

Informe

Tasa de transformación maligna de la fibrosis submucosa oral: revisión sistemática y metaanálisis

Vignesh Murthy^{1,†}, Petros Mylonas^{2,†}, Barbara Carey¹, Sangeetha Yogarajah¹, Damian Farnell², Owen Addison³, Richard Cook^{1,3}, Michael Escudier^{1,3}, Marcio Diniz-Freitas⁴, Jacobo Limeres⁴, Luis Monteiro⁵, Luis Silva⁵, Jean-Cristophe Fricain⁶, Sylvain Catros⁶, Mathilde Fenelon⁶, Giovanni Lodi⁷, Niccolò Lombardi⁷, Vlaho Brailo⁸, Raj Ariyaratnam⁹, José López-López¹⁰ y Rui Albuquerque^{1,3,*}

consulte las

actualizaciones

Referencia: Murthy, V.; Mylonas, P.; Carey, B.; Yogarajah, S.; Farnell, D.; Addison, O.; Cook, R.; Escudier, M.; Diniz-Freitas, M.; Limeres, J.; et al. Tasa de transformación maligna de la fibrosis submucosa oral: revisión sistemática y metaanálisis. *J. Clin. Med.* **2022**, *11*, 1793.

<https://doi.org/10.3390/jcm11071793>

Editores académicos: Dirk Ziebolz y Gerhard Schmalz

Recibido: 23 de febrero de 2022

Aceptado: 21 de marzo de 2022

Publicado: 24 de marzo de 2022

Nota del editor: MDPI se mantiene neutral con respecto a las demandas jurisdiccionales en los mapas publicados y las afiliaciones institucionales.

Derecho de autor: © 2022 por los autores. Licencia de MDPI, Basilea, Suiza. Este artículo es un artículo de acceso abierto distribuido según los términos y condiciones de la licencia Creative Commons Attribution (CC BY) (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

- 1 Department of Oral Medicine, Guy's & St Thomas' NHS Foundation Trust, London SE1 9RT, UK; vignesh.murthy@gstt.nhs.uk (V.M.); barbara.carey@gstt.nhs.uk (B.C.); sangeetha.yogarajah@gstt.nhs.uk (S.Y.); richard_james.cook@kcl.ac.uk (R.C.); michael.escudier@kcl.ac.uk (M.E.)
 - 2 School of Dentistry, University Dental Hospital, Cardiff University, Cardiff CF14 4XY, UK; mylonasp@cardiff.ac.uk (P.M.); famelld@cardiff.ac.uk (D.F.)
 - 3 Faculty of Dentistry, Oral & Craniofacial Sciences, King's College London, London SE1 9RT, UK; owen.addison@kcl.ac.uk
 - 4 School of Medicine and Dentistry, University Santiago de Compostela, 15782 Santiago de Compostela, Spain; marcio.diniz@usc.es (M.D.-F.); jacobolimeres@usc.es (J.L.)
 - 5 Oral Medicine, CESPU University, 4585-116 Gandra, Portugal; luis.monteiro@iucs.cespupt (L.M.); luism.silva@cespu.pt (L.S.)
 - 6 Oral Medicine, University of Bordeaux, 33405 Bordeaux, France; jean-christophe.fricain@inserm.fr (J.-C.F.); sylvain.catros@u-bordeaux.fr (S.C.); mathilde.fenelon@u-bordeaux.fr (M.F.)
 - 7 Oral Medicine, Università degli Studi di Milano, 20126 Milano, Italy; giovanni.lodi@unimi.it (G.L.); niccololombardi@unimi.it (N.L.)
 - 8 Oral Medicine, School of Dental Medicine, University of Zagreb, 10000 Zagreb, Croatia; brailo@sfzg.hr
 - 9 Oral Medicine, University of Manchester, Manchester M15 6FH, UK; senathirajah.ariyaratnam@manchester.ac.uk
 - 10 Oral Medicine, Faculty of Medicine and Health Sciences, School of Dentistry, University of Barcelona, 08907 Barcelona, Spain; 18575jll@gmail.com
- * Correspondencia: rui.albuquerque@gstt.nhs.uk

† Estos autores han contribuido en partes iguales a este trabajo.

Resumen: La fibrosis submucosa oral (*oral submucous fibrosis, OSF*) es una afección crónica progresiva que afecta a la cavidad oral, la orofaringe y el tercio superior del esófago. Es un trastorno potencialmente maligno. Los autores recopilamos y analizamos la literatura existente para establecer la tasa global de transformación maligna (*malignant transformation rate, MTR*). Se realizó un análisis retrospectivo de la literatura científica médica y odontológica utilizando bases de datos indexadas en línea para el período comprendido entre 1956 y 2021. La calidad de los estudios inscritos se evaluó mediante la escala Newcastle-Ottawa (*Newcastle-Ottawa Scale, NOS*). Se realizó un metaanálisis utilizando un modelo de efectos aleatorios de una sola proporción junto con pruebas estadísticas de heterogeneidad. La proporción global de malignidad en todos los estudios fue de 0,06 (IC del 95 %, 0,02-0,10), lo que indica un riesgo global del 6 % de transformación maligna en todos los estudios y cohortes. Los análisis de subgrupos revelaron fuertes diferencias en la proporción de malignidad según el grupo étnico/cohorte; chino = 0,02 (IC del 95 %: 0,01-0,02), taiwanés = 0,06 (IC del 95 %: 0,03-0,10), indio = 0,08 (IC del 95 %: 0,03-0,14) y pakistaní = 0,27 (IC del 95 %: 0,25-0,29). En general, la MTR fue del 6 %; sin embargo, se observó una amplia heterogeneidad de los estudios incluidos. Se observaron variaciones geográficas en la MTR, pero no fueron estadísticamente significativas. Se necesitan más estudios para analizar la diferencia entre los grupos de cohortes.

Palabras clave: fibrosis submucosa oral; tasa de transformación maligna; trastornos orales potencialmente malignos; cáncer oral; carcinoma oral de células escamosas; nuez de areca; nuez de betel

1. Introducción

La fibrosis submucosa oral (*oral submucous fibrosis, OSF*) es una afección crónica progresiva que afecta a la cavidad oral, la orofaringe y el tercio superior del esófago. Es un trastorno potencialmente maligno, cuyo riesgo de malignidad fue descrito por primera vez por Paymaster [1]. Se caracteriza por la atrofia epitelial de la mucosa oral, la inflamación yuxtaepitelial y la fibrosis crónica de la lámina propia, lo que da lugar a los síntomas característicos de trismo progresivo, disfagia, sensación de ardor e intolerancia a los alimentos picantes [2–4].

La OSF parece tener una distribución geográfica definida, que afecta a poblaciones de países predominantemente del sudeste asiático, como India, Taiwán, China, Bangladesh, Malasia, Singapur, Tailandia y Sri Lanka, pero también se ha informado en otros países como Sudáfrica y Arabia Saudita [2–4]. La prevalencia de la OSF en los países europeos es baja, y los casos en los países europeos se asocian predominantemente a grupos étnicos de origen asiático [2–4]. En 1996, se estimó que aproximadamente 2,5 millones de personas tenían OSF y esta cifra se ha duplicado hasta alcanzar aproximadamente 5 millones en todo el mundo [2,3]. Se considera un problema de salud pública en muchos países del sudeste asiático [5]. La etiología de la OSF es de naturaleza multifactorial y en ella intervienen factores ambientales (la capsaicina presente en los chiles, el tabaco y las deficiencias de micronutrientes), genéticos e inmunológicos. Se ha establecido ampliamente que el principal factor etiológico en el desarrollo de la OSF es el uso de la nuez de areca.

