

Nhiễm *Bacteroides fragilis* có thể liên quan với ung thư đại trực tràng

Bacteroides fragilis infection may be associated with colorectal cancer

Nguyễn Duy Trường*, Ngô Tất Trung*,
Trần Thị Thanh Huyền*, Đào Thanh Quyên*,
Đào Thị Huyền*, Phạm Quang Trung*,
Ngô Thị Hoài*, Ngô Thị Minh Hạnh*,
Nguyễn Quang Thi*, Trần Thị Như Quỳnh**,
Lê Hữu Song*

*Bệnh viện Trung ương Quân đội 108,
**Đại học Y Thái Bình

Tóm tắt

Mục tiêu: Tìm hiểu mối liên quan giữa *Bacteroides fragilis* (*B. fragilis*) với ung thư đại trực tràng (UTĐTT). **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang 192 bệnh nhân được chẩn đoán polyp hoặc UTĐTT các giai đoạn, điều trị tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 từ tháng 5/2017 đến tháng 12/2020. Tỷ lệ nhiễm và tải lượng tương đối của *B. fragilis* được xác định tại mô đại tràng theo các giai đoạn bệnh bằng xét nghiệm realtime PCR. **Kết quả:** Trong 192 bệnh nhân polyp hoặc UTĐTT, tỷ lệ nhiễm *B. fragilis* tại mẫu mô đại tràng ở nhóm ung thư (71,2%) cao hơn nhóm polyp (34%) ($p < 0,05$). Tải lượng tương đối *B. fragilis* ở nhóm ung thư ($0,09 \pm 0,27$) cao hơn 9 lần so với nhóm polyp ($0,01 \pm 0,03$), mô ung thư cao hơn mô lành ở nhóm ung thư giai đoạn II và III ($p < 0,05$). Bệnh nhân có xét nghiệm dương tính với *B. fragilis* có nguy cơ ung thư đại trực tràng cao gấp 5 lần (CI 95%: 1,7 - 14,1, $p = 0,003$) so với nhóm có kết quả âm tính. **Kết luận:** Nhiễm *B. fragilis* có thể liên quan đến UTĐTT.

Từ khóa: *Bacteroides fragilis*, ung thư đại trực tràng.

Summary

Objective: To determine the association between *B. fragilis* and colorectal cancer. **Subject and method:** 192 patients with polyp or colorectal cancer at different stages treated at 108 Military Central Hospital from May 2017 to December 2020 were recruited into the current cross-sectional study. The infection rate and relative load of *B. fragilis* were determined in colon tissues according to stages of infection by realtime PCR. **Result:** The infection rate of *B. fragilis* in cancer colon tissue (71.2%) was higher than that in the polyp group (34%). The relative load of *B. fragilis* (0.09 ± 0.27) in the cancer group was 9 times higher than that in the polyp group (0.01 ± 0.03). The relative load of *B. fragilis* in malignant tissues was higher than that in adjacent benign tissues in stages II and III of cancer ($p < 0.05$). The relative load of *B. fragilis* increased gradually with the progression of the colorectal cancer stages. Patients positive for *B. fragilis* have a 5 times higher risk of progressing to colorectal cancer (CI 95%: 1.7-14.1, $p = 0.003$). **Conclusion:** *B. fragilis* infection may be associated with colorectal cancer.

Keywords: *Bacteroides fragilis*, colorectal cancer.

Ngày nhận bài: 15/9/2023, ngày chấp nhận đăng: 27/9/2023

Người phản hồi: Nguyễn Duy Trường, Email: duytruong108mch@gmail.com - Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

