

Marianna Veraldi,¹ Nicola Nigri,² Antonella Risoli,³ Debora Severino,⁴ Ilaria Sconza,⁴ Elena Loche,⁵ Stefano Loiacono,⁶ Nadia Caporlingua,⁷ Ruggero Lasala,⁸ Giuseppe Rizza,⁹ Riccardo Provasi,¹⁰ Alessandra Maestro,¹¹ Emilia Falcone,¹² Sara Dereani,¹³ Salvatore Nurra,¹⁴ Davide Zanon,¹¹ Davide Zenoni¹⁵

¹Azienda Ospedaliera Universitaria Mater Domini, Catanzaro

²Dipartimento Assistenza Farmaceutica, P.O. di Foligno, USL Umbria 2

³U.O.C. Farmacia Ospedaliera, P.O. "S.S. Annunziata"- Cosenza

⁴Università degli Studi Magna Graecia di Catanzaro

⁵Policlinico Campus Bio-Medico, Roma SSFO

⁶AULSS 1 – Dolomiti

⁷SSFO Università degli Studi di Messina

⁸Farmacia P.O. Corato, ASL Bari

⁹Farmacia Ospedaliera, Istituto Clinico Sant'Anna, Brescia

¹⁰S.C. Assistenza Farmaceutica, ASUGI – Azienda Sanitaria Universitaria Giuliano Isontina

¹¹SSD Farmacia e Farmacologia Clinica, IRCCS Burlo Garofolo Trieste

¹²Farmacia Ospedaliera USL Toscana Sud Est - sede Grosseto

¹³U.O.C. Farmacia, Azienda Sanitaria Universitaria Integrata Friuli Centrale

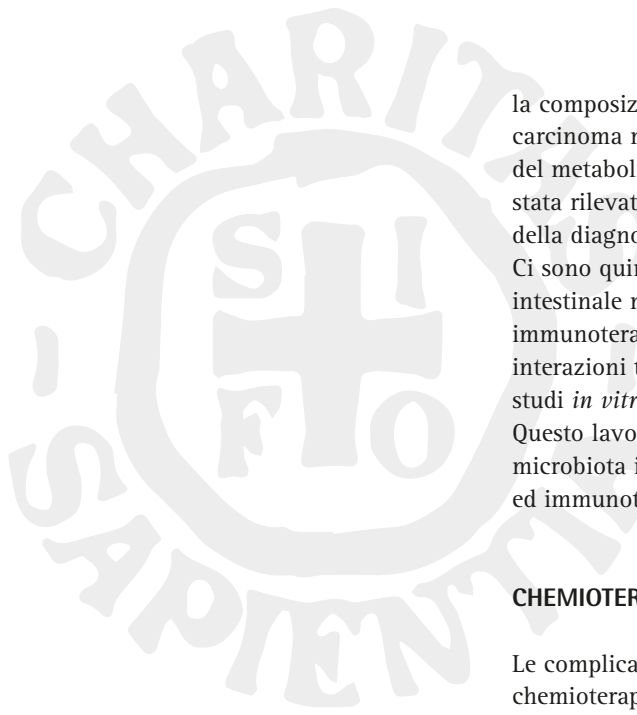
¹⁴Servizio Assistenza Farmaceutica Territoriale - ASST Sassari, ATS Sardegna

¹⁵U.O.C. Farmacia, ASST Nord, Milano

Microbiota intestinale, efficacia e tossicità delle terapie oncologiche

INTRODUZIONE

Il microbiota umano è l'insieme di batteri, virus e microrganismi eucarioti che vivono per la maggior parte all'interno del tratto gastrointestinale umano, delle mucose e della pelle, mentre il microbioma è il genoma del microbiota e codifica 100 volte più geni rispetto al genoma umano stesso.¹ È stato appurato che il "dialogo incrociato" tra il microbiota intestinale e l'ospite (uomo) è essenziale per mantenere l'omeostasi e la salute umana.² Pertanto, la disbiosi microbica, cioè l'alterazione della composizione del microbiota, ha dimostrato di essere associata a varie malattie metaboliche ed infiammatorie, come colite ulcerosa, obesità, diabete mellito e ipertensione arteriosa.³⁻⁵ La composizione tassonomica del microbiota intestinale, è considerata di grande importanza e nella sua valutazione vengono presi in considerazione due parametri: la diversità α e β .^{3,4,6} La diversità α descrive il numero di specie diverse presenti in un campione e la loro uniformità. Tale diversità viene calcolata attraverso: l'indice di Shannon, l'indice Simpson e l'indice Chao1. La β -diversità, invece, definisce la differenza tra comunità microbiche provenienti da ambienti diversi.⁷ In generale, uno stato di salute ottimale per l'uomo è caratterizzato da un microbiota ricco di specie, diversificato e stabile, che ricopre ruoli metabolici vari e complessi.⁸ Negli ultimi anni, è stato dimostrato come il microbiota intestinale abbia un ruolo importante anche nella cancerogenesi e nella fisiopatologia del cancro umano. Ad esempio, si ritiene che l'infezione da *Helicobacter pylori* stimoli lo sviluppo del carcinoma gastrico, producendo fattori di virulenza e aumentando l'infiammazione cronica.⁹ Allo stesso modo, l'abbondanza di *Fusobacterium nucleatum* è risultata essere correlata all'insorgenza del carcinoma del colon-retto e alla modulazione del microambiente tumorale.^{10,11} Nell'ambito dell'oncologia, il coinvolgimento del microbiota intestinale non riguarda solo i tumori gastrointestinali, ma negli ultimi anni è emerso che



la composizione del microbiota intestinale differisce anche tra i pazienti con carcinoma mammario sia in post che pre-menopausa, attraverso la modulazione del metabolismo degli estrogeni.¹²⁻¹⁴ Inoltre, anche nei pazienti con leucemia è stata rilevata una bassa diversità microbica ed una grave disbiosi al momento della diagnosi.¹⁵

