

REVIEW ARTICLE

전립선암과 신장암에서 마이크로바이옴에 대한 고찰

민경찬¹, 윤석중², 박한수¹, 하윤석^{3,4}

¹광주과학기술원 의생명공학과, ²충북대학교 의과대학 비뇨의학교실, ³칠곡경북대학교병원 비뇨의학과, ⁴경북대학교 의과대학 비뇨기과학교실

Microbiome of Genitourinary Tumors: Especially in Prostate Cancer and Kidney Cancer

Kyungchan Min¹, Seok Joong Yun², Hansoo Park¹, Yun-Sok Ha^{3,4}

¹Department of Biomedical Science & Engineering, Gwangju Institute of Science and Technology, Gwangju, Korea

²Department of Urology, Chungbuk National University College of Medicine, Cheongju, Korea

³Department of Urology, Kyungpook National University Chilgok Hospital, Daegu, Korea

⁴Department of Urology, School of Medicine, Kyungpook National University, Daegu, Korea

Human body contains diverse microbes. Different microbes are identified at different organs. Urine was thought as sterile, but according to progression in important technologies like 16S rRNA gene sequencing and expanded quantitative urine culture, it is known that diverse microbes exist in genitourinary tract. Microbiome contains the microbes and surrounding micro-environments. In addition to urologic difficulties like interstitial cystitis or chronic prostatitis, malignancies are thought to be related to microbiomes. In this review, we summarized several studies in urologic malignancies, especially prostate cancer and kidney cancer.

Key Words: Microbiome, Prostate cancer, Kidney cancer, 16S rRNA

Received February 10, 2021

Revised April 9, 2021

Accepted April 11, 2021

Corresponding author:

Yun-Sok Ha

Email: yunsokha@gmail.com

https://orcid.org/0000-0003-3732-9814

This research was supported by the Basic Science Research Program through the National Research Foundation of Korea (NRF) & funded by the Korean government (MSIT) (NRF-2020R111A3071568), (NRF-2020R111A3062508).

서론

2021년 미국에서 발표된 통계에 따르면 전립선암은 남성에서 발생한 암 중 26%로 가장 높은 발생률을 보였고, 전립선암으로 인한 사망은 11%로 남성에서 2위의 사망률을 보였다. 신장암은 남성에서는 신환자의 5%를 차지하여 6번째로 높은 발생률을 보였고 사망자의 2.8%를 차지하여 11번째로 높은 사망률을 보였다. 여성에서는 3%로 9번째로 높은 발생률을 나타냈고 사망자의 1.73%를 차지하여 12번째로 높은 사망률을 보였다.¹

전립선암의 위험 인자로는 유전적 요인, 염증 및 감염, 높은 혈청 남성호르몬 수치, 전립선 내 에스트로젠 생성, 인슐린 유사 성장 인자(insulin-like growth factors), 콜레스테롤 항상성 소실 등이 제시되고 있고,² 마이크로바이옴, 비만과 고지방 식이 습관, 화학적 손상(chemical injury), 녹말 양소체(corpora amylacea) 등은 염증을 유발하는 것으로 추정된다.³ 신장암의 위험 인자로는 흡연, 비만, 고혈압, 바이러스 감염, 유전적 요인 등이 제시되고 있다.⁴

마이크로바이옴은 체내 미생물들이 가지고 있는 유전



자와 계놈, 그리고 미생물이 발생시킨 부산물들을 모두 포함하는 개념이다.⁵ 인간유전체 사업(Human Genome Project)이 완료된 이후 인간 마이크로바이옴 사업(Human Microbiome Project)이 2007년 시작되었고, 당시에는 “Urine is sterile” 이라고 알려져 있었기에 위장관계 마이크로바이옴 위주의 연구가 진행되었다.⁶ 하지만 이후 polymerase chain reaction (PCR), 16S rRNA gene sequencing, expanded quantitative urine culture (EQUC) 등의 기법을 활용하여 소변에서 “uncultivable bacteria”의 존재가 확인됨에 따라 비뇨생식기계 마이크로바이옴에 대한 연구도 시행되게 되었다.^{7,8} 2008년 Sfanos 등⁹은 전립선암 조직에서 16S rRNA gene sequencing을 통해 여러 미생물들의 존재를 확인하였고, 2011년 이후 여러 연구자들은 균이 배양되지 않은 소변에서 16S rRNA gene sequencing을 통한 bacteria의 확인에 성공하게 된다.¹⁰⁻¹² Gene sequencing을 이용한 상기 연구들 이후, Hilt 등¹³은 EQUC를 통해 standard urine culture와 비교하여 균 배양 시간 및 온도 그리고 배지 등에 변화를 주면서 이전에 동정하지 못했던 균들에 대한 동정에 성공한다. 이렇게 확립된 방법들은 마이크로바이옴 분석에 널리 이용되고 있다. 이 종설에서는 전립선암과 신장암의 마이크로바이옴에 대해 현재까지 진행된 연구들을 정리해 보고자 한다. 전립선암의 마이크로바이옴에 대해 시행된 연구들은 Table 1에, 신장암의 마이크로바이옴에 대해 시행된 연구들은 Table 2에 요약되어 있다.

전립선암

1. Urinary Microbiome and Prostate Cancer

비뇨생식기계 마이크로바이옴과 전립선암의 연관성에 대해 여러 연구가 진행되었다. *Propionibacterium acnes*과 전립선암의 연관성은 Cohen 등에 제시된 바 있고,¹⁴⁻¹⁶ Human papillomavirus (HPV)와 *Neisseria gonorrhoea* 등의 성매개질환이 전립선암 발생률을 높인다는 내용은 Taylor 등¹⁷의 메타 분석을 통해 제시된 바 있다.

2015년 Yu 등¹⁸은 전립선암 환자들과 전립선비대증 환자들의 urine, expressed prostatic secretion (EPS), seminal fluid에서 microbiome을 비교 분석하였다. PCR-

denaturing gradient gel electrophoresis와 quantitative real-time PCR을 이용하여 균주의 종류를 확인하고 각각의 양을 측정하였다. 이 연구를 통해 전립선암 환자들의 EPS에서 *Bacteroidetes*, *Alphaproteobacteria*, *Firmicutes*, *Lachnospiraceae*, *Propionimonas*, *Sphingomonas*, *Ochrobactrum* 그리고 *Escherichia coli*가 전립선비대증 환자들에 비해 증가되어 있고, *Eubacterium*과 *Deffluviococcus*는 감소되어 있는 것이 확인되었다. 2018년 Shrestha 등¹⁹은 전립선 조직검사 전 채취한 urine에 대해 16S rDNA gene sequencing을 시행하여 전립선비대증과 전립선암군의 마이크로바이옴을 비교하였다. 두 군 모두에서 *Corynebacterium*, *Staphylococcus*, *Streptococcus*가 가장 많이 검출되었고 전립선암군에서는 *Anaerococcus lactolyticus*, *Streptococcus anginosus*, *Anaerococcus obesiensis*, *Actinobaculum schaalii*, *Varibaculum cambriense*, *Propionimicrobium lymphophilum*이 양성균에 비해 많이 검출되었으며 이들 대부분은 urogenital infection의 발생과 연관이 있다고 알려진 균주들이었다. 2019년 Ma 등²⁰은 prostate-specific antigen (PSA)가 4 이상인 환자들에서 조직검사를 시행하기 전 EPS를 채취하여 양성균과 전립선암군을 비교하였다. 16S rRNA gene sequencing을 이용한 연구에서 전립선암군에서는 *Lactococcus*, *Carnobacterium*, *Streptococcus*, *Geobacillus*, *Enterobacter*가 양성균에 비해 증가되어 있음이 확인되었다. 반면 *Cronobacter*, *Alkaliphilus*, *Paenibacillus*는 양성균에서 증가되어 있음이 확인되었다.