La nuez de areca es el fruto entero sin cáscara del árbol de la nuez de areca. Si se retira la cáscara y se obtiene la semilla interior o pepa, se conoce como nuez de betel. La International Agency for Research on Cancer ha clasificado la nuez de areca como carcinógeno del Grupo I [2,6]. La nuez de areca contiene una serie de sustancias como cobre, alcaloides y compuestos flavonoides que desempeñan un papel en la producción de los cambios histológicos observados en la OSF. Los alcaloides presentes en la nuez de areca son arecolina (componente principal), arecaidina, guvacina y guvacolina. La arecaidina es más potente que la arecolina y su disponibilidad en el medio oral aumenta por la presencia de cal apagada $[\text{Ca}(\text{OH})_2]$, que hidroliza la arecolina en arecaidina [2,4]. Entre los flavonoides se encuentran los taninos y las catequinas, que tienen un efecto sinérgico con los alcaloides.

La naturaleza premaligna de la OSF fue descrita por primera vez en 1956 por Paymaster [1], quien observó carcinomas de células escamosas orales en un tercio de una cohorte afectada por la enfermedad. Pindborg et al. [7] informaron una tasa de transformación maligna (MTR) del 2,8 %, mientras que otro estudio realizado en 1984 informó una MTR más alta, del 4,5 %, durante un período de seguimiento medio de 8 años [8]. Murti et al., en 1985, informaron una MTR del 7,6 % durante un período de 15 años [1,7–9].

El riesgo exacto de cambio maligno de la fibrosis submucosa oral (OSF) se desconoce y puede verse agravado por las cifras variables comunicadas en la literatura, que pueden repercutir en el tratamiento y el pronóstico de los pacientes.

Si bien una revisión sistemática y un metaanálisis recientes calcularon la MTR en un 4 %, los autores señalaron la disponibilidad limitada de estudios [10]. “El objetivo de esta revisión sistemática fue cotejar y analizar la literatura existente sobre la fibrosis submucosa oral (OSF) y establecer la tasa global de transformación maligna (MTR). Para ello, se evaluaron los artículos en inglés y en otros idiomas en la estrategia de búsqueda y se adoptó la escala de Newcastle-Ottawa (NOS) para evaluar la calidad de los estudios”.

2. Materiales y métodos

La revisión sistemática siguió las pautas de la declaración de los Elementos de información preferidos para revisiones sistemáticas y metaanálisis (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses, PRISMA*) [11]. Los aspectos clave del protocolo se resumen a continuación.

2.1. Registro del protocolo

La presente revisión sistemática está registrada en el Registro Prospectivo Internacional de Revisiones Sistemáticas (*Prospective Register of Systematic Reviews, PROSPERO*), del Centre for Review and Disseminations de la University of York, con el número de identificación CRD42021216333. El protocolo registrado puede consultarse en: https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?RecordID=216333 (consultado el 23 de enero de 2022).

2.2. Selección de palabras clave

Se realizó una búsqueda sistemática en la literatura científica de artículos publicados desde 1956 hasta 2021. La búsqueda bibliográfica se llevó a cabo en PubMed, Web of Science, PsycINFO, Google Scholar y la base de datos Cochrane/Cochrane Central utilizando palabras clave seleccionadas en función de los objetivos del estudio. Además, se realizó una búsqueda manual de la literatura que consistió en una lista de referencias de los artículos seleccionados y una lista de referencias de revisiones sistemáticas recientes sobre este tema. Después de eliminar los artículos duplicados, se conservó un total de 90 registros para la selección. La estrategia de búsqueda detallada está disponible en línea: https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?ID=CRD42021216333 (consultado el 23 de enero de 2022) [Mylonas P, Albuquerque R, Murthy V, Yogarajah S, Carey B, Diniz-Freitas M, Monteiro L, Lodi G, Fricain JC. Oral submucous fibrosis: a systematic review and analysis of the reported malignant transformation rates. PROSPERO 2021 CRD42021216333]. Términos de búsqueda: “fibrosis submucosa oral”, más: “transformación maligna”, “malignidad”, “premaligna”, “precancerosa” y “cáncer”. Se realizaron además expresiones lógicas compuestas con operadores booleanos en los mismos campos de la Web of Science: (oral Y submucosa Y fibrosis Y transformación Y tasa Y (cáncer O maligno O premaligno O precancerosa)).

Tras la exhaustiva búsqueda bibliográfica, esta revisión sistemática utilizó estudios de cohortes tanto prospectivos como retrospectivos. No se dispuso de ensayos clínicos controlados aleatorios (*randomized-controlled clinical trials, RCT*) para su uso en la revisión sistemática. Los artículos se seleccionaron en función de si los resúmenes incluían información sobre los episodios de transformación maligna o la asociación con la malignidad oral.

2.3. Selección de estudios y proceso de extracción de datos

PM y VM realizaron una búsqueda actualizada en la base de datos. Los procesos de filtrado y selección fueron realizados de forma independiente por dos investigadores (SY y GL) y fueron supervisados por el jefe de grupo (RA) que juzgó y resolvió cualquier discrepancia o desacuerdo. Dos revisores (VM y PM) extrajeron los datos de forma independiente, utilizando un proceso de extracción de datos estándar, y otros dos autores (RA y GL) cotejaron la entrada de la base de datos resultante con el manuscrito completo. La calibración de los revisores se llevó a cabo antes de la extracción de los datos, al solicitar a los revisores que extrajeran datos de artículos específicos y comparar la similitud y coherencia de la información extraída. El proceso de calibración incluyó la capacitación primaria de los revisores sobre la selección y la extracción de datos de los estudios en función de los criterios de elegibilidad. Se solicitó a los revisores que juzgaran si un estudio era elegible o no basándose en una muestra del 20 % de los estudios. Una vez alcanzado un nivel adecuado de concordancia (acuerdo entre revisores de $Kappa \geq 0,81$), los revisores realizaron los procesos de selección de forma independiente. Se llevó a cabo un proceso similar para la extracción de datos, y los revisores calibraron la extracción de datos en una muestra del 20 %. Una vez que alcanzaron un $Kappa \geq 0,81$, se llevó a cabo la selección de los datos pertinentes tal y como se destaca en PROSPERO.

Los criterios de inclusión para la selección de artículos incluyeron todos los estudios de cohortes prospectivos y retrospectivos en cualquier idioma, con detalles claros que confirmaran la cantidad de pacientes a los que se les diagnosticó posteriormente cáncer oral. Se incluyeron series de casos, resúmenes de reuniones y estudios de observación clínica. Otros criterios de inclusión fueron la cantidad de pacientes reclutados y su origen étnico. Los informes de casos individuales se excluyeron de la revisión sistemática final, ya que no es posible calcular el riesgo relativo de desarrollar OSF a partir de dichos informes.

2.4. Evaluación del riesgo de sesgo

Dos autores de la revisión (PM y VM) evaluaron de forma independiente y luego cruzaron las evaluaciones del riesgo de sesgo para cada estudio incluido ($n = 16$). Se utilizó la NOS para evaluar la calidad de los estudios incluidos. Esta se definió mediante tres parámetros de calidad con un total de 9 puntos [12]. Los estudios con una puntuación de la NOS superior a 6 se consideraron de alta calidad [13]. Dos revisores (VM y RA) realizaron las evaluaciones de calidad por separado y, en caso de

algún desacuerdo, la decisión final se resolvió por consenso, primero entre ellos y en caso de duda con el resto de los autores.

2.5. Medidas de resumen y métodos de análisis

Todos los análisis estadísticos se realizaron con el software LibreOffice Calc v3.6. El software se utilizó para calcular las medidas descriptivas, incluidos los valores medios de las variables continuas. Los casos de OSF se clasificaron con fines de comparación según el grupo étnico de la cohorte. Se realizaron pruebas de significancia como la prueba *t* independiente de Student para comparar las medias de los conjuntos de datos brutos; un valor de $p < 0,05$ se consideró estadísticamente significativo.