1. Đặt vấn đề

Ung thư đại trực tràng (UTĐTT) đứng thứ 3 về tỉ lệ mới mắc, là nguyên nhân hàng đầu gây tử vong liên quan đến ung thư ở cả nam và nữ trên toàn thế giới [1]. UTĐTT có mối liên hệ chặt chẽ với bệnh viêm ruột mạn tính [2]. Trong quá trình bị viêm ruột có sự xâm nhập của các tế bào miễn dịch, là nguồn gốc quan trọng tạo ra các cytokine và chemokine tiền khối u có thể gây ra tổn thương và đột biến DNA. UTĐTT thường tiến triển trong vài năm, tổn thương sớm ban đầu là polyp hoặc u tuyến [3-5]. Hệ vi sinh vật của đường tiêu hóa ước tính có khoảng 100 nghìn tỷ sinh vật hoạt động trong mối quan hệ cộng sinh với các tế bào mô xung quanh để duy trì cân bằng nội môi. Tuy nhiên, những thay đổi trong hệ vi sinh vật đường ruột do yếu tố di truyền hoặc môi trường có thể làm mất cân bằng vi sinh vật đường ruột và có liên quan tới các bệnh mạn tính như bệnh viêm ruột và UTĐTT [6]. Bình thường hệ vi sinh vật thường có một khoảng cách an toàn với biểu mô ruột của vật chủ bằng một hàng rào vật lý là một lớp chất nhầy [7]. Ở bệnh nhân (BN) UTĐTT, hệ vi sinh vật đường ruột xâm nhập vào lớp chất nhầy và hình thành màng sinh học bám vào niêm mạc ruột [8]. Các nghiên cứu trên mô hình chuột đã chứng minh *B. fragilis* là một loại vi khuẩn có liên quan tiến triển UTĐTT [9]. Trong một nghiên cứu của Melissa Kordahi và cộng sự (2020), đã phân lập được *B. fragilis* từ niêm mạc ruột của bệnh nhân u tuyến cao hơn từ niêm mạc của bệnh nhân viêm đại tràng mạn tính. Nghiên cứu đã phân tích hệ vi sinh vật niêm mạc của những bệnh nhân được sàng lọc UTĐTT và ghi nhận tỷ lệ nhiễm *B. fragilis* cao ở những bệnh nhân UTĐTT giai đoạn sớm [10]. Những dữ liệu này cho thấy không chỉ đơn thuần *B. fragilis* liên quan tới UTĐTT mà chúng có thể hoạt động ở giai đoạn sớm để thúc đẩy ung thư đại trực tràng. Đo tải lượng của *B. fragilis* có thể có giá trị trong tiên lượng và theo dõi điều trị ở bệnh nhân UTĐTT. Hiện tại chưa có nghiên cứu nào về mối liên quan giữa *B. fragilis* và UTĐTT ở người Việt Nam. Vì vậy, chúng tôi thực hiện đề tài với 2 mục tiêu:

1) Xác định tỷ lệ nhiễm *B. fragilis* ở bệnh nhân ung thư đại trực tràng.

2) Đánh giá mối liên quan giữa tỷ lệ nhiễm và tải lượng tương đối của *B. fragilis* với các giai đoạn tiến triển ở bệnh nhân UTĐTT.

2. Đối tượng và phương pháp

2.1. Đối tượng

Gồm 192 BN, được chẩn đoán polyp hoặc UTĐTT các giai đoạn, điều trị tại Bệnh viện TƯQĐ 108 từ tháng 5/2017 đến tháng 12/2020.

Tiêu chuẩn lựa chọn: BN được chẩn đoán polyp hoặc UTĐTT xác định bằng xét nghiệm mô bệnh học. BN đồng ý tham gia vào nghiên cứu.

Tiêu chuẩn loại trừ: BN có kèm theo ung thư khác. BN không đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang.

Phương pháp lấy mẫu: Chọn mẫu theo phương pháp chọn mẫu thuận tiện.

Nội dung nghiên cứu và các chỉ tiêu đánh giá

Các đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng được thu thập dựa trên mẫu bệnh án nghiên cứu: Tuổi, giới, bệnh lý nền, tiền sử gia đình, vị trí khối u, giai đoạn bệnh, tỷ lệ nhiễm *B. fragilis* theo giai đoạn bệnh, tải lượng tương đối của *B. fragilis* theo giai đoạn bệnh.