2008년 Sfanos 등⁹은 170명의 근치적전립선적출술 검체(RP specimen)에 대해 16S rDNA gene sequencing과 pathologic examination을 시행하였다. 36%의 검체에서 bacteria가 검출되었고 이 중에는 standard culture가 불가능하였던 균종도 포함되어 있었다. 하지만 bacteria의 검출과 inflammation의 연관성은 낮았다. 2017년 Cavarretta 등²¹은 16명의 RP specimen을 tumor area, peritumor area, nontumor area로 분석하여 각 조직에 대해 ultradeep pyrosequencing을 시행하였다. 그 결과 *Propionibacterium*이 모든 부위에서 가장 많이 존재하였고, tumor 및 peritumor area에서는 nontumor area에 비해 *Staphylococcus*는 많이, *Streptococcus*는 적게 검출되었다. 2019년 Banerjee

Table 1. Landmark studies on microbiome of prostate cancer

Study	Year	Sample	Analysis technique	Findings
Yu et al. ¹⁸	2015	Urine, EPS, Seminal fluid from PCa and BPH patients	PCR-denaturing gradient gel electrophoresis quantitative real-time PCR	EPS from PCa patients showed increased <i>Bacteroidetes</i> , <i>Alphaproteobacteria</i> , <i>Firmicutes</i> , <i>Lachnospiraceae</i> , <i>Propionimonas</i> , <i>Sphingomonas</i> , <i>Ochrobactrum</i> and <i>Escherichia coli</i> , and decreased <i>Eubacterium</i> and <i>Deftuviicoccus</i> .
Shrestha et al. ¹⁹	2018	Urine from PCa and benign patients	16S rDNA gene sequencing	Urine from PCa patients showed increased <i>Anaerococcus lactolyticus</i> , <i>Streptococcus anginosus</i> , <i>Anaerococcus obesiensis</i> , <i>Actinobaculum schaalii</i> , <i>Varibaculum cambriense</i> , and <i>Propionimicrobium lymphophilum</i> .
Ma et al. ²⁰	2019	EPS from PCa and benign patients	16S rRNA gene sequencing	EPS from PCa patients showed increased <i>Lactococcus</i> , <i>Carnobacterium</i> , <i>Streptococcus</i> , <i>Geobacillus</i> and <i>Enterobacter</i> , and decreased <i>Cronobacter</i> , <i>Alkaliphilus</i> and <i>Paenibacillus</i>
Sfanos et al. ⁹	2008	Tissue from RP specimen of PCa patients	16S rDNA gene sequencing Pathologic examination	36% of specimen showed bacterial existence. Bacterial existence didn't always correlate with inflammation.
Cavarretta et al. ²¹	2017	Tumor/peritumor/nontumor area from RP specimen of PCa patients	Ultra-deep pyrosequencing	The most abundant species was <i>Propionibacterium</i> . Tumor and peritumor area showed increased <i>Staphylococcus</i> and <i>Streptococcus</i> .
Banerjee et al. ²²	2019	Tissue from PCa and BPH patients	Microarray metagenomics	Tissue from PCa patients showed increased microbial diversity, tumorous viral existence, and <i>Helicobacter pylori</i> infection.
Miyake et al. ²³	2019	Tissue from PCa and BPH patients	PCR Pathologic examination	Tissue from PCa patients showed increased <i>Mycoplasma genitalium</i> . PCa patients with <i>Mycoplasma genitalium</i> existence showed higher pathologic T stage. No relevance between <i>M. genitalium</i> and intraprostatic inflammation.
Ma et al. ²⁴	2020	Transcriptome RNA sequencing data from TCGA database	Computational analysis	<i>Listeria monocytogenes</i> , <i>Lactobacillus crispatus</i> and <i>Thermus thermophilus</i> inhibited tumor progression. <i>Nevskia ramosa</i> and <i>Staphylococcus aureus</i> promoted tumor progression.
Golombos et al. ³²	2018	Stool from localized PCa and BPH patients	Next-generation sequencing Computational analysis	PCa patients showed increased <i>Bacteroides massiliensis</i> and decreased <i>Faecalibacterium prausnitzii</i> and <i>Eubacterium rectale</i> .
Liss et al. ³⁴	2018	Rectal swab from PCa and BPH patients	16S rRNA gene sequencing Computational analysis	In PCa patients, <i>Bacteroides</i> and <i>Streptococcus</i> were increased. Carbohydrate metabolic pathway was more activated. Folate synthesis and biotin, arginine and ornithine metabolic pathways were decreased.
Alanee et al. ³⁶	2019	Urine and fecal sample from PCa patients	16S rRNA gene sequencing	Urine of PCa patients showed decreased <i>Clostridium XVIII/IV</i> , <i>Lachnospira</i> , <i>Acetanaerobacterium</i> and <i>Faecalibacterium</i> . Stool of PCa patients showed increased <i>Bacteroides</i> .
Sfanos et al. ⁴⁵	2018	Fecal sample from PCa and BPH patients	16S rRNA gene sequencing	ADT treated group showed decreased microbial diversity and increased <i>Akkermansia muciniphila</i> , <i>Ruminococcaceae</i> , and <i>Lachnospiraceae</i> .

등²²은 전립선암 조직과 전립선 비대증 조직에 대해 microarray metagenomics 분석을 시행하였다. 전립선암 조직에서 virus에 대한 분석에서는 tumorigenic virus가 41%로 가장 높은 비중을 차지하였고, 이어서

respiratory, enteric virus 순이었다. Tumorigenic virus 로는 HPV 16/18, human cytomegalovirus 외에도 전립선암 발생과의 연관성이 제시되었던 다양한 종양원성 바이러스들이 확인되었다. Bacteria는

Table 1. Continued

Study	Year	Sample	Analysis technique	Findings
Daisley et al. ⁴⁸	2020	Fecal sample from metastatic CRPC patients	16S rRNA gene sequencing Functioning inferencing	ADT treated group showed decreased <i>Corynebacterium</i> . ADT with AA treated group showed decreased <i>Corynebacterium</i> and increased <i>A. muciniphila</i> . AA multiplies <i>A. muciniphila</i> .

EPS: expressed prostatic secretion, PCA: prostate cancer, BPH: benign prostatic hyperplasia, PCR: polymerase chain reaction, RP: radical prostatectomy, TCGA: The Cancer Genome Atlas, CRPC: castrate-resistant prostate cancer, ADT: androgen deprivation therapy.

Table 2. Landmark studies on microbiome of kidney cancer

Study	Year	Sample	Analysis technique	Findings
Heidler et al. ⁶⁴	2020	Nontumor portion and tumorous portion from RCC patients	16S rDNA gene sequencing	Malignant tissue showed increased microbial diversity, <i>Aeromonas salmonicida</i> , <i>Pseudoalteromonas haloplanktis</i> , <i>Parageobacillus toebii</i> , <i>Trachelomonas volvocinopsis</i> , <i>Mycoplasma mycoides</i> and <i>Halomicrobium mukohataei</i> . There were several bacterial species only found in malignant and nonmalignant tissue respectively.
Pal et al. ⁶⁵	2015	Stool sample from mRCC patients treated by VEGF-TKI	16S rRNA gene sequencing	Patients with diarrhea showed increased <i>Bacteroides</i> species and decreased <i>Prevotella</i> species. Patients treated with VEGF-TKI showed decreased <i>Bifidobacterium</i> species.
Hahn et al. ⁶⁶	2018	Antibiotics medicated mRCC patients treated by VEGF-TKI	Statistical analysis for PFS	<i>Bacteroides</i> targeting antibiotics medicated group showed increased PFS.
Derosa et al. ⁶⁷	2018	mRCC patients treated by PD-L1 inhibitor	Statistical analysis for OS and PFS	Antibiotics medication in mRCC patients showed decreased PFS and OS.
Derosa et al. ⁶⁸	2020	Fecal sample from nivolumab treated mRCC patients and healthy volunteers	Whole genome sequencing Metagenomic shotgun DNA sequencing	Antibiotics medication within 60 days before nivolumab medication lowered response rate and increased <i>Clostridium hathewayi</i> in stool. Nivolumab responsive group showed increased <i>Akkermansia muciniphila</i> and <i>Bacteroides salyersiae</i> . Nivolumab resistant group showed increased <i>C. hathewayi</i> and <i>Clostridium clostridioforme</i> .
Lalani et al. ⁶⁹	2020	Antibiotics medicated mRCC patients treated by IFN- α , mTOR inhibitor and VEGF-TT	Statistical analysis	According to antibiotics medication, PD-1/PD-L1 treated group showed decreased response rate and PFS. IFN- α or VEGF-TT with prior cytokines treated group showed decreased PFS and OS. mTOR inhibitor or VEGF-TT without prior cytokines treated group showed no difference.

RCC: renal cell carcinoma, mRCC: metastatic RCC, VEGF-TKI: vascular endothelial growth factor – tyrosine kinase inhibitor, PFS: progression free survival, OS: overall survival, PD-L1: programmed cell death – ligand 1, IFN: interferon, mTOR: mammalian target of rapamycin, VEGF-TT: vascular endothelial growth factor targeted therapy.

Proteobacteria, *Firmicutes*, *Actinobacteria* 순으로 풍부하게 검출되었고, 특징적인 것은 위암의 발생에 관여하는 것으로 알려진 *Helicobacter pylori* 균이 전립선암 조직에서도 상당량 확인되었고 *H. pylori*의 CagA gene sequence가 삽입된 형태가 관찰되어 *H. pylori* 감염이 전립선암에 직접적으로 연관되어 있을 가능성이 제시된

것이였다. Fungus에 대한 분석에서는 *Ascomycota*가 가장 많았고 *Zygomycota*가 그 뒤를 이었다. Parasite의 경우 Nematoda가 37%로 가장 높은 비율을 차지하였다. 전립선암 조직과 전립선비대증 조직의 마이크로바이옴은 구성에 있어 유의한 차이를 보였으나 겹치는 부분이 상당히 있었고 균종의 다양성은 전립선암 조직에

서 더 높았다. Miyake 등²³은 전립선암 조직과 전립선 비대증 조직에 대해 PCR을 수행하여 성매개 감염 여부를 확인하였고 pathologic examination을 수행하여 intraprostatic inflammation과 전립선암의 진행 정도를 확인하였다. 그 결과 전립선암군에서 *Mycoplasma genitalium*이 더 많이 검출되었고 *M. genitalium*이 존재할 경우 pathologic T stage가 높아지는 경향을 보였으나 nontumor area의 inflammation 여부와는 연관성이 낮았다.

2020년 Ma 등²⁴은 The Cancer Genome Atlas database에서 전립선암 환자 242명의 raw whole transcriptome RNA sequencing data를 제공받아 computational analysis를 수행하였다. Gleason score, TNM stage, PSA level 등의 clinicopathologic factor들과 microbiome의 연관성에 대한 분석을 통해 *Listeria monocytogenes*, *Lactobacillus crispatus*, *Thermus thermophilus*가 종양의 진행을 억제하고, *Nevskia ramosa*, *Staphylococcus aureus*는 종양의 진행을 촉진한다는 결론을 얻었다.

2. Gut Microbiome and Prostate Cancer

앞서 설명된 바와 같이, 전립선암의 위험 인자로는 염증 및 감염, 높은 혈청 남성호르몬 수치 등이 제시되고 있고,² 마이크로바이옴, 비만과 고지방 식이 습관, 화학적 손상, 녹말 양소체 등이 inflammation의 발생과 연관되어 있는 것으로 추정된다. 위장관계 마이크로바이옴은 면역 체계의 기능과 연관성이 있는 것으로 알려져 있으며, 세균총의 불균형(gut dysbiosis)은 다양한 자가면역질환 및 면역매개질환, 그리고 만성염증질환과 연관성이 있는 것으로 알려져 있다.²⁵⁻²⁸ Gut dysbiosis는 장 벽의 투과성을 변화시켜 장내 세균의 침입을 용이하게 하며, 이에 따른 염증 반응을 일으키는 것으로 추정된다.²⁹ 이에 대해 diet 뿐만 아니라 androgen deprivation therapy (ADT), 항생제 투약도 위장관계 마이크로바이옴의 composition에 영향을 미칠 수 있다는 내용들이 제시되고 있다.^{3,30} Inflammation이 malignancy로 진행될 수 있음은 이미 알려져 있다.³¹ 전립선암과 gut dysbiosis의 연관성도 제시되고 있는데, 관련 내용에 대해 정리해보고자 한다.