Ci sono quindi forti evidenze scientifiche che riguardano il ruolo del microbiota intestinale nella cancerogenesi e nell'efficacia e nella tossicità di chemio ed immunoterapia. Attualmente, la maggior parte dei risultati riguardanti le interazioni tra il microbiota intestinale e la terapia del cancro provengono da studi *in vitro*.¹⁶⁻¹⁸

Questo lavoro riassume gli studi clinici che valutano come la composizione del microbiota intestinale possa influenzare le terapie farmacologiche (chemioterapia ed immunoterapia) per la cura del cancro (Figura 1).¹⁹

CHEMIOTERAPIA

Le complicanze infettive sono un effetto collaterale molto comune della chemioterapia ed hanno un notevole impatto sulla prognosi dei pazienti e sulla loro qualità di vita.²⁰ La ricerca ha evidenziato come lo sviluppo di infezioni correlate alla chemioterapia potrebbe essere associato alla composizione della microflora intestinale.²¹ Una minore diversità microbica prima dell'inizio della chemioterapia potrebbe aumentare il rischio di sviluppare infezioni, come conseguenza di una ridotta resistenza alla colonizzazione. Nello studio di Galloway-Pena et al. (2016), sono stati raccolti i campioni fecali fino a otto giorni prima e 24 ore dopo l'inizio della chemioterapia e si è concluso che i pazienti con Leucemia Mieloide Acuta (LMA) che hanno sviluppato un'infezione entro 90 giorni, presentavano un'elevata instabilità microbica e alti livelli di *Stenotrophomonas*, potenzialmente patogeno. Quindi, il microbiota con bassa diversità α , elevata variabilità temporale ed aumento dei livelli di *Stenotrophomonas*, è collegato a complicanze infettive durante e dopo la

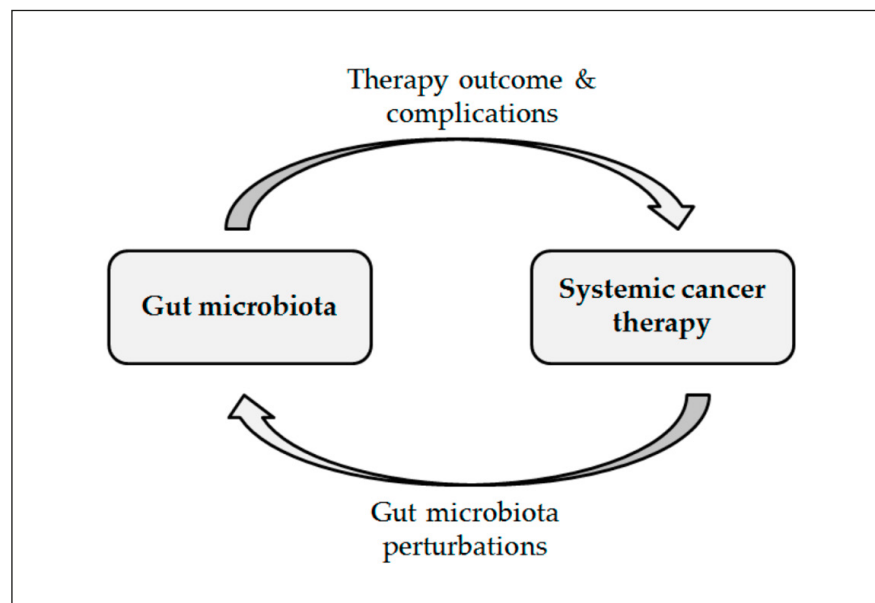
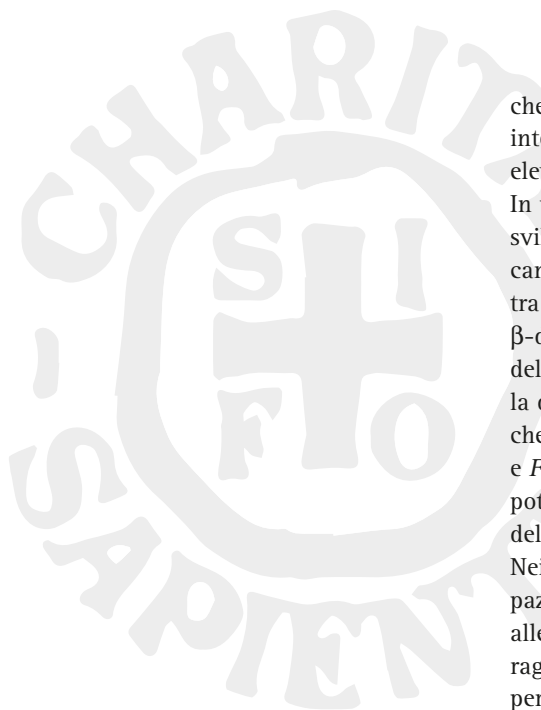


Figura 1. Il legame tra il microbiota intestinale umano e la terapia sistemica del cancro¹⁹



chemioterapia di induzione. Di conseguenza, i pazienti con un microbiota intestinale meno diversificato e meno stabile potrebbero essere a rischio più elevato di sviluppare infezioni.²²