Xét nghiệm xác định tỷ lệ nhiễm và đo tải lượng tương đối của B. fragilis trong mẫu mô tươi đại trực tràng

Nguyên vật liệu nghiên cứu: Hoá chất LightCycler® 480 Probes Master Mix - Roche. Hệ thống máy đọc tín hiệu huỳnh quang AriaMx Real-Time PCR; Máy đo quang (NanoPhotometer® P 300, Implen, Germany).

Bệnh phẩm: Là các mẫu mô tươi được lấy tại thời điểm soi đại tràng trước phẫu thuật hoặc được lấy sau khi phẫu thuật.

Mẫu chứng: Chứng dương *B. fragilis*: DNA tách chiết từ mẫu bệnh phẩm, được giải trình tự và đối chiếu trên genebank NCBI Blast: Nucleotide Sequence (nih.gov). Mẫu DNA chứng âm được tách chiết từ chủng vi khuẩn *E. coli* (DH5a).

Phương pháp: DNA được tách chiết từ mẫu mô tươi theo phương pháp NaOH/SDS [11]. Nồng độ và độ sạch DNA được đánh giá bằng máy đo quang phổ (Nanophotometer-P300-Implen, Germany). Tỷ lệ OD 260/280 của DNA được cho là đạt chất lượng ở khoảng 1,8-2,0. Phản ứng khuếch đại realtime PCR (qPCR) cho *B. fragilis* của mẫu bệnh và mẫu chứng được thực hiện trên máy AriaMx Real-Time PCR, tổng thể tích 20μL chứa 1X LightCycler® 480 Probes Master Mix (cat no. 04707494001), 0,25μM mỗi, 0,25μM probe và 5μL mẫu DNA. Chu trình nhiệt

95°C-10 phút, (95°C-15 giây, 60°C-60 giây) × 45 chu kỳ, đọc tín hiệu huỳnh quang tại 60°C.

Trong nghiên cứu này, nhóm nghiên cứu sử dụng cặp mồi và đoạn đầu dò đặc hiệu với gen mã hoá tiểu phần nhỏ của ribosome (16S) bởi chúng có đặc tính bảo tồn cao giữa các chủng vi khuẩn. Qua đó, nồng độ *B. fragilis* cần định lượng dựa trên mối tương quan với tổng nồng độ vi khuẩn Gram dương và Gram âm trong mẫu bệnh phẩm. Trình tự mồi và đầu dò chúng tôi sử dụng trong nghiên cứu được mô tả ở Bảng 1.

Bảng 1. Trình tự mồi và mẫu đầu dò sử dụng trong nghiên cứu

Tên tác nhân	Gene đích	Primer/Probe	Trình tự 5'-3'	Nguồn trích dẫn
<i>B. fragilis</i>	<i>LeuB</i>	BacF	CACTTGACTGTTGTAGATAAAGC	[12]
		BacR	CATCTTCATTGCAGCATTATCC	
		Bac Probe	FAM-TGTGCTTGCTTCCAGTCGTCTATG-BHQ-1	
Universal	16S ribosomal RNA	Tr-P967F	CAACGCGAAGAACCTTACC	[13]
		Tr-P1194R	ACGTCATCCCCACCTTCC	[14]
		Tr-Yi-Gram-Pos-probe	FAM-ACGACAACCATGCACCACCTG-BHQ1	[15]
		Tr-Yi-Gram-Neg-probe	FAM-ACGACAGCCATGCAGCACCT-BHQ1	

Phân tích kết quả định lượng nồng độ vi khuẩn

Mỗi mẫu bệnh phẩm được thực hiện đồng thời 2 xét nghiệm realtime PCR lần lượt bao gồm:

Realtime PCR phát hiện vi khuẩn Gram âm, Gram dương (Tr-P967F primer; Tr-P1194R primer; Tr-Yi-Gram-Pos-probe; Tr-Yi-Gram-Neg-probe).

Realtime PCR phát hiện vi khuẩn *B. fragilis* (Bac F/R primer; Bac probe).

