furness S, Worthington HV, Wakeford H. Interventions for the treatment of oral and oropharyngeal cancers: targeted therapy and immunotherapy (Intervenciones para el tratamiento del cáncer bucal y orofaríngeo: inmunoterapia y terapia selectivas). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 12. Art. No.: CD010341. DOI: [10.1002/14651858.CD010341.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD010341.pub2).

Copyright © 2015 The Cochrane Collaboration. Publicada por John Wiley & Sons, Ltd.

RESUMEN

Antecedentes

Los cánceres bucales son el sexto cáncer más frecuente en todo el mundo y todavía el pronóstico después de un diagnóstico de cáncer bucal u orofaríngeo es deficiente, con una supervivencia de aproximadamente el 50% a los cinco años. A pesar de un aumento pronunciado de los estudios de investigación en las terapias moleculares y una expansión rápida del número de ensayos clínicos que evalúan las nuevas terapias selectivas, su valor para tratar los cánceres bucales no está claro. Por lo tanto, es importante resumir las pruebas para determinar la eficacia y la toxicidad de las inmunoterapias y las terapias selectivas para el tratamiento de estos cánceres.

Objetivos

Evaluar los efectos de las terapias y las inmunoterapias moleculares, además de los tratamientos estándar, para el tratamiento del cáncer bucal y orofaríngeo.

Métodos de búsqueda

Se hicieron búsquedas en las siguientes bases de datos electrónicas: Registro de Ensayos del Grupo Cochrane de Salud Oral (Cochrane Oral Health Group) (hasta el 3 febrero 2015), Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados (Cochrane Central Register of Controlled Trials) (CENTRAL) (*The Cochrane Library* 2015, número 1), MEDLINE vía OVID (1946 hasta el 3 febrero 2015) y en EMBASE vía OVID (1980 hasta el 3 febrero 2015). Se hicieron búsquedas de ensayos en curso en el US National Institutes of Health Trials Register (clinicaltrials.gov), en la World Health Organization Clinical Trials Registry Platform, los American Society of Clinical Oncology conference abstracts y en los Radiation Therapy Oncology Group clinical trials protocols. No hubo restricciones de idioma o fecha de publicación.

Criterios de selección

Se incluyeron los ensayos controlados aleatorios en los que más del 50% de los participantes presentaban tumores primarios de la cavidad bucal o la orofaringe, y que compararon terapia o inmunoterapia selectivas más tratamiento estándar con tratamiento estándar solo.

Obtención y análisis de los datos

Dos autores de la revisión, de forma independiente, examinaron los resultados de las búsquedas electrónicas, extrajeron los datos y evaluaron el riesgo de sesgo de los estudios incluidos. Cuando fue posible, se intentó establecer contacto con los autores de los estudios para obtener los datos faltantes o aclaraciones. Los estudios suficientemente similares se combinaron en los metanálisis mediante los modelos de efectos aleatorios cuando hubo al menos cuatro estudios y mediante los modelos de efectos fijos cuando hubo menos de

cuatro estudios. Cuando fue posible se obtuvo o calculó el cociente de riesgos instantáneos (CRI) y el intervalo de confianza (IC) del 95% para los resultados primarios. Para los resultados dicotómicos, se informaron los cocientes de riesgos (CR) y los IC del 95%.

Resultados principales

Doce ensayos (2488 participantes) cumplieron los criterios de inclusión. En los ensayos incluidos, el 12% de los participantes (298 participantes) presentaba tumores bucales y el 59% (1468 participantes) presentaba tumores orofaríngeos. El 29% restante presentaba tumores de la laringe o la hipofaringe y menos del 1% presentaba tumores en otros sitios.

Ningún ensayo incluido tuvo riesgo de sesgo bajo; siete tuvieron riesgo incierto de sesgo, y cinco alto riesgo de sesgo. Los ensayos se agruparon por tipo de intervención en tres comparaciones principales: tratamiento estándar más terapia con anticuerpo monoclonal receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR mAb) (período de seguimiento 24 a 70 meses); tratamiento estándar más inhibidores de la tirosinquinasa (TKI) (período de seguimiento 40 a 60 meses) y tratamiento estándar más inmunoterapia (período de seguimiento 24 a 70 meses), todo versus tratamiento estándar solo.