In uno studio su 28 pazienti affetti da linfoma non-Hodgkin, undici hanno sviluppato infezioni del sangue (Bloodstream Infection - BSI). L'analisi dei campioni fecali raccolti prima dell'inizio del trattamento dimostra differenze tra i pazienti con o senza BSI. Ciò significa che il microbiota e soprattutto la β -diversità, erano già alterate e che ciò potrebbe essere predittivo per lo sviluppo della BSI. I risultati di Galloway-Pena et al. (2016), hanno anche dimostrato che la diversità α era significativamente più bassa nei campioni fecali di pazienti che avevano sviluppato una successiva BSI, *Barnesiellaceae*, *Christensenellaceae* e *Faecalibacterium* e quindi pazienti ad alto rischio di sviluppare BSI potevano potenzialmente essere identificati in base al loro profilo microbico già prima dell'inizio della terapia.²³

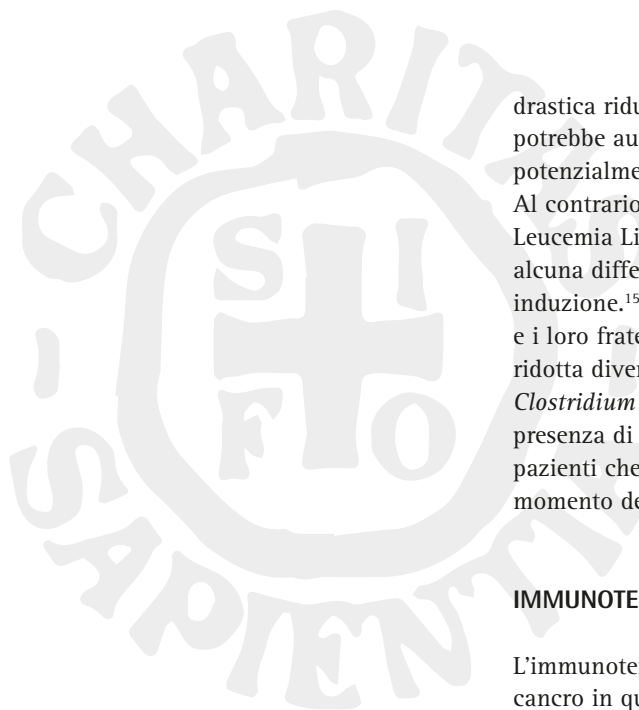
Nei tumori solidi, invece, è stato osservato come lo sviluppo di diarrea nei pazienti con carcinoma a cellule renali metastatico (RCC) non sia correlato alle differenze nella diversità α del microbiota intestinale.²⁴ Tuttavia, il raggruppamento di questi pazienti in base ai livelli di alcuni batteri aumentati ha permesso di distinguere un gruppo a basso e un altro ad alto rischio. Il gruppo ad alto rischio presentava un'alta concentrazione di *Bacteroides* (42%) e un basso livello di *Prevotella* (3%).²⁴ Nel gruppo a basso rischio-invece, si evidenziavano alte percentuali di *Prevotella* (47%) e basse percentuali di *Bacteroides* (13%).²⁴ Ciò suggerisce che potrebbe esserci una correlazione tra la composizione del microbiota intestinale e la diarrea indotta dagli inibitori tirosin-chinasici del fattore di crescita endoteliale vascolare (VEGF-TKI).

Altri studi hanno evidenziato che, nei pazienti con tumori neuroendocrini (NET), la chemioterapia sistemica ha aumentato la concentrazione di *Faecalibacterium prausnitzii*.²⁵ Dagli studi di Montassier et al. (2014) su pazienti affetti da Linfoma non-Hodgkin, sottoposti a chemioterapia pre-trapianto di midollo osseo, è emersa una differenza sostanziale tra i campioni fecali analizzati in fase pre- e post-chemioterapia, portando alla conclusione che la chemioterapia ad alte dosi sia in grado di indurre una marcata riduzione della diversità microbica complessiva e un cambiamento radicale della composizione del microbiota. Infatti, risultano aumentati i livelli di *Bacteroidetes*, *Proteobacteria* ed *Escherichia Coli*, e diminuiti i livelli di *Firmicutes* e di *Actinobacteria*.⁶ Anche, i livelli di *Blautia*, *Faecalibacterium*, *Roseburia* e *Bifidobacterium*, che sono considerati batteri "buoni e promotori della salute" ed anti-infiammatori, risultano più bassi dopo la chemioterapia.⁶

Galloway-Peña et al. (2016) hanno osservato cambiamenti significativi simili nella composizione del microbiota intestinale, nei pazienti con LMA durante la chemioterapia di induzione, con un'elevata presenza di patogeni opportunistici come lo streptococco e lo stafilococco.²⁰⁻²¹

Inoltre, abbondanti quantità di *Lactobacillaceae* e *Lactobacillus* e ridotte quantità di *Bifidobacteriaceae* *Ruminiclostridium*, *Lachnoclostridium* e *Oscillibacter* sono stati rilevati in pazienti con tumori gastrointestinali trattati con chemioterapia rispetto ai pazienti non trattati.²⁶