Kết quả ΔCt được ghi nhận sau khi phản ứng kết thúc. Giá trị ΔCt được tính bằng công thức: ΔCt = Ct *B. fragilis* - Ct 16S.

Tải lượng tương đối của *B. fragilis* được tính bằng công thức $2^{-\Delta Ct}$.

Xử lý và phân tích số liệu

Số liệu được xử lý, phân tích bằng phần mềm thống kê SPSS 22.0.

Các thống kê mô tả thực hiện thông qua tính toán giá trị trung bình, độ lệch chuẩn, min, max cho các biến định lượng; tần số và tỷ lệ cho các biến định tính.

Thống kê suy luận:

Kiểm định sự khác biệt với các biến định lượng: Mann Whitney test, Kruskal-Wallis test, Wilcoxon signed Ranks test.

Kiểm định sự khác biệt với các biến định tính: Fisher's Exact test hoặc Chi-Square tests, McNemar test.

Phân tích hồi quy logistic đơn biến và đa biến để xác định mối liên quan của một số yếu tố với nguy cơ tiến triển ung thư.

Mức ý nghĩa thống kê $\alpha = 0,05$ được áp dụng.

3. Kết quả**3.1. Đặc điểm chung****Bảng 2. Đặc điểm tuổi, giới (n = 192)**

Đặc điểm tuổi, giới		Số BN (n)	Tỉ lệ %
Nhóm tuổi	< 40	6	3,1
	40 ≤ tuổi < 60	56	29,2
	≥ 60	130	67,7
	Tổng	192	100
Tuổi trung bình ($\bar{X} \pm SD$, thấp nhất, cao nhất)		61,6 ± 10,3 (28-89)	
Giới	Nam	117	60,9
	Nữ	75	39,1
	Tổng	192	100

Nhận xét: Tuổi trung bình của BN là 61,6 ± 10,3 tuổi; BN ≥ 60 tuổi chiếm tỉ lệ cao nhất (67,7%). BN có tuổi trẻ nhất là 28 tuổi, BN có tuổi cao nhất là 89 tuổi. Nam giới chiếm tỷ lệ cao hơn (60,9%).

Bảng 3. Phân bố bệnh nhân theo vị trí khối u nguyên phát (n = 192)

Vị trí khối u nguyên phát	n	Tỉ lệ %
Đại tràng phải	60	31,3
Đại tràng trái	72	37,4
Trực tràng	60	31,3
Tổng	192	100

Nhận xét: Ung thư đại tràng trái chiếm tỷ lệ cao nhất (37,4%), ung thư đại tràng phải và ung thư trực tràng chiếm tỷ lệ bằng nhau (31,3%).

Bảng 4. Đặc điểm giai đoạn bệnh của bệnh nhân ung thư đại trực tràng (n = 192)

Giai đoạn	n	Tỉ lệ %
Polyp đại trực tràng	53	27,7
Ung thư giai đoạn I	17	8,9
Ung thư giai đoạn II	63	32,8
Ung thư giai đoạn III	59	30,6
Tổng	192	100

Nhận xét: UTĐTT giai đoạn II và III chiếm tỷ lệ cao nhất (32,8% và 30,6%), UTĐTT giai đoạn I và polyp chiếm tỷ lệ 8,9% và 27,7%.

Bảng 5. Nồng độ CEA huyết thanh tại thời điểm chẩn đoán (n = 143)

Nồng độ CEA (ng/ml)	Nhóm		Tổng n (%)
	Polyp ĐTT(n = 43) n (%)	UTĐTT (n = 120) n (%)	
≤ 5	39 (90,7%)	75 (62,5%)	114 (69,9%)
> 5	4 (9,3%)	45 (37,5%)	49 (30,1%)
p	p=0,001*		

*Chi-Square tests.

