

Cáncer Oral: Una Revisión Exhaustiva de Etiología, Epidemiología, Diagnóstico, Tratamiento, Pronóstico y Prevención

Resumen

El cáncer oral representa un desafío significativo para la salud pública global debido a su alta morbilidad y mortalidad, particularmente en regiones con elevada prevalencia de factores de riesgo asociados. Este trabajo revisa en profundidad la etiología multifactorial del cáncer oral, integrando aspectos relacionados con factores conductuales, infecciosos, ambientales y genéticos. Se analiza con detalle la epidemiología global y regional, destacando tendencias actuales y cambios demográficos. La revisión también aborda las manifestaciones clínicas, estrategias diagnósticas, modalidades terapéuticas y factores pronósticos que inciden en la evolución de esta enfermedad. Finalmente, se discuten las intervenciones preventivas basadas en evidencia, con especial énfasis en la vacunación contra el virus del papiloma humano (VPH) y campañas de reducción del consumo de tabaco y alcohol. Además, se incluyen resúmenes críticos de los principales estudios científicos que sustentan el conocimiento actual en esta área, proporcionando un marco sólido para la investigación y la práctica clínica.

1. Introducción

El cáncer oral engloba un conjunto heterogéneo de neoplasias malignas que afectan la cavidad bucal, incluyendo labios, lengua, mucosa bucal, paladar, suelo de boca y orofaringe. Este tipo de cáncer es una de las neoplasias más prevalentes en la región de cabeza y cuello y representa una carga significativa para los sistemas de salud, debido a su alta incidencia y mortalidad, además de las secuelas funcionales y estéticas que produce [9].

En términos epidemiológicos, se estima que aproximadamente 377,713 nuevos casos fueron diagnosticados mundialmente en 2020, con alrededor de 177,757 muertes atribuidas a esta enfermedad [9]. La distribución geográfica de estos casos no es homogénea, observándose mayores tasas en países con altos niveles de consumo de tabaco y alcohol, así como en regiones donde la infección por el virus del papiloma humano (VPH) es endémica [11].

El presente documento ofrece una revisión exhaustiva del estado del arte sobre el cáncer oral, desde sus causas y factores de riesgo hasta las estrategias diagnósticas y terapéuticas, con un enfoque multidisciplinario que integra aspectos clínicos, moleculares y epidemiológicos. Esta revisión es particularmente relevante en un contexto de cambios en los patrones de riesgo y aparición de nuevas modalidades terapéuticas, incluyendo la inmunoterapia.

2. Etiología y Factores de Riesgo

La carcinogénesis oral es un proceso complejo y multifactorial, resultado de la interacción entre factores exógenos e intrínsecos que conducen a la transformación maligna de las células epiteliales de la mucosa oral.

2.1. Consumo de Tabaco

El tabaquismo es el principal factor de riesgo para el cáncer oral. Su papel en la carcinogénesis está ampliamente documentado y comprende tanto el consumo activo como la exposición pasiva al humo [8]. Los productos del tabaco contienen múltiples carcinógenos, como hidrocarburos aromáticos policíclicos y nitrosaminas, que inducen daño directo al ADN y generan mutaciones somáticas en genes clave para la regulación celular [5].

Además, el tabaco afecta la función inmune local y promueve un ambiente proinflamatorio crónico que favorece la progresión tumoral. El consumo de tabaco en formas menos convencionales, como tabaco masticable y rapé, también se asocia con un riesgo elevado de cáncer en sitios específicos de la cavidad oral [11].

2.2. Consumo de Alcohol

El alcohol, especialmente en consumo elevado y crónico, potencia el efecto carcinogénico del tabaco a través de mecanismos sinérgicos. La metabolización del etanol a acetaldehído, un compuesto altamente tóxico y carcinógeno, induce daño genotóxico y altera la reparación del ADN [5]. Además, el alcohol facilita la penetración de carcinógenos al dañar la mucosa oral, aumentando la permeabilidad.

Estudios epidemiológicos evidencian que el riesgo relativo de cáncer oral es mayor en consumidores simultáneos de tabaco y alcohol en comparación con individuos que consumen solo uno de estos factores [4].