La riduzione del numero di batteri è stata causata da una diminuzione di 3000-6000 volte dei batteri anaerobi, del cluster di *Clostridium XIVa*, del *Faecalibacterium prausnitzii* e del *Bifidobacterium*. È interessante notare che solo i livelli di *Clostridium XIVa* e *Faecalibacterium prausnitzii* sono stati ripristinati sei settimane dopo il trattamento. Mentre il numero di enterococchi aerobi era significativamente più alto nei pazienti trattati rispetto ai controlli sani e il numero di streptococchi era diminuito di 100-1000 volte. Da notare che una



drastica riduzione dei batteri anaerobi ed un aumento dei livelli di enterococchi potrebbe aumentare il rischio di sviluppare infezioni e colonizzazione con batteri potenzialmente patogeni.²⁷

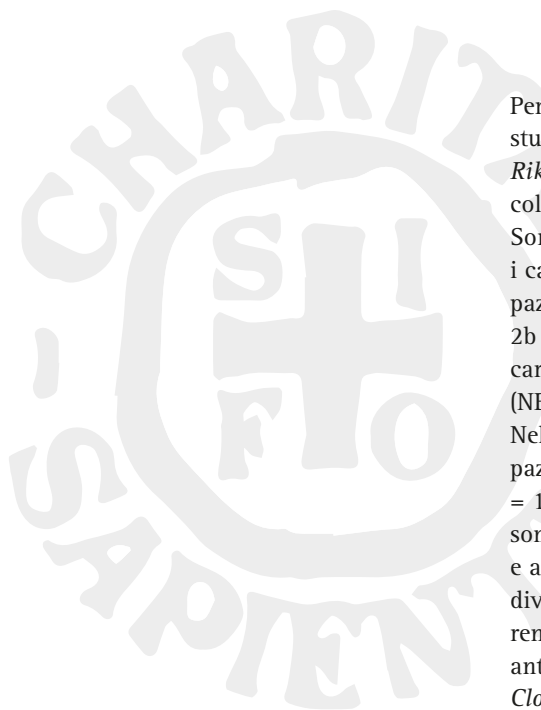
Al contrario, Rajagopala et al. (2016) hanno indicato che, in pazienti con Leucemia Linfoblastica Acuta (ALL) in età pediatrica e adolescenziale, non vi era alcuna differenza nella diversità microbica prima e durante la chemioterapia di induzione.¹⁵ In questo studio sono stati confrontati ed analizzati tutti i pazienti e i loro fratelli sani riscontrando che tutti i pazienti erano caratterizzati da una ridotta diversità ed una diminuzione dei livelli di *Lachnospiraceae* (incluso *Clostridium XIVa, IV*) *Roseburia*, *Anaerostipes*, *Coprococcus* e *Ruminococcus*. La presenza di batterioidi, ossia forme modificate dei batteri, è aumentata in questi pazienti che hanno un sistema immunitario già abbastanza compromesso al momento della diagnosi.¹⁵

IMMUNOTERAPIA

L'immunoterapia oncologica, ad oggi, è considerata l'ultima frontiera della lotta al cancro in quanto ha rivoluzionato l'approccio terapeutico nei confronti di diversi tipi di tumori, fino a qualche anno fa difficilmente trattabili. Anche per quanto concerne l'immunoterapia, esistono studi che confermano una stretta correlazione tra microbiota intestinale umano ed efficacia/tossicità dell'immunoterapia su pazienti che abbiano ricevuto almeno una terapia anti-PD-1 o anti-CTLA-4 a causa di melanoma metastatico o non resecabile, carcinoma a cellule renali (RCC) o carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC).²⁸⁻³³

Nello studio di Matson et al. (2018) sono stati confrontati i campioni fecali del microbiota di 42 pazienti con melanoma metastatico che hanno ricevuto immunoterapia anti-PD-1 (n = 38) o anti-CTLA-4 (n = 4).²⁸ I campioni di feci sono stati raccolti prima dell'inizio dell'immunoterapia. Sedici pazienti hanno mostrato una risposta dopo l'immunoterapia, mentre 26 pazienti non hanno risposto. L'analisi del microbiota intestinale ha indicato che i livelli *Bifidobacteriaceae* erano significativamente più abbondanti nel gruppo dei *responder* rispetto al gruppo dei non *responder*. Inoltre, otto specie erano più abbondanti nel gruppo dei *responder*: *Enterococcus faecium*, *Collinsella aerofaciens*, *Bifidobacterium adolescentis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Veillonella parvula*, *Parabacteroides merdae*, *Lactobacillus sp.* e *Bifidobacterium longum* - mentre due ceppi erano più abbondanti nel gruppo che non aveva risposto come *Ruminococcus obeum* e *Roseburia intestinalis*. Ciò significa che la composizione basale del microbiota intestinale nei pazienti con melanoma metastatico poteva essere associata all'efficacia della terapia anti-PD-1. Il *Bifidobacterium longum* e molti altri batteri possono contribuire a migliorare l'immunità antitumorale nei pazienti affetti da neoplasie e in trattamento con immunoterapie. Quindi la presenza di alcuni batteri potrebbe essere utile nel prevedere la possibile risposta clinica alla terapia anti-PD1 e quindi un esito clinico più favorevole.²⁸

Nello studio di Gopalakrishnan et al. (2018) è stata confrontata la composizione del microbiota di 43 pazienti con melanoma metastatico trattati con terapia anti-PD-1 e si è osservato che i 30 pazienti *responder* avevano una diversità α pre-trattamento più elevata rispetto ai 13 non *responder*. Inoltre, i pazienti con una maggiore diversità α prima della terapia anti-PD-1 avevano una sopravvivenza libera da progressione (PFS) significativamente prolungata rispetto ai pazienti con una α -diversità intermedia o bassa. Il confronto ha evidenziato inoltre che il genere *Faecalibacterium* era significativamente abbondante nei *responder* con una PFS significativamente più lunga.²⁹