Nhận xét:Trong số 213 bệnh nhân tham gia nghiên cứu, có 163 bệnh nhân có định lượng nồng độ CEA, kết quả cho thấy trong cả 2 nhóm polyp và UTĐTT đa số bệnh nhân có nồng độ CEA < 5 ng/ml (chiếm tỷ lệ tương ứng là 90,7% và 62,5%). Nhóm BN UTĐTT có 37,5% bệnh nhân có nồng độ CEA > 5ng/ml, cao hơn ở nhóm polyp ĐTT (9,3%), khác biệt có ý nghĩa thống kê (p=0,001).

3.2. Tỷ lệ phát hiện *B. fragilis* tại mẫu mô đại trực tràng theo giai đoạn bệnh**Bảng 6. Tỷ lệ phát hiện *B. fragilis* tại mẫu mô đại trực tràng theo giai đoạn bệnh**

Giai đoạn <i>B. fragilis</i>	Polyp ĐTT (n = 53)		UTĐTT giai đoạn I-III (n = 139)	
	n	%	n	%
Dương tính	18	33,9	99	71,2
Âm tính	35	66,1	40	28,8
Tổng	53	100	139	100
p	p = 0,000*			

* Chi-Square tests, **McNemar test.

Nhận xét:Tỷ lệ nhiễm *B. fragilis* tại mẫu mô đại trực tràng ở nhóm ung thư (71,2%) cao hơn nhóm Polyp (33,9%) (p=0,000*).

Bảng 7. Tỷ lệ phát hiện *B. fragilis* tại mẫu mô ung thư đại trực tràng và mô lành cạnh ung thư

Giai đoạn <i>B. fragilis</i>	UTĐTT giai đoạn I (n = 17)				UTĐTT giai đoạn II (n = 63)				UTĐTT giai đoạn III (n = 59)			
	Mô lành		Mô ung thư		Mô lành		Mô ung thư		Mô lành		Mô ung thư	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Dương tính	10	58,8	10	58,8	33	52,4	41	65,1	44	74,6	48	81,4
Âm tính	7	41,2	7	41,2	30	47,6	22	34,9	15	25,4	11	18,6
Tổng	17	100	17	100	63	100	63	100	59	100	59	100
p	p=1,0**				p=0,13**				p=0,39**			
	p=0,07*											

*Chi-Square tests,**McNemar test

Tỷ lệ nhiễm *B. fragilis* tại mẫu mô UTĐTT và mô lành cạnh ung thư là không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (p>0,05). Không có sự khác biệt về tỷ lệ nhiễm *B. fragilis* tại mẫu mô UTĐTT giữa UTĐTT giai đoạn I với UTĐTT giai đoạn II và III.

3.3. Tải lượng tương đối của *B. fragilis* tại mẫu mô đại trực tràng theo giai đoạn bệnh

Bảng 8. Tải lượng tương đối của *B. fragilis* tại mẫu mô đại trực tràng theo giai đoạn bệnh

Tải lượng tương đối <i>B. fragilis</i>	Giai đoạn	Polyp ĐTT (n=53)	UTĐTT giai đoạn I-III (n=139)
$\bar{X} \pm SD$ (min - max)		0,01 $\pm$ 0,03 (5,41e ⁻⁸ -0,14)	0,09 $\pm$ 0,27 (3,78e ⁻⁹ -2,77)
p		p=0,01*	

*Mann-Whitney test.

Nhận xét: Tải lượng tương đối *B. fragilis* tại mẫu mô UTĐTT ở nhóm UTĐTT giai đoạn I-III (0,09) cao hơn khoảng 9 lần so với nhóm polyp ĐTT (p=0,01).