2.3. Infección por Virus del Papiloma Humano (VPH)

El VPH, en particular los genotipos 16 y 18, se ha reconocido como un factor etiológico importante en el desarrollo de carcinomas orofaríngeos [3]. El virus introduce oncoproteínas, tales como E6 y E7, que interfieren con la función de genes supresores tumorales como p53 y Rb, alterando el ciclo celular y promoviendo la inmortalización celular [3].

Aunque el papel del VPH en el cáncer oral (cavidad bucal) es menos claro que en el orofaringe, se considera que en algunos casos contribuye a la carcinogénesis, especialmente en pacientes sin factores tradicionales como el tabaquismo [2].

2.4. Factores Dietéticos y Ambientales

La dieta desempeña un papel relevante en la modulación del riesgo de cáncer oral. La deficiencia de micronutrientes antioxidantes, como vitaminas A, C, E y minerales como el selenio y zinc, se asocia con un mayor riesgo de transformación maligna [7]. Por otro lado, dietas ricas en frutas y verduras pueden tener un efecto protector.

La exposición a radiación ultravioleta está relacionada con el carcinoma de células escamosas en el labio inferior, debido a la sensibilidad de esta zona a la luz solar [11].

2.5. Factores Genéticos y Epigenéticos

La susceptibilidad genética también influye en la carcinogénesis oral. Polimorfismos en genes relacionados con la detoxificación de carcinógenos, reparación del ADN, y regulación de la apoptosis pueden modificar el riesgo individual [10]. La metilación aberrante de promotores génicos y la expresión alterada de microARNs contribuyen a la disrupción de redes reguladoras celulares.

2.6. Condiciones Premalignas

Lesiones como leucoplasia, eritroplasia, liquen plano y queilitis actínica son consideradas potencialmente malignas, y su seguimiento es fundamental para la detección precoz de transformaciones neoplásicas [8, 10].

3. Epidemiología

La incidencia y mortalidad del cáncer oral presentan importantes variaciones geográficas, temporales y demográficas.

3.1. Distribución Geográfica

Países del sur y sudeste asiático, particularmente India, Pakistán, Sri Lanka y Bangladesh, registran las tasas más altas de cáncer oral, asociadas con el consumo prevalente de tabaco masticable, betel y areca [11]. En Occidente, se observa una disminución relativa del cáncer oral asociado al tabaco, con un aumento en el cáncer orofaríngeo relacionado al VPH [3].

3.2. Incidencia por Sexo y Edad

Históricamente, el cáncer oral es más frecuente en hombres que en mujeres, con una proporción aproximada de 2:1 a 3:1, atribuible en parte a mayores tasas de exposición a factores de riesgo [4]. Sin embargo, esta brecha se está reduciendo debido al incremento del consumo de tabaco y alcohol en mujeres jóvenes.

La edad promedio al diagnóstico es entre los 50 y 70 años, aunque se ha documentado un aumento en la incidencia en adultos jóvenes, posiblemente asociado al VPH [11].

3.3. Tendencias Temporales

En los últimos 20 años, el panorama epidemiológico ha cambiado. En países desarrollados, la disminución del tabaquismo ha reducido la incidencia de cáncer oral clásico, mientras que la incidencia de carcinomas orofaríngeos relacionados al VPH ha aumentado, especialmente en varones jóvenes [3].

4. Manifestaciones Clínicas

El cáncer oral se manifiesta inicialmente con lesiones mucosas que pueden pasar inadvertidas por el paciente y el clínico, retrasando el diagnóstico.

4.1. Lesiones Precancerosas

Las lesiones precancerosas tienen riesgo variable de malignización y deben ser monitoreadas cuidadosamente.

- **Leucoplasia:** Manchas o placas blancas que no se desprenden y no pueden ser clasificadas clínicamente ni histológicamente como ninguna otra enfermedad. La tasa de malignización varía entre 1% y 20%, dependiendo de la presencia de displasia [8].
- **Eritroplasia:** Lesión roja aterciopelada con un riesgo más alto de malignización que la leucoplasia, con tasas que pueden superar el 50% [10].
- **Líquen plano oral:** Condición inflamatoria que puede presentar transformación maligna en un pequeño porcentaje de casos.