Pruebas de calidad moderada mostraron que la terapia con EGFR mAb puede dar lugar a 18% menos muertes cuando se agrega al tratamiento estándar (CRI de mortalidad 0,82; IC del 95%: 0,69 a 0,97; 1421 participantes, tres estudios, 67% de tumores orofaríngeos, 2% de tumores bucales).

También hubo pruebas de calidad moderada de que EGFR mAb puede dar lugar a 32% menos fracasos locorregionales cuando se agrega a la radioterapia (RT) (CRI 0,68; IC del 95%: 0,52 a 0,89; 424 participantes, un estudio, 60% de tumores orofaríngeos).

Un análisis de subgrupos que separó los estudios por tipo de tratamiento estándar (radioterapia [RT] o quimiorradioterapia [QRT]) mostró algunas pruebas de que agregar la terapia con EGFR mAb a la RT puede dar lugar a una reducción del 30% en el número de pacientes con progresión de la enfermedad (CRI 0,70; IC del 95%: 0,54 a 0,91; 424 participantes, un estudio, 60% de tumores orofaríngeos, riesgo incierto de sesgo). En el subgrupo que comparó EGFR mAb más QRT con QRT sola no hubo pruebas suficientes para determinar si agregar la terapia con EGFR mAb a la QRT repercute sobre la supervivencia sin progresión (CRI 1,08; IC del 95%: 0,89 a 1,32; 891 participantes, un estudio, 70% de tumores orofaríngeos, alto riesgo de sesgo). La heterogeneidad alta del subgrupo condicionó que no fuera posible agrupar estos subgrupos.

Hubo pruebas de que agregar cetuximab al tratamiento estándar puede dar lugar a mayor toxicidad cutánea y erupción cutánea (CR 6,56; IC del 95%: 5,35 a 8,03; 1311 participantes, dos estudios), pero no hubo pruebas suficientes para determinar ninguna diferencia en la toxicidad cutánea y la erupción cutánea en el caso de nimotuzumab (CR 1,06; IC del 95%: 0,85 a 1,31; 92 participantes, un estudio).

No hubo pruebas suficientes para determinar si agregar TKI al tratamiento estándar repercutió sobre la supervivencia general (CRI 0,99; IC del 95%: 0,62 a 1,57; 271 participantes, dos estudios; pruebas de calidad muy baja), el control locorregional (CRI 0,89; IC del 95%: 0,53 a 1,49; 271 participantes, dos estudios; pruebas de calidad muy baja), la supervivencia libre de enfermedad (CRI 1,51; IC del 95%: 0,61 a 3,71; 60 participantes, un estudio; pruebas de calidad muy baja) o la supervivencia sin progresión (CRI 0,80; IC del 95%: 0,51 a 1,28; 271 participantes, dos estudios; pruebas de muy baja calidad). Se encontraron pruebas de un aumento en la erupción cutánea (erlotinib: CR 6,57; IC del 95%: 3,60 a 12,00; 191 participantes, un estudio; lapatinib: CR 2,02; IC del 95%: 1,23 a 3,32; 67 participantes, un estudio) y molestias gastrointestinales (lapatinib: CR 15,53; IC del 95%: 2,18 a 110,55; 67 participantes, un estudio).

Se encontraron pruebas de calidad muy baja de un ensayo pequeño de que agregar interleucina recombinante (rIL-2) a la cirugía puede aumentar la supervivencia general (CRI 0,52; IC del 95%: 0,31 a 0,87; 201 participantes, 62% de tumores bucales, 38% de tumores orofaríngeos) y no hubo pruebas suficientes para determinar si la rIL-2 tuvo repercusión sobre los efectos adversos.

Conclusiones de los autores

Se encontraron algunas pruebas de que agregar EGFR mAb al tratamiento estándar puede aumentar la supervivencia general, la supervivencia sin progresión y el control locorregional, a la vez que provoca un aumento de la toxicidad cutánea para algunos mAb (cetuximab).

No hay pruebas suficientes para determinar si agregar TKI a los tratamientos estándar cambia algún resultado primario.

Pruebas de calidad muy baja de un único estudio indican que la rIL-2 combinada con cirugía puede aumentar la supervivencia general en comparación con la cirugía sola.

