

Choroby przyzębia ryzykiem raka trzustki

Periodontal disease – risk of pancreatic cancer

Weronika Bulska, Łukasz B. Pilarz

weraki@interia.pl, Wydział Lekarski w Katowicach, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, www.sum.edu.pl

lukas129@poczta.onet.pl, lekarz medycyny, Katedra i Oddział Kliniczny Otorinolaryngologii i Onkologii Laryngologicznej w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, www.sum.edu.pl

Liczba zachorowań na nowotwory złośliwe trzustki wynosi dwieście tysięcy rocznie na całym świecie, częściej u mężczyzn. W większości przypadków rak trzustki wiąże się z wysoką śmiertelnością. Mniej niż 5 % chorych przeżywa 5 lat od rozpoznania. Zabieg operacyjny jest jedynym postępowaniem dającym szansę na wyleczenie. Objawy raka trzustki to: żółtaczka, bóle brzucha, promieniujące do kręgosłupa, biegunka, nudności, wymioty, wzdęcia, spadek masy ciała, gorączka, niestrawność, depresja, złe samopoczucie, cukrzyca, wodobrusze, wędrujące zakrzepowe zapalenie żył. Do udokumentowanych czynników ryzyka raka trzustki należą: palenie tytoniu, przewlekłe zapalenie trzustki, otyłość, cukrzyca 2 typu. Stan zapalny odgrywa kluczową rolę w kancerogenezie trzustki, jednak nieznanym jest wpływ innych lokalnych zapaleń. Zły stan uzębienia, brak zębów są związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia nowotworów przewodu pokarmowego. W ostatniej dekadzie poszukuje się innych, różnorodnych czynników, które wpływają na występowanie raka trzustki. W kilku badaniach kohortowych udowodniono zależność pomiędzy kancerogenezą trzustkową a zapaleniem przyzębia. Zaburzony stosunek pomiędzy komensalami i patogennymi drobnoustrojami jamy ustnej wiąże się z wzrostem ryzyka zachorowania na raka trzustki. Infekcja bakteryjna wiąże się z podwyższonym poziomem nitrozoamin, które są kancerogenami. Obecnie udowodnionymi bakteriami przyczyniającymi się do nowotworzenia trzustki są *Helicobacter pylori* i *Porphyromonas gingivalis*. Celem niniejszej pracy jest zasygnalizowanie problemu chorób przyzębia jako czynnika ryzyka nowotworów złośliwych trzustki. Lepsze rozumienie biologii raka trzustki prowadzi do poszukiwania nowych metod leczniczych.

The incidence of pancreatic cancer is two hundred thousand a year around the world, often in men. In most cases of pancreatic cancer is associated with high mortality. Less than 5% of patients survive 5 years after diagnosis. Surgery is the only investigation that opens opportunities for cure. The symptoms of pancreatic cancer include: jaundice, abdominal pain, radiating to the spine, diarrhea, nausea, vomiting, bloating, weight loss, fever, indigestion, depression, malaise, diabetes, ascites, migrating thrombophlebitis. Risk factors for pancreatic cancer include: smoking, chronic pancreatitis, obesity, diabetes type 2. Inflammation plays a key role in pancreatic carcinogenesis, but the unknown is the impact of other local inflammation. Poor condition of teeth, missing teeth are associated with an increased risk of gastrointestinal cancers. In the last decade sought other, diverse factors which influence the occurrence of pancreatic cancer. Several studies have shown a relationship between pancreatic carcinogenesis and periodontitis. Impaired relationship between commensal and pathogenic microorganisms of the oral cavity associated with an increased risk of developing pancreatic cancer. Bacterial infection is associated with elevated levels of nitrosamines, which are carcinogens. *Helicobacter pylori* and *Porphyromonas gingivalis* are bacteria contributing to pancreatic carcinogenesis. The aim of study is to signal the problem of periodontal disease as a risk factor for malignant

Review and Research on Cancer Treatment

Volume 1, Issue 1 (2015)

tumors of the pancreas. Better understanding of the biology of pancreatic cancer leads to the search for new therapeutic approaches.