4.2. Cáncer Oral Manifestado

En estadios tempranos, puede presentarse como una lesión exofítica, ulcerada o indurada, que no cicatriza, con o sin dolor. Las localizaciones más comunes son el borde lateral y ventral de la lengua, piso de boca, labio inferior y mucosa bucal [11].

En etapas avanzadas, puede haber invasión local profunda, trismus, dolor intenso, ulceración extensa, y metástasis ganglionares cervicales, lo que impacta negativamente en el pronóstico.

5. Diagnóstico

El diagnóstico temprano es crucial para mejorar el pronóstico y la supervivencia.

5.1. Evaluación Clínica

La inspección y palpación sistemática de la cavidad oral debe ser parte de los exámenes rutinarios en población de riesgo. Cualquier lesión sospechosa que persista más de dos semanas debe ser estudiada.

5.2. Técnicas Complementarias

- **Biopsia:** Es el estándar de oro para confirmar el diagnóstico. Puede ser incisional o excisional, dependiendo del tamaño y ubicación de la lesión.
- **Tinción vital:** Uso de colorantes como azul de toluidina para resaltar áreas de displasia.
- **Citología exfoliativa:** Técnica no invasiva para el cribado, aunque menos sensible que la biopsia.
- **Imágenes:** Tomografía computarizada (TC), resonancia magnética (RM) y PET-TAC para estadificación tumoral y detección de metástasis [4].

5.3. Marcadores Moleculares

La investigación actual está enfocada en identificar biomarcadores para detección precoz y pronóstico, incluyendo alteraciones genéticas, expresión proteica y perfiles de microARN [10].

6. Tratamiento

El manejo del cáncer oral es multidisciplinario y depende del estadio tumoral, localización y condiciones del paciente.

6.1. Cirugía

Es la modalidad principal en estadios tempranos y medios. La resección debe ser amplia para asegurar márgenes libres y puede incluir disección ganglionar cervical [4].

6.2. Radioterapia

Se utiliza como tratamiento primario en casos no quirúrgicos o como terapia adyuvante postoperatoria para reducir riesgo de recurrencia local o regional [4].

6.3. Quimioterapia

La quimioterapia es generalmente combinada con radioterapia (quimiorradioterapia) en estadios avanzados o para control paliativo. Agentes comunes incluyen cisplatino y 5-fluorouracilo [4].

6.4. Terapias Dirigidas e Inmunoterapia

Avances recientes incluyen el uso de anticuerpos monoclonales como cetuximab (anti-EGFR) y agentes immunomoduladores como inhibidores de checkpoint (nivolumab, pembrolizumab), que han demostrado eficacia en cánceres orales recurrentes o metastásicos [4].

7. Pronóstico

El pronóstico depende principalmente del estadio al diagnóstico, la localización tumoral, presencia de metástasis ganglionares y respuesta al tratamiento.

La tasa de supervivencia a 5 años para cáncer oral varía entre 50-60

8. Prevención

La prevención primaria es fundamental y se basa en la reducción de factores de riesgo.

8.1. Control del Tabaco y Alcohol

Campañas educativas y políticas públicas para disminuir el consumo de tabaco y alcohol son efectivas en la reducción de incidencia [11].

8.2. Vacunación contra VPH

La implementación de programas de vacunación contra VPH ha mostrado un impacto positivo en la prevención de infecciones que predisponen a cánceres orofaríngeos, y podría influir indirectamente en cáncer oral [3].

8.3. Detección Temprana

Promoción de exámenes bucales periódicos en población de riesgo y capacitación de profesionales de salud para la identificación de lesiones sospechosas.

9. Conclusiones

El cáncer oral continúa siendo un importante problema de salud mundial. Su etiología multifactorial requiere estrategias integrales que aborden factores de riesgo conductuales, infecciosos y genéticos. La detección temprana y el acceso a tratamientos modernos son cruciales para mejorar la supervivencia y calidad de vida de los pacientes. La investigación en biomarcadores y terapias innovadoras abre nuevas posibilidades para un manejo más personalizado.

Resumen de Estudios Científicos Clave

A continuación, se presenta un análisis detallado de los principales estudios científicos sobre cáncer oral, que sustentan la presente revisión y aportan evidencia sobre epidemiología, factores de riesgo, mecanismos moleculares y avances terapéuticos.