Se realizó un metaanálisis utilizando un modelo de efectos aleatorios de una sola proporción tras la prueba estadística de heterogeneidad. Los resultados agrupados del metaanálisis se realizaron para cada subgrupo (basado en el grupo étnico de la cohorte) y para los estudios en general. La MTR se basó en el análisis de los subgrupos y del grupo global. Los intervalos de confianza se fijaron en el 95 % y la ponderación de cada estudio se calculó como un porcentaje de todos los estudios incluidos en el metaanálisis. Se utilizó un gráfico de embudo junto con la prueba de Egger para determinar el sesgo y la heterogeneidad de los estudios. Además, se llevó a cabo el método de recorte y relleno para eliminar cualquier estudio atípico y ajustar cualquier sesgo de publicación o conjuntos de datos faltantes, y para determinar la sensibilidad de los datos originales del metaanálisis agrupado a cualquier sesgo de publicación.

3. Resultados

De los 741 artículos iniciales identificados, incluidos 47 estudios en lengua no inglesa, se seleccionaron 45 artículos para la revisión del texto completo (Figura 1). De estos, 29 se excluyeron posteriormente del análisis sistemático final. El motivo principal por el que se excluyeron los estudios fue que se trataba de informes de casos en los que se analizaban tasas aisladas de transformación.

Dieciséis estudios cumplieron los criterios de inclusión y se incluyeron en el análisis [7–9,14–26]. Catorce de los 16 estudios incluidos eran artículos en inglés (Tabla 1). Se excluyeron 45 artículos no redactados en inglés porque no cumplían los criterios de inclusión. La gran mayoría de estos 45 estudios no especificaba uno de los siguientes aspectos: edad media, proporción de sexos, criterios de diagnóstico y diseño del estudio. Los estudios incluían 16 cohortes de pacientes diferentes. El estudio más antiguo utilizado se publicó en 1964. Siete de los estudios eran retrospectivos y nueve prospectivos. En total, se evaluaron 8516 pacientes con OSF y se observaron 780 neoplasias malignas asociadas durante un período de tiempo variable. La proporción de sexos mostró un predominio de los hombres para la OSF. Seis estudios eran de la India, cinco de China, cinco de Taiwán y uno de Pakistán. La evaluación de la calidad de los estudios de cohorte incluidos, basada en la NOS, se muestra en la Tabla 2.

Utilizando la NOS, la mayoría de los estudios obtuvo una puntuación inferior a 5 ($n = 13$), siendo las puntuaciones más bajas de 3 ($n = 2$) y tres estudios obtuvieron una puntuación >6 . El motivo de las puntuaciones bajas se atribuyó a los períodos de seguimiento no especificados y a la falta de un análisis de cohorte comparativo. La mayoría de los estudios transversales no tenían un control sólido de las diferencias en su cohorte, principalmente en relación con la demografía de los pacientes. Muchos de los estudios no informaron de la proporción entre hombres y mujeres ni de la edad media para permitir la comparación (Tabla 1).

En los estudios individuales, la transformación osciló entre el 0 y el 26,6 %, con una media del 7,3 %, como se muestra en la Tabla 1. La media se calculó tomando la suma de las tasas estimadas de transformación calculadas para cada estudio; la cantidad de pacientes con un diagnóstico de cáncer se dividió por el tamaño de las respectivas cohortes para obtener una tasa de transformación calculada/estimada.

La comparación de la escala de las tasas informadas según el tamaño de las cohortes mostró que los estudios realizados en cohortes indias tendían a indicar una tasa de transformación más alta en comparación con las cohortes chinas.

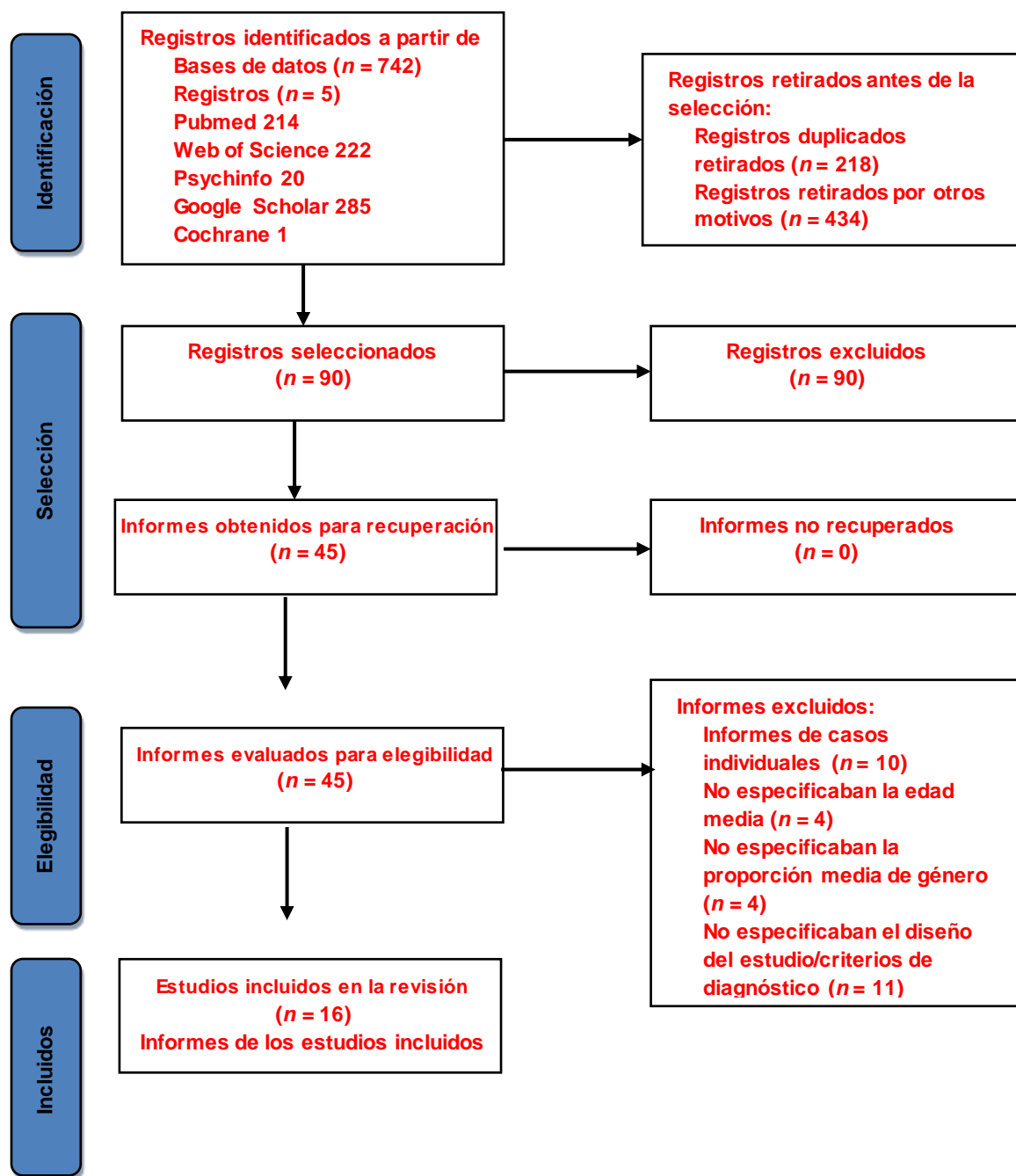


Figura 1. Diagrama de flujo de PRISMA de los estudios seleccionados e incluidos.

Tabla 1. Detalles de la cohorte y los pacientes de los artículos revisados. NR, No informado. Pros, Prospectivo. Ret, Retrospectivo. F:M, mujer: hombre. MTR, Tasa de transformación maligna.

