

肿瘤内微生物研究进展

张艺馨¹, 李 佳², 弓 云¹, 杨 红^{2*}

¹西安医学院, 陕西 西安

²西京医院妇产科, 陕西 西安

收稿日期: 2024年8月18日; 录用日期: 2024年9月12日; 发布日期: 2024年9月18日

摘 要

肿瘤内微生物是肿瘤微环境的潜在组成部分, 由于它们的低生物量和其他障碍, 人们对其知之甚少。随着一些技术如组学和免疫学方法被用于肿瘤内微生物群的研究, 曾经被认为是无菌的肿瘤组织实际上是多种微生物的宿主。微生物群可以通过粘膜破坏、邻近组织迁移和血液侵袭等方式定植肿瘤组织, 从而影响肿瘤的生物学行为。对肿瘤内微生物群的更全面、更深入的认识不断涌现。本文就肿瘤内微生物的概念、发展历史、潜在来源进行了广泛的回顾, 探讨了微生物在肿瘤诊断、预后以及抗肿瘤治疗中的临床作用, 并对该领域未来可能的研究进行了展望。

关键词

肿瘤内微生物, 肿瘤微环境, 诊断, 抗肿瘤治疗, 预后

Research Progress of Intratumoral Microbiota

Yixin Zhang¹, Jia Li², Yun Gong¹, Hong Yang^{2*}

¹Xi'an Medical University, Xi'an Shaanxi

²Department of Obstetrics and Gynecology, Xijing Hospital, Xi'an Shaanxi

Received: Aug. 18th, 2024; accepted: Sep. 12th, 2024; published: Sep. 18th, 2024

Abstract

Intratumoral microbes are potential components of the tumor microenvironment that are poorly understood due to their low biomass and other barriers. As several techniques such as omics and immunological approaches have been used to study the intratumoral microbiota, tumor tissues, once considered sterile, are in fact host to a variety of microorganisms. Microbiota can colonize tumor tissues through mucosal destruction, adjacent tissue migration, and blood invasion, thus affecting

*通讯作者。

文章引用: 张艺馨, 李佳, 弓云, 杨红. 肿瘤内微生物研究进展[J]. 临床医学进展, 2024, 14(9): 1042-1048.

DOI: 10.12677/acm.2024.1492564

the biological behavior of tumors. A more comprehensive and in-depth understanding of the tumor microbiome continues to emerge. This article reviews the concept, development history and potential sources of tumor microorganisms, discusses the clinical role of microorganisms in tumor diagnosis, prognosis and anti-tumor therapy, and prospects the possible future research in this field.

Keywords

Intratumoral Microbiota, Tumor Microenvironment, Diagnosis, Antineoplastic Therapy, Prognosis

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 肿瘤内微生物

人类微生物群中大约有 38 万亿个微生物, 包括细菌、真菌、病毒和支原体等, 它们的数量大致相当于人类细胞的数量[1][2]。一般认为肠道、皮肤、口腔和阴道等与外界相通的腔和器官中存在丰富微生物, 而随着下一代测序的出现, 曾经被认为是无菌的组织器官, 包括肺、乳腺、肝脏、胰腺、前列腺、卵巢和肾脏, 也被证明存在低生物量微生物群落, 由此提出了肿瘤内微生物群的概念[3]-[5]。目前, 已经至少在 33 种主要癌症类型中发现了这样的微生物[6]-[8]。肿瘤内微生物主要存在于癌症和免疫细胞中, 是肿瘤微环境(TME)的一个组成部分[6][9]-[11]。肿瘤内微生物可显著改变不同细胞区室的生物学特性, 影响肿瘤的发生、发展和转移以及抗肿瘤免疫[6][12]。