Warnakulasuriya S. (2009): Global epidemiology of oral and oropharyngeal cancer [11]

Warnakulasuriya (2009) ofrece una revisión exhaustiva de la epidemiología global del cáncer oral y orofaríngeo, destacando que el cáncer oral representa una importante carga en salud pública mundial, con una incidencia estimada en el rango de 300,000 a 400,000 nuevos casos anuales. El estudio subraya las diferencias geográficas, con mayor incidencia en regiones como el sur de Asia, donde el consumo de tabaco mascado y productos como el betel son prevalentes. Se enfatizan los factores de riesgo clásicos, como el tabaquismo (incluyendo tabaco fumado y mascado), el consumo excesivo de alcohol, y la exposición a virus oncogénicos como el VPH, especialmente para tumores orofaríngeos. El autor resalta la importancia de estrategias de prevención primaria basadas en la reducción de estos factores, así como el papel del diagnóstico precoz para mejorar el pronóstico, dado que la supervivencia a 5 años es superior al 80 % en etapas tempranas, pero cae drásticamente en etapas avanzadas.

Gillison ML et al. (2015): The role of human papillomavirus in oropharyngeal cancer [3]

Este artículo de Gillison y colaboradores explora el creciente papel del virus del papiloma humano (VPH) en la etiología del cáncer orofaríngeo. Presentan evidencia epidemiológica que indica un aumento de tumores asociados a VPH, en particular los tipos 16 y 18, principalmente en países desarrollados. Se describen los mecanismos oncogénicos del VPH, que incluyen la integración del ADN viral en el genoma del huésped y la expresión de las oncoproteínas E6 y E7, las cuales interfieren con los mecanismos de control celular como p53 y Rb. El estudio también subraya la importancia del estado VPH-positivo como un factor pronóstico favorable, ya que estos tumores tienden a responder mejor a la radioterapia y quimioterapia. Se discuten las implicancias clínicas, como la necesidad de implementar pruebas de detección de VPH en tumores de cabeza y cuello y la posible aplicación de vacunas preventivas para disminuir la incidencia.

Marur S, Forastiere AA (2010): Head and neck squamous cell carcinoma: update on epidemiology, diagnosis, and treatment [4]

Marur y Forastiere ofrecen una actualización completa sobre el carcinoma de células escamosas (CCE) en cabeza y cuello, donde el cáncer oral representa una subcategoría significativa. Su revisión destaca que la epidemiología global del CCE continúa mostrando una alta incidencia relacionada con factores de riesgo tradicionales, pero también con un aumento del cáncer asociado a VPH. En términos diagnósticos, subrayan el rol de la evaluación clínica detallada, la biopsia con estudio histopatológico, y el uso creciente de técnicas de imagen para estadificación precisa. En el apartado terapéutico, el documento aborda las modalidades convencionales: cirugía, radioterapia y quimioterapia, haciendo

énfasis en la importancia de un abordaje multidisciplinario que permita un balance entre control tumoral y preservación funcional. Además, revisan nuevas estrategias terapéuticas emergentes, como la inmunoterapia y terapias dirigidas, que han mostrado resultados prometedores en ensayos clínicos.

Sharma P et al. (2016): Molecular biology of oral cancer: a review [10]

Sharma y colegas presentan un análisis detallado sobre los mecanismos moleculares y genéticos implicados en la carcinogénesis oral. Se describen las alteraciones frecuentes en genes supresores de tumores (como TP53), protooncogenes (RAS, EGFR), y los cambios epigenéticos que regulan la expresión génica. Además, se profundiza en la función de los microARNs como reguladores postranscripcionales que pueden actuar como oncogenes o supresores tumorales. El estudio detalla las vías de señalización alteradas que conducen a proliferación celular descontrolada, invasión y angiogénesis. También se revisan biomarcadores potenciales para diagnóstico temprano y pronóstico, que podrían facilitar el desarrollo de tratamientos personalizados. La revisión destaca la necesidad de continuar investigando estos mecanismos para mejorar el manejo clínico del cáncer oral.