Estudio, año del estudio	Grupo étnico de la cohorte [Ubicación del estudio]	Cantidad de pacientes	Cantidad de pacientes con diagnóstico de cáncer	Edad media	F:M	Período de seguimiento [Años]	MTR calculada	MTR informada	MTR anual calculada (%) [MTR anual informada (%)]	Tipo de estudio
Pindborg et al. [7], 1964	Indio [India]	25	1	41,7	1,5:1	NR	4,0	2,8	NR [NR]	Pros
Pindborg et al. [8], 1984	Indio [India]	89	12	NR	NR	8	13,5	4,5	1,7 [0,6]	Ret
Murti et al. [9], 1985	Indio [India]	66	5	NR	NR	15	7,6	4,5	0,5 [0,3]	Ret
Shiau & Kwan [14], 1979	Taiwanés [Taiwán]	35	8	40,5	1:34	NR	22,9	23,0	NR [NR]	Ret
Liu et al. [15], 1988	Chino [China]	45	1	NR	1:1,5	NR	2,2	2,2	NR [NR]	Pros
Jian et al. [16], 1989	Chino [China]	29	0	40,2	1:2,5	NR	0,0	0,0	NR [NR]	Pros
Tang et al. [17], 1997	Chino [China]	335	4	38,6	1:3	NR	1,2	1,2	NR [NR]	Pros
Jian et al. [18], 2000	Chino [China]	147	3	NR	1:5,7	NR	2,0	2,0	NR [NR]	Pros
Gao et al. [19], 2005	Chino [China]	1166	20	37,6	1:5,4	NR	1,7	1,7	NR [NR]	Pros
Hazarey et al. [20], 2007	Indio [India]	1000	33	NR	NR	NR	3,3	NR	NR [NR]	Pros
Hsue et al. [21], 2007	Taiwanés [Taiwán]	402	8	47,5	NR	10	2,0	1,9	0,2 [0,2]	Ret
Angadi & Rekha [22], 2011	Indio [India]	205	24	46	1:11	NR	11,7	11,7	NR [NR]	Ret
Mohiuddin et al. [23], 2016	Pakistaní [Pakistán]	1774	472	NR	3:1	NR	26,6	26,6	NR [NR]	Ret
Yang et al. [24], 2017	Taiwanés [Taiwán]	778	71	41,8	1:6,7	6	9,1	9,1	1,5 [NR]	Ret
Chuang et al. [25], 2018	Taiwanés [Taiwán]	2333	114	45	NR	5,7	4,9	0,9	0,9 [0,9]	Pros
Chiang et al. [26], 2020	Taiwanés [Taiwán]	87	4	NR	NR	6,7	4,6	4,6	0,7 [NR]	Pros

Tabla 2. Evaluación de la calidad de los estudios incluidos basada en la Escala de Newcastle-Ottawa (NOS) para evaluar la calidad de los estudios de cohortes.

Estudio/Año	Selección (Puntuación)		Comparabilidad (Puntuación)		Exposición (Puntuación)		Puntuación total		
	Representantes de la cohorte de Expo Sed	Selección de la cohorte no expuesta	Determinación de la exposición	Resultado del interés no estaba presente al inicio del estudio	Según el diseño o análisis	Evaluación del resultado		Seguimiento lo suficientemente extenso para que se produzcan resultados	Conveniencia del seguimiento de cohortes
Pindborg et al. [7], 1964	1	0	0	1	0	1	0	0	3
Pindborg et al. [8], 1984	1	0	0	1	0	1	1	0	4
Murti et al. [9], 1985	1	0	0	1	0	1	1	0	4
Shiau & Kwan [14], 1979	1	0	0	1	0	1	0	0	3
Liu et al. [15], 1988	1	0	1	1	1	1	0	0	5
Jian et al. [16], 1989	1	0	1	1	1	1	0	0	5
Tang et al. [17], 1997	1	0	1	1	1	1	0	0	5
Jian et al. [18], 2000	1	0	1	1	1	1	0	0	5
Gao et al. [19], 2005	1	0	1	1	1	1	0	0	5
Hazarey et al. [20], 2007	1	0	1	1	1	1	0	0	5
Hsue et al. [21], 2007	1	0	1	1	1	1	1	0	6
Angadi & Rekha [22], 2011	1	0	1	1	1	1	0	0	5
Mohiuddin et al. [23], 2016	1	0	1	1	1	1	0	0	5
Yang et al. [24], 2019	1	0	1	1	1	1	1	0	6
Chuang et al. [25], 2018	1	0	1	1	1	1	1	1	7
Chiang et al. [26], 2020	1	0	1	1	2	1	1	1	8

Para determinar las diferencias en la MTR entre las distintas cohortes étnicas, para cada grupo étnico se calculó la suma de la cantidad de pacientes con un diagnóstico de cáncer y se dividió por la cantidad total de cohortes. Esto permitió determinar la tasa bruta de transformación de la OSF para cada grupo étnico observado. Los casos de OSF en la India mostraron una MTR calculada del 5,4 %, mientras que en China los casos de OSF la MTR calculada fueron del 1,6 %, y para los casos de Taiwán la MTR calculada fue del 5,6 %. La comparación de las diferencias en la MTR entre las cohortes india y china/taiwanesa no resultó estadísticamente significativa (prueba bilateral, prueba *t* de Student, $p = 0,232$).

La MTR acumulada bruta de la OSF para todos los conjuntos de datos combinados, que equivale a 8516 casos con 780 diagnósticos de malignidad informados, se calculó en un 9,2 %. La cantidad total de casos de cáncer confirmados se dividió por la cantidad total de pacientes atendidos en todos los estudios incluidos, para producir una MTR acumulativa bruta de OSF utilizando todos los conjuntos de datos combinados.

Los datos considerados en la revisión sistemática se originaron en estudios que utilizaron diferentes tamaños de cohorte. Es posible que los tamaños de cohorte más grandes con períodos de seguimiento más extensos puedan conducir a una mayor confianza en la tasa de transformación registrada posteriormente.

Se llevó a cabo una comparación del efecto del tamaño de la muestra sobre la MTR informada de la OSF por grupo racial, como se ve en la Figura 2, al realizar un análisis de regresión tanto lineal como logarítmica de la cantidad respectiva de casos y de la posterior proporción de neoplasias diagnosticadas según el origen étnico. Los datos de los casos indios se consideraron mediante una regresión logarítmica, mientras que los datos combinados de chinos y taiwaneses se analizaron con una regresión lineal. En el caso de los datos del estudio indio de OSF, existió una fuerte correlación positiva entre el tamaño de la muestra y el porcentaje de neoplasias malignas informadas. La Figura 3 muestra los efectos del tamaño de la muestra en la MTR informada; se realizó un análisis de regresión lineal utilizando todos los conjuntos de datos que solo mostró una débil tendencia de potencia negativa ($R^2 = 0,0357$).

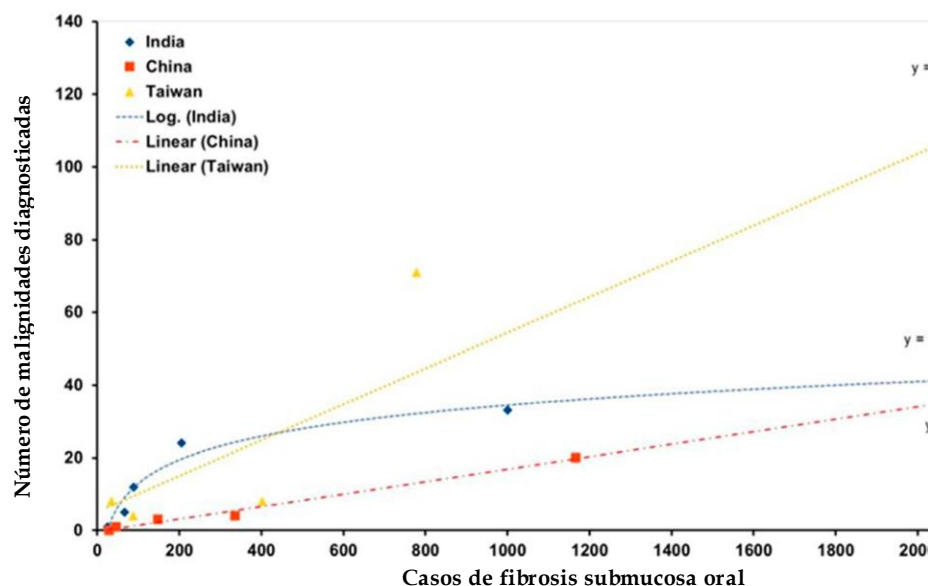


Figura 2. Comparación del tamaño de la cohorte y el porcentaje de neoplasias malignas informado por estudio. Se utilizó una regresión logarítmica para los casos indios y una regresión lineal para los casos chinos.