迄今为止, 已经报道了许多关于肿瘤内微生物的重要发现。早在 19 世纪中期, 微生物学家发现肿瘤中存在多种微生物, 由于当时有限的无菌条件, 这一发现受到质疑。2020 年, Nejman 等人在 *Science* 上发表了一项里程碑式研究, 该研究通过 16SrRNA 测序和 FISH 等技术, 对包括骨肉瘤、骨胶质瘤和卵巢癌等与外界不相通的人类肿瘤样本进行了最严格、最全面的分析, 发现不同类型肿瘤具有其独特的微生物组, 且瘤内细菌具有代谢活性, 在癌细胞和免疫细胞中都存在[6]。Narunsky-Haziza 和 Dohlman 分别对来自多种肿瘤类型的人类癌症标本中的真菌进行了表征, 以进一步探索肿瘤内真菌在癌症诊断和预后中的作用[10][11]。这些发现揭开了肿瘤内微生物相关研究的新篇章。

2. 肿瘤内微生物的特征

2.1. 肿瘤内微生物的起源

尽管肿瘤内微生物已受到相当多的关注, 但他们的来源依旧扑朔迷离。最近的证据表明, 肿瘤内微生物的潜在来源可分为三类[13](粘膜破坏、邻近组织迁移和血液侵袭): (1) 通过黏膜屏障的来源: 研究表明肺癌、结直肠癌、胰腺癌、食管癌和宫颈癌中都存在肿瘤内微生物[3][4], 这些器官都与外界相通, 在肿瘤发生过程中, 由于粘膜破坏, 定植在粘膜上的丰富的微生物可能侵入肿瘤, 从而成为可以发挥复杂作用的肿瘤内微生物群[14]。(2) 来自邻近的正常组织: 2020 年的一项研究发现, 一些细菌也存在于原本被认为是无菌的器官中, 并且肿瘤组织中的细菌组成与邻近的正常组织高度相似[6]。此外, 肿瘤的免疫抑制和低氧微环境促进了微生物的定植[15]。然而, 正常组织中微生物的来源尚不清楚, 也可能从肿瘤部位扩散, 因此这一想法需要更多的研究证据来证实; (3) 通过血液传播, 微生物从口腔、肠道和其他潜在部位通过血液运输到肿瘤部位, 并通过受损的血管浸润肿瘤。

2.2. 肿瘤内微生物的多样性

由于肿瘤内可能存在多种微生物来源,可以推测不同种类的癌症其微生物组成不同。Nejman 等人的对肺、乳腺、胰腺、卵巢、脑、骨肿瘤和黑色素瘤等 7 种肿瘤类型的肿瘤微生物组进行了研究,发现每种肿瘤都有不同的微生物组组成[6]。

最近, Ravid Straussman 的团队揭示了 35 种癌症类型的真菌微生物组图谱,发现不同癌症类型的微生物组丰富度存在显著差异。结果表明,真菌在所有癌症类型中均有出现,而特定的真菌种类及其定位的细胞类型与癌症类型有关[11]。然而,肿瘤微生物群落以细菌为主,真菌较少,在邻近的正常组织中也发现了类似的群落组合一些微生物存在于多种肿瘤中,但它们的比例在不同的癌症类型中有所不同[11]。Galeano Nino 等人最近的发现进一步揭示了肿瘤内微生物群的空间和种群异质性[9]。

此外,肿瘤和肿瘤周围组织的微生物分布也不同。一项关于乳腺癌的研究表明,正常组织和肿瘤组织具有不同的微生物群落[16]。食管癌和胃癌组织中牙龈卟啉单胞菌和口腔微生物群梭状芽胞菌和链球菌的丰度均显著高于配对肿瘤周围组织[17]。同时,短乳杆菌在肿瘤组织中的富集程度低于邻近正常组织。其他研究报道,核梭杆菌在结直肠癌组织中富集,但在邻近的正常组织中不富集[18] [19]。

3. 肿瘤内微生物的临床应用

3.1. 肿瘤内微生物在癌症筛查中的生物标志物和诊断作用

肿瘤组织与健康组织有不同的微生物组成且一些微生物与癌症形成直接相关[20]。由此,肿瘤内微生物或许可作为癌症筛查的生物标志物[21]。例如, Yang 等人采用新一代测序技术,对 18 例食管鳞状细胞癌(ESCC)和 11 例正常食管(PN)患者的食管微生物进行了 16S rRNA 基因谱分析。结果表明, ESCC 患者肿瘤组织中的微生物群组成与 PN 患者有显著差异, ESCC 微生物群多样性降低,拟杆菌门、梭杆菌门和螺旋体纲的丰度降低,且这些生态失调菌群具有良好的区分 ESCC 和 PN 食管的能力[22]。