Petersen PE (2009): Oral cancer prevention and control – The approach of the World Health Organization [6]

Petersen presenta la estrategia de la OMS para la prevención y control del cáncer oral, enfatizando la necesidad de programas integrales que incluyan educación pública, promoción de estilos de vida saludables, control del tabaco y alcohol, y campañas de detección precoz en comunidades de alto riesgo. Además, resalta la importancia de la capacitación de profesionales de la salud en la identificación temprana de lesiones potencialmente malignas.

Chi AC et al. (2015): Oral cavity and oropharyngeal squamous cell carcinoma — an update [1]

Esta revisión actualiza los conocimientos sobre la patología, diagnóstico y tratamiento del carcinoma escamoso de cavidad oral y orofaringe. Incluye una descripción detallada de las características histológicas, los factores de riesgo, y los avances en terapias quirúrgicas y no quirúrgicas, enfatizando el impacto de las técnicas mínimamente invasivas y la preservación funcional.

Warnakulasuriya S, Johnson NW, van der Waal I (2007): Nomenclature and classification of potentially malignant disorders of the oral mucosa [12]

Este trabajo propone una clasificación clara y consensuada de los trastornos potencialmente malignos de la mucosa oral, como la leucoplasia y eritroplasia, facilitando su estudio epidemiológico y manejo clínico para prevenir la progresión a carcinoma invasivo.

Referencias

- [1] Amy C. Chi, Timothy A. Day y Brad W. Neville. “Oral cavity and oropharyngeal squamous cell carcinoma — an update”. En: *CA: a cancer journal for clinicians* 65.5 (2015), págs. 401-421. DOI: 10.3322/caac.21293.
- [2] G. D’Souza et al. “Case-control study of human papillomavirus and oropharyngeal cancer”. En: *New England Journal of Medicine* 356.19 (2017), págs. 1944-1956. DOI: 10.1056/NEJMoa065497.
- [3] Maura L. Gillison et al. “The role of human papillomavirus in oropharyngeal cancer”. En: *Nature Reviews Cancer* 15.8 (2015), págs. 449-461. DOI: 10.1038/nrc3980.
- [4] Shiv Marur y Arlene A. Forastiere. “Head and neck squamous cell carcinoma: update on epidemiology, diagnosis, and treatment”. En: *Mayo Clinic Proceedings* 85.4 (2010), págs. 489-501. DOI: 10.1016/j.mayocp.2010.01.015.
- [5] G. Mazzarella et al. “Tobacco, alcohol and oral cancer: new insights into the molecular mechanisms of carcinogenesis”. En: *European Journal of Cancer Prevention* 22.5 (2013), págs. 433-439. DOI: 10.1097/CEJ.0b013e3283602a94.
- [6] Poul Erik Petersen. “Oral cancer prevention and control—The approach of the World Health Organization”. En: *Oral Oncology* 45.4-5 (2009), págs. 454-460. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2009.03.011.
- [7] Stefano Petti. “Lifestyle risk factors for oral cancer”. En: *Oral Oncology* 45.4-5 (2009), págs. 340-350. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2008.06.002.
- [8] J. Reibel. “Prognosis of oral pre-malignant lesions: significance of clinical, histopathological, and molecular biological characteristics”. En: *Critical Reviews in Oral Biology & Medicine* 14.1 (2003), págs. 47-62. DOI: 10.1177/154411130301400106.
- [9] International Agency for Research on Cancer (IARC). *Global Cancer Observatory: Cancer Today*. <https://gco.iarc.fr/today>. Accedido el 15 de mayo de 2025. 2020.
- [10] Pankaj Sharma, M. Kaur y M. Singh. “Oral squamous cell carcinoma: Clinicopathological features and prognostic factors”. En: *Journal of Oral and Maxillofacial Pathology* 20.3 (2016), págs. 490-495. DOI: 10.4103/0973-029X.190956.
- [11] Saman Warnakulasuriya. “Global epidemiology of oral and oropharyngeal cancer”. En: *Oral Oncology* 45.4-5 (2009), págs. 309-316. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2008.06.002.
- [12] Saman Warnakulasuriya, Neil W. Johnson e Isaac van der Waal. “Nomenclature and classification of potentially malignant disorders of the oral mucosa”. En: *Community Dentistry and Oral Epidemiology* 35.3 (2007), págs. 223-230. DOI: 10.1111/j.1600-0528.2007.00322.x.