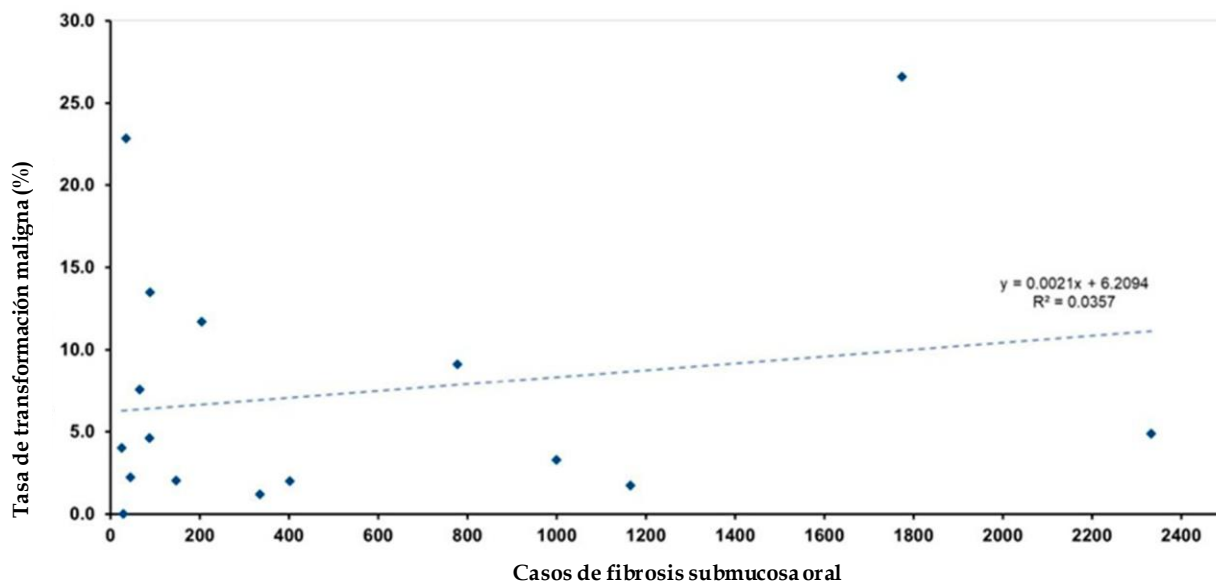


Figura 3. Comparación del tamaño de la cohorte y la tasa de transformación maligna de la OSF según lo informado por estudio. Análisis de regresión lineal para todos los conjuntos de datos.

Se realizó un metaanálisis de efectos aleatorios de una sola proporción para determinar la proporción de casos malignos dentro de la cohorte de casos de OSF diagnosticados, debido al alto nivel de heterogeneidad en los estudios incluidos ($I^2 = 83\%$). Los resultados indicaron que la proporción global de malignidad en todos los estudios fue de 0,06 (IC del 95 %, 0,02-0,10), lo que indica una probabilidad global del 6 % de transformación maligna en todos los estudios y cohortes (Figura 4). El análisis de subgrupos reveló fuertes diferencias en la proporción de malignidad según el grupo étnico/cohorte, chino = 0,02 (IC del 95 %: 0,01-0,02), taiwanés = 0,06 (IC del 95 %: 0,03-0,10), indio = 0,08 (IC del 95 %, 0,03-0,14) y pakistaní = 0,27 (IC del 95 %, 0,25-0,29). El gráfico de embudo (Figura 5) era simétrico y no indicaba la presencia de altos niveles de sesgo de publicación, aunque había cierto grado de heterogeneidad en los estudios. Además, la prueba de Egger ($p > 0,05$) no sugirió la presencia de un sesgo de publicación. El análisis del método de recorte y relleno (Recorte y relleno: proporción = 0,09; IC del 95 % = [0,05; 0,15]) indicó que los datos globales del metaanálisis no cambiaron significativamente y que había poco o ningún efecto debido al sesgo de publicación.

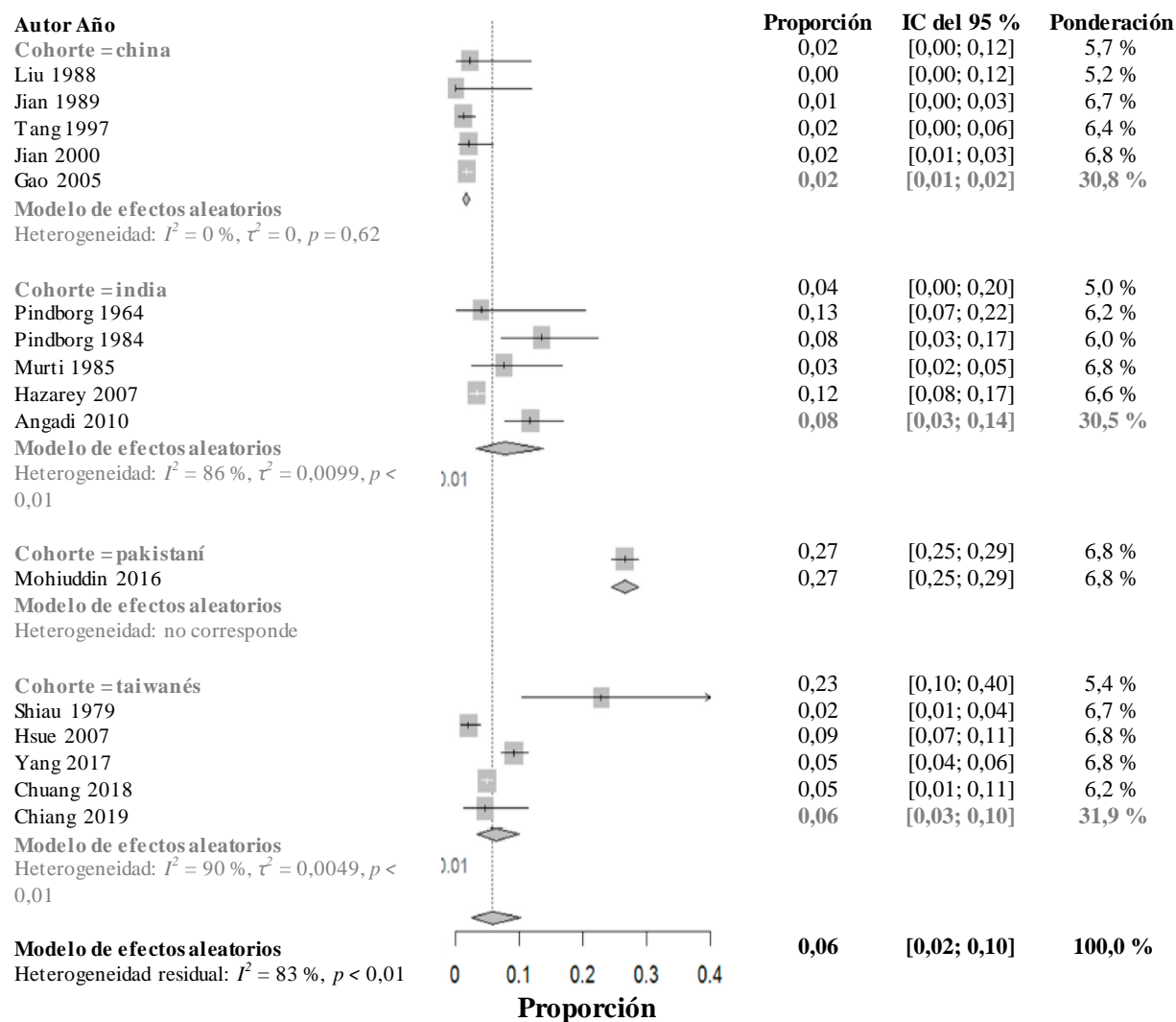


Figura 4. Gráfico de Forrest que indica la proporción de transformación maligna de los casos de OSF (intervalos de confianza del 95 %) en los que la ponderación (%) se atribuye a cada caso incluido. El metaanálisis se realizó sobre una base de subgrupos (según el grupo étnico de la cohorte) y sobre una base global (incluidos todos los conjuntos de datos) [5,7–9,14–28].