Per quanto riguarda la colite autoimmune caratteristica dell'immunoterapia, dagli studi è emerso che un aumento significativo dei *Bacteroidetes*, *Bacteroidaceae*, *Rikenellaceae* e *Barnesiellaceae* è correlato ad un rischio ridotto di sviluppare la colite indotta da ipilimumab.³³

Sono stati identificati sei articoli di cinque studi clinici sull'uomo che descrivono i cambiamenti del microbiota intestinale umano durante l'immunoterapia su pazienti che hanno ricevuto la terapia anti-PD-1, anti-CTLA-4 o interferone alfa-2b per melanoma metastatico o non resecabile, carcinoma a cellule renali (RCC), carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) o tumori neuroendocrini (NET).^{25,29-32,34}

Nello studio di Routy et al. (2018), sono stati raccolti i campioni fecali di 32 pazienti sottoposti a terapia anti-PD-1 di due mesi per NSCLC (n = 15) o RCC (n = 17).³⁰ Le feci sono state raccolte prima dell'inizio del trattamento, alla seconda somministrazione (dopo un mese), alla quarta somministrazione (dopo due mesi) e alla dodicesima somministrazione (dopo sei mesi) di infusione anti-PD-1. La diversità α delle feci è aumentata maggiormente nei pazienti con carcinoma renale cronico rispetto ai pazienti con NSCLC e RCC e dopo due mesi di terapia anti-PD-1, sono aumentati i livelli di *Candidatus Alistipes marseilloanorexicus*, *Clostridium scindens*, *Eubacterium* sp., *Clostridium* sp., *Streptococcus salivarius*, *Clostridiales* ed *Eubacteriumeleens*³⁰ (Tabella 1).

CONCLUSIONI

La consapevolezza dell'interazione tra il microbiota intestinale umano e la terapia sistemica del cancro è in costante aumento ed i risultati di letteratura lo confermano. È evidente che la composizione basale del microbiota può essere associata allo sviluppo di tossicità ed essere correlata all'efficacia o meno della chemio ed immunoterapia.

Per quanto riguarda la chemioterapia, gli studi si sono concentrati principalmente sull'associazione tra la composizione basale del microbiota intestinale umano e lo sviluppo di tossicità associate al trattamento, come infezioni o diarrea. Sembra che i pazienti con un particolare microbiota intestinale siano più inclini a sviluppare infezioni, probabilmente a causa di una ridotta resistenza alla colonizzazione poiché il microbiota intestinale ha una funzione protettiva. Ciò è particolarmente interessante, poiché l'identificazione precoce dei pazienti a rischio per lo sviluppo di complicanze infettive consentirebbe di effettuare interventi mirati e prevenire quindi possibili infezioni. Attualmente, non è stato pubblicato nessuno studio clinico che indaghi sugli effetti del microbiota intestinale e sulla reale efficacia della chemioterapia.

Un numero limitato di articoli recentemente pubblicati descrive l'associazione del microbiota intestinale umano e l'efficacia dell'immunoterapia. I meccanismi con cui l'immunoterapia influenza la composizione del microbiota intestinale sono ancora scarsamente studiati e si basano principalmente su studi sui topi.⁴³ Le terapie anti-PD-1 e anti-CTLA-4 promuovono processi infiammatori e inducono morte e distruzione delle cellule epiteliali intestinali e dei batteri intestinali.^{30,44} Tutto questo porta alla disbiosi microbica che attiva le cellule T-helper 1 del sistema immunitario e la maturazione delle cellule dendritiche nell'uomo, interferendo così sull'efficacia della terapia anticancro.³⁴

Ricerche cliniche più approfondite dovrebbero indagare su come la composizione del microbioma vada ad influenzare l'efficacia, la sicurezza e la tossicità di chemio ed immunoterapia, e viceversa; affinché le future terapie del cancro possano essere sempre più specifiche e mirate.

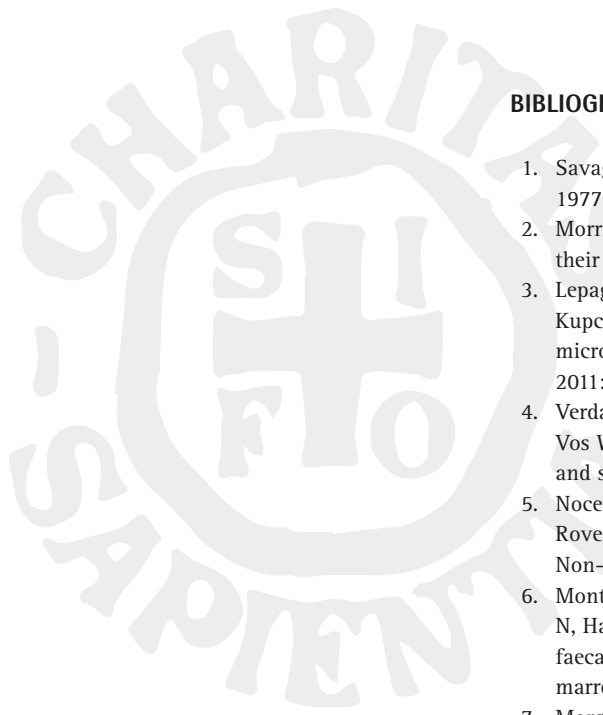
Tabella 1. Studi clinici di associazione tra composizione del microbiota intestinale e outcome delle terapie.