1. Wstęp

Jama ustna stanowi barierę pomiędzy środowiskiem zewnętrznym i przewodem pokarmowym dzięki występującym szeregom mechanizmów zapobiegających zakażeniu, np. ochronna warstwa błony śluzowej, złuszczający się nabłonek, wydzielanie śliny oraz płynu dziąsłowego, obecność komórek żernych, takich jak : komórki NK, granulocyty obojętnochłonne, makrofagi. Brak higieny jamy ustnej i utrata zębów może potencjalnie wpływać na florę przewodu pokarmowego i stan odżywienia, a tym samym ma wpływ na rozwój chorób przewlekłych. Zły stan uzębienia, brak zębów są związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia nowotworów przewodu pokarmowego [1].

Duża część pacjentów cierpi na choroby przyzębia od lekkich postaci po ciężkie formy infekcji, z uszkodzeniem tkanek miękkich i kości. W literaturze donosi się o związku pomiędzy stanem zapalnym dziąseł, a chorobą wieńcową, miażdżycą, cu-

krzącą, ropniami wątroby, czy chorobami stawów [2].

W ostatniej dekadzie poszukuje się nowych, różnorodnych czynników, które wpływają na występowanie raka trzustki. W kilku badaniach kohortowych udowodniono zależność pomiędzy kancerogenezą trzustkową a zapaleniem przyzębia.

Do udokumentowanych czynników ryzyka raka trzustki należą: palenie tytoniu, przewlekłe zapalenie trzustki, otyłość, cukrzyca 2 typu, nieprawidłowa dieta, czynniki genetyczne, związki kancerogenne, bakterie. Stan zapalny odgrywa kluczową rolę w kancerogenezie trzustki, jednak nieznanym jest wpływ innych, lokalnych zapaleń [3].

Celem niniejszej pracy jest zasygnalizowanie problemu chorób przyzębia jako czynnika ryzyka nowotworów złośliwych trzustki. Lepsze rozumienie biologii raka trzustki prowadzi do poszukiwania nowych metod leczniczych i zapobiegania kancerogenezie.

2. Epidemiologia raka trzustki

Rak trzustki stanowi 2 % wszystkich złośliwych nowotworów, wywodzących się z tkanki nabłonkowej. Nowotwory trzustki rozpoznaje się rocznie u ponad 232 000 osób na świecie, przy czym większą zachorowalność obserwuje się u mężczyzn. Liczba zachorowań na nowotwory złośliwe trzustki wynosiła w Polsce w 2010 roku 3200 (około 1600 u każdej z płci) [4]. Rak trzustki występuje najczęściej w 6 dekadzie życia, jed-

nak w ostatnich latach granica wieku uległa obniżeniu i stwierdza się coraz większy odsetek chorych w 4 i 5 dekadzie życia [3,4]. Zapadalność częściej dotyczy rasy czarnej niż białej czy żółtej. Występowanie kancerogenezy trzustkowej jest wyższe w krajach rozwiniętych niż w krajach rozwijających się, jednak różnice te mogą wynikać z trudności w postawieniu odpowiedniej diagnozy w krajach, w których jest deficyt sprzę-

tu. W większości przypadków rak trzustki wiąże się z wysoką śmiertelnością. Mniej niż 5 % chorych przeżywa 5 lat od rozpoznania. W Stanach Zjednoczonych rak trzustki jest

czwartą wiodącą przyczyną zgonów, w Europie – szóstą [5].

Współczynnik śmiertelności:

$$\frac{\text{Liczba zgonów z powodu raka trzustki} \times 100\%}{\text{Liczba chorych na raka trzustki}} = 98 \%$$

3. Objawy raka trzustki

Objawy raka trzustki zwykle pojawiają się w zaawansowanym stadium choroby i mogą być wynikiem reakcji ogólnoustrojowej lub miejscowego działania guza.