1) Gut microbiome in prostate cancer patients

위장관계 마이크로바이옴과의 연관성에 대해, fecal sample을 이용한 연구들이 진행된 바 있다. 2018년 Golombos 등은 국소 전립선암과 전립선비대증 환자들의 stool sample을 차세대 염기서열 분석법(next generation sequencing) 및 computational analysis를 이용하여 분석하여 두 군 간 마이크로바이옴의 유의한 차이를 확인하였다. 전립선암군에서는 *Bacteroides massiliensis*가 풍부하게 검출되었고 항염증 효과가 있는 것으로 알려진 장내 공생균인 *Faecalibacterium prausnitzii*와 *Eubacterium rectal*은 적었다.^{32,33} Liss 등³⁴은 전립선암과 전립선비대증 환자들이 transrectal prostate biopsy를 시행 받기 2주 전 rectal swab을 시행하여 16S rRNA sequencing 및 computational analysis를 이용하여 두 그룹의 균종 및 metabolic pathway를 비교 분석하였다. 전립선암군에서는 *Bacteroides*와 *Streptococcus*가 증가되어 있었고 Folate 합성과 biotin, arginine, ornithine 대사가 감소되어 있었으며 carbohydrate 대사는 증가되어 있었다. 이는 해당 대사 관련 균종의 변화를 의미하는 것으로 해석된다. Folate의 경우, natural folate는 전립선암 예방에 도움이 되지만 synthetic folate는 그렇지 않다는 내용이 제시된 바 있다.³⁵ 2019년 Alanee 등³⁶은 전립선암 환자들의 urine과 fecal sample을 16s rRNA sequencing을 이용해 분석하였다. 전립선암 환자들의 소변에서는 *Clostridium XVIII/IV*, *Lachnospira*, *Acetanaerobacterium* 그리고 *Faecalibacterium*의 감소가 확인되었고, 대변에서는 *Bacteroides*의 증가가 확인되었다. 전립선암 환자들의 fecal sample에서 *Bacteroides*의 증가는 상기 세 연구에서 공통적으로 확인된다.

2) Antibiotics and gut microbiome

항생제 투약이 위장관계 마이크로바이옴에 미치는 영향에 대해서는 많은 연구가 진행되어 있다. 항생제 투약은 병원균을 공격하는 것뿐만 아니라 정상 세균총의 구성에도 영향을 미친다.^{30,37} 광범위 항생제의 투약은 gut dysbiosis를 유발하는 가장 흔한 원인이다.³⁸ Gut dysbiosis가 유발된 antibiotics-treated mice와 germ-free mice를 대상으로 CpG oligonucleotide immunotherapy와 platinum chemotherapy의 효과

를 확인한 연구에서, 해당 군에서는 tumor-infiltrating cell의 반응이 적절하게 일어나지 못해 cytokine production과 tumor necrosis가 저하되고 결과적으로 약제의 효과가 저하됨이 확인되었다. 해당 약제 투약이 최상의 효과를 보이려면 tumor microenvironment에 영향을 미치는 장내 세균총이 정상적으로 존재하여야 함이 확인된 것이다.³⁹ Cyclophosphamide를 이용한 연구에서도 gut dysbiosis가 pathogenic T helper 17 cell (pTh17 cell)의 감소를 유발하면서 치료 효과를 저하시킨다는 결론이 제시된 바 있다.⁴⁰ 실제 immune checkpoint inhibitor 투약 중인 advanced cancer 군에서 항생제 투약에 따른 overall survival, progression-free survival의 감소와 response rate의 저하가 보고된 바 있다.⁴¹⁻⁴³ 2015년 Boursi 등⁴⁴은 영국의 The Health Improvement Network DB에 등록된 27,212 명의 전립선암 환자를 포함한 여러 종류의 암 환자들을 대상으로 한 연구에서, 특정 항생제에의 노출이 cancer risk에 영향을 미치는지에 대해 조사하였다. Penicillin, quinolone, sulphonamide 그리고 tetracycline의 투약에 따라 전립선암의 발병 위험성이 증가됨이 확인되었다.

3) ADT and gut microbiome

ADT가 위장관계 마이크로바이옴에 미치는 영향에 대한 연구도 진행된 바 있다. 2018년 Sfanos 등⁴⁵은 bicalutamide, enzalutamide, abiraterone acetate (AA) 등의 oral androgen receptor axis-targeted agents의 투약이 위장관계 마이크로바이옴에 영향을 미친다는 연구 결과를 발표한 바 있다. PCa 군과 BPH 군의 fecal sample에 대한 16S rRNA sequencing을 통해 ADT 투약군에서의 α -diversity 감소 및 *Akkermansia muciniphila*, *Ruminococcaceae* 그리고 *Lachnospiraceae*의 증가를 확인하였다. *Akkermansia*와 *Ruminococcaceae*는 anti-PD-1 immunotherapy의 효과에 긍정적인 영향을 미치는 것으로 알려져 있다.^{46,47} 2020년에는 Daisley 등⁴⁸에 의해 castrate-resistant prostate cancer 환자들의 fecal sample이 control, ADT 그리고 ADT+AA 군으로 나뉘어 16S rRNA sequencing 및 functional inferencing이 시행되었고 simulated human gut microbiota model을 이용한 분석도 시행되었다. *Corynebacterium*

은 testosterone 대사에 관여하는 것으로 알려져 있는데, ADT 및 ADT+AA 군에서는 이 군종이 감소되어 있었다. ADT+AA 군에서는 *A. muciniphila*가 증가되어 있었으며 AA가 *A. muciniphila*의 증식을 직접적으로 촉진한다는 culture 결과도 확인하였다. 그리고 이에 따라 tumor growth를 억제시키는 것으로 알려진 vitamin K2의 합성도 증가되어 있다는 결과를 발표하였다. 상기 연구 결과들은 장내 *A. muciniphila*가 호르몬 억제 치료와 깊은 연관이 있으며 치료 성적에 영향을 미칠 수 있음을 보여준다.

4) Diet and gut microbiome

Polyphenol은 석류(pomegranate)와 호두(walnut)를 섭취하였을 때의 대사물질로써, 위장관계 마이크로바이옴에 의해 대사되어 urolithin A, B의 형태로 흡수되는 것으로 알려져 있다.⁴⁹ 위장관계 마이크로바이옴은 polyphenol의 대사에 관여하기 때문에 효과에도 영향을 미치는 것으로 알려져 있다.⁵⁰ 2014년 Sanchez-Gonzalez 등⁵¹은 urolithin이 PSA와 androgen receptor에 미치는 영향을 androgen responsive PCa cell model인 LNCaP cell line을 이용하여 확인하였다. 연구 결과 urolithin은 androgen receptor를 매개로 한 PSA의 발현을 저하시키는 역할을 하는 것으로 밝혀졌다. 또한 LNCaP를 이용한 추가 연구에서 urolithin A가 p21과 p53의 기능을 향상시켜 cancer cell의 자가사멸을 유도하는 것이 확인되었다.^{52,53}