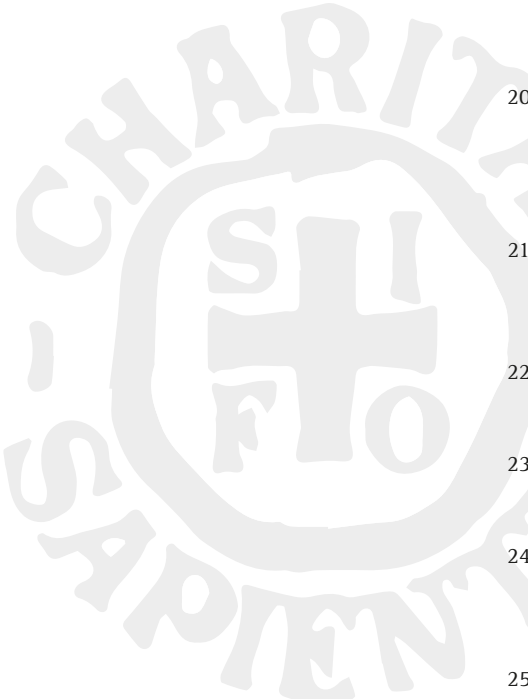
Studio	Tipo di tumore	Terapia	Outcome	Composizione microbiota
CHEMIOTERAPIA				
Galloway-Peña et al. (2017)	LMA	chemioterapia di induzione	Aumentato rischio di infezione	↑ diversità α (indice di Shannon) ↑ <i>Stenotrophomonas</i>
Pal et al. (2015)	RCC metastatico	VEGF-TKI	Aumentato rischio di sviluppare diarrea	↑ <i>Bacteroides</i> ↓ <i>Prevotella</i>
IMMUNOTERAPIA				
Matson et al. (2018)	melanoma metastatico	Anti-PD-1 (n = 38) Anti-CTLA-4 (n = 4)	Responder (n = 16/43)	↑ <i>Bifidobacteriaceae</i> ↑ <i>Enterococcus faecium</i> ↑ <i>Collinsella aerofaciens</i> ↑ <i>Bifidobacterium adolescentis</i> ↑ <i>Klebsiella pneumoniae</i> ↑ <i>Veillonella parvula</i> ↑ <i>Parabacteroides</i> ↑ <i>Lactobacillus</i> sp. ↑ <i>Bifidobacterium longum</i> ↓ <i>Ruminococcus obeum</i> ↓ <i>Roseburia intestinalis</i>
Frankel et al. (2017)	melanoma metastatico non resecabile	Ipilimumab + Nivolumab	Responder (n = 16/24)	↑ <i>Faecalibacterium prausnitzii</i> ↑ <i>Holdemania filiformis</i> ↑ <i>Bacteroides thetaiotaomicron</i>
		Pembrolizumab	Responder (n = 6/13)	↑ <i>Dorea formicigenerans</i>
Dubin et al. (2016)	melanoma metastatico	Ipilimumab	Senza colite	↑ <i>Bacteroidaceae</i> ↑ <i>Bacteroides</i> ↑ <i>Earnesiellaceae</i> ↑ <i>Earnesiellaceae unclassified</i> ↑ <i>Rikenellaceae</i> ↑ <i>Rikenellaceae unclassified</i> ↑ <i>Eacteroidetes</i> ↑ <i>Bacteroidia</i> ↑ <i>Eacteroidales</i> ↑ <i>Eacteroidetes</i>
Gopalakrishnan et al. (2018)	melanoma metastatico	Anti-PD-1	Responder (n = 14/25)	↑ <i>Faecalibacterium</i> sp. ↑ <i>Clostridium</i> sp. ↑ <i>Clostridiales</i> ↑ <i>Eubacterium</i> sp. ↑ <i>Csillibacter</i> sp. ↑ <i>Ruminococcaceae</i> ↓ <i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> ↓ <i>Escherichia coli</i> ↓ <i>Oxalobacter formigenes</i> ↓ <i>Anaerotruncus colihombis</i> ↓ <i>Klebsiella varicola</i>
			Prolungata PFS (n = 19/39)	↑ <i>Faecalibacterium</i> ↓ <i>Eacteroidales</i> ↑ <i>unclassified Firmicutes</i> 6x ↑ <i>Eubacterium</i> sp. ↑ <i>Alistipes</i> 2x ↑ <i>Akkermansia muciniphila</i> ↑ <i>Intestinimonas</i> ↑ <i>Bacteroides nordii</i> ↑ <i>Bacteroides xylanisolvens</i> ↑ <i>Blautia</i> ↑ <i>Lachnospiraceae</i> ↑ <i>Firmicutes bacterium</i> ↑ <i>Firmicutes</i> ↑ <i>unclassified Clostridiales</i> 2x ↑ <i>Clostridiales</i> ↑ <i>Ruminococcaceae</i> ↑ <i>Clostridium</i> sp. ↑ <i>Flavonifactor</i> ↑ <i>Bacteroides caccae</i> ↑ <i>unclassified Ruminococcaceae</i> ↑ <i>Ruminococcus</i> sp. ↓ <i>unclassified Clostridiales</i> ↓ <i>Parabacteroides distasonis</i> ↓ <i>Firmicutes bacterium</i> ↓ <i>Clostridiales</i> ↓ <i>Clostridiales VE202-14</i> ↓ <i>Anaerotruncus colihombis</i> ↑ <i>Lachnospiraceae</i>
Routy et al. (2018)	NSCLC + RCC	Anti-PD-1	PFS > 3 mesi	↑ <i>Faecalibacterium</i> ↓ <i>Eacteroidales</i> ↑ <i>unclassified Firmicutes</i> 6x ↑ <i>Eubacterium</i> sp. ↑ <i>Alistipes</i> 2x ↑ <i>Akkermansia muciniphila</i> ↑ <i>Intestinimonas</i> ↑ <i>Bacteroides nordii</i> ↑ <i>Bacteroides xylanisolvens</i> ↑ <i>Blautia</i> ↑ <i>Lachnospiraceae</i> ↑ <i>Firmicutes bacterium</i> ↑ <i>Firmicutes</i> ↑ <i>unclassified Clostridiales</i> 2x ↑ <i>Clostridiales</i> ↑ <i>Ruminococcaceae</i> ↑ <i>Clostridium</i> sp. ↑ <i>Flavonifactor</i> ↑ <i>Bacteroides caccae</i> ↑ <i>unclassified Ruminococcaceae</i> ↑ <i>Ruminococcus</i> sp. ↓ <i>unclassified Clostridiales</i> ↓ <i>Parabacteroides distasonis</i> ↓ <i>Firmicutes bacterium</i> ↓ <i>Clostridiales</i> ↓ <i>Clostridiales VE202-14</i> ↓ <i>Anaerotruncus colihombis</i> ↑ <i>Lachnospiraceae</i>