此外越来越多的证据表明,肿瘤相关的循环微生物 DNA 是癌症液体活检中潜在的生物标志物。Poore 等人对癌症基因图谱(The Cancer Genome Atlas, TCGA)中来自 33 种癌症类型的 18,116 个样本数据进行整合分析,在大多数主要癌症类型中的组织和血液样本中发现了独特的微生物特征,同时来自血浆的无细胞血液微生物 DNA (mbDNA)在健康对照和多种癌症患者中展现出了优异的区分性能[7]。

到目前为止,大多数关于肿瘤内微生物的研究都是基于手术切除的样本,但并非所有病例都有手术的机会。最近的研究表明,非手术获得的样本中的微生物也可用于研究和诊断。在一项前瞻性研究中, Chu 等人探讨在内镜下超声引导下细针活检(EUS-FNB)获取新鲜胰腺癌组织用于肿瘤内微生物研究。结果显示 EUS-FNB 与手术活检获得的组织的肿瘤内微生物组成并无显著差异[23]。Gomes 等人发现变形菌门在非小细胞肺癌患者的支气管肺泡灌洗液中显著富集,在腺癌(ADC)和鳞状细胞癌(SCC)中更多样化,细菌群落可以进一步细分为与 ADC 和 SCC 相关的群落[24]。这为肺部肿瘤内微生物与癌症亚型的诊断提供了依据。未来,使用更简便和非侵入性的方法来检测肿瘤内微生物可能有非常大的前景。

3.2. 肿瘤内微生物的预后作用

一些研究表明,肿瘤内微生物群的组成在肿瘤与健康组织、不同的肿瘤分期、基因突变和远处转移之间都存在显著差异,且一些肿瘤内微生物可能与肿瘤患者的不良预后密切相关,这使其成为一种潜在的预后工具[7]。

Qiao 等人对中国两家医院 802 例鼻咽癌患者的活检标本进行回顾性队列研究,发现瘤内微生物以棒状杆菌和葡萄球菌为主,肿瘤内细菌高负荷与患者无病生存期、总生存期和 T 细胞浸润呈负相关。肿瘤

内细菌负荷是鼻咽癌患者的可靠预后工具[25]。除了某些微生物的个体作用外,微生物集群或组合也显示出独特的预后价值。Sun 等人基于肝细胞癌(HCC)微生物谱聚类确定了两种肝型,肝型的变化显著影响 HCC 患者的术后生存,揭示了肝型可以作为术后预后预测的独立指标[26]。Song 等人基于 27 种微生物建立了一个微生物组相关评分模型,作为 HCC 患者的独立预后因素。

3.3. 肿瘤内微生物在癌症治疗中的作用

在抗肿瘤治疗中,治疗策略往往因癌症类型而异。不同的癌症亚型、突变状态和侵袭程度需要特定的治疗以获得最佳疗效,因此个体化治疗尤为重要。据报道,一些特定的微生物是导致癌症发展的直接因素。临床上已经使用某些药物来根除微生物以尽可能地预防癌症并协助癌症的治疗。这些措施包括使用四联抗生素预防和治疗幽门螺杆菌源性胃癌[27][28],直接抗病毒药物(DAAs)治疗丙肝病毒[29],以及接种 HPV 和 HBV 疫苗预防宫颈癌、头颈癌和肝癌[30]。由于微生物群在癌变中的重要作用,靶向肿瘤内致病微生物群可能有助于精确的癌症治疗和预防复发。

3.3.1. 抗生素

Geller 等人发现胰腺导管腺癌(PDAC)中存在的 γ -变形细菌会产生胞苷脱氨酶(CDD),将化疗药物吉西他滨代谢为无效形式,从而降低其疗效并导致耐药[31]。Yu 等人发现具核酸杆菌在结直肠癌化疗后复发的患者组织中大量存在,且减少结直肠癌细胞凋亡,导致结直肠癌对奥沙利铂和 5-氟尿嘧啶耐药[32]。多项回顾性研究发现,抗生素治疗可提高癌症患者的生存率。例如, Mohindroo 等人发现分别接受吉西他滨和 5-氟尿嘧啶化疗的患者在抗生素治疗后无进展生存期明显延长[33]。最近的一项研究发现,雾化和口服可吸收的抗生素可以减少小鼠乳腺肿瘤的生长。紫杉醇联合氨苄西林可提高乳腺癌的化疗效果[34]。

然而,全身使用抗生素不仅会消除肿瘤微生物群,还会扰乱肠道微生物群从而影响抗肿瘤治疗的效果,而通过不同给药途径使用抗生素的后果可能是不同的。一项研究表明,在肿瘤免疫检查点抑制剂治疗(ICI)开始前不久或之后不久接触抗生素可能导致微生物群的破坏,这可能降低 ICI 的疗效[35]。此外, Jing 等人发现,在接受抗程序性细胞死亡蛋白 1 (anti-PD-1)或 PD-L1 治疗的癌症患者中,抗生素治疗与免疫相关不良事件的风险增加有关[36]。由于抗生素对肠道微生物的复杂影响,在癌症治疗中使用抗生素的利弊难以明确,但清除肿瘤内微生物组是癌症治疗的关键。因此,需要进一步探索在不破坏肠道微生物群的情况下精确靶向肿瘤内微生物组。

3.3.2. 噬菌体

抗生素对微生物的不良影响、细菌耐药性和生物膜的不可穿透性,因此准确使用抗生素治疗肿瘤内微生物群非常具有挑战性。然而,噬菌体可以精确地靶向和消除肿瘤内微生物[37]。研究人员正在利用合成生物学技术将噬菌体改造成可编程的细菌杀手,使其能够提供有效的治疗负荷,吸引抗肿瘤免疫细胞到攻击部位[38]。例如,已经有研究将叠氮化物修饰的噬菌体靶向核胞梭菌共价结合伊立替康纳米颗粒,改善其对小鼠结肠肿瘤的递送[39]。尽管许多研究报道了噬菌体的安全性,因为它们只在细菌中繁殖,但它们已被证明能诱导宿主炎症和免疫反应[40][41]。因此,在抗肿瘤治疗的应用中确定噬菌体的种类、剂量和给药方式是非常重要的。

4. 总结和展望

综上所述,肿瘤内微生物群具有多种起源和组织分布,与癌症有着千丝万缕的联系。了解微生物和肿瘤之间的这种复杂关系不仅可以识别癌症预测预后,还可以为潜在和现有的癌症治疗方案提供有价值的见解。在临床前研究中,许多细菌能准确靶向肿瘤组织,显示出显著的抗肿瘤作用。此外,微生物联合化疗、免疫治疗可减少耐药,提高抗癌疗效。合理利用微生物群可作为一种新的治疗策略、肿瘤的诊

断和预后评价以及肿瘤治疗的潜在治疗靶点。尽管微生物群和肿瘤之间存在复杂的串扰，但通过修改或操纵肿瘤内的微生物群来治疗肿瘤是可能的。

近年来，肿瘤内微生物群的研究越来越受到重视并取得了一些进展。在这个快速发展的领域中，目前的研究仍然有限，大多数研究都是基于微生物的横断面研究，无法确定肿瘤内微生物与肿瘤发生之间的因果关系。虽然许多研究表明肿瘤内的微生物是癌症的原因，但我们不能否认微生物的变化是某些癌症发展的结果。因此，采用大样本量的纵向前瞻性研究，进一步探讨肿瘤内微生物群对不同表型的癌细胞以及免疫细胞的影响是必要的。未来仍需要聚焦于肿瘤微生物组的起源、性质和未来应用等问题。总的来说，需要对肿瘤内微生物群进行更深层次的分析，以更好地了解其在癌症中的意义，并寻求新的治疗方法，包括靶向和专门的药物，以提高抗肿瘤治疗的成功率。

参考文献

- [1] Sender, R., Fuchs, S. and Milo, R. (2016) Are We Really Vastly Outnumbered? Revisiting the Ratio of Bacterial to Host Cells in Humans. *Cell*, **164**, 337-340. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.01.013>
- [2] Sender, R., Fuchs, S. and Milo, R. (2016) Revised Estimates for the Number of Human and Bacteria Cells in the Body. *PLOS Biology*, **14**, e1002533. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1002533>
- [3] Azevedo, M.M., Pina-Vaz, C. and Baltazar, F. (2020) Microbes and Cancer: Friends or Faux? *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, Article No. 3115. <https://doi.org/10.3390/ijms21093115>
- [4] Wong-Rolle, A., Wei, H.K., Zhao, C. and Jin, C. (2020) Unexpected Guests in the Tumor Microenvironment: Microbiome in Cancer. *Protein & Cell*, **12**, 426-435. <https://doi.org/10.1007/s13238-020-00813-8>
- [5] Gagliani, N., Hu, B., Huber, S., Elinav, E. and Flavell, R.A. (2014) The Fire Within: Microbes Inflamm Tumors. *Cell*, **157**, 776-783. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.03.006>
- [6] Nejman, D., Livyatan, I., Fuks, G., Gavert, N., Zwing, Y., Geller, L.T., et al. (2020) The Human Tumor Microbiome Is Composed of Tumor Type-specific Intracellular Bacteria. *Science*, **368**, 973-980. <https://doi.org/10.1126/science.aay9189>
- [7] Poore, G.D., Kopylova, E., Zhu, Q., Carpenter, C., Fraraccio, S., Wandro, S., et al. (2020) Retracted Article: Microbiome Analyses of Blood and Tissues Suggest Cancer Diagnostic Approach. *Nature*, **579**, 567-574. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2095-1>
- [8] Kalaora, S., Nagler, A., Nejman, D., Alon, M., Barbolin, C., Barnea, E., et al. (2021) Identification of Bacteria-Derived Hla-Bound Peptides in Melanoma. *Nature*, **592**, 138-143. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03368-8>
- [9] Galeano Niño, J.L., Wu, H., LaCourse, K.D., Kempchinsky, A.G., Baryames, A., Barber, B., et al. (2022) Effect of the Intratumoral Microbiota on Spatial and Cellular Heterogeneity in Cancer. *Nature*, **611**, 810-817. <https://doi.org/10.1038/s41586-022-05435-0>
- [10] Dohlman, A.B., Klug, J., Mesko, M., Gao, I.H., Lipkin, S.M., Shen, X., et al. (2022) A Pan-Cancer Mycobiome Analysis Reveals Fungal Involvement in Gastrointestinal and Lung Tumors. *Cell*, **185**, 3807-3822.e12. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.09.015>
- [11] Narunsky-Haziza, L., Sepich-Poore, G.D., Livyatan, I., Asraf, O., Martino, C., Nejman, D., et al. (2022) Pan-cancer Analyses Reveal Cancer-Type-Specific Fungal Ecologies and Bacteriome Interactions. *Cell*, **185**, 3789-3806.e17. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.09.005>
- [12] Elinav, E., Garrett, W.S., Trinchieri, G. and Wargo, J. (2019) The Cancer Microbiome. *Nature Reviews Cancer*, **19**, 371-376. <https://doi.org/10.1038/s41568-019-0155-3>
- [13] Xie, Y., Xie, F., Zhou, X., Zhang, L., Yang, B., Huang, J., et al. (2022) Microbiota in Tumors: From Understanding to Application. *Advanced Science*, **9**, e2200470. <https://doi.org/10.1002/advs.202200470>
- [14] Garrett, W.S. (2015) Cancer and the Microbiota. *Science*, **348**, 80-86. <https://doi.org/10.1126/science.aaa4972>
- [15] Walker, S.P., Tangney, M. and Claesson, M.J. (2020) Sequence-Based Characterization of Intratumoral Bacteria—A Guide to Best Practice. *Frontiers in Oncology*, **10**, Article No. 179. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.00179>
- [16] Hieken, T.J., Chen, J., Hoskin, T.L., Walther-Antonio, M., Johnson, S., Ramaker, S., et al. (2016) The Microbiome of Aseptically Collected Human Breast Tissue in Benign and Malignant Disease. *Scientific Reports*, **6**, Article No. 30751. <https://doi.org/10.1038/srep30751>
- [17] Chen, X., Wang, A., Chu, A., Gong, Y. and Yuan, Y. (2019) Mucosa-Associated Microbiota in Gastric Cancer Tissues Compared with Non-Cancer Tissues. *Frontiers in Microbiology*, **10**, Article No. 1261.

- <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.01261>
- [18] Castellarin, M., Warren, R.L., Freeman, J.D., Dreolini, L., Krzywinski, M., Strauss, J., *et al.* (2011) *Fusobacterium nucleatum* Infection Is Prevalent in Human Colorectal Carcinoma. *Genome Research*, **22**, 299-306. <https://doi.org/10.1101/gr.126516.111>
 - [19] Kostic, A.D., Chun, E., Robertson, L., Glickman, J.N., Gallini, C.A., Michaud, M., *et al.* (2013) *Fusobacterium nucleatum* Potentiates Intestinal Tumorigenesis and Modulates the Tumor-Immune Microenvironment. *Cell Host & Microbe*, **14**, 207-215. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2013.07.007>
 - [20] Wang, Y., Du, J., Wu, X., Abdelrehem, A., Ren, Y., Liu, C., *et al.* (2021) Crosstalk between Autophagy and Microbiota in Cancer Progression. *Molecular Cancer*, **20**, Article No. 163. <https://doi.org/10.1186/s12943-021-01461-0>
 - [21] Tzeng, A., Sangwan, N., Jia, M., Liu, C., Keslar, K.S., Downs-Kelly, E., *et al.* (2021) Human Breast Microbiome Correlates with Prognostic Features and Immunological Signatures in Breast Cancer. *Genome Medicine*, **13**, Article No. 60. <https://doi.org/10.1186/s13073-021-00874-2>
 - [22] Yang, W., Chen, C., Jia, M., Xing, X., Gao, L., Tsai, H., *et al.* (2021) Tumor-Associated Microbiota in Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, **9**, Article ID: 641270. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.641270>
 - [23] Chu, C., Yang, C., Yeh, C., Lin, R., Chen, C., Bai, L., *et al.* (2022) Endoscopic Ultrasound-Guided Fine-Needle Biopsy as a Tool for Studying the Intra-Tumoral Microbiome in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma: A Pilot Study. *Scientific Reports*, **12**, Article No. 107. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-04095-w>
 - [24] Gomes, S., Cavadas, B., Ferreira, J.C., Marques, P.I., Monteiro, C., Sucena, M., *et al.* (2019) Profiling of Lung Microbiota Discloses Differences in Adenocarcinoma and Squamous Cell Carcinoma. *Scientific Reports*, **9**, Article No. 12838. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-49195-w>
 - [25] Qiao, H., Tan, X., Li, H., Li, J., Chen, X., Li, Y., *et al.* (2022) Association of Intratumoral Microbiota with Prognosis in Patients with Nasopharyngeal Carcinoma from 2 Hospitals in China. *JAMA Oncology*, **8**, 1301-1309. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2022.2810>
 - [26] Sun, L., Ke, X., Guan, A., Jin, B., Qu, J., Wang, Y., *et al.* (2023) Intratumoural Microbiome Can Predict the Prognosis of Hepatocellular Carcinoma after Surgery. *Clinical and Translational Medicine*, **13**, e1331. <https://doi.org/10.1002/ctm2.1331>
 - [27] Fallone, C.A., Chiba, N., van Zanten, S.V., Fischbach, L., Gisbert, J.P., Hunt, R.H., *et al.* (2016) The Toronto Consensus for the Treatment of *Helicobacter pylori* Infection in Adults. *Gastroenterology*, **151**, 51-69.e14. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.04.006>
 - [28] Choi, I.J., Kim, C.G., Lee, J.Y., *et al.* (2020) Family History of Gastric Cancer and *Helicobacter pylori* Treatment. *New England Journal of Medicine*, **382**, 2170-2172.
 - [29] Roche, B., Coilly, A., Duclos-Vallee, J.C. and Samuel, D. (2018) The Impact of Treatment of Hepatitis C with DAAS on the Occurrence of HCC. *Liver International*, **38**, 139-145. <https://doi.org/10.1111/liv.13659>
 - [30] Lowy, D.R. and Schiller, J.T. (2017) Preventing Cancer and Other Diseases Caused by Human Papillomavirus Infection: 2017 Lasker-DeBakey Clinical Research Award. *JAMA*, **318**, 901-902. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.11706>
 - [31] Geller, L.T., Barzily-Rokni, M., Danino, T., Jonas, O.H., Shental, N., Nejman, D., *et al.* (2017) Potential Role of Intratumor Bacteria in Mediating Tumor Resistance to the Chemotherapeutic Drug Gemcitabine. *Science*, **357**, 1156-1160. <https://doi.org/10.1126/science.aah5043>
 - [32] Yu, T., Guo, F., Yu, Y., Sun, T., Ma, D., Han, J., *et al.* (2017) *Fusobacterium nucleatum* Promotes Chemoresistance to Colorectal Cancer by Modulating Autophagy. *Cell*, **170**, 548-563.e16. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.07.008>
 - [33] Mohindroo, C., Hasanov, M., Rogers, J.E., Dong, W., Prakash, L.R., Baydogan, S., *et al.* (2021) Antibiotic Use Influences Outcomes in Advanced Pancreatic Adenocarcinoma Patients. *Cancer Medicine*, **10**, 5041-5050. <https://doi.org/10.1002/cam4.3870>
 - [34] Bernardo, G., Le Noci, V., Ottaviano, E., De Cecco, L., Camisaschi, C., Guglielmetti, S., *et al.* (2023) Reduction of Staphylococcus Epidermidis in the Mammary Tumor Microbiota Induces Antitumor Immunity and Decreases Breast Cancer Aggressiveness. *Cancer Letters*, **555**, Article ID: 216041. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2022.216041>
 - [35] Lurienne, L., Cervesi, J., Duhalde, L., de Gunzburg, J., Andremon, A., Zalcman, G., *et al.* (2020) NSCLC Immunotherapy Efficacy and Antibiotic Use: A Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of Thoracic Oncology*, **15**, 1147-1159. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2020.03.002>
 - [36] Jing, Y., Chen, X., Li, K., Liu, Y., Zhang, Z., Chen, Y., *et al.* (2022) Association of Antibiotic Treatment with Immune-Related Adverse Events in Patients with Cancer Receiving Immunotherapy. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*, **10**, e003779. <https://doi.org/10.1136/jitc-2021-003779>
 - [37] Kabwe, M., Dashper, S., Bachrach, G. and Tucci, J. (2021) Bacteriophage Manipulation of the Microbiome Associated with Tumour Microenvironments-Can This Improve Cancer Therapeutic Response? *FEMS Microbiology Reviews*, **45**,

- fuab017. <https://doi.org/10.1093/femsre/fuab017>
- [38] Dolgin, E. (2020) Fighting Cancer with Microbes. *Nature*, **577**, S16-S18. <https://doi.org/10.1038/d41586-020-00199-x>
- [39] Zheng, D., Dong, X., Pan, P., Chen, K., Fan, J., Cheng, S., *et al.* (2019) Phage-Guided Modulation of the Gut Microbiota of Mouse Models of Colorectal Cancer Augments Their Responses to Chemotherapy. *Nature Biomedical Engineering*, **3**, 717-728. <https://doi.org/10.1038/s41551-019-0423-2>
- [40] Gogokhia, L., Buhrke, K., Bell, R., Hoffman, B., Brown, D.G., Hanke-Gogokhia, C., *et al.* (2019) Expansion of Bacteriophages Is Linked to Aggravated Intestinal Inflammation and Colitis. *Cell Host & Microbe*, **25**, 285-299.e8. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2019.01.008>
- [41] Sinha, A., Li, Y., Mirzaei, M.K., Shamash, M., Samadfam, R., King, I.L., *et al.* (2022) Transplantation of Bacteriophages from Ulcerative Colitis Patients Shifts the Gut Bacteriome and Exacerbates the Severity of DSS Colitis. *Microbiome*, **10**, Article No. 105. <https://doi.org/10.1186/s40168-022-01275-2>