Ból lokalizuje się w nadbrzuszu i często promieniuje do kręgosłupa. Jest wynikiem naciekania nerwów przez komórki nowotworowe i ucisku na przewód trzustkowy. W przypadku zajęcia głowy trzustki dochodzi do żółtaczki, która charakteryzuje się żółtym zabarwieniem skóry, błon śluzowych, białkówki, odbarwieniem stolca, ściemnieniem moczu, światłem skóry. Natomiast przy lokalizacji raka w trzonie lub ogonie trzustki, żółtaczka pojawia się dopiero po wystąpieniu przerzutów do wątroby lub węzłów chłonnych wnęki wątroby. Pęcherzyk żółciowy może być znacznie powiększony, wyczuwalny i niebolesny w badaniu przedmiotowym, co jest opisywane jako objaw Courvoisiera. Utrata masy ciała jest wynikiem braku apetytu, przyjmowaniem obniżonej ilości kalorii, obniżonego wydzielania enzymów trzustkowych i zaburzeń trawienia. Nudności, wymioty, objawy dyspeptyczne,

biegunka są spowodowane reakcją ogólnoustrojową w chorobie nowotworowej, ale mogą być także wynikiem ucisku guza na jelita lub zaburzeń trawienia.

U pacjentów z rakiem trzustki stwierdza się nietolerancję glukozy lub cukrzycę.

Nowotwory trzustki wydzielają substancje prokoagulacyjne, co sprzyja zaburzeniom zakrzepowozatorowym, w tym: wędrującym zakrzepowym zapaleniu żył (objaw Trousseau), zatorowości płucnej, zakrzepicy żył głębokich.

Zaburzenia psychiczne, przede wszystkim depresja są wtórne do utrzymujących się miesiącami: dyskomfortu w jamie brzusznej, osłabienia, chudnięcia.

W zaawansowanych przypadkach stwierdza się opór w nadbrzuszu, hepatomegalię, splenomegalię, wodobrzusze, wyniszczenie, niedrożność dwunastnicy, krwawienie z przewodu pokarmowego [3,6].

W Tabeli 1. przedstawiono częstość objawów występujących w raku trzustki.

Review and Research on Cancer Treatment

Volume 1, Issue 1 (2015)

Tabela 1. Częstość występowania objawów raka trzustki

Objawy raka trzustki	Częstość występowania (%)
Ból brzucha	78-82
Utrata masy ciała	66-84
Nudności i utrata masy ciała	50-86
Żółtaczka	56-80
Cukrzyca/nietolerancja glukozy	80
Niedożywienie (anorexia)	64
Wczesne uczucie sytości	62
Zaburzenia snu	54
Ból pleców	48

Źródło: [7]

4. Czynniki ryzyka raka trzustki

Czynniki ryzyka raka trzustki nazywamy wszystkie stany, które zwiększają szansę na rozwój raka trzustki u danej osoby. Czynniki ryzyka dzielimy na poddające się

wpływowi i modyfikowalne, np. palenie tytoniu, oraz niepodlegające zmianom i niemodyfikowalne, np. wiek [4].

4.1. Palenie tytoniu

Palenie tytoniu odpowiada za występowanie 25-95 % przypadków raka trzustki i jest uważane za najważniejszy czynnik kancerogenezy trzustkowej. U palaczy istnieje 2-3x większe ryzyko niż w populacji nie-

palącej. Predyspozycja rośnie wraz z liczbą wypalanych papierosów (>20 papierosów/24h), z czasem nadużywania tytoniu (>30 paczkołat), wiekiem, w którym rozpoczęto palenie papierosów (<18 r.ż.) [8].

4.2. Nieprawidłowa dieta

Bogatotłuszczowa i bogatobiałkowa dieta poprzez uwalnianie cholelitykininy powoduje hipertrofię mięszu trzustki, mogącą predysponować do rozwoju nowotworu. Uboża dieta w kwas foliowy sprzyja powstaniu raka trzustki. Dane dotyczące związku raka trzustki z piciem alkoholu są często kontrowersyjne.

Ryzyko związane jest najpewniej z rozwojem marskości alkoholowej, przewlekłym zapaleniem trzustki i cukrzycą, a nie samego etanolu. Z kolei ochronne działanie ma prawdopodobnie spożywanie dużej ilości owoców i warzyw bogatych w witaminę C i błonnik. Opisywany był także korzystny wpływ spożywania

Review and Research on Cancer Treatment

Volume 1, Issue 1 (2015)

czarnej herbaty, charakteryzującej się wysokim stężeniem polifenoli, hamu-

jących powstawanie czynników rakotwórczych [6].

4.3. Cukrzyca

Podwyższone stężenie glukozy we krwi ma dwójakie znaczenie: może być wczesną manifestacją raka trzustki lub czynnikiem predysponującym. Ryzyko wystąpienia raka

trzustki wśród chorych z cukrzycą jest dwukrotnie wyższe niż w populacji ludzi zdrowych. Cukrzyca ciężarnych także stanowi predyspozycję do nowotworzenia [3].

4.4. Otyłość

Niezależną predyspozycją kancerogenezy trzustkowej jest otyłość centralna, w której dochodzi do nadmiernego odkładania się tkanki tłuszczowej w regionie brzucha [4]. W tkance tłuszczowej wytwarzane są tzw. adipokiny (leptyna, rezystyna, czynnik martwicy nowotworu-TNF-

alfa, interleukina-6), które biorą udział w insulinooporności, a zatem w cukrzycy, która jest ustalonym czynnikiem ryzyka nowotworu trzustki. W literaturze względne ryzyko raka trzustki stwierdza się u osób z BMI (Body Mass Index) >30kg/m² [9].

4.5. Czynniki genetyczne

10% przypadków raka trzustki jest związanych ze stwierdzoną predyspozycją genetyczną [3]. Dobrze poznane genetyczne zespoły nowotworowe, w których członkowie rodzin mają ryzyko zachorowania na nowotwór trzustki to: dziedziczny rak

gruczołu sutkowego/jajnika, rodzinny atypowy wieloznamionowy zespół czerniaka, zespół Peutz-Jeghersa, dziedziczny rak jelita grubego niezwiązany z polipowatością, rodzinna polipowatość jelita grubego.

4.6. *Helicobacter pylori*

Nadkwaśność soku żołądkowego i obecność gram (-) bakterii *Helicobacter pylori* w żołądku może powodo-

wać wzrost ryzyka zachorowalności raka trzustki [10].

4.7. Związki chemiczne

Ekspozycja na benzydynę i beta-naftyłaminę są uważane za czynniki ryzyka raka trzustki [3,4,11].

4.8. Grupa krwi

Zapadalność na raka trzustki częściej dotyczy populacji, która ma grupę krwi inną niż 0 [3,4]. W piśmiennictwie dla społeczeństwa z

allelami determinującymi grupę krwi A i B (w porównaniu z grupą 0) iloraz szans dla raka trzustki wynosił 1,3 do 2,43 [12].

4.9. Choroby przyzębia

Istnieje niewielka liczba badań nad wpływem stanu uzębienia i flory jamy ustnej na wzrost zachorowalności na nowotwór złośliwy trzustki.

Stolzenberg-Solomon i wsp. [13] donoszą o częstszym występowaniu raka trzustki u pacjentów z całkowitą utratą zębów w porównaniu do pacjentów, którzy utracili 0-10 zębów, po analizie innych już udokumentowanych czynników.

W badaniu kohortowym – NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) [14] pacjenci z zapaleniem przyzębia lub brakiem zębów mieli wyższe ryzyko zgonu związane z prowadzonym leczeniem raka trzustki, po uwzględnieniu płci i wieku. W badaniu tym nie przeanalizowano ważnego czynnika predysponującego do raka – palenia tytoniu.

Utrata zębów może być wskaźnikiem niezdrowego stylu życia i stanu ogólnego. Niedobór uzębienia prowadzi do ograniczonej możliwości żucia, a zatem do nieprawidłowego odżywiania. Bezzębni pacjenci spożywają większą ilość tłuszczów, w tym nasyconych oraz mniejszą ilość kwasu foliowego. Są to czynniki żywieniowe związane z ryzykiem wystąpienia raka trzustki [13].

W badaniu NHANES III (National Health and Nutrition Examination Survey III) zaobserwowano czterokrotny wzrost częstości raka trzustki

u osób z ciężką postacią zapalenia przyzębia [15].

W prospektywnym badaniu - Health Professionals Follow-up Study [16] – wykazano silny związek pomiędzy chorobami przyzębia a rakiem trzustki. Obserwacja była prowadzona przez 16 lat. Po uwzględnieniu wieku, palenia tytoniu, cukrzycy, wskaźnika BMI i wielu innych czynników dietetycznych, pacjenci z chorobą przyzębia mieli 64% większe ryzyko wystąpienia raka trzustki w porównaniu z grupą, u której nie udokumentowano choroby przyzębia. Wśród osób niepalących ze schorzeniami przyzębia zaobserwowano wzrost ryzyka raka trzustki dwukrotnie. Związek pomiędzy zapaleniem przyzębia i występowaniem raka trzustki był bardziej znaczący wśród lekarzy stomatologów, którzy dokładniej zgłaszali występowanie dolegliwości w wywiadzie [17].

W ostatnich latach udowodniono związek pomiędzy niektórymi patogennymi bakteriami jamy ustnej a kancerogenezą trzustki. Jednym z takich patogennych drobnoustrojów jest *Porphyromonas gingivalis*, który odpowiada za choroby przyzębia. Jest to beztlenowa bakteria Gram (-) należąca do gromady Bacterioides. Zasięła dla górny odcinek przewodu pokarmowego, układ oddechowy, okrężnicę. W jamie ustnej odpowiada za degradację kolagenu w patogenezie

Review and Research on Cancer Treatment

Volume 1, Issue 1 (2015)

schorzeń przyzębia. W badaniach *in vitro* wykazano, że wnika w fibroblasty dziąseł i może przetrwać w obecności znacznych stężeń antybiotyków. *P. gingivalis* atakuje także komórki nabłonkowe dziąseł [18]. *P.gingivalis* wywołuje przewlekłe zapalenie i aktywuje wrodzoną odpowiedź immunologiczną poprzez TLR2 i TLR4 (TLR-Toll-like receptor). TLR są grupą receptorów odgrywających rolę w sygnalizacji wrodzonej odpowiedzi immunologicznej na zakażenia, ponadto hamują apoptozę, pobudzają wzrost nowotworów i angiogenezę [1].

W badaniu kohortowym (European Prospective Investigation into Cancer, EPIC) przeprowadzonym na ponad 385 tys. mężczyzn i kobiet udowodniono dwukrotny wzrost ryzyka raka trzustki u pacjentów z wysokim poziomem przeciwciał przeciw patogenom *Porphyromonas gingivalis*, szczepu ATTC 53978. Wysokie poziomy przeciwciał dotyczyły wartości >200ng/ml. W badaniu EPIC przeanalizowano wpływ 25 antygenów bakteryjnych na ryzyko wystąpienia raka trzustki [19].

Podwyższony poziom przeciwciał przeciw *P. gingivalis* w badaniu NHANES III (National Health and Nutrition Examination Survey III) wiązał się ze zwiększoną śmiertelnością z powodu nowotworów przewodu pokarmowego. Nie przeprowadzono analizy pod względem śmiertelności z powodu raka trzustki i chorób przyzębia ze względu na niewystarczającą liczbę przypadków [15].

Naukowcy sugerują, że bakterie jamy ustnej, które są komensalami chronią przed inwazją drobnoustro-

jów patogennych. W Tabeli 2. umieszczono bakterie Gram (+) i (-) wchodzące w skład mikrobiomu jamy ustnej człowieka [19]. W badaniu EPIC pacjenci z wysokim poziomem przeciwciał przeciwko komensalom jamy ustnej wykazywali 45 % niższe ryzyko raka trzustki w porównaniu do pacjentów z niskim poziomem tych przeciwciał [19]. Farell i wsp.[20] także donoszą o odmiennym profilu mikrobiomu jamy ustnej u pacjentów z rakiem trzustki i grupy zdrowej. *Neisseria elongata* i *Streptococcus mitis* znacznie częściej występowały u osób zdrowych w porównaniu do grupy z rakiem trzustki. W badaniu kohortowym EPIC także potwierdzono odwrotną zależność pomiędzy *S.mitis* a kancerogenezą trzustkową [19].

Naukowe wytłumaczenie powiązania dwóch niezależnych jednostek chorobowych, jakimi są schorzenia przyzębia i rak trzustki, opiera się na podwyższonym poziomie markerów stanu zapalnego (CRP, Il-6, TNF-alfa, Il-1B, metaloproteazy), które mogą oddziaływać na komórki nowotworowe [21]. Stan zapalny jest kluczowym elementem rozwoju nowotworu. Nowotwory rozwijają się często w miejscach zakażenia, poddanych przewlekłym podrażnieniom i objętych stanem zapalnym. Związek pomiędzy zapaleniem a rakiem został po raz pierwszy opisany przez niemieckiego patologa Virchowa w XIX wieku. Ponadto pacjenci z chorobą przyzębia charakteryzują się nie tylko stanem zapalnym dziąseł, ale także infekcją bakteryjną, a zarazem wyższym stężeniem nitrozoamin, które są uważane za kancerogeny. Narażenie na azotany i azotyny pochodzą ze

Review and Research on Cancer Treatment

Volume 1, Issue 1 (2015)

środowiska zewnętrznego, z pożywienia i wody. Szacuje się, że 45-75% nitrozoamin pochodzi z endogennej produkcji poprzez bakterie przewodu pokarmowego, które dokonują konwersji azotanu do azotynu i nitrozoamin. Pozostały odsetek substancji kancerogennej pochodzi z immunostymulacji i odpowiedzi

makrofagów w wyniku pośredniej produkcji tlenu azotu. W literaturze zaobserwowano 8-krotny wzrost produkcji endogennych nitrozoamin u pacjentów z niedostateczną higieną jamy ustnej w porównaniu do grupy, utrzymującej prawidłową higienę [13].

Tabela 2. Mikrobiom jamy ustnej

Mikrobiom jamy ustnej	
Gram (+)	Gram (-)
Actionmyces naeslundii	Captonocytophaga ochracea
Bifidobacterium Pentium	Eikenella corrodens
Corynebacterium matruchotii	Fusobacterium nucleatum
Enterococcus faecalis	Fusobacterium polymorphum
Finegoldia magna	Prevotella intermedia
Parvimonas micra	Prevotella melaninogenica
Peptostreptococcus anaerobius	Prevotella nigrescens
Streptococcus intermedius	Veillonella atypica
Streptococcus mittis	Veillonella parvula
Streptococcus salivarius	

Źródło: [19]

W piśmiennictwie można również znaleźć informację o zwiększonym ryzyku występowania innych nowotworów w chorobach przyzębia. Największy wzrost ryzyka odnotowano w badaniach nad rakiem jamy ustnej i przełyku. Z powodu ograniczonej liczby badań nie potwierdzono, aby choroby przyzębia były czynnikiem

ryzyka dla nowotworów hematologicznych, płuc i prostaty.

Przypuszcza się, że patogenne drobnoustroje jamy ustnej mają większy związek z ryzykiem kancerogenezy u palaczy i osób nadużywających alkoholu z powodu lokalnego metabolizmu aktywnych kancerogenów przez bakterie.

5. Wnioski

Brak uzębienia prowadzi do nieprawidłowego odżywienia, wzrostu spożycia kwasów tłuszczowych, które są udokumentowanym czynnikiem ryzyka raka trzustki.

Choroby przyzębia poprzez stan zapalny mogą przyczyniać się do rozwoju kancerogenezy.

Infekcja bakteryjna wiąże się z podwyższonym poziomem nitrozoamin, które są związkami kancerogennymi.

Obecnie udowodnionymi patogenami przyczyniającymi się do nowotworzenia trzustki są bakterie gram (-) : *Helicobacter pylori* i *Porphyromonas gingivalis*.

Zaburzony stosunek ilościowy i jakościowy pomiędzy komensalami i patogenymi drobnoustrojami jamy ustnej wiąże się ze wzrostem ryzyka zachorowania na raka trzustki.

6. Podsumowanie

Dokładny mechanizm wpływu chorób przyzębia na rozwój raka trzustki nie został jeszcze dostatecznie zbadany. Higiena jamy ustnej i zapobieganie zapaleniom przyzębia chroni nie tylko przed wczesną utratą zębów, ale także przed poważną konsekwencją, jaką jest kancerogeneza. Do czynników prewencyjnych

raka trzustki należy dieta niskotłuszczowa, bogata w błonnik i witaminy, zaprzestanie palenia, aktywność fizyczna, w celu utrzymania należytej masy ciała, unikanie kontaktu z pestycydami, węglowodorami chlorowanymi oraz zapobieganie stanom zapalnym jamy ustnej, próchnicy i parodontozie.

Literatura

1. Michaud D.S. *Role of bacterial infections in pancreatic cancer*, *Carcinogenesis*, 34 (2013), s. 2193-7
2. Ahmed U., Tanwir F *Association of Periodontal Pathogenesis and Cardiovascular Diseases. A Literature Review*, *Oral Health Preventive Dentistry*, (2014)
3. Jurkowska G. *Rak trzustki*, W: Konturek S. red. *Gastroenterologia i Hepatologia Kliniczna*, PZWL, Warszawa 2006, s. 596-600
4. Krajowy rejestr nowotworów - <http://onkologia.org.pl>
5. Gryniewicz-Kwiatkowska O. *Rak trzustki*, W: D. Perek red. *Harrison Onkologia*, Wydawnictwo Czelej, Lublin 2009, s. 287
6. Talar-Wojnarowska R., Małecka-Panas E. *Objawy, diagnostyka i leczenie raka trzustki*, *Przewodnik Lekarza*, 1(2007), s.87-93
7. Sharma C., Eltawil K.M., Renfrew P.D. i wsp. *Advances in diagnosis, treatment and palliation of pancreatic carcinoma 1990-2010*, *World Journal of Gastroenterology*, 17 (2011), s.867-897
8. Kuzmickiene I., Everatt R., Virviciute D. i wsp. *Smoking and other risk factors for pancreatic cancer: a cohort study in men in Lithuania*, *Cancer Epidemiology*, 37(2013), s. 133-9

Review and Research on Cancer Treatment

Volume 1, Issue 1 (2015)

9. Zahorska-Markiewicz B., Olszanecka-Glinianowicz M. *Insulinooporność*, W: B. Zahorska-Markiewicz, E. Małecka-Tendera red. *Patofizjologia kliniczna*, wydawnictwo Elsevier, Wrocław 2009, s. 411-412
10. <http://www.stmaryhealthcare.org/pancreaticcancerriskfactors>
11. Lowenfels A.B., Maisonneuve P. *Epidemiology and Prevention of Pancreatic Cancer*, Japanese Journal of Clinical Oncology, 34 (2004), s. 238-244
12. Yadav D., Lowenfels A.B. *The Epidemiology of Pancreatitis and Pancreatic Cancer Gastroenterology*, Gastroenterology, 144(2013), s. 1252-1261
13. Stolzenberg -Solomon R.Z., Dodd K.W., Blaser M.J. *Tooth loss, pancreatic cancer, and Helicobacter pylori*, The American Journal of Clinical Nutrition, 78(2003), 176-181
14. Hujoel P.P., Drangsholt M., Spiekerman C. *An exploration of the periodontitis-cancer association*, Annals of Epidemiology, 13(2003), s. 312-316
15. Ahn J., Segers S. Hayes R.B. *Periodontal disease, Porphyromonas gingivalis serum antibody levels and orodigestive cancer mortality*, Carcinogenesis, 33(2012), s. 1055-8
16. Michaud D.S., Joshipura K., Giovannucci E. i wsp. *A prospective study of periodontal disease and pancreatic cancer in US male health professionals*, Journal of the National Cancer Institute, 99(2007), s.171-5
17. Joshipura K.J., Douglass C.W., Garcia C.I. i wsp. *Validity of a self-reported periodontal disease measure*, Journal of Public Health Dentistry, 56 (1996), s. 205-212
18. Baek K.J., Ji S., Kim Y.C. i wsp. *Association of the invasion ability of Porphyromonas gingivalis with the severity of periodontitis*, Virulence (2015)
19. Michaud D.S., Izard J., Wilhelm-Benartzi C.S i wsp. *Plasma antibodies to oral bacteria and risk of pancreatic cancer in a large European prospective cohort study*, Gut., 62 (2013), s.1764-70
20. Farrell J., Zhang L., Zhou H. i wsp. *Variations of oral microbiota are associated with pancreatic diseases including pancreatic cancer*, Gut, 61(2012), s. 582-588
21. Meyer M.S., Joshipura K., Giovannucci E. i wsp. *A review of the relationship between tooth loss, periodontal disease, and cancer*, Cancer Causes and Control, 19(2008), s. 895-907
22. Fitzpatrick S.G., Katz J. *The association between periodontal disease and cancer: a review of the literature*, Journal of Dentistry, 38(2010), s. 83-95