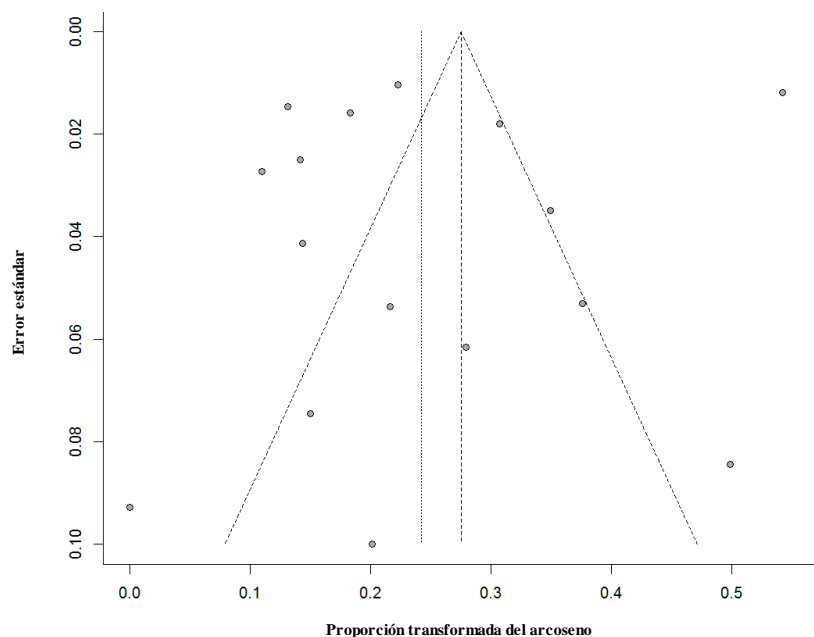


Figura 5. Gráfico de embudo de los errores estándar en el eje y y contra el arco seno de la proporción en el eje x. Esto indica una distribución ampliamente simétrica de los estudios, lo que sugiere un bajo nivel de sesgo de publicación; existe cierta heterogeneidad de los estudios.

4. Discusión

Los resultados confirman que la OSF es un trastorno potencialmente maligno; sin embargo, no se pudo calcular con precisión la tasa exacta de MTR.

En todos los estudios hubo un predominio masculino para la OSF, con la excepción de un informe de Pindborg que mostró un predominio femenino [7]. El desequilibrio de género puede atribuirse, en parte, al mayor consumo/masticación de productos a base de nuez de areca por parte de los hombres. Hazarey et al. en 2007 [20] llevaron a cabo un estudio transversal en un hospital y concluyeron que había un claro predominio masculino en los casos de OSF, y que el consumo concomitante de tabaco y productos a base de nuez de areca también era mayor en los hombres. Esta observación está respaldada por estudios similares [1,3,27,29]. Al igual que en otras revisiones sistemáticas, faltó información sobre cómo se estableció el diagnóstico [10].

La variación geográfica en las tasas de cambios malignos informadas puede atribuirse a las diferencias en los hábitos asociados con el uso de la nuez de areca. Las tasas de cambios malignos fueron en general más altas en los casos informados en la India que en los informados en China, lo que coincide con las conclusiones de Zhang y Reichart [30]. Esto puede deberse a las diferencias en los hábitos de consumo de nueces de areca entre los dos países o al tipo de productos de nueces de areca disponibles. Los autores afirmaron que la prevalencia del cáncer oral es menor en China, en comparación con la India, donde no se utilizan productos de tabaco agregado en las fórmulas de nuez de areca [30]. La composición de los productos de nuez de areca varía entre China y la India (Tabla 3). Los autores explican que la nuez de areca entera (con cáscara incluida) se procesa partiendo la nuez de areca por la mitad y marinándola en diferentes sabores y sustancias, antes de envasarla industrialmente y venderla para el consumo general [30]. La nuez de areca sola (sin cáscara) nunca se mastica, sino que se utiliza la nuez entera procesada (incluida la cáscara) para masticar y se vende en pequeñas bolsas. En China, nunca se agrega tabaco a los productos de nuez de areca vendidos comercialmente [30–33].

Tabla 3. Ejemplos de ingredientes comunes que probablemente se utilicen junto con la nuez de areca antes de masticarla; los ingredientes se utilizan en cantidades variables [30].

India	China
Tabaco sin humo	Fruta de betel (cáscara y hoja)
Hojas de betel	Menta
Espicias	Gelatina
Melaza	Cal
Catechu	Carbonato de calcio
Cal apagada	Hidróxido de calcio

En la India hay muchos tipos diferentes de productos liofilizados de nuez de areca disponibles en el mercado, así como muchos que se hacen en casa, como el paan masala, el gutkha y el mawa. El paan masala contiene nuez de areca, hoja de betel, hidróxido de calcio y catechu sin tabaco. El mawa es una mezcla básica de nuez de areca, tabaco y cal, mientras que el gutkha es una combinación de nuez de areca seca, tabaco y otros aromatizantes químicos [22,29]. Los productos comerciales tienen una mayor concentración de peso seco de nuez de areca y, por tanto, una mayor concentración de nuez de areca por mascada. Los productos caseros de nuez de areca tienden a tener un menor contenido de nuez de areca y una menor concentración de nuez de areca por mascada. Los productos comerciales de nuez de areca se asocian con un desarrollo acelerado de OSF en comparación con las variantes caseras, posiblemente debido al menor contenido de nuez de areca en las preparaciones caseras, junto con el uso de la hoja de betel. La hoja de betel contiene el antioxidante beta-caroteno, que tiene la capacidad de eliminar los radicales libres dentro de la nuez de areca y se considera que tiene propiedades antimutagénicas [22,29].

Yang et al. [28] estudiaron los hábitos de masticación de los individuos de Taiwán que utilizan la nuez de areca y concluyeron que, por lo general, los productos del tabaco no se utilizan junto con los productos de la nuez de areca. Esto también se demostró en el estudio realizado por Zhang y Reichart en 2007 [30], quienes descubrieron que la nuez de areca fresca se mastica sin tabaco, pero junto con cal apagada y betel fluorescente, así como con un envoltorio de hoja de betel. La observación de que las cohortes de chinos y taiwaneses no utilizan productos de tabaco en sus preparaciones de nuez de areca puede explicar la menor MTR de estos grupos en este estudio. Aunque se han llevado a cabo estudios que analizan los hábitos de masticación de los consumidores de productos de nuez de areca, todavía no se ha realizado una comparación del efecto del consumo de tabaco concomitante en la MTR.

Un estudio realizado por Reddy et al. en 2011 [29] examinó específicamente los hábitos de masticación de nueces de areca de una cohorte de pacientes en la India, la mayoría hombres. Casi la mitad de la cohorte evaluada (47 %, de la Tabla 2, {22 + 152}/390) informó del uso concomitante de tabaco con productos de nuez de areca mawa y o gutkha. El uso combinado de tabaco y nuez de areca condujo al desarrollo de formas más graves de OSF en comparación con el uso de nuez de areca solo [29].

Tanto la frecuencia como la duración del consumo de nuez de areca parecen desempeñar un papel en el desarrollo de la OSF. Reddy et al. [16] sugirieron que la duración del tiempo de masticación sin escupir durante el uso de la nuez de areca también puede influir en la aparición de la OSF. Se observó que una mayor gravedad de la OSF estaba asociada con lo siguiente: mayor frecuencia y duración del uso de la nuez de areca, y mayor duración de la retención de saliva mientras se mastica antes de escupir. Este hallazgo coincide con el de otros autores [21]. En cambio, otros autores propusieron que la frecuencia de uso era más importante que la duración total del uso [30,33,34].

Zhang and Reichart in 2007 [17] afirmaron que la prevalencia del cáncer oral es menor en China, en comparación con la India. Esta diferencia en la MTR entre los diferentes grupos étnicos también fue confirmada por Zhang et al. en 2012 [35] cuando examinaron los hábitos de masticación de las diferentes provincias chinas y determinaron que la MTR de la OSF en la provincia de Hunan era menor que en las cohortes indias observadas en otros estudios; 1,2-2 % en comparación con el 7,6-13 %, respectivamente. En esta revisión sistemática, se descubrió que los casos indios y pakistaníes de OSF mostraban una MTR más alta en comparación con los casos chinos y taiwaneses. Además, la MTR calculada, que examinó una comparación global de todos los casos de OSF agrupados por grupo étnico, indicó que la MTR era mayor para las cohortes indias frente a las chinas y taiwanesas. Esto puede deberse a las diferencias en los hábitos de masticación y a la mayor concentración de productos

de nuez de areca disponibles, así como al frecuente uso concomitante de tabaco en la India en comparación con China y Taiwán. Debe tenerse precaución al interpretar los resultados de Pakistán, ya que solo se incluyó un estudio (de una cohorte de gran tamaño) en el presente análisis. Es necesario estandarizar los informes de las investigaciones sobre OSF, especialmente en regiones como Pakistán, para permitir un análisis estadístico preciso y sólido y el registro de los resultados clínicos [23].

Los productos de nuez de areca son cada vez más utilizados por los niños. Gupta et al. en 2013 [36] informaron de dos casos pediátricos de OSF en niños de 5 y 12 años. Es importante que se realicen más investigaciones para estudiar los efectos del uso pediátrico de la nuez de areca para evaluar cualquier diferencia en la MTR en comparación con los adultos.

En general, la MTR puede verse afectado por una combinación de varios factores, como la composición del producto de nuez de areca, la frecuencia y la duración del consumo de nuez de areca, los factores de riesgo concomitantes de transformación maligna, como el tabaquismo o el consumo de alcohol, y la variación genética entre los distintos grupos étnicos. Este estudio ha demostrado una probabilidad global del 6 % de transformación maligna en todos los estudios y cohortes. Esto es significativamente más alto que la MTR informada para otros trastornos orales potencialmente malignos como el líquen plano oral (1,4 %) y las lesiones liquenoides orales (3,8 %) [37].

La limitación principal de esta revisión es la elevada heterogeneidad de los estudios, que da lugar a resultados variables que repercuten en la MTR global calculada. La mayoría de los estudios incluidos no informaron sobre el período de seguimiento de los pacientes, por lo que proporcionan pocos datos observacionales a largo plazo que pueden alterar aún más la MTR. La NOS destacó la calidad de baja a moderada de los estudios dentro de esta revisión sistemática, por lo que introduce un alto riesgo de sesgo. Por último, esta revisión se ha basado predominantemente en artículos escritos en inglés. Este es un factor importante a la hora de interpretar los resultados, ya que un total de 14 de los 16 incluidos eran artículos en inglés.

5. Conclusiones

En general, la MTR se calculó en un 6 % (proporción 0,06; IC del 95 %: 0,01-0,10), mientras que la tasa bruta de transformación (tasa bruta acumulativa de transformación de la OSF para todos los conjuntos de datos combinados) se calculó en un 9 % (DE + 0,1 %). El alto nivel de heterogeneidad repercutió en la MTR calculada y refuerza la necesidad de estandarizar los informes. También se observaron variaciones regionales/étnicas en la probabilidad de transformación maligna de la OSF, con chinos = 0,02 (IC del 95 %: 0,01-0,02), taiwaneses = 0,06 (IC del 95 %: 0,03-0,10), indios = 0,08 (IC del 95 %, 0,03-0,14) y pakistaníes = 0,27 (IC del 95 %, 0,25-0,29). Se requiere una búsqueda adicional para garantizar la solidez del análisis estadístico, dada la heterogeneidad de los estudios y la falta de informes estandarizados en algunos países.

Contribuciones de los autores: R.A. (Rui Albuquerque) supervisó el proyecto; V.M. y P.M. realizaron una búsqueda actualizada en la base de datos, extrajeron los datos y participaron en la redacción del manuscrito; B.C. participó en la redacción y revisión del manuscrito; S.Y. y G.L. realizaron los procesos de filtrado y selección; D.F. realizó el análisis estadístico; O.A., R.C., M.E., M.D.-F., J.L., L.M., L.S., J.-C.F., S.C., M.F., N.L., V.B., R.A. (Raj Ariyaratnam) y J.L.-L. participaron en la revisión del manuscrito final. Todos los autores han leído y aceptado la versión publicada del manuscrito.



Co-funded by the
Erasmus+ Programme
of the European Union

Financiamiento: Este proyecto está cofinanciado por el programa Erasmus + de la Unión Europea 'Oral Potentially Malignant Disorders: Training of Healthcare Professionals'; número de subvención 2020-1-UK01-KA202-078917. El apoyo de la Comisión Europea

a la producción de esta publicación no constituye una aprobación de su contenido, que refleja únicamente las opiniones de los autores, y la Comisión no se hace responsable del uso que pueda hacerse de la información contenida en ella.

Declaración de la Junta de Revisión Institucional: No corresponde.

Declaración de consentimiento informado: No corresponde.

Declaración de disponibilidad de datos: No corresponde.

Conflictos de intereses: Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Referencias