RESUMEN EN TÉRMINOS SENCILLOS

Tratamientos para el cáncer de la boca y la garganta: terapias selectivas para las células cancerosas y terapias para estimular el sistema inmunológico del cuerpo

Pregunta de la revisión

Esta revisión considera las pruebas de los efectos beneficiosos de nuevas clases de terapias para tratar el cáncer de la boca (cáncer oral) y el cáncer de la garganta (cáncer orofaríngeo) administradas junto con los tratamientos estándar. Una terapia está dirigida directamente

Intervenciones para el tratamiento del cáncer bucal y orofaríngeo: inmunoterapia y terapia selectivas (Revisión)

2

a las células cancerosas, mientras que la otra tiene como objetivo estimular el propio sistema inmunológico del cuerpo para combatir el cáncer más eficazmente. ¿Estos tratamientos dan lugar a diferencias en la supervivencia general, la supervivencia sin cáncer, mantienen el cáncer limitado a esa área del cuerpo, la recidiva del cáncer, la calidad de vida y los efectos perjudiciales o no deseados?

Antecedentes

Los cánceres bucales (cáncer de la boca y cáncer de la garganta) son el sexto cáncer más frecuente en todo el mundo y representan el 4% de todos los cánceres. Hay una frecuencia mayor de estos cánceres en los hombres. El tabaquismo, el consumo de alcohol y mascar betel son los principales factores de riesgo. El cáncer de la garganta se asocia con infección por el papilomavirus humano (HPV), que se puede transmitir a través del contacto sexual. El nivel socioeconómico bajo (una medida de los ingresos, la educación y la ocupación de una persona con respecto a otra persona) se asocia con una frecuencia mayor de cánceres bucales y tasas de supervivencia más deficientes. La supervivencia después de un diagnóstico de cáncer de la boca o la garganta todavía es deficiente, y alrededor del 50% de los pacientes aún están vivos a los cinco años (tasa de supervivencia a los cinco años).

Están en desarrollo nuevas terapias selectivas para las células que dan lugar a los cánceres bucales. La ventaja que estas terapias pueden tener sobre la quimioterapia convencional es que en lugar de afectar las células saludables y cancerosas, están dirigidas precisamente a las células cancerosas.

La inmunoterapia (también conocida como terapia biológica, bioterapia o terapia modificadora de la respuesta biológica) puede mejorar el funcionamiento del sistema inmunológico para que sea más efectivo en la destrucción de las células cancerosas. La inmunoterapia local aplica el tratamiento directamente en el tumor y la inmunoterapia sistémica se dirige al cuerpo entero y puede ser útil para detener la transmisión del cáncer o el retorno de los tumores primarios en el cáncer más avanzado.

Características de los estudios

Las pruebas de esta revisión están actualizadas hasta febrero 2015. Se encontraron 12 estudios adecuados para la inclusión con un total de 2488 participantes. El 12% de los participantes (298) presentaba tumores en la boca y el 59% (1468) presentaba tumores en la garganta. El 29% restante de los participantes presentaba tumores de la laringe o la parte inferior de la garganta y menos del 1% presentaba tumores en otros sitios. Los ensayos se agruparon por tratamiento en tres comparaciones principales: tratamiento estándar con o sin terapia con anticuerpo monoclonal receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR mAb) (que es una terapia selectiva), tratamiento estándar con o sin inhibidores de la tirosinquinasa (TKI) (que es una terapia selectiva) y tratamiento estándar con o sin inmunoterapia (que es un tratamiento que estimula el sistema inmune).

Resultados clave

Se encontró que agregar EGFR mAb, una terapia selectiva, al tratamiento estándar puede aumentar la supervivencia general, la supervivencia sin cáncer, mantener el cáncer limitado a esa área del cuerpo y puede disminuir la recidiva del cáncer. Sin embargo, puede dar lugar a un aumento en los problemas de la piel en algunos.

No hay pruebas suficientes para saber si agregar TKI a los tratamientos estándar da lugar a un cambio en la supervivencia general, la supervivencia sin cáncer, mantener el cáncer limitado a esa área del cuerpo o reducir la recidiva del cáncer.

Un estudio indicó que un tipo de inmunoterapia, la rIL-2, combinada con cirugía, puede aumentar la supervivencia general.

Calidad de la evidencia

En general, las pruebas disponibles varían de calidad moderada (para EGFR mAb) a calidad muy baja (para los TKI y la rIL-2), lo que limita la confianza en la fiabilidad de los resultados.