Bảng 9. Tải lượng tương đối của *B. fragilis* tại mẫu mô ung thư đại trực tràng và mô lành cạnh ung thư (n = 139)

Tải lượng tương đối<i>B. fragilis</i>	Giai đoạn	UTĐTT giai đoạn I (n = 17)		UTĐTT giai đoạn II (n = 63)		UTĐTT giai đoạn III (n= 59)	
		Mô lành	Mô ung thư	Mô lành	Mô ung thư	Mô lành	Mô ung thư
$\bar{X} \pm SD$ (min - max)		0,02 ±0,04 (3,26e ⁻⁹ - 0,15)	0,03 ± 0,07 (3,78e ⁻⁹ - 0,26)	0,01 ± 0,03 (2,90e ⁻⁹ - 0,20)	0,07 ± 0,18 (4,28e ⁻⁹ - 0,90)	0,03 ± 0,07 (4,81e ⁻⁸ - 0,46)	0,12 ±0,38 (2,56e ⁻⁸ - 2,77)
p		p=0,59**		p=0,00**		p=0,02**	
		p=0,39*					

*Kruskal-wallis test, **Wilcoxon signed Ranks.

Tải lượng tương đối *B. fragilis* tại mẫu mô đại tràng không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các nhóm ung thư với nhau, tuy nhiên tải lượng tương đối *B. fragilis* tại mô ung thư cao hơn mô lành ở nhóm ung thư giai đoạn II và III, sự khác biệt này đều có ý nghĩa thống kê (p<0,05).

3.4. Mối liên quan giữa các đặc điểm về tuổi, giới, tình trạng nhiễm *B. fragilis*, vị trí u với nguy cơ tiến triển ung thư

Bảng 10. Yếu tố nguy cơ ung thư đại trực tràng bằng phân tích hồi quy logistic

Đặc điểm		OR	KTC 95%	p
Giới	Nữ	1		
	Nam	1,13	(0,60 - 2,14)	0,71
Tuổi (năm)		0,98	(0,96 - 1,01)	0,19
Vị trí khối u	Trực tràng	1		
	Đại tràng trái	0,37	(0,16-0,84)	0,2
	Đại tràng phải	0,62	(0,30-1,27)	0,19
Nhiễm <i>B. fragilis</i>		5,0	(1,7-14,1)	0,003

Nhận xét: Kết quả phân tích hồi quy logistic đơn biến cho thấy bệnh nhân dương tính với *B. fragilis* có nguy cơ UTĐTT cao gấp 5,0 lần (KTC 95%: 1,7-14,1, $p=0,003$ so với nhóm không nhiễm *B. fragilis*). Không có mối liên quan giữa giới tính và vị trí khối u với nguy cơ UTĐTT. Kết quả phân tích đa biến với các yếu tố như tuổi, giới và vị trí u, cho thấy nhiễm *B. fragilis* là yếu tố độc lập liên quan đến nguy cơ ung thư đại tràng

4. Bàn luận

B. fragilis là vi khuẩn kỵ khí Gram âm phổ biến ở đường tiêu hóa thấp, chúng có vai trò quan trọng để cân bằng nội môi miễn dịch trong ruột. *B. fragilis* có khả năng xuyên qua lớp chất nhầy của ruột và hình thành màng sinh học trên bề mặt biểu mô đường ruột [16]. Bên cạnh đó, *B. fragilis* sinh ra độc tố fragilysin, chúng liên kết với một thụ thể của biểu mô ruột và làm tổn thương biểu mô ruột thông qua sự phân cắt của E-cadherin. E-cadherin là một protein xuyên màng giới hạn trong các tế bào biểu mô và chịu trách nhiệm duy trì mối liên kết chặt chẽ giữa các tế bào lân cận. Chính điều này cho phép vi sinh vật và độc tố của chúng như fragilysin tương tác với các tế bào miễn dịch và kích hoạt phản ứng viêm [17]. Độc tố fragilysin đã được chứng minh là làm thay đổi nhanh chóng cấu trúc và chức năng của các tế bào biểu mô đại tràng, bao gồm cả sự phân cắt protein ức chế khối u và E-cadherin. Sự phân cắt E-cadherin bởi độc tố fragilysin làm tăng nồng độ β -catenin trong tế bào chất, cho phép nó chuyển vị trí vào nhân làm tăng sinh tế bào biểu mô cũng như tăng biểu hiện của gen gây ung thư [10].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, Tỷ lệ nhiễm *B. fragilis* tại mẫu mô đại tràng không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các nhóm Polyp với nhau, các nhóm ung thư với nhau, giữa mô lành và mô ung thư. Tuy nhiên, tỷ lệ nhiễm *B. fragilis* tại mẫu mô đại tràng ở nhóm ung thư (71,2%) cao hơn nhóm Polyp (34%), sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê ($p<0,05$). Nghiên cứu của Patrizia Spigaglia và cộng sự (2023), tỷ lệ nhiễm *B. fragilis* tại mẫu mô đại tràng ở nhóm ung thư (71%), cao hơn tại mẫu mô đại tràng ở nhóm người khỏe mạnh (43%) ($p<0,05$) [18]. Nghiên cứu của Nasibeh Khodaverdi (2021), tỷ lệ nhiễm *B. fragilis* tại mẫu mô đại tràng ở nhóm ung thư giai đoạn III-IV cao hơn ở nhóm ung thư giai

đoạn I-II ($p<0,05$) [19]. Nghiên cứu của Aref Shariati (2021), tỷ lệ nhiễm *B. fragilis* tại mẫu mô đại tràng ở nhóm ung thư (47%), cao hơn tại mẫu mô đại tràng ở nhóm người khỏe mạnh (3,8%) ($p<0,05$) [20].

Tải lượng tương đối *B. fragilis* tại mẫu mô đại tràng không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các nhóm Polyp với nhau, các nhóm ung thư với nhau, giữa mô lành và mô ung thư giai đoạn I, tuy nhiên tải lượng tương đối *B. fragilis* ở nhóm ung thư ($0,09 \pm 0,27$) cao hơn 9 lần so với nhóm Polyp ($0,01 \pm 0,03$), mô ung thư cao hơn mô lành ở nhóm ung thư giai đoạn II và III, sự khác biệt này đều có ý nghĩa thống kê ($p<0,05$). Nghiên cứu của Nasibeh Khodaverdi (2021), tải lượng tương đối của *B. fragilis* tại mô đại tràng ở nhóm ung thư cao hơn nhóm người khỏe mạnh ($p<0,05$) [19]. Nghiên cứu của Aref Shariati (2021), tải lượng tương đối của *B. fragilis* tại mô ung thư cao hơn tại mô lành cạnh ung thư ($p<0,05$) [20].

Kết quả phân tích hồi quy logistic đơn biến cho thấy bệnh nhân dương tính với *B. fragilis* có nguy cơ UTĐTT cao gấp 5,0 lần (KTC 95%: 1,7-14,1, $p=0,003$ so với nhóm không nhiễm *B. fragilis*). Không có mối liên quan giữa giới tính và vị trí khối u với nguy cơ UTĐTT. Kết quả phân tích đa biến với các yếu tố như tuổi, giới và vị trí u, cho thấy nhiễm *B. fragilis* là yếu tố độc lập liên quan đến nguy cơ ung thư đại tràng.

5. Kết luận

Nhiễm *B. fragilis* có thể liên quan đến ung thư đại trực tràng. Tuy nhiên, số liệu này cần được bổ sung trên nhóm bệnh nhiều hơn và cần những bằng chứng theo dõi dọc.

Tài liệu tham khảo

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F (2021) *Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries*. CA Cancer J Clin 71(3): 209-249.
2. Long AG, Lundsmith ET, and Hamilton KE (2017) *Inflammation and colorectal cancer*. Curr Colorectal Cancer Rep 13(4): 341-351.
3. Grivennikov SI, Greten FR, and Karin M (2010) *Immunity, inflammation, and cancer*. Cell 140(6): 883-899.