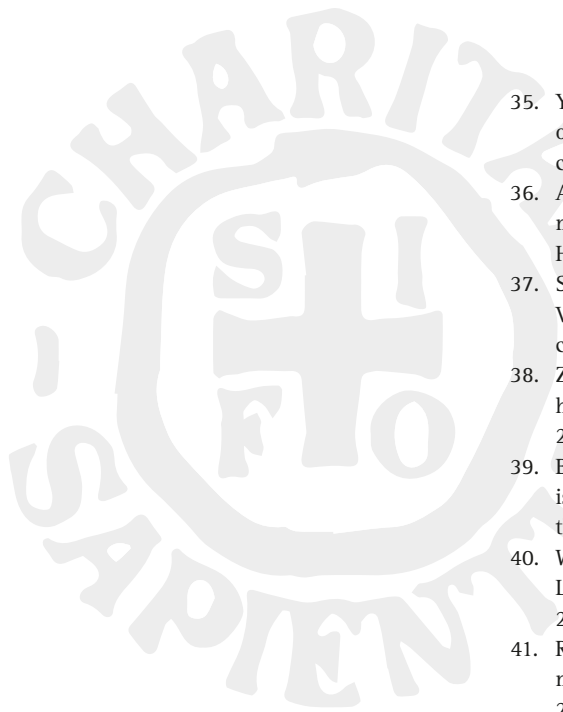
(LMA = Leucemia Mieloide Acuta - RCC = carcinoma a cellule renali - VEGF-TKI = inibitori tirosin-chinasici del fattore di crescita endoteliale vascolare - PFS = Sopravvivenza Libera da Progressione).

BIBLIOGRAFIA

1. Savage DC. Microbial ecology of the gastrointestinal tract. *Annu Rev Microbiol* 1977;31:107-33.
2. Morrison DJ, Preston T. Formation of short chain fatty acids by the gut microbiota and their impact on human metabolism. *Gut Microbes* 2016;7:189-200.
3. Lepage P, Hasler R, Spehlmann ME, Rehman A, Zvirbliene A, Begun A, Ott S, Kupcinskas L, Dore J, Raedler A. Twin study indicates loss of interaction between microbiota and mucosa of patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2011;141:227-36. doi:10.1053/j.gastro.2011.04.011.
4. Verdam FJ, Fuentes S, de Jonge C, Zoetendal EG, Erbil R, Greve JW, Buurman WA, de Vos WM, Rensen SS. Human intestinal microbiota composition is associated with local and systemic inflammation in obesity. *Obesity* 2013;21: E607-E615.
5. Noce A, Marrone G, Di Daniele F, Ottaviani E, Wilson Jones G, Bernini R, Romani A, Rovella V. Impact of Gut Microbiota Composition on Onset and Progression of Chronic Non-Communicable Diseases. *Nutrients* 2019;11. doi:10.3390/nu11051073.
6. Montassier E, Batard E, Massart S, Gastinne T, Carton T, Caillon J, Le Fresne S, Caroff N, Hardouin JB, Moreau P. 16S rRNA gene pyrosequencing reveals shift in patient faecal microbiota during high-dose chemotherapy as conditioning regimen for bone marrow transplantation. *Microb Ecol* 2014;67:690-9.
7. Morgan XC, Huttenhower C. Chapter 12: Human microbiome analysis. *PLoS Comput. Biol* 2012;8:e1002808.
8. Lozupone CA, Stombaugh JI, Gordon JI, Jansson JK, Knight R. Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota. *Nature* 2012;489:220-30.
9. Wang F, Meng W, Wang B, Qiao L. Helicobacter pylori-induced gastric inflammation and gastric cancer. *Cancer Lett* 2014;345:196-202.
10. Kostic AD, Chun E, Robertson L, Glickman JN, Gallini CA, Michaud M, Clancy TE, Chung DC, Lochhead P, Hold GL. Fusobacterium nucleatum potentiates intestinal tumorigenesis and modulates the tumor-immune microenvironment. *Cell Host Microbe* 2013;14:207-15.
11. Kostic AD, Gevers D, Pedamallu CS, Michaud M, Duke F, Earl AM, Ojesina AI, Jung J, Bass AJ, Taberero J. Genomic analysis identifies association of Fusobacterium with colorectal carcinoma. *Genome Res* 2012;22:292-8.
12. Kwa M, Plottel CS, Blaser MJ, Adams S. The Intestinal Microbiome and Estrogen Receptor-Positive Female Breast Cancer. *J Natl Cancer Inst* 2016;108.
13. Flores R, Shi J, Fuhrman B, Xu X, Veenstra TD, Gail MH, Gajer P, Ravel J, Goedert JJ. Fecal microbial determinants of fecal and systemic estrogens and estrogen metabolites: A cross-sectional study. *J Transl Med* 2012;10:253.
14. Zhu J, Liao M, Yao Z, Liang W, Li Q, Liu J, Yang H, Ji Y, Wei W, Tan A. Breast cancer in postmenopausal women is associated with an altered gut metagenome. *Microbiome* 2018;6:136.
15. Rajagopala SV, Yooseph S, Harkins DM, Moncera KJ, Zabokrtsky KB, Torralba MG, Tovchigrechko A, Highlander SK, Pieper R, Sender L. Gastrointestinal microbial populations can distinguish pediatric and adolescent Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) at the time of disease diagnosis. *BMC Genom* 2016;17:635.
16. An J, Ha EM. Combination Therapy of Lactobacillus plantarum Supernatant and 5-Fluorouracil Increases Chemosensitivity in Colorectal Cancer Cells. *J Microbiol Biotechnol* 2016;26:1490-503.
17. Viaud S, Saccheri F, Mignot G, Yamazaki T, Daillere R, Hannani D, Enot DP, Pfirschke C, Engblom C, Pittet MJ. The intestinal microbiota modulates the anticancer immune effects of cyclophosphamide. *Science* 2013;342:971-6.
18. Florez AB, Sierra M, Ruas-Madiedo P, Mayo B. Susceptibility of lactic acid bacteria, bifidobacteria and other bacteria of intestinal origin to chemotherapeutic agents. *Int J Antimicrob Agents* 2016;48:547-50.
19. Romy A, Janine Z, John P, Sander S, Vos-Geelen and Marjolein L. Smidt. The Clinical Link between Human Intestinal Microbiota and Systemic Cancer Therapy. *Int. J. Mol. Sci.* 2019, 20, 4145; doi:10.3390/ijms20174145.



- 
20. Attman E, Aittoniemi J, Sinisalo M, Vuento R, Lyytikäinen O, Karki T, Syrjänen J, Huttunen R. Etiology, clinical course and outcome of healthcare-associated bloodstream infections in patients with hematological malignancies: A retrospective study of 350 patients in a Finnish tertiary care hospital. *Leuk Lymphoma* 2015;56:3370-7.
 21. Galloway-Pena JR, Smith DP, Sahasrabhojane P, Ajami NJ, Wadsworth WD, Daver NG, Chemaly RF; Marsh L, Ghantaji SS, Pemmaraju N. The role of the gastrointestinal microbiome in infectious complications during induction chemotherapy for acute myeloid leukemia. *Cancer* 2016;122:2186-96.
 22. Galloway-Pena JR, Smith DP, Sahasrabhojane P, Wadsworth WD, Fellman BM, Ajami NJ, Shpall EJ, Daver N, Guindani M, Petrosino JF. Characterization of oral and gut microbiome temporal variability in hospitalized cancer patients. *Genome Med* 2017;9:21.
 23. Montassier E, Al-Ghalith GA, Ward T, Corvec S, Gastinne T, Potel G, Moreau P, de la Cochetiere MF, Batard E, Knights D. Pretreatment gut microbiome predicts chemotherapy-related bloodstream infection. *Genome Med* 2016;8:49.
 24. Pal SK, Li SM, Wu X, Qin H, Kortylewski M, Hsu J, Carmichael C, Frankel P. 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.
 25. Dörffel Y, Swidsinski A, Loening-Baucke V, Wiedenmann B, Pavel M. Common biostructure of the colonic microbiota in neuroendocrine tumors and Crohn's disease and the effect of therapy. *Inflamm Bowel Dis* 2012;18:1663-71. doi: 10.1002/ibd.21923.
 26. Youssef O, Lahti L, Kokkola A, Karla T, Tikkanen M, Ehsan H, Carpelan-Holmstrom M, Koskensalo S, Bohling T, Rautelin H. Stool Microbiota Composition Differs in Patients with Stomach, Colon, and Rectal Neoplasms. *Dig Dis Sci* 2018;63:2950-8. doi: 10.1007/s10620-018-5190-5.
 27. Van Vliet MJ, Tissing WJ, Dun CA, Meessen NE, Kamps WA, de Bont ES, Harmsen HJ. Chemotherapy treatment in pediatric patients with acute myeloid leukemia receiving antimicrobial prophylaxis leads to a relative increase of colonization with potentially pathogenic bacteria in the gut. *Clin Infect Dis* 2009;49:262-70. doi: 10.1086/599346.
 28. Matson V, Fessler J, Bao R, Chongsuwat T, Zha Y, Alegre ML, Luke JJ, Gajewski TF. The commensal microbiome is associated with anti-PD-1 efficacy in metastatic melanoma patients. *Science* 2018;359:104-8. doi: 10.1126/science.aao3290.
 29. Gopalakrishnan V, Spencer CN, Nezi L, Reuben A, Andrews MC, Karpinