

Oral Kanser ve Periodontal Hastalık İlişkisi Disease

The Relationship of Oral Cancer and Periodontal Disease

Ebru Sağlam, Zeliha Betül Özsağır

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji
Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Özet: Hücrelerin kontrolsüz çoğalmasından oluşan hastalık grupları kanser olarak tanımlanmaktadır. Periodontitis mikrobiyal dental plak tarafından uyarılan enflamatuvar ve immün reaksiyonlar sonucu oluşan ataçman kaybı ve alveol kemik yıkımı ile karakterize kronik bir hastalıktır. Bu literatür incelemesinde, oral kanser ve periodontitis arasındaki etkileşimin bilimsel bulgular ışığında değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Pubmed veritabanında, "periodontitis" ve "oral kanser" anahtar kelimeleri kullanılarak Mart 2019'dan önceki yayınlarda literatür taraması yapılmıştır. Ağız hijyenine göre değerlendirilen, baş-boyun kanserini değerlendirmeyen ve tam metnine ulaşılabilen çalışmalar çıkarılmıştır. Oral kanserler ile periodontitis ilişkisini araştıran 17 çalışma değerlendirmeye katılmıştır. Dahil edilen araştırmaların %47,06'sı vaka kontrol, %17,65'i kesitsel, %23,53'ü kohort ve %11,76'sı meta-analiz çalışma tasarımındadır. Dahil edilen çalışmalar periodontitis ile oral kanser arasında ilişki olduğunu bildirmektedir. Oral skuamöz hücreli karsinoma için tükürük S100P mRNA'sının biyobelirteç olarak kullanılabilirliği belirtilmiştir. Oro-digestive kanser mortalite riski için P.gingivalis'in mikrobiyal belirteç olarak kullanılabilirliği bildirilmiştir. Literatürde varolan kısıtlı çalışmalar, periodontitis ile kanser arasında ilişki olabileceğini bildirmişlerdir. Oral kanser-periodontitis arasındaki ilişki doğrulanırsa, periodontitis hastaları kanser açısından taranabilir ve erken tanı ile sağ-kalım oranları iyileştirilebilir. Periodontitis ile kanser ilişkisini doğrulamak ve sebep-sonuç ilişkisini daha net tanımlayabilmek için histolojik inceleme yapılan prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: periodontitis, oral kanser, inflamasyon

Abstract: Cancer is defined as an uncontrolled proliferation of cells. Periodontitis is a chronic disease and characterized by loss of attachment and alveolar bone destruction caused by inflammatory and immune reactions induced by microbial dental plaque. In this study, we aimed to evaluate the interaction between oral cancer and periodontitis. The literature search was conducted in publications before March 2019, was searched the keywords of "periodontitis" and "oral cancer" in the Pubmed database. Studies that are evaluated according to oral hygiene, do not evaluate head and neck cancer, and whose full text is not available, were excluded. 17 studies investigating the relationship between oral cancers and periodontitis were included in the evaluation. 47.06% of studies were case control, 17.65% were cross-sectional, 11.76% were meta-analysis and 23.53% were in cohort study design. The included studies report that there is a relationship between periodontitis and oral cancer. There are studies indicating that saliva S100P mRNA may be a biomarker for oral squamous cell carcinoma and P. gingivalis may be a microbial marker for the risk of oro-digestive cancer mortality. It has been reported that there may be a relationship between periodontitis and cancer. If the relationship is confirmed, periodontitis patients can be considered high-risk and screened for oral cancer. Therefore, early diagnosis and survival rates can be improved. Prospective studies are needed.

Keywords: periodontitis, oral cancer, inflammation

ORCID ID of the authors: E.S. 0000-0002-7329-8085, Z.B.Ö. 0000-0001-7067-5263

Received 20.07.2020

Accepted 20.08.2020

Online published 24.09.2020

Correspondence: Ebru SAĞLAM - Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
e-mail: saglam.ebru@yahoo.com

Cite this article as:

Ozsagır ZB, Sağlam E, Evaluation of Oral and Dental Anomalies in Patients with Childhood Cancer Treatment, Ağız Kanserleri Özel Sayısı, Eylül 2020 :241-248 Doi: 10.20515/otd.771917

1. Giriş

Kanser, hücrelerin kontrolsüz büyüyerek köken aldığı dokulara invazyon ve kan/lenfatik dolaşım sistemleri yoluyla metastaz yaparak uzak organlara tutulum yapan bir hastalıktır. Tüm dünyada mortalitenin ve morbiditenin en önemli sebeplerinden biri olarak gösterilmektedir (1). Oral kanserlerde genellikle birden fazla primer lezyon gözlenmekte olup ve sekonder primer oral kanser görülme riskinin 20 kata kadar arttığı belirtilmiştir. Oral kanseri olan bireylerde, alan karsinogenezisi fenomeninden dolayı özofagus, larinks, akciğer ve mide kanseri gelişme ihtimali yüksektir (2).

Kronik inflamasyonun kanser için bir risk faktörü olduğu (3) ve viral enfeksiyonlar gibi bakteriyel enfeksiyonların da karsinogenez ile ilişkili olduğu savunulmaktadır (4). Periodontitis, dental biyofilmde gram negatif anaerobik bakterilerin neden olduğu düşünülen kronik bir oral enfeksiyondur (5).

Oral kanserlerin insidansının azaltılıp, sağ kalım oranının artırabilmesi için risk faktörlerinin belirlenerek önleme stratejilerinin geliştirilmesi gereklidir. Bu literatür incelemesinde periodontitis ile oral kanser riski arasındaki ilişkiyi bilimsel bulgular ışığında değerlendirmek amaçlanmıştır.

2. Gereç ve Yöntem

Literatür taraması, Mart 2019 tarihinden önce bilgisayar destekli arama motoru Pubmed'de "oral cancer" ve "periodontitis" anahtar kelimeleri kullanılarak yapılan çalışmalar değerlendirilmiştir. Google Akademik veri tabanında "oral kanser" ve "periodontitis" kelimeleri ile arama yapılmış ancak ilişkili yayın bulunamamıştır.

Dahil etme kriterleri:

- 1-Vaka kontrol, kohort, kesitsel veya meta-analiz tasarımındaki çalışmalar
- 2-Tam metnine ulaşılan çalışmalar
- 3-Yayın dili İngilizce olan çalışmalar
- 4-Periodontitis tanısını uzman hekimler tarafından konulan çalışmalar veya alveoler kemik kaybı, klinik ataçman kaybı, toplumda periodontal tedavi gereksinim indeksi gibi periodontitis belirteçlerine göre araştırma yapan çalışmalar incelemeye dahil edildi.

Hariç tutma kriterleri:

- Vaka raporları
- Tam metnine ulaşılamayan çalışmalar
- Periodontitis tanısını ağız hijyeni indeksine göre belirleyen çalışmalar değerlendirme dışı bırakılmıştır.

3. Bulgular

Seçilen veri tabanları ve anahtar kelimeler kullanılarak taramalar yapılmış ve sonuçları kayıt edilmiştir. Veri tabanı aramasıyla listelenen 827 kayıttan periodontitis hastalarını da dahil eden oral kanser araştırmalarından vaka kontrol, kohort veya kesitsel çalışma tasarımındaki tam metnine ulaşılan 17 makale değerlendirmeye alınmıştır. Dahil edilen araştırmaların 8 tanesi (%47,06) vaka kontrol çalışması, 3 tanesi (%17,65) kesitsel çalışma, 4 tanesi (%23,53) kohort çalışma ve 2 tanesi (%11,76) meta-analiz çalışma tasarımıydı. Değerlendirmeye alınan 17 çalışmanın örneklem boyutu, çalışma tasarımı, periodontal hastalık değerlendirme yöntemi ve sonuçları Tablo-1'de verilmiştir.

Tablo 1. Değerlendirmeye alınan çalışmaların özellikleri ve sonuçları

Makale	Yıl	Çalışma Tasarımı	Örneklem Boyutu		Periodontal Hastalığı Değerlendirme Yöntemi	Sonuç
			Kontrol Grubu	Çalışma Grubu		
Tezal(1)	2005	Kesitsel Çalışma	-	Çalışma popülasyonu: 13.798 Tümör: 131 (%1) bireyde Prekanseröz lezyon: 323 (%2.3) bireyde Oral yumuşak doku lezyonu:3421 (%24.8)	Klinik ataçman kaybına (KAK) göre	KAK ≤ 1,5 mm olduğunda tütün kullanımının tümör ve prekanseröz lezyonlar üzerinde etkisi bulunamamıştır. KAK>1,5mm olan ancak sigara kullanmayan bireylerde tümör ve prekanseröz lezyon üzerine etkisi bulunamamıştır. Sigara kullanan ve KAK>1.5 mm'in ise tümör ve prekanseröz lezyon üzerine etkisi olduğu bildirilmiştir.
Tezal (2)	2007	Vaka kontrol çalışması	54	51 (Skvamöz hücreli karsinoma)	Alveoler kemik kaybına göre	Alveolar kemik kaybının her milimetresinin dil kanseri riskinde 5,23 kat artışla ilişkilendirildiği ifade edilmiştir.
Rezende(3)	2008	Kesitsel prospektif çalışma	50	50	CPITN (Toplumda periodontal tedavi gereksinim indeksi) indeksine göre	Kanser hastaların %76'sında şiddetli periodontal hastalık (Periodontal cep > 6mm) görülürken, kontrol grubunun sadece %10'unda şiddetli periodontal hastalık görüldüğü ve bunun oral-orafaringeal kanser ile şiddetli periodontal hastalık arasında ilişki olduğunu gösterdiği bildirilmiştir.
Tezal (4)	2009	Vaka kontrol çalışması	266	207	Alveoler kemik kaybına göre	Her 1 milimetre alveolar kemik kaybı, 4,36 kat artmış baş-boyun skuamöz hücreli karsinoma riski ile ilişkilendirilmiştir. Kronik periodontitisin baş-boyun skuamöz hücreli karsinoma için bağımsız bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir.

Divaris(5)	2010	Vaka kontrol çalışması	1289	1361	Dişin mobilitesine göre	Hastanın bildirdiği diş hareketliliği öyküsü, artmış baş-boyun skuamöz hücreli karsinoma riski ile orta derecede ilişkili bulunmuştur. Periodontal hastalık ile oral kanser arasında ilişki bulunmamıştır.
Ahn(6)	2012	Kohort çalışması	-	Periodontitis: 12605 P.gingivalis'e karşı serum IgG bağışıklık yanıtı: 7852	Klinik ataçman kaybı ve cep derinliğine göre P.gingivalis- orodigestive (oral ve gastrointestinal) kanser ilişkisi	Periodontitis (orta veya şiddetli), artmış orodigestive kanseri mortalitesi ile ilişkili bulunduğu ve mortalite riskinin de periodontal hastalığın şiddetinin artmasıyla arttığı bildirilmiştir. P.gingivalis'i, orodigestive kanser mortalite riski için spesifik ve potansiyel olarak bağımsız bir mikrobiyal belirteç olarak tanımlamışlardır.
Moergel(7)	2013	Retrospektif vaka kontrol çalışması	123	178	Alveoler kemik kaybına ve oral hijyen sorularına göre	Oral skuamöz hücreli karsinom grubunda ortalama kemik kaybı kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunduğu ve periodontitis ile oral skuamöz hücreli karsinom arasında ilişki olabileceği bildirilmiştir.
Eliot(8)	2013	Vaka kontrol çalışması	567	513	Hastaların periodontitis tanısı alıp/ almadıklarını bildirmelerine göre	Periodontal hastalık, baş-boyun skuamöz hücreli karsinoma riskinde istatistiksel artış ile ilişkili bulunmuştur. Ağız gargarası kullanmamaya kıyasla günde en az bir kez gargara kullanmak, baş-boyun skuamöz hücreli karsinoma riskinde % 11'lik bir artışla ilişkilendirilmiştir.
Wen(9)	2014	Retrospektif kohort çalışması	-	Gingivitis: 96375 Periodontitis: 51791	Hastaların teşhisleri hastane kayıtlarından elde edilmiş	Oral kanserin gingivitis hastalarına kıyasla, periodontitis hastalarıyla daha fazla ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Periodontitis grubunda oral kanser riskinin artışında istatistiksel olarak anlamlı görülmüştür.

Chung(10)	2016	Retrospektif kohort çalışması	40,140	40,140	Kriter bildirmeden periodontitis tanısı alan hastalar dahil edilmiştir.	5 yıllık takip süresince kontrol grubuna göre periodontiti olan grubun daha yüksek kanser riskine sahip olduğu bildirilmiştir.
Moraes(11)	2016	Vaka kontrol çalışması	40	35	Sondalama cep derinliği, klinik ataçman kaybına göre	Generalize kronik periodontitis prevalansı vaka grubunda (oral ve / veya orofaringeal kanserli hastalarında) % 80 iken kontrol grubundaki (sağlıklı hasta) değer %25 olduğu belirtilmiştir. Vaka grubundaki bireylerin %88.6'sında ve kontrol grubunun % 32.5'una şiddetli kronik periodontitis tanısı konduğu bildirilmiştir.
Laprise (12)	2016	Vaka kontrol çalışması	328	306	Dişeti inflamasyonu(kızarıklık, ödem) ve dişeti çekilmesi görsel değerlendirilmiştir	Genel dişeti çekilmesinin oral kanser riski ile anlamlı derecede ilişkili olduğu, ancak dişeti inflamasyonu ile ağız kanseri arasında anlamlı bir ilişki gözlenmediği bildirilmiştir.
Cheng (13)	2017	Kesitsel Çalışma	29	76	Cep derinliği ve/veya klinik ataçman seviyesi	Tükürük S100P mRNA'sının kronik periodontitis varlığına bakılmaksızın oral skuamöz hücreli karsinoma tespiti için güvenilir bir biyobelirteç olabileceğini belirtmişlerdir.
Heikkilä (14)	2018	Kohort çalışması	-	68273	CPITN (Toplumda periodontal tedavi gereksinim indeksi) indeksine göre	10 yıllık takipte toplam ölüm sayısı 5434 iken, sadece 797 kanser ölümü meydana geldiği bildirilmiştir. Periodontitis ile anlamlı olarak artmış bir genel kanser mortalitesi ilişkilendirilmiştir. Baş-boyun kanserinde mortalite oranının periodontal duruma göre karşılaştırılması yapılırken, istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır.
Shin(15)	2019	Vaka Kontrol Çalışması	278	Oral skuamöz hücreli karsinoma: 146	Alveoler kemik kaybına göre	Periodontitisli katılımcılarda periodontal sağlıklı katılımcılara göre oral skuamöz hücreli karsinoma olma olasılığı 3,7 kat daha fazla olduğu belirtilmiştir. Periodontitisteki farklılıklar oral skuamöz hücreli karsinomunun TNM evrelerinde ve yerleşiminde istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Yao(16)	2014	Meta-analiz	-	1191 oral kanser ve 1992 kontrol deneğini içeren toplam 5 vaka kontrol çalışmanın analizi	Üç çalışmada alveolar kemik kaybı, diğer iki çalışmada CPITN indeksi kullanılmıştır	Periodontal hastalığın oral kanser için bağımsız bir risk faktörü olduğunu ve periodontal hastalığı olan bireylerde oral kanser riskinin 2,66 kat daha fazla olduğunu bildirmişlerdir.
Zeng(17)	2013	Meta-analiz	-	2 kohort, 6 vaka-kontrol çalışma	Tüm çalışmalar farklı kriterlere göre değerlendirilmiştir	Periodontal hastalığı olan bireylerde baş-boyun kanseri riskinin, sağlıklı bireylere göre 2,63 kat daha fazla olduğu ve periodontal hastalığın baş-boyun kanserlerinde bağımsız risk faktörü olduğu bildirilmiştir

4. Tartışma ve Sonuç

Literatür taramasında dahil edilen üç çalışma (6-8) hariç tüm çalışmalar; periodontitis ile oral kanser arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunduğunu ve periodontitisin oral kanser için risk faktörü olduğunu belirtmişlerdir (9-20). Laprise ve ark.'ı (7) generalize dişeti çekilmelerinin artmış oral kanser riski ile ilişkili olduğunu, ancak dişeti inflamasyonu ile ağız kanseri arasında anlamlı bir ilişki gözlenmediğini bildirmişlerdir. Klinik ataçman kaybı oral kanser gelişimiyle ilişkili bulunmuşken, gingivitis veya periodontitis ayrımı yapılmadan dişeti inflamasyonu belirtilerinin oral kanserle ilişkili olmadığı gözlenmiştir. Heikkilä ve ark.'ı (8) periodontitis ile artmış kanser mortalitesini ilişkilendirmiş ancak baş-boyun kanserindeki mortaliteyle istatistiksel bir anlamlılık bulamamışlardır. Sadece 21 kişide baş-boyun kanserine bağlı mortalite görüldüğü bunlardan da 7 tanesinde periodontitis varlığı bildirilmiştir. Çalışmanın tüm kanser tiplerini değerlendirmesi nedeniyle, baş-boyun kanseri için örneklem boyutu nispeten düşüktür. Tezal ve ark. (9) sigara içme durumu, yaş, ırk, etnik köken ve diş sayısından bağımsız olarak kronik periodontitis ile dil kanseri riski arasında bir ilişki olduğunu bildirmişlerdir. Bir diğer çalışmada (10) sigara, yaş gibi karıştırıcı faktörlerin etkilerini istatistiksel olarak ayarladıklarında, periodontal hastalığın baş-boyun skuomöz hücreli karsinoma için bağımsız bir risk faktörü olduğunu, ancak sigaranın bunu olumsuz yönde modifiye edebileceğini belirtmişlerdir. Yao ve ark. (21) periodontal hastalık ile oral kanser arasındaki

ilişkiyi inceledikleri meta-analiz çalışmalarında, periodontal hastalığı olan bireylerde oral kanser riskinin 2,66 kat daha fazla olduğunu ve periodontal hastalığın oral kanser için bağımsız bir risk faktörü olduğunu bildirmişlerdir. Zeng ve ark. (22) periodontal hastalık ile baş-boyun kanserleri arasındaki ilişkiyi değerlendirdikleri meta-analiz çalışmalarında, periodontal hastalığı olan bireylerde baş-boyun kanseri riskinin sağlıklı bireylere göre 2,63 kat daha fazla olduğunu ve periodontal hastalığın baş-boyun kanserleri için bağımsız bir risk faktörü olduğunu belirtmişlerdir.

Baş ve boyun kanseri olan bireylerde radyoterapi tedavisinden önce periodontitis şiddetinin tanımlanabilmesi için daha doğru kriterleri belirlemek amacıyla yapılan çalışmada, en az bir bölgesinde klinik ataçman kaybı ≥ 3 mm olan 4 veya daha fazla diş ve en az bir bölgesinde sondalama cep derinliği ≥ 4 mm olan 4 veya daha fazla diş varlığının baş ve boyun kanseri olgularında periodontitis tanısı için en doğru kriter olduğu bildirilmiştir (23). Değerlendirdiğimiz çalışmalardan sadece üç tanesinde klinik ataçman kaybı ve sondalama cep derinliği değerlendirilerek periodontitis tanısı konulmuştur (13, 18, 19). Diğer çalışmalarda ise kriter bildirmeden hastane kayıtlarındaki periodontitis tanısı (15-17), klinik ataçman kaybı (7, 11), alveolar kemik kaybı (9, 10, 14, 20), mobilite (6) ve toplum periodontal tedavi gereksinim indeksine göre (8, 12) periodontitis oral kanser arasındaki ilişki araştırılmıştır.

Cheng ve ark. (19) oral skuamöz hücreli karsinoma vakalarında sağlıklı bireylere göre daha yüksek değerler gösteren, oral skuamöz hücreli karsinoma için potansiyel 7 tane tükürük mRNA biyobelirtecini (interlökin (IL)-8, IL-1 β , çift spesifiklikli fosfataz-1, H3 histon ailesi 3A, ornitin dekarboksilaz antizim-1, S100 kalsiyum bağlayıcı protein P (S100P) ve spermidin / spermin N1-asetiltransferaz-1) kronik periodontitisten etkilenip/etkilenmediğini değerlendirmişlerdir. Bu biyobelirteçler kronik inflamasyonla ilişkilidir. Sadece S100P, oral skuamöz hücreli karsinoma grubunda kronik periodontitis gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur. Oral skuamöz hücreli karsinoma için tükürük S100P mRNA'sının biyobelirteç olarak kullanılabilmesi tespit edilmiştir. Ahn ve ark. (13) kronik periodontitisi artmış orodigestive kanser mortalitesi ile ilişkili olduğu hatta periodontitis şiddetinin artmasıyla mortalitenin de arttığı bulunmuştur. Periodontal hastalıktan bağımsız olarak *P.gingivalis* orodigestive kanser mortalitesiyle ilişkili bulunmuştur. *P.gingivalis*'in orodigestive kanser mortalite riski için spesifik ve potansiyel olarak bağımsız bir mikrobiyal belirteç olduğunu bildirmişlerdir.

Periodontal hastalık ve oral neoplazmalar arasındaki ilişki genellikle aşağıdaki mekanizmalarla açıklanmaktadır;

Periodontal hastalığın dekstrüktif etkisine bağlı mukozal bariyer harabiyetiyle tütün ve alkol gibi kanserojen etkisi olan kimyasal maddelerin yumuşak dokuya penetrasyonunun artması,

Kronik inflamasyona bağlı olarak kan damarları ve bağ dokusunda hücre sayısının artması,

Human papilloma virüs, Herpes simpleks virüs-1 ve *Candida albicans*'ın periodontitis ve oral kanserlerde ortak olarak bulunabilmesi,

Kötü ağız hijyenine bağlı bakteriyel yükün artmasıyla kanserojen potansiyeli olan metabolit oranının artması (11, 24, 25).

Sonuç olarak; mevcut literatür periodontal hastalık ile oral kanserin ilişkili olduğunu göstermektedir. Periodontitis tanısının net konularak yansıtılabilmesi için klinik ataçman kaybı ve periodontal cep ölçümünün beraber değerlendirildiği, histolojik inceleme yapılan prospektif kohort çalışmalarına ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2011;61:69-90.
2. Schwartz LH, Ozsahin M, Zhang GN, et al. Synchronous and metachronous head and neck carcinomas. *Cancer*. 1994;74:1933-8.
3. Karin M, Lawrence T, Nizet V. Innate immunity gone awry: linking microbial infections to chronic inflammation and cancer. *Cell*. 2006;124(4):823-35.
4. Lax AJ, Thomas W. How bacteria could cause cancer: one step at a time. *Trends in microbiology*. 2002;10:293-9.
5. Loesche WJ, Grossman NS. Periodontal disease as a specific, albeit chronic, infection: diagnosis and treatment. *Clin Microbiol Rev*. 2001;14:727-52.
6. Divaris K, Olshan AF, Smith J, et al. Oral health and risk for head and neck squamous cell carcinoma: the Carolina Head and Neck Cancer Study. *Cancer Causes Control*. 2010;21:567-75.
7. Laprise C, Shahul HP, Madathil SA, et al. Periodontal diseases and risk of oral cancer in Southern India: Results from the HeNCe Life study. *Int J Cancer*. 2016;139:1512-9.
8. Heikkilä P, But A, Sorsa T, Haukka J. Periodontitis and cancer mortality: Register-based cohort study of 68,273 adults in 10-year follow-up. *Int J Cancer*. 2018;142:2244-53.
9. Tezal M, Sullivan MA, Reid ME, et al. Chronic periodontitis and the risk of tongue cancer. *Archives of Otolaryngology-Head & Neck Surgery*. 2007;133:450-4.
10. Tezal M, Sullivan MA, Hyland A, et al. Chronic periodontitis and the incidence of head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009;18:2406-12.
11. Tezal M, Grossi SG, Genco RJ. Is periodontitis associated with oral neoplasms? *J Periodontol*. 2005;76:406-10.
12. Rezende CP, Ramos MB, Daguila CH, et al. Oral health changes in with oral and oropharyngeal cancer. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2008;74(4):596-600.
13. Ahn J, Segers S, Hayes RB. Periodontal disease, Porphyromonas gingivalis serum antibody levels and orodigestive cancer mortality. *Carcinogenesis*. 2012;33:1055-8.
14. Moergel M, Kammerer P, Kasaj A, et al. Chronic periodontitis and its possible association with oral squamous cell carcinoma - a retrospective case control study. *Head Face Med*. 2013;9:39.
15. Eliot MN, Michaud DS, Langevin SM, et al. Periodontal disease and mouthwash use are risk factors for head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer Causes Control*. 2013;24:1315-22.
16. Wen B-W, Tsai C-S, Lin C-L, et al. Cancer risk among gingivitis and periodontitis patients: a nationwide cohort study. *QJM: An International Journal of Medicine*. 2014;107:283-90.
17. Chung SD, Tsai MC, Huang CC, et al. A population-based study on the associations between chronic periodontitis and the risk of cancer. *Int J Clin Oncol*. 2016;21:219-23.
18. Moraes RC, Dias FL, Figueredo CM, et al. Association between Chronic Periodontitis and Oral/Oropharyngeal Cancer. *Braz Dent J*. 2016;27:261-6.
19. Cheng YL, Jordan L, Chen HS, et al. Chronic periodontitis can affect the levels of potential oral cancer salivary mRNA biomarkers. *J Periodontol Res*. 2017;52:428-37.
20. Shin YJ, Choung HW, Lee JH, et al. Association of Periodontitis with Oral Cancer: A Case-Control Study. *J Dent Res*. 2019;98:526-33.
21. Yao QW, Zhou DS, Peng HJ, et al. Association of periodontal disease with oral cancer: a meta-analysis. *Tumour Biol*. 2014;35:7073-7.
22. Zeng XT, Deng AP, Li C, et al. Periodontal disease and risk of head and neck cancer: a meta-analysis of observational studies. *PLoS One*. 2013;8:e79017.
23. Bueno AC, Ferreira RC, Cota LO, et al. Comparison of different criteria for periodontitis case definition in head and neck cancer individuals. *Support Care Cancer*. 2015;23:2599-604.
24. Ord RA, Blanchaert Jr RH. Oral cancer: The dentist's role in diagnosis, management, rehabilitation, and prevention: Chicago; 2000.
25. Homann N, Tillonen J, Rintamäki H, et al. Poor dental status increases acetaldehyde production from ethanol in saliva: a possible link to increased oral cancer risk among heavy drinkers. *Oral oncology*. 2001;37:153-8.