비만인 전립선암 환자들에서는 암의 진행 속도가 빠르고 예후가 좋지 않은 것으로 알려져 있다.⁵⁴ 전립선암으로 확진되고 수술 대기중인 신체질량지수(body mass index) 25 kg/m² 이상 환자들을 대상으로 식이의 변화, 주기적인 운동이 위장관계 마이크로바이옴과 연관이 있는지에 대해 무작위대조군연구(randomized controlled trial)가 시행된 바 있다. 이 연구에서는 식이의 변화와 주기적인 운동이 위장관계 마이크로바이옴의 변화를 유발한다는 것이 확인되었으며, 고열량/고단백/고지방 식이는 *Bacteroides*와 양의 상관관계를, *Escherichia*와는 음의 상관관계를 가지는 것이 확인되었으며 obese men with PCa에서는 gut dysbiosis가 존재할 가능성이 높음이 제시되었다.⁵⁵ 이러한 역학 연구에 덧붙여, Liu 등은 transgenic adenocarcinoma of mouse prostate (TRAMP) model을 이용하여 고지방 식이(high fat diet,

HFD), 위장관계 마이크로바이옴, tumorigenesis 연관성에 대해 연구하였다. 첫 번째 연구에서는 TRAMP mouse를 control diet 군과 HFD 군으로 나누어 isoflavone의 일종인 daidzein과 equol의 농도를 측정하고 fecal microbiome을 비교하였다. Isoflavone은 콩에서 기원하는 물질로 estrogenic property를 가져서 전립선암 예방과 치료에 효과가 있는 것으로 제시되어 왔다.^{56,57} 이 연구에서 HFD는 equol-producing bacterium으로 알려진 *Adlercreutzia*와 그 외 여러 균종을 감소시키면서 전립선암으로의 tumorigenesis를 촉진한 것으로 추정되었다.^{58,59} Combined maternal HFD & postweaning HFD 군과 postweaning HFD 군에서 전립선암으로의 tumorigenesis를 비교한 두 번째 연구에서 postweaning HFD는 다음 세대의 전립선암으로의 tumorigenesis를 촉진하였는데, maternal HFD와 post-weaning HFD가 함께 시행될 경우에는 다음 세대의 전립선암으로의 tumorigenesis가 억제되었다. 이는 postweaning HFD only group과 maternal and postweaning HFD group에서 위장관계 마이크로바이옴의 차이에 기인한 것으로 판단되었다. Combined maternal and postweaning HFD group에서는 상대적으로 *Lachnospiraceae*, *Roseburia* 그리고 *Amycolatopsis*가 풍부하였다.⁶⁰

5) Treatments and gut microbiome

위장관계 마이크로바이옴이 chemotherapy 혹은 immunotherapy의 효과에 직접적으로 관여한다는 내용들도 제시되어 있다. *Mycoplasma hyorhinis*가 생성하는 cytidine deaminase가 gemcitabine을 포함한 cytosine-based anticancer drug의 효과를 저하시킨다고 알려진 반면,⁶¹ *Bacteroides fragilis*는 CTLA-4 targeting antibody가 기능하는데 필수적인 것으로 알려져 있으며,⁶² *Bifidobacterium* 단독 투여는 melanoma mouse model에서 PD-L1 antibody과 유사한 효과를 보이며 함께 투여될 경우 더 좋은 효과를 나타내는 것으로 알려져 있다.⁶³

신장암

1. Renal Bacterial Colonization in Renal Cell Carcinoma

전립선암에 비해 신장암에서는 마이크로바이옴에 대해 진행된 연구가 많지 않다. 2020년 Heidler 등⁶⁴은 5명의 renal cell carcinoma (RCC) 환자들의 nontumor portion과 tumorous portion의 신장 마이크로바이옴을 비교 분석하였다. 최근 urinary tract infection 감염이 없었던 환자들만을 대상으로 하였고, 16S rDNA sequencing을 이용한 분석을 시행하였다. Malignant portion에서는 bacterial diversity가 증가되어 있었고, *Aeromonas salmonicida*, *Pseudoalteromonas haloplanktis*, *Parageobacillus toebii*, *Trachelomonas volvocinopsis*, *Mycoplasma mycoides*, *Halomicrobium mukohataei*가 증가되어 있었다. *Cyanophora paradoxa*, *Spirosoma navajo*, *Phaeocystis antarctica*, *Euglena mutabilis*, *Mycoplasma vulturii*는 malignant tissue에서만 관찰되었고, *Microbacterium*, *Pelomonas*, *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Leuconostoc garlicum*, *Corynebacterium vitaeruminis*, *Anaerococcus nagyae*, *Ethanoligenens harbinense*, *Neisseria bacilliformis*, *Thermicanus aegyptius*, *Leuconostoc mesenteroides*는 nonmalignant portion에서만 관찰되었다. RCC 환자들에서 채취된 조직으로만 연구가 시행되었다는 한계점이 있지만, 정상 검체를 채취하기 어려운 renal malignancy의 특성상 의미 있는 연구라고 생각된다.

2. Gut Microbiome in Renal Malignancy

1) Diarrhea and gut microbiome

전이성 신암 환자에서 항암요법에 따른 설사와 장내 세균총의 연관성이 다음의 연구들을 통해 제시되었다. 2015년 vascular endothelial growth factor-tyrosine kinase inhibitor (VEGF-TKI) 약제를 투약받은 metastatic RCC (mRCC) 환자군에서 발생한 설사에 대한 연구가 진행되었다.⁶⁵ Stool sample에 대해 16S rRNA sequencing을 시행하였고, 설사가 발생했던 환

자군에서는 설사가 없었던 환자군에 비해 *Bacteroides* spp.가 증가되어 있었고 *Prevotella* spp.가 감소되어 있었다. 또한 VEGF-TKI를 투여받은 환자들은 이전에 시행된 다른 연구들의 건강한 연구 대상자들과 비교하였을 때 *Bifidobacterium* spp.가 감소되어 있음을 확인하였다.

상기 연구에 덧붙여 *Bacteroides* spp.를 targeting 하는 항생제의 투여가 설사를 감소시킬 수 있는가에 대한 연구가 진행되었다.⁶⁶ VEGF-TKI 투약 mRCC 환자 중 항생제를 투약받았던 환자 49명을 대상으로 하였고, *Bacteroides* targeting antibiotics를 투약받은 17명과 그 외 32명을 비교 분석하였다. 이 연구에서는 *Bacteroides* targeting group의 progression free survival (PFS) 증가를 보고하였다.

2) Antibiotics and gut microbiome

전이성 신암 환자에서도 전립선암에서와 마찬가지로 항생제 투약이 약제의 효과에 영향을 미친다는 내용이 보고된 바 있다. 2018년 Derosa 등⁶⁷은 Immune-checkpoint inhibitor (ICI)를 투약받은 mRCC 환자들에서 항생제 투약이 약제의 효과를 떨어뜨린다는 내용을 발표하였다. PD-L1 inhibitor를 투약받은 121명의 advanced RCC 환자들 중 16명이 항생제를 투약받았는데, 항생제를 투약받은 환자군의 PFS와 overall survival (OS)가 유의하게 낮았다. 이 연구를 통해 항생제에 따른 gut dysbiosis가 ICI의 작용에 영향을 미치는 것으로 추정되었다.

Derosa 등⁶⁸은 상기 연구에 이어 2020년 PD-1 inhibitor인 nivolumab을 투여받은 mRCC 환자군 69명과 건강한 연구 대상자 2,994명의 fecal sample에 대해 whole genome sequencing 및 metagenomic shotgun DNA sequencing을 시행하여 항생제 투여와 VEGF-TKI 약제의 투여가 nivolumab의 효과에 미치는 영향을 확인하고자 하였다. Advanced RCC 환자군은 nivolumab 투약에 따른 효과 여부에 따라 다시 분류하였다. Nivolumab 투약 전 60일 이내의 항생제 투약은 response rate를 감소시켰고 장내 미생물총에서 *Clostridium hathewayi*의 증가를 유발함이 확인되었다. Nivolumab 투여에 반응이 있었던 환자군에서는 *Akkermansia muciniphila*와 *Bacteroides salyersiae*가 풍부하게 확인되었고, 효과가 없었던 환자군에서는 *Clostridium hathewayi*와

*Clostridium clostridioforme*이 풍부하게 확인되었다. Nivolumab 투약의 반응이 좋았던 환자군에서 풍부했던 *Akkermansia muciniphila*는 VEGF-TKI 약제 투약의 과거력이 있는 환자군에서도 증가된 결과를 보였다. 이에 따라 VEGF-TKI 투약 후 PD-1 inhibitor를 투약하는 것이 좋은 치료 반응과 연관되어 있을 가능성도 제시되었다.

2020년 Lalani 등⁶⁹은 mRCC 환자군에서 항생제 투약이 예후에 어떤 영향을 미치는지 분석하였는데, PD-1/PD-L1 투약군과 Interferon-alpha (IFN- α), mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibitor, VEGF targeted therapy (VEGF-TT) 투약군에서 항생제 투약에 따른 예후를 비교하였다. VEGF-TT 투약군은 이전의 cytokine therapy 시행 여부에 따라 VEGF-TT with/without prior cytokine 투약군으로 나누어 분석하였다. 먼저 PD-1/PD-L1 투약군에서는 항생제 투약에 따라 response rate와 PFS가 감소함이 확인되어 항생제 투약이 치료제의 효과를 반감시킨다는 가설을 뒷받침하였다. 하지만 IFN- α , mTOR inhibitor, VEGF-TT 투약군에서는 결과가 제각각이었는데, IFN- α 투약군과 VEGF-TT with prior cytokines 투약군에서는 항생제 투약에 따라 PFS와 OS가 감소한 반면, mTOR inhibitor 투약군과 VEGF-TT without prior cytokine 투약군에서는 항생제 투약에 따른 예후의 차이가 나타나지 않았다. 이러한 결과는 cytokine 중 interferon-gamma (IFN- γ)와 tumor necrosis factor-alpha (TNF- α)의 발생에 위장관계 마이크로바이옴이 영향을 미친다는 2016년 Schirmer 등⁷⁰의 연구 결과로 설명이 가능하다. mTOR inhibitor와 VEGF-TT는 cytokine에 영향을 미치는 약제가 아니며, PD-1/PD-L1 제제는 IFN- γ 의 증가를 유도하므로 Schirmer 등의 연구 내용과 유사한 연구 결과가 도출되었음을 알 수 있다.

3) Treatments and gut microbiome

2020년 TKI 약제 투약 후 grade II-III의 설사가 발생한 mRCC 환자 20명에 대해 건강한 장내 세균총을 가진 donor와 placebo donor의 분변을 이식(fecal microbiome transplantation, FMT) 하는 연구가 진행되었다.⁷¹ 이 연구를 통해 건강한 기증자에게서 FMT를 시행받은 환자군에서 이식 4주 후까지 설사의 감소가 확인되어 FMT를 이용한 치료 가능성이 제시되었다.

결론

다양한 기술의 발전과 다방면으로 진행된 연구들에 따라 전립선암과 신장암을 포함한 다양한 암종에서 마이크로바이옴의 역할이 서서히 규명되어 가고 있다. 암의 발생은 다양한 원인에 기인하며 마이크로바이옴은 이 중 하나로 자리잡을 가능성이 높다. 현재까지는 대부분의 연구가 후향적으로 진행되었고 연구 그룹에 따라 결과에 차이가 있어 유의미하게 정립되지 않은 부분이 많고 연구해야 할 내용이 많다. 미생물학, 유전학 그리고 임상의학이 접목되는 이 분야에 대한 연구가 활발하게 진행되어 흥미로운 내용들이 추가로 밝혀질 것으로 기대된다.

이해관계(CONFLICT OF INTEREST)

저자들은 이 논문과 관련하여 이해관계의 충돌이 없음을 명시합니다.

ORCID

Kyungchan Min, <https://orcid.org/0000-0001-5238-6265>
 Seok Joong Yun, <https://orcid.org/0000-0001-7737-4746>
 Hansoo Park, <https://orcid.org/0000-0003-1027-8850>
 Yun-Sok Ha, <https://orcid.org/0000-0003-3732-9814>

REFERENCES

1. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer Statistics, 2021. *CA Cancer J Clin* 2021;71:7-33.
2. Partin AW, Peters CA, Kavoussi LR, Dmochowski RR, Wein AJ, editors. *Campbell Walsh Wein urology*. 12th ed. Philadelphia (PA): Elsevier, Inc.; 2020. p. 3460-5.
3. de Bono JS, Guo C, Gurel B, De Marzo AM, Sfanos KS, Mani RS, et al. Prostate carcinogenesis: inflammatory storms. *Nat Rev Cancer* 2020;20:455-69.
4. Partin AW, Peters CA, Kavoussi LR, Dmochowski RR, Wein AJ, editors. *Campbell Walsh Wein urology*. 12th ed. Philadelphia (PA): Elsevier, Inc.; 2020. p. 2139-42.
5. Cho I, Blaser MJ. The human microbiome: at the interface of health and disease. *Nat Rev Genet* 2012;13:260-70.
6. Turnbaugh PJ, Ley RE, Hamady M, Fraser-Liggett CM, Knight R, Gordon JI. The human microbiome project. *Nature* 2007;449:804-10.
7. Human Microbiome Project C. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature* 2012;486:207-14.
8. Lloyd-Price J, Mahurkar A, Rahnavard G, Crabtree J, Orvis J, Hall AB, et al. Strains, functions and dynamics in the expanded Human Microbiome Project. *Nature* 2017;550:61-6.
9. Sfanos KS, Sauvageot J, Fedor HL, Dick JD, De Marzo AM, Isaacs WB. A molecular analysis of prokaryotic and viral DNA sequences in prostate tissue from patients with prostate cancer indicates the presence of multiple and diverse microorganisms. *Prostate* 2008;68:306-20.
10. Siddiqui H, Nederbragt AJ, Lagesen K, Jeansson SL, Jakobsen KS. Assessing diversity of the female urine microbiota by high throughput sequencing of 16S rDNA amplicons. *BMC Microbiol* 2011;11:244.
11. Wolfe AJ, Toh E, Shibata N, Rong R, Kenton K, Fitzgerald M, et al. Evidence of uncultivated bacteria in the adult female bladder. *J Clin Microbiol* 2012;50:1376-83.
12. Lewis DA, Brown R, Williams J, White P, Jacobson SK, Marchesi JR, et al. The human urinary microbiome; bacterial DNA in voided urine of asymptomatic adults. *Front Cell Infect Microbiol* 2013;3:41.
13. Hilt EE, McKinley K, Pearce MM, Rosenfeld AB, Zilliox MJ, Mueller ER, et al. Urine is not sterile: use of enhanced urine culture techniques to detect resident bacterial flora in the adult female bladder. *J Clin Microbiol* 2014;52:871-6.
14. Cohen RJ, Shannon BA, McNeal JE, Shannon T, Garrett KL. *Propionibacterium acnes* associated with inflammation in radical prostatectomy specimens: a possible link to cancer evolution? *J Urol* 2005;173:1969-74.
15. Fassi Fehri L, Mak TN, Laube B, Brinkmann V,

- Ogilvie LA, Mollenkopf H, et al. Prevalence of *Propionibacterium acnes* in diseased prostates and its inflammatory and transforming activity on prostate epithelial cells. *Int J Med Microbiol* 2011;301:69-78.
16. Sfanos KS, De Marzo AM. Prostate cancer and inflammation: the evidence. *Histopathology* 2012;60:199-215.
 17. Taylor ML, Mainous AG 3rd, Wells BJ. Prostate cancer and sexually transmitted diseases: a meta-analysis. *Fam Med* 2005;37:506-12.
 18. Yu H, Meng H, Zhou F, Ni X, Shen S, Das UN. Urinary microbiota in patients with prostate cancer and benign prostatic hyperplasia. *Arch Med Sci* 2015;11:385-94.
 19. Shrestha E, White JR, Yu SH, Kulac I, Ertunc O, De Marzo AM, et al. Profiling the urinary microbiome in men with positive versus negative biopsies for prostate cancer. *J Urol* 2018;199:161-71.
 20. Ma X, Chi C, Fan L, Dong B, Shao X, Xie S, et al. The microbiome of prostate fluid is associated with prostate cancer. *Front Microbiol* 2019;10:1664.
 21. Cavarretta I, Ferrarese R, Cazzaniga W, Saita D, Luciano R, Ceresola ER, et al. The microbiome of the prostate tumor microenvironment. *Eur Urol* 2017;72:625-31.
 22. Banerjee S, Alwine JC, Wei Z, Tian T, Shih N, Sperling C, et al. Microbiome signatures in prostate cancer. *Carcinogenesis* 2019;40:749-64.
 23. Miyake M, Ohnishi K, Hori S, Nakano A, Nakano R, Yano H, et al. *Mycoplasma genitalium* infection and chronic inflammation in human prostate cancer: detection using prostatectomy and needle biopsy specimens. *Cells* 2019;8:212.
 24. Ma J, Gnanasekar A, Lee A, Li WT, Haas M, Wang-Rodriguez J, et al. Influence of intratumor microbiome on clinical outcome and immune processes in prostate cancer. *Cancers (Basel)* 2020;12:2524.
 25. Kosiewicz MM, Zirnheld AL, Alard P. Gut microbiota, immunity, and disease: a complex relationship. *Front Microbiol* 2011;2:180.
 26. Gevers D, Kugathasan S, Denson LA, Vazquez-Baeza Y, Van Treuren W, Ren B, et al. The treatment-naive microbiome in new-onset Crohn's disease. *Cell Host Microbe* 2014;15:382-92.
 27. Paun A, Yau C, Danska JS. Immune recognition and response to the intestinal microbiome in type 1 diabetes. *J Autoimmun* 2016;71:10-8.
 28. Ferreira CM, Vieira AT, Vinolo MA, Oliveira FA, Curi R, Martins Fdos S. The central role of the gut microbiota in chronic inflammatory diseases. *J Immunol Res* 2014;2014:689492.
 29. Thevaranjan N, Puchta A, Schulz C, Naidoo A, Szamosi JC, Verschoor CP, et al. Age-associated microbial dysbiosis promotes intestinal permeability, systemic inflammation, and macrophage dysfunction. *Cell Host Microbe* 2017;21:455-66.e4.
 30. Dethlefsen L, Relman DA. Incomplete recovery and individualized responses of the human distal gut microbiota to repeated antibiotic perturbation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011;108(Suppl 1):4554-61.
 31. Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature* 2002;420:860-7.
 32. Golombos DM, Ayangbesan A, O'Malley P, Lewicki P, Barlow L, Barbieri CE, et al. The role of gut microbiome in the pathogenesis of prostate cancer: a prospective, pilot study. *Urology* 2018;111:122-8.
 33. Sokol H, Pigneur B, Watterlot L, Lakhdari O, Bermúdez-Humarán LG, Gratadoux JJ, et al. *Faecalibacterium prausnitzii* is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008;105:16731-6.
 34. Liss MA, White JR, Goros M, Gelfond J, Leach R, Johnson-Pais T, et al. Metabolic biosynthesis pathways identified from fecal microbiome associated with prostate cancer. *Eur Urol* 2018;74:575-82.
 35. Figueiredo JC, Grau MV, Haile RW, Sandler RS, Summers RW, Bresalier RS, et al. Folic acid and risk of prostate cancer: results from a randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst* 2009;101:432-5.

36. Alanee S, El-Zawahry A, Dynda D, Dabaja A, McVary K, Karr M, et al. A prospective study to examine the association of the urinary and fecal microbiota with prostate cancer diagnosis after transrectal biopsy of the prostate using 16sRNA gene analysis. *Prostate* 2019;79:81-7.
37. Huse SM, Dethlefsen L, Huber JA, Mark Welch D, Relman DA, Sogin ML. The pervasive effects of an antibiotic on the human gut microbiota, as revealed by deep 16S rRNA sequencing. *PLoS Biol* 2008;4:e1000255.
38. Francino MP. Antibiotics and the human gut microbiome: dysbioses and accumulation of resistances. *Front Microbiol* 2015;6:1543.
39. Iida N, Dzutsev A, Stewart CA, Smith L, Bouladoux N, Weingarten RA, et al. Commensal bacteria control cancer response to therapy by modulating the tumor microenvironment. *Science* 2013;342:967-70.
40. Viaud S, Saccheri F, Mignot G, Yamazaki T, Dailhere R, Hannani D, et al. The intestinal microbiota modulates the anticancer immune effects of cyclophosphamide. *Science* 2013;342:971-6.
41. Ahmed J, Kumar A, Parikh K, Anwar A, Knoll BM, Puccio C, et al. Use of broad-spectrum antibiotics impacts outcome in patients treated with immune checkpoint inhibitors. *Oncoimmunology* 2018;7:e1507670.
42. Pinato DJ, Howlett S, Ottaviani D, Urus H, Patel A, Mineo T, et al. Association of prior antibiotic treatment with survival and response to immune checkpoint inhibitor therapy in patients with cancer. *JAMA Oncol* 2019;5:1774-8.
43. Tinsley N, Zhou C, Tan G, Rack S, Lorigan P, Blackhall F, et al. Cumulative antibiotic use significantly decreases efficacy of checkpoint inhibitors in patients with advanced cancer. *Oncologist* 2020;25:55-63.
44. Boursi B, Mamtani R, Haynes K, Yang YX. Recurrent antibiotic exposure may promote cancer formation--Another step in understanding the role of the human microbiota? *Eur J Cancer* 2015;51:2655-64.
45. Sfanos KS, Markowski MC, Peiffer LB, Ernst SE, White JR, Pienta KJ, et al. Compositional differences in gastrointestinal microbiota in prostate cancer patients treated with androgen axis-targeted therapies. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2018;21:539-48.
46. Matson V, Fessler J, Bao R, Chongsuwat T, Zha Y, Alegre ML, et al. The commensal microbiome is associated with anti-PD-1 efficacy in metastatic melanoma patients. *Science* 2018;359:104-8.
47. Routy B, Le Chatelier E, Derosa L, Duong CPM, Alou MT, Dailhere R, et al. Gut microbiome influences efficacy of PD-1-based immunotherapy against epithelial tumors. *Science* 2018;359:91-7.
48. Daisley BA, Chanyi RM, Abdur-Rashid K, Al KF, Gibbons S, Chmiel JA, et al. Abiraterone acetate preferentially enriches for the gut commensal *Akkermansia muciniphila* in castrate-resistant prostate cancer patients. *Nat Commun* 2020;11:4822.
49. Tomas-Barberan FA, Garcia-Villalba R, Gonzalez-Sarrias A, Selma MV, Espin JC. Ellagic acid metabolism by human gut microbiota: consistent observation of three urolithin phenotypes in intervention trials, independent of food source, age, and health status. *J Agric Food Chem* 2014;62:6535-8.
50. Tomas-Barberan FA, Selma MV, Espin JC. Interactions of gut microbiota with dietary polyphenols and consequences to human health. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2016;19:471-6.
51. Sanchez-Gonzalez C, Ciudad CJ, Noe V, Izquierdo-Pulido M. Walnut polyphenol metabolites, urolithins A and B, inhibit the expression of the prostate-specific antigen and the androgen receptor in prostate cancer cells. *Food Funct* 2014;5:2922-30.
52. Sanchez-Gonzalez C, Ciudad CJ, Izquierdo-Pulido M, Noe V. Urolithin A causes p21 up-regulation in prostate cancer cells. *Eur J Nutr* 2016;55:1099-112.
53. Mohammed Saleem YI, Albassam H, Selim M. Urolithin A induces prostate cancer cell death in p53-dependent and in p53-independent manner. *Eur J*

- Nutr 2020;59:1607-18.
54. Allott EH, Masko EM, Freedland SJ. Obesity and prostate cancer: weighing the evidence. *Eur Urol* 2013;63:800-9.
 55. Fruge AD, Ptacek T, Tsuruta Y, Morrow CD, Azrad M, Desmond RA, et al. Dietary changes impact the gut microbe composition in overweight and obese men with prostate cancer undergoing radical prostatectomy. *J Acad Nutr Diet* 2018;118:714-23.e1.
 56. Mahmoud AM, Yang W, Bosland MC. Soy isoflavones and prostate cancer: a review of molecular mechanisms. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2014;140:116-32.
 57. van Die MD, Bone KM, Williams SG, Pirota MV. Soy and soy isoflavones in prostate cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BJU Int* 2014;113(5b):E119-30.
 58. Vazquez L, Guadamuro L, Giganto F, Mayo B, Florez AB. Development and use of a real-time quantitative PCR method for detecting and quantifying equol-producing bacteria in human faecal samples and slurry cultures. *Front Microbiol* 2017;8:1155.
 59. Liu Y, Wu X, Jiang H. High dietary fat intake lowers serum equol concentration and promotes prostate carcinogenesis in a transgenic mouse prostate model. *Nutr Metab (Lond)* 2019;16:24.
 60. Liu Y, Wu X, Jiang H. Combined maternal and post-weaning high fat diet inhibits male offspring's prostate cancer tumorigenesis in transgenic adenocarcinoma of mouse prostate model. *Prostate* 2019;79:544-53.
 61. Vande Voorde J, Vervaeke P, Liekens S, Balzarini J. Mycoplasma hyorhinitis-encoded cytidine deaminase efficiently inactivates cytosine-based anticancer drugs. *FEBS Open Bio* 2015;5:634-9.
 62. Vetizou M, Pitt JM, Daillere R, Lepage P, Waldschmitt N, Flament C, et al. Anticancer immunotherapy by CTLA-4 blockade relies on the gut microbiota. *Science* 2015;350:1079-84.
 63. Sivan A, Corrales L, Hubert N, Williams JB, Aquino-Michaels K, Earley ZM, et al. Commensal Bifidobacterium promotes antitumor immunity and facilitates anti-PD-L1 efficacy. *Science* 2015;350:1084-9.
 64. Heidler S, Lusuardi L, Madersbacher S, Freibauer C. The microbiome in benign renal tissue and in renal cell carcinoma. *Urol Int* 2020;104:247-52.
 65. Pal SK, Li SM, Wu X, Qin H, Kortylewski M, Hsu J, et al. Stool bacteriomic profiling in patients with metastatic renal cell carcinoma receiving vascular endothelial growth factor-tyrosine kinase inhibitors. *Clin Cancer Res* 2015;21:5286-93.
 66. Hahn AW, Froerer C, VanAlstine S, Rathi N, Bailey EB, Stenehjem DD, et al. Targeting Bacteroides in stool microbiome and response to treatment with first-line VEGF tyrosine kinase inhibitors in metastatic renal-cell carcinoma. *Clin Genitourin Cancer* 2018;16:365-8.
 67. Derosa L, Hellmann MD, Spaziano M, Halpenny D, Fidelle M, Rizvi H, et al. Negative association of antibiotics on clinical activity of immune checkpoint inhibitors in patients with advanced renal cell and non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2018;29:1437-44.
 68. Derosa L, Routy B, Fidelle M, Iebba V, Alla L, Pasolli E, et al. Gut bacteria composition drives primary resistance to cancer immunotherapy in renal cell carcinoma patients. *Eur Urol* 2020;78:195-206.
 69. Lalani AA, Xie W, Braun DA, Kaymakcalan M, Bosse D, Steinharter JA, et al. Effect of antibiotic use on outcomes with systemic therapies in metastatic renal cell carcinoma. *Eur Urol Oncol* 2020;3:372-81.
 70. Schirmer M, Smeekens SP, Vlamakis H, Jaeger M, Oosting M, Franzosa EA, et al. Linking the human gut microbiome to inflammatory cytokine production capacity. *Cell* 2016;167:1125-36.e8.
 71. Ianiro G, Rossi E, Thomas AM, Schinzari G, Masucci L, Quaranta G, et al. Faecal microbiota transplantation for the treatment of diarrhoea induced by tyrosine-kinase inhibitors in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Nat Commun* 2020;11:4333.