

Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và mối liên quan giữa tình trạng nhiễm một số chủng vi khuẩn đường tiêu hóa với ung thư đại trực tràng

Clinical and paraclinical characteristics and the association between gastrointestinal bacterial infections and colorectal cancer

NGUYỄN THỊ CUÔNG

Bệnh viện Đa khoa Hà Đông

Abstract

Objective: To describe clinical and subclinical characteristics and assess the association between infection with some gastrointestinal bacterial strains and colorectal cancer. **Subject and method:** A cross-sectional descriptive study with control group comparison, using convenience sampling of 190 patient who were diagnosed with colorectal cancer from January 2022 to December 2024. **Result:** Among 190 colorectal cancer patients, males accounted for 56.84%, higher than females at 43.16%. Mean age was 62.8 ± 10.7 years (range 27-86), with majority over 60 years old (66.33%). Left-sided colon cancer was most common (37.4%), followed by right-sided colon cancer (35.3%) and rectal cancer (27.3%), predominantly moderately differentiated adenocarcinoma (85.8%). Most cancer patients were stage II and III (40.0% and 36.3% respectively). In both polyp and colorectal cancer groups, CEA levels <5 ng/ml accounted for 88.4% and 61.6% respectively. Infection rates of *F. nucleatum* and *B. fragilis* in colorectal cancer tissue samples were twice as high as in the polyp group ($p < 0.001$). Both *F. nucleatum* and *B. fragilis* were independent statistically significant risk factors for colorectal cancer ($p < 0.05$). **Conclusion:** The detection of *F. nucleatum* and *B. fragilis* infection in colorectal tissue samples during biopsy endoscopy may serve as a potential biomarker suggesting colorectal cancer risk.

Keywords: Colorectal cancer, polyps, *Fusobacterium nucleatum*, *Bacteroides fragilis*.

Tóm tắt

Mục tiêu: Mô tả đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và đánh giá mối liên quan giữa tình trạng nhiễm một số chủng vi khuẩn đường tiêu hoá với ung thư đại trực tràng. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang, so sánh có nhóm chứng, lấy mẫu thuận tiện trên 190 bệnh nhân có chẩn đoán ung thư đại trực tràng từ tháng 01/2022 đến tháng 12/2024. **Kết quả:** Trong 190 bệnh nhân bị ung thư đại trực tràng, nam chiếm tỷ lệ 56,84% cao hơn nữ 43,16%. Tuổi trung bình là $62,8 \pm 10,7$ tuổi (27 - 86), chủ yếu trên 60 tuổi (66,33%). Ung thư đại tràng trái chiếm tỷ lệ cao nhất

(37,4%), tiếp đến ung thư đại tràng phải (35,3%) và ung thư trực tràng (27,3%), chủ yếu là ung thư biểu mô tuyến biệt hóa vừa (85,8%). Phần lớn bệnh nhân ung thư giai đoạn II và III (40,0% và 36,3%). Trong cả 2 nhóm polyp và UTĐTT có nồng độ CEA < 5 ng/ml (chiếm tỷ lệ tương ứng là 88,4% và 61,6%). Tỷ lệ nhiễm *F. nucleatum* và *B. fragilis* tại mẫu mô ung thư đại trực tràng ở nhóm ung thư cao hơn 2 lần so với nhóm polyp ($p < 0,001$). Cả *F. nucleatum* và *B. fragilis* đều là các yếu tố nguy cơ độc lập có ý nghĩa thống kê đối với ung thư đại trực tràng ($p < 0,05$). **Kết luận:** Phát hiện tình trạng nhiễm *F. nucleatum* và *B. fragilis* tại mẫu mô đại trực tràng trong quá trình nội soi sinh thiết như là một dấu ấn sinh học có thể gợi ý nguy cơ ung thư đại trực tràng.

Từ khóa: Ung thư đại trực tràng, polyp, *F. nucleatum*, *B. fragilis*.