4. Sandouk F, Al Jerf F, Al-Halabi MH (2013) *Precancerous lesions in colorectal cancer*. Gastroenterol Res Pract: 457901.
5. Shalapour S and Karin M (2015) *Immunity, inflammation, and cancer: An eternal fight between good and evil*. J Clin Invest 125(9): 3347-3355.
6. Guinane CM and Cotter PD (2013) *Role of the gut microbiota in health and chronic gastrointestinal disease: Understanding a hidden metabolic organ*. Therap Adv Gastroenterol 6(4): 295-308.
7. Hansson GC (2012) *Role of mucus layers in gut infection and inflammation*. Curr Opin Microbiol 15(1): 57-62.
8. Ellermann M and Sartor RB *Intestinal bacterial biofilms modulate mucosal immune responses*. J Immunol Sci 2(2): 13-18.
9. Zamani S, Taslimi R, Sarabi A, Jasemi S, Sechi LA, Feizabadi MM (2019) *Enterotoxigenic Bacteroides fragilis: A possible etiological candidate for bacterially-induced colorectal precancerous and cancerous lesions*. Front Cell Infect Microbiol: 449.
10. Wexler HM (2007) *Bacteroides: The good, the bad, and the nitty-gritty*. Clin Microbiol Rev 20(4): 593-621.
11. Frederick M, Ausubel RB, Robert E Kingston, David D Moore, Seidman JG, John A Smith KS (2003) *Current Protocols in Molecular Biology*: 66.
12. Papaparaskevas J, Mela V, Houhoula DP, Pantazatou A, Petrikos GL, Tsakris A (2013) *Comparative evaluation of conventional and real-time PCR assays for detecting Bacteroides fragilis in clinical samples*. J Clin Microbiol 51(5): 1593-1595.
13. Sogin ML, Morrison HG, Huber JA, Mark Welch D, Huse SM, Neal PR, Arrieta JM, Herndl GJ (2006) *Microbial diversity in the deep sea and the underexplored "rare biosphere"*. Proc Natl Acad Sci U S A 103(32): 12115-12120.
14. Bodenhausen N, Horton MW, and Bergelson J (2013) *Bacterial communities associated with the leaves and the roots of Arabidopsis thaliana*. PLoS One 8(2): 56329.
15. Wu YD, Chen LH, Wu XJ, Shang SQ, Lou JT, Du LZ, Zhao ZY (2008) *Gram stain-specific-probe-based real-time PCR for diagnosis and discrimination of bacterial neonatal sepsis*. J Clin Microbiol 46(8): 2613-2619.
16. Dejea CM, Fathi P, Craig JM, Boleij A, Taddese R, Geis AL, Wu X, DeStefano Shields CE, Hechenbleikner EM, Huso DL, Anders RA, Giardiello FM, Wick EC, Wang H, Wu S, Pardoll DM, Housseau F, Sears CL (2018) *Patients with familial adenomatous polyposis harbor colonic biofilms containing tumorigenic bacteria*. Science 359(6375): 592-597.
17. Sears CL (2009) *Enterotoxigenic Bacteroides fragilis: A rogue among symbiotes*. Clin Microbiol Rev 22(2): 349-69, Table of Contents.
18. Spigaglia P, Barbanti F, Germinario EAP, Criscuolo EM, Bruno G, Sanchez-Mete L, Porowska B, Stigliano V, Accarpio F, Oddi A, Zingale I, Rossi S, De Angelis R, Fabbri A (2023) *Comparison of microbiological profile of enterotoxigenic Bacteroides fragilis (ETBF) isolates from subjects with colorectal cancer (CRC) or intestinal pre-cancerous lesions versus healthy individuals and evaluation of environmental factors involved in intestinal dysbiosis*. Anaerobe 82: 102757.
19. Khodaverdi N, Zeighami H, Jalilvand A, Haghi F, Hesami N (2021) *High frequency of enterotoxigenic Bacteroides fragilis and Enterococcus faecalis in the paraffin-embedded tissues of Iranian colorectal cancer patients*. BMC Cancer 21(1): 1353.
20. Shariati A, Razavi S, Ghaznavi-Rad E, Jahanbin B, Akbari A, Norzaee S, Darban-Sarokhalil D (2021) *Association between colorectal cancer and Fusobacterium nucleatum and Bacteroides fragilis bacteria in Iranian patients: A preliminary study*. Infect Agent Cancer 16(1): 41.