1. Paymaster, J.C. Cancer of the buccal mucosa; a clinical study of 650 cases in Indian patients. *Cancer* **1956**, *9*, 431–435. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
2. Gupta, M.K.; Mhaske, S.; Ragavendra, R.I. Oral Submucous Fibrosis—Current Concepts in Etiopathogenesis. *People's J. Sci. Res.* **2008**, *1*, 39–44.
3. Tilakaratne, W.M.; Klinikowski, M.F.; Takashi, S.; Peters, T.J.; Warnakulasuriya, S. Oral submucous fibrosis: Review on etiology and pathogenesis. *Oral Oncol.* **2006**, *42*, 561–568. [[CrossRef](#)]
4. Auluck, A.; Rosin, M.P.; Zhang, L.; Sumanth, K.N. Oral submucous fibrosis, a clinically benign but potentially malignant disease: Report of 3 cases and review of the literature. *J. Can. Dent. Assoc.* **2008**, *74*, 735–740. [[PubMed](#)]
5. Angadi, P.V.; Rao, S.S. Management of Oral Submucous Fibrosis: An overview. *Oral Maxillofac. Surg.* **2010**, *14*, 133–142. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
6. Arakeri, G.; Hunasgi, S.; Colbert, S.; Merx, M.A.; Brennan, P.A. Role of drinking water copper in pathogenesis of oral submucous fibrosis: A prospective case control study. *Br. J. Oral Maxillofac. Surg.* **2014**, *52*, 507–512. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
7. Pindborg, J.J.; Chawla, T.N.; Srivastava, A.N.; Gupta, D.; Mehrotra, M.L. Clinical aspects of oral submucous fibrosis. *Acta Odontol. Scand.* **1964**, *22*, 679–691. [[PubMed](#)]
8. Pindborg, J.J.; Murti, P.R.; Bhonsle, R.B.; Gupta, P.C.; Daftary, D.K.; Mehta, F.S. Oral submucous fibrosis as a precancerous condition. *Scand. J. Dent. Res.* **1984**, *92*, 224–229. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
9. Murti, P.R.; Bhonsle, R.B.; Pindborg, J.J.; Daftary, D.K.; Gupta, P.C.; Mehta, F.S. Malignant transformation rate in oral submucous fibrosis over a 17-year period. *Community Dent. Oral Epidemiol.* **1985**, *13*, 340–341. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
10. Kujan, O.; Mello, F.W.; Warnakulasuriya, S. Malignant transformation of oral submucous fibrosis: A systematic review and meta-analysis. *Oral Dis.* **2021**, *27*, 1936–1946. [[CrossRef](#)]
11. Moher, D.; Liberati, A.; Tetzlaff, J.; Altman, D.G.; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. *Int. J. Surg.* **2010**, *8*, 336–341; Correction in *Int. J. Surg.* **2010**, *8*, 658. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
12. Wells, G.A.; Shea, B.; O'Connell, D.A.; Peterson, J.; Welch, V.; Losos, M.; Tugwell, P. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for Assessing the Quality of Nonrandomised Studies in Meta-Analyses. 2013. Disponible en línea: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp (consultado el 21 de octubre de 2021).
13. 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*, 603–635. [[CrossRef](#)]
14. Shiau, Y.Y.; Kwan, H.W. Submucous Fibrosis in Taiwan. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.* **1979**, *47*, 453–457. [[CrossRef](#)]
15. Liu, S.F.; Jian, X.C.; Shen, Z.H. A study of oral submucous fibrosis. *J. Clin. Stomatol.* **1988**, *4*, 81–83.
16. Jian, X.C.; Liu, S.F.; Shen, Z.H.; Cheng, H.B. A clinical study of oral submucous fibrosis. *Clin. J. Stomatol.* **1989**, *24*, 299–302.
17. Tang, J.G.; Jian, X.F.; Gao, M.L.; Ling, T.Y.; Zhang, K.H. Epidemiological survey of oral submucous fibrosis in Xiangtan City, Hunan Province, China. *Community Dent. Oral Epidemiol.* **1997**, *25*, 177–180. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
18. Jian, X.C.; Peng, J.Y.; Tang, Z.G.; Shen, Q.; Su, T. Three cases of oral cancer associated with oral submucous fibrosis. *West China J. Stomatol.* **2000**, *18*, 130–131.
19. Gao, Y.J.; Ling, T.Y.; Yin, X.M.; Yao, Z.G.; Tang, J.Q. A retrospective study of malignant transformation of oral submucous fibrosis. *J. Clin. Stomatol.* **2005**, *21*, 119–120.
20. Hazarey, V.K.; Erlewad, D.M.; Mundhe, K.A.; Ughade, S.N. Oral Submucous Fibrosis: Study of 1000 cases from central India. *J. Oral Pathol. Med.* **2007**, *36*, 12–17. [[CrossRef](#)]
21. Hsue, S.S.; Wang, W.C.; Chen, C.H.; Lin, C.C.; Chen, Y.K.; Lin, L.M. Malignant transformation in 1458 patients with potentially malignant oral mucosal disorders: A follow-up study based in a Taiwanese hospital. *J. Oral Pathol. Med.* **2007**, *36*, 252–259. [[CrossRef](#)]
22. Angadi, P.V.; Rao, S.S. Areca nut in pathogenesis of oral submucous fibrosis: Revisited. *Oral Maxillofac. Surg.* **2011**, *15*, 1–9. [[PubMed](#)]
23. Mohiuddin, S.; Fatima, N.; Hosein, S.; Fatima, N. High risk of malignant transformation of oral submucous fibrosis in Pakistani females: A potential national disaster. *J. Pak. Med. Assoc.* **2016**, *66*, 1362–1366. [[PubMed](#)]
24. Yang, P.Y.; Chen, Y.T.; Wang, Y.H.; Su, N.Y.; Yu, H.C.; Chang, Y.C. Malignant transformation of oral submucous fibrosis in Taiwan: A nationwide population-based retrospective cohort study. *J. Oral Pathol. Med.* **2017**, *46*, 1040–1045. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
25. Chuang, S.L.; Wang, C.P.; Chen, M.K.; Su, W.W.; Su, C.W.; Chen, S.L.; Chiu, S.Y.; Fann, J.C.; Yen, A.M. Malignant transformation to oral cancer by subtype of oral potentially malignant disorder: A prospective cohort study of Taiwanese nationwide oral cancer screening program. *Oral Oncol.* **2018**, *87*, 58–63. [[CrossRef](#)]
26. Chiang, W.F.; Liu, S.Y.; Lin, J.F.; Chiu, S.F.; Gou, S.B.; Chiou, C.T.; Chang, C.H. Malignant development in patients with oral potentially malignant disorders detected through nationwide screening: Outcomes of 5-year follow-up at a single hospital. *Head Neck* **2020**, *42*, 67–76. [[CrossRef](#)]
27. Angadi, P.V.; Rekha, K.P. Oral Submucous Fibrosis: A clinicopathologic review of 205 cases in Indians. *Oral Maxillofac. Surg.* **2011**, *15*, 15–19. [[CrossRef](#)]
28. Yang, Y.H.; Lien, Y.C.; Ho, P.S.; Chen, C.H.; Chang, J.S.; Cheng, T.C.; Shieh, T.I. The effects of chewing areca/betel quid with and without cigarette smoking on oral submucous fibrosis and oral mucosal lesions. *Oral Dis.* **2005**, *11*, 88–94. [[CrossRef](#)]

29. Reddy, V.; Wanjari, P.V.; Banda, R.N.; Reddy, P. Oral Submucous Fibrosis: Correlation of Clinical Grading to various habit factors. *Int. J. Dent. Clin.* **2011**, *3*, 21–34.
30. Zhang, X.; Reichart, P.A. A review of betel quid chewing, oral cancer and precancer in Mainland China. *Oral Oncol.* **2007**, *43*, 424–430. [[CrossRef](#)]
31. Liu, S.F.; Shen, Z.H.; Tang, Z.G.; Su, H.B.; Luo, C.F. On treatment of oral submucous fibrosis with glucosidorum tripterygii tolorum. *Beijing J. Stomatol.* **1999**, *7*, 167–169.
32. Wu, M.S.; Tang, L.D. Interference of betel quid chewing with the therapy of duodenal ulcer. *China J. Mod. Med.* **1998**, *8*, 45–47.
33. Lei, R.C.; Jian, X.C. The habit of chewing betel and oral submucous fibrosis. *Chin. J. Clin. Rehabil.* **2005**, *9*, 24–95.
34. Shah, N.; Sharma, P.P. Role of chewing and smoking habits in the etiology of oral submucous fibrosis—A case control study. *J. Oral Pathol. Med.* **1988**, *8*, 475–479. [[CrossRef](#)]
35. Zhang, S.S.; Li, W.H.; Gao, Y.J.; Liu, Z.W.; Liu, L.; Tang, J.Q.; Ling, T.Y. Betel-quid and oral submucous fibrosis: A cross-sectional study in Hunan province, China. *J. Oral Pathol. Med.* **2012**, *41*, 748–754. [[CrossRef](#)]
36. Gupta, V.K.; Malhotra, S.; Patil, R.; Tripathi, A. Oral submucous fibrosis at pediatric age, now time to think: Series of two cases. *Indian J. Med. Paediatr. Oncol.* **2013**, *34*, 107–110. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
37. Iocca, O.; Sollecito, T.P.; Alawi, F.; Weinstein, G.S.; Newman, J.G.; De Virgilio, A.; Di Maio, P.; Spriano, G.; Pardiñas López, S.; Shanti, R.M. Potentially malignant disorders of the oral cavity and oral dysplasia: A systematic review and meta-analysis of malignant transformation rate by subtype. *Head Neck* **2020**, *42*, 539–555. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]