I. Đặt vấn đề

Ung thư đại trực tràng (UTĐTT) là một trong những bệnh ung thư phổ biến nhất trên thế giới. Theo dữ liệu từ GLOBOCAN 2020, UTĐTT đứng thứ ba về tỷ lệ mắc mới và thứ hai về tỷ lệ tử vong do ung thư. Trên toàn cầu đã có hơn 1,9 triệu ca UTĐTT mới và hơn 930.000 ca tử vong. Tỷ lệ mắc bệnh cao nhất ở các khu vực như châu Âu và Australia/New Zealand, trong khi tỷ lệ tử vong cao nhất ở Đông Âu. Dự kiến đến năm 2040, số ca UTĐTT mới sẽ tăng lên 3,2 triệu và số ca tử vong sẽ tăng lên 1,6 triệu. Quá trình sinh bệnh của UTĐTT thường bắt đầu từ các tế bào biểu mô đại trực tràng lành tính và trải qua nhiều giai đoạn phức tạp [1]. UTĐTT phát triển qua ba giai đoạn chính: khởi đầu, thúc đẩy và tiến triển. Giai đoạn khởi đầu xảy ra khi các yếu tố di truyền, chuyển hóa và gây ung thư làm tổn thương DNA của tế bào, dẫn đến sự hình thành các tế bào bất thường [2]. Khoảng 15-20% các loại ung thư có liên quan đến các tác nhân truyền nhiễm, bao gồm cả UTĐTT. Các tác nhân như *Helicobacter pylori*, *Streptococcus bovis*, *JC virus* (JCV), và human papillomavirus (HPV) đã được nghiên cứu về mối liên hệ với UTĐTT [3]. Hiện nay, *Fusobacterium nucleatum* (*F. nucleatum*) và *Bacteroides fragilis* (*B. fragilis*) đang được chứng minh là có liên quan nhiều đến UTĐTT thông qua một số cơ chế như gây tăng sinh có chọn lọc dòng tế bào UTĐTT, giúp tế bào ung thư không bị tiêu diệt bởi tế bào diệt tự nhiên (NK) và tế bào lympho T, tạo ra vi môi trường tiền viêm

tại khối u và thúc đẩy quá trình kháng trị với hoá chất ở BN UTĐTT. Tại Việt Nam chưa có nhiều nghiên cứu về đặc điểm hệ vi khuẩn tại mô UTĐTT và mô gan, hạch di căn cũng như mối liên quan của *F. nucleatum* và *B. fragilis* với UTĐTT. Do vậy, đề tài “Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và mối liên quan giữa tình trạng nhiễm một số chủng vi khuẩn đường tiêu hoá với ung thư đại trực tràng” được thực hiện với mục tiêu: (1) *Mô tả đặc điểm hệ vi khuẩn tại mô ung thư đại trực tràng và mô gan, hạch di căn ở bệnh nhân ung thư đại trực tràng tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108*; (2) *Phân tích mối liên quan giữa tình trạng nhiễm F. Nucleatum và B. fragilis với giai đoạn bệnh và nguy cơ ung thư đại trực tràng*.

2. Đối tượng và phương pháp

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Gồm 190 BN UTĐTT và 64 BN polyp ĐTT làm nhóm chứng, các bệnh nhân này được chẩn đoán và điều trị từ tháng 01/2022 đến tháng 12/2024.

Tiêu chuẩn lựa chọn

- BN được chẩn đoán xác định polyp đại trực tràng và UTĐTT bằng xét nghiệm mô bệnh học. Tiêu chuẩn chẩn đoán polyp ĐTT và UTĐTT theo hướng dẫn của Bộ Y tế (2018) và WHO (2019).

- 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, phân tích so sánh bệnh-chứng.

Cỡ mẫu

Cỡ mẫu được ước tính theo công thức sau:

$$N = \frac{\left(Z_{1-\frac{\alpha}{2}}\right)^2 \times p(1-p)}{d^2}$$

Trong đó:

- N: Cỡ mẫu tối thiểu cho nghiên cứu.
- Z: Hệ số với khoảng tin cậy (α) là 95% ($Z = 1,96$);
- p: Tỷ lệ bệnh nhân UTĐTT.

Dựa trên một số nghiên cứu trước đó, cỡ mẫu tối thiểu cần thiết cho nghiên cứu là $n \geq 154$ cho nhóm bệnh nhân UTĐTT.

2.3. Phương pháp thu thập và xử lý số liệu

Quy trình nghiên cứu

- Khám lâm sàng: Tiến hành hỏi và khám theo mẫu bệnh án nghiên cứu: Tuổi, giới tính đối tượng nghiên cứu; Các triệu chứng lâm sàng. Xét nghiệm định lượng nồng độ CEA.

- Nội soi đại trực tràng: đánh giá về vị trí, kích thước, đặc điểm đại thể (Polyp ĐTT); đánh giá vị trí, kích thước, mức độ chiếm lòng ĐTT (UTĐTT).

- Đánh giá mô bệnh học: Theo phân loại của WHO 2019.

- Xét nghiệm 16S rRNA metagenomics: Xác định sự đa dạng hệ vi khuẩn tại mô UTĐTT và mô gan, hạch di căn.

- Xét nghiệm Realtime PCR.

- Phân tích mối liên quan giữa *F. nucleatum* và *B. fragilis* với ung thư đại trực tràng.

Phương pháp xử lý và phân tích số liệu

Số liệu thu thập được nhập và lưu trữ vào phần mềm Microsoft Excel 365. Thống kê mô tả (giá trị trung bình, tỷ lệ phần trăm) được thực hiện bằng phần mềm phân tích SPSS 26.0. 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 khi $p < 0,05$.

II. Kết quả

Bảng 1. Đặc điểm mẫu nghiên cứu ($n = 190$)

Đặc điểm	Tần suất	Tỷ lệ (%)
Giới tính		
Nam	108	56,84
Nữ	72	43,16
Nhóm tuổi		
< 40	6	3,06
40 - 60	58	30,61
> 60	126	66,33
Tuổi trung bình (TB $\pm$ SD) (năm)	62,8 $\pm$ 10,7	

Nhận xét: Trong 190 bệnh nhân, giới tính nam chiếm tỷ lệ 56,84% cao hơn so với nữ với 43,16%. Tuổi trung bình của người bệnh là 62,8 $\pm$ 10,7 tuổi, trong đó tuổi thấp nhất là 27 tuổi và cao nhất là 86 tuổi. Nhóm tuổi từ 60 tuổi trở lên chiếm tỷ lệ cao nhất (66,33%).

Bảng 2. Phân bố đặc điểm ung thư đại trực tràng

Đặc điểm		Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
Vị trí ung thư	Đại tràng trái	71	37,4
	Đại tràng phải	67	35,3
	Trực tràng	52	27,3
Loại mô bệnh học	Biểu mô tuyến biệt hóa vừa	163	85,8
	Loại khác	27	14,2
Giai đoạn ung thư	Giai đoạn I	45	23,7
	Giai đoạn II	76	40,0
	Giai đoạn III	69	36,3
Nồng độ CEA < 5 ng/ml	Polyp ĐTT (n = 64)	56	87,5
	UTĐTT (n = 190)	117	61,6

Nhận xét: Ung thư đại tràng trái chiếm tỷ lệ cao nhất (37,4%), tiếp theo là ung thư đại tràng phải (35,3%) và ung thư trực tràng (27,3%). Ung thư biểu mô tuyến biệt hóa vừa chiếm tỷ lệ chủ yếu (85,8%). Phần lớn bệnh nhân ung thư giai đoạn II và III (40,0% và 36,3%). Trong cả 2 nhóm polyp và UTĐTT đa số bệnh nhân có nồng độ CEA < 5ng/ml (chiếm tỷ lệ tương ứng là 88,4% và 61,6%).

Bảng 3. Tỷ lệ phát hiện loài vi khuẩn tại mẫu mô polyp túi mật và ung thư đại trực tràng

Giai đoạn Loài VK	Polyp túi mật (n=64)		UTĐTT giai đoạn I-III (n=190)	
	n	%	n	%
F.nucleatum				
Dương tính	24	37,5	145	76,3
Âm tính	40	62,5	45	23,7
Tổng	64	100	190	100
p	p<0,001			
B. fragilis				
Dương tính	22	34,4	136	71,6
Âm tính	42	65,6	54	28,4
Tổng	64	100	190	100
p	p<0,001			

Nhận xét: Tỷ lệ nhiễm *F. nucleatum* tại mẫu mô ung thư đại trực tràng ở nhóm ung thư (76,3%) cao hơn 2 lần so với nhóm polyp (37,5%) (p<0,001). Tương tự, tỷ lệ nhiễm *B. fragilis* tại mẫu mô đại trực tràng ở nhóm ung thư (71,6%) cao hơn nhóm polyp (34,4%) (p<0,001).

Bảng 4. Tỷ lệ phát hiện *F. nucleatum* và *B. fragilis* tại mẫu mô ung thư đại trực tràng theo giai đoạn và mô lành cạnh ung thư

Giai đoạn Loại VK	UTĐTT giai đoạn I (n = 45)		UTĐTT giai đoạn II (n = 76)		UTĐTT giai đoạn III (n = 69)	
	Mô lành	Mô ung thư	Mô lành	Mô ung thư	Mô lành	Mô ung thư
	n (%)	n %	n %	n %	n %	n %
F. nucleatum						
Dương tính	25 (55,6)	30 (66,7)	35 (46,1)	55 (72,4)	40 (58,0)	60 (87,0)
Âm tính	20 (44,4)	15 (33,3)	41 (53,9)	21 (27,6)	29 (42,0)	9 (13,0)
Tổng	45 (100)	45 (100)	76 (100)	76 (100)	69 (100)	69 (100)
p	p=0,27		p=0,001		p=0,000	
B. fragilis						
Dương tính	12 (54,5)	13 (59,1)	38 (52,8)	47 (65,3)	46 (69,7)	54 (81,8)
Âm tính	10 (45,5)	9 (40,9)	34 (47,2)	25 (34,7)	20 (30,3)	12 (18,2)
Tổng	22 (100)	22(100)	72 (100)	72 (100)	66 (100)	66 (100)
p	p=1,0		p=0,03		p=0,01	
p	p>0,05					

Nhận xét: Tỷ lệ nhiễm *F. nucleatum* và *B. fragilis* tại mẫu mô ung thư đại trực tràng cao hơn tại mô lành cạnh ung thư ở tất cả các giai đoạn của ung thư. Tuy nhiên, tỷ lệ nhiễm cả hai nhóm vi khuẩn không có sự khác biệt giữa các giai đoạn ($p>0,05$).

Bảng 5. Yếu tố nguy cơ ung thư đại trực tràng

Đặc điểm	OR	KTC 95%	p-value
Tuổi (năm)	0,97	(0,94-1,00)	0,08
Giới (Nam)	1,24	(0,65-2,38)	0,52
Vị trí khối u			
Đại tràng trái	0,42	(0,18-0,98)	0,04
Đại tràng phải	0,58	(0,28-1,20)	0,14
Nhiễm <i>F. nucleatum</i>	3,5	(1,3-9,4)	0,01
Nhiễm <i>B. fragilis</i>	4,8	(1,1-7,2)	0,03
Đồng nhiễm <i>F. nucleatum</i> và <i>B. fragilis</i>	5,8	(2,3-14,6)	0,002

Nhận xét: Kết quả nghiên cứu cho thấy cả *F. nucleatum* (OR=3,5, KTC 95%:1,3-9,4, $p=0,01$) và *B. fragilis* (OR=4,8, KTC 95%: 1,1-7,2, $p=0,03$) đều là các yếu tố nguy cơ độc lập có ý

nghĩa thống kê đối với ung thư đại trực tràng, trong đó *F. nucleatum* thể hiện mối liên quan mạnh hơn. Không có mối liên quan giữa tuổi, giới tính và vị trí khối u với nguy cơ UTĐTT. Bệnh nhân đồng nhiễm *B. fragilis* và *F. nucleatum* có nguy cơ UTĐTT cao gấp 5,8 lần so với nhóm không nhiễm (KTC 95%: 2,3 - 14,6, $p=0,002$).

IV. Bàn luận

4.1. Đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu

Trong 190 bệnh nhân bị ung thư đại trực tràng, giới tính nam chiếm tỷ lệ 56,84% cao hơn nữ giới với 43,16%. Tuổi trung bình của người bệnh là $62,8 \pm 10,7$ tuổi, trong đó tuổi thấp nhất là 27 tuổi và cao nhất là 86 tuổi. Nhóm tuổi từ 60 tuổi trở lên chiếm tỷ lệ cao nhất (66,33%). Điều này phù hợp với các nghiên cứu quốc tế, trong đó tỷ lệ mắc ung thư đại trực tràng ở nam giới thường cao hơn nữ giới. Nguy cơ mắc ung thư đại trực tràng tăng theo tuổi. Hơn 90% số người được chẩn đoán mắc bệnh đều trên 50 tuổi, với độ tuổi trung bình tại thời điểm chẩn đoán là 64. Sự khác biệt này có thể liên quan đến các yếu tố như hormone giới tính, thói quen hút thuốc lá, và các yếu tố môi trường khác [4], [5]. Kết quả này tương tự nghiên cứu của L. Flanagan (2013), tuổi trung bình 61 ± 11 tuổi [6]. 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%). Theo nghiên cứu của tác giả Miki Ito (2015), ung thư đại tràng chiếm tỷ lệ 33%, ung thư trực tràng chiếm 67% [7].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, ung thư đại tràng trái chiếm tỷ lệ cao nhất (37,4%), tiếp theo là ung thư đại tràng phải (35,3%) và ung thư trực tràng (27,3%). Về mặt mô học, ung thư biểu mô tuyến biệt hóa vừa là loại phổ biến nhất, chiếm 85,8%. Phần lớn bệnh nhân được chẩn đoán ở giai đoạn II và III, với tỷ lệ lần lượt là 40,0% và 36,3%. Kết quả này phù hợp với báo cáo của Flanagan L. (2013), trong đó ung thư đại trực tràng giai đoạn II và III chiếm tỷ lệ chiếm ưu thế

(87,5%), trong khi giai đoạn I chỉ chiếm 12,5% [6]. Tương tự, nghiên cứu của Miki Ito (2015) cũng ghi nhận tỷ lệ cao nhất ở giai đoạn II và III (31% và 46%), trong khi các giai đoạn I và IV có tỷ lệ xấp xỉ nhau (11% và 12%) [7]. Sự tương đồng giữa các nghiên cứu cho thấy phần lớn bệnh nhân ung thư đại trực tràng được phát hiện khi bệnh đã tiến triển đến giai đoạn trung gian hoặc tiến xa, điều này có thể liên quan đến việc thiếu các chương trình sàng lọc định kỳ, triệu chứng lâm sàng không đặc hiệu ở giai đoạn đầu, hoặc sự chủ quan của người bệnh trong việc thăm khám sớm. Về nồng độ CEA, không có sự khác biệt ở nhóm bệnh nhân polyp lành tính và polyp ung thư cũng như ở các nhóm BN UTĐTT. Trong cả 2 nhóm polyp và UTĐTT đa số bệnh nhân có nồng độ CEA < 5ng/ml (chiếm tỷ lệ tương ứng là 88,4% và 61,6%).

4.2. Mối liên quan giữa tình trạng nhiễm một số chủng vi khuẩn đường tiêu hoá với ung thư đại trực tràng

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ nhiễm *F. nucleatum* tại mẫu mô ung thư đại trực tràng ở nhóm ung thư (76,3%) cao gấp hơn 2 lần so với nhóm polyp (37,5%) ($p<0,001$). Tương tự, tỷ lệ nhiễm *B. fragilis* tại mẫu mô đại trực tràng ở nhóm ung thư (71,6%) cao hơn nhóm Polyp (34,4%) ($p<0,001$). Tỷ lệ nhiễm *F. nucleatum* và *B. fragilis* tại mẫu mô ung thư đại trực tràng cao hơn tại mô lành cạnh ung thư ở tất cả các giai đoạn của ung thư. Tuy nhiên, tỷ lệ nhiễm cả hai nhóm vi khuẩn không có sự khác biệt giữa các giai đoạn ($p>0,05$). Nghiên cứu của Ito và cộng sự (2015) trên 511 mẫu mô UTĐTT và 343 mẫu mô polyp tiền ung thư, tỷ lệ phát hiện *F. nucleatum* tại mẫu mô ung thư là 56%, cao hơn tỷ lệ phát hiện trong các mẫu mô tiền ung thư, đồng thời tỷ lệ nhiễm *F. nucleatum* tại mẫu mô đại tràng cao nhất ở nhóm ung thư giai đoạn III (86%), cao hơn ở nhóm ung thư giai đoạn I và II (23,1% và 68%) [7]. Theo nghiên cứu của Fakhri Haghi tỷ lệ nhiễm *B. fragilis* ở nhóm UTĐTT và nhóm chứng lần lượt là 58,3% và 26,6% ($p<0,05$). Tần suất gen

bft ở nhóm UTĐTT cao hơn đáng kể so với nhóm chứng ($p<0,05$). Đặc biệt, sự hiện diện của gen bft ở bệnh nhân UTĐTT giai đoạn III cao hơn rõ rệt so với giai đoạn I và II ($p<0,05$) [8].

Kết quả phân tích hồi quy logistic đơn biến cho thấy cả *F. nucleatum* (OR=3,5, KTC 95%: 1,3-9,4, $p=0,01$) và *B. fragilis* (OR=4,8, KTC 95%: 1,1-7,2, $p=0,03$) đều là các yếu tố nguy cơ độc lập có ý nghĩa thống kê đối với ung thư đại trực tràng, trong đó bệnh nhân dương tính với *F. nucleatum*, *B. fragilis* có nguy cơ UTĐTT cao gấp 3,5 lần và 4,8 lần so với nhóm không nhiễm *F. nucleatum* và *B. fragilis*. Kết quả phân tích đa biến cho thấy với các yếu tố như tuổi, giới và vị trí u, cho thấy nhiễm *F. nucleatum*, *B. fragilis* là yếu tố độc lập liên quan đến nguy cơ ung thư đại tràng. Phát hiện đáng chú ý nhất là hiệu ứng cộng hưởng khi đồng nhiễm cả hai loại vi khuẩn, làm tăng nguy cơ UTĐTT lên tới 5,8 lần (KTC 95%: 2,3-14,6, $p=0,002$), gợi ý cơ chế tương tác phức tạp giữa các chủng vi khuẩn trong quá trình sinh ung thư. Kết quả này phù hợp với các nghiên cứu trước đây về vai trò của hệ vi sinh đường ruột trong UTĐTT, đồng thời mở ra hướng nghiên cứu mới về tiềm năng sử dụng các dấu ấn vi khuẩn trong sàng lọc và dự phòng ung thư.

V. Kết luận

Nghiên cứu này xác định mối liên quan đáng kể giữa nhiễm *F. nucleatum* và *B. fragilis* với ung thư đại trực tràng (UTĐTT), đặc biệt khi đồng nhiễm cả hai chủng vi khuẩn (OR = 5,8, $p<0,01$). Kết quả nhấn mạnh vai trò của hệ vi khuẩn đường tiêu hóa trong sinh bệnh học UTĐTT, gợi ý tiềm năng ứng dụng dấu ấn vi khuẩn trong sàng lọc và dự phòng bệnh.

Tài liệu tham khảo

1. Morgan E., Arnold M., Gini A. et al (2023). Global burden of colorectal cancer in 2020 and 2040: incidence and mortality estimates from GLOBOCAN. *Gut*, 72(2), 338-344.
2. Alzahrani S.M., Al Doghaither H.A., and Al-Ghafari A.B. (2021). General insight into cancer: An overview of colorectal cancer (Review). *Mol Clin Oncol*, 15(6), 271.
3. Burnett-Hartman A.N., Newcomb P.A., and Potter J.D. (2008). Infectious agents and colorectal cancer: A review of *Helicobacter pylori*, *Streptococcus bovis*, JC virus, and human papillomavirus. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 17(11), 2970-2979.
4. Crosbie A.B., Roche L.M., Johnson L.M. et al (2018). Trends in colorectal cancer incidence among younger adults Disparities by age, sex, race, ethnicity, and subsite. *Cancer Medicine*, 7(8), 4077.
5. Amersi F., Agustin M., and Ko C.Y. (2005). Colorectal Cancer: Epidemiology, Risk Factors, and Health Services. *Clin Colon Rectal Surg*, 18(3), 133-140.
6. Flanagan L., Schmid J., Ebert M. et al (2014). *Fusobacterium nucleatum* associates with stages of colorectal neoplasia development, colorectal cancer and disease outcome. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 33(8), 1381-1390.
7. Ito M., Kanno S., Nosho K. et al (2015). Association of *Fusobacterium nucleatum* with clinical and molecular features in colorectal serrated pathway: *F. Nucleatum* and molecular features of serrated lesions. *Int J Cancer*, 137(6), 1258-1268.
8. Haghi F., Goli E., Mirzaei B. et al (2019). The association between fecal enterotoxigenic *B. fragilis* with colorectal cancer. *BMC Cancer*, 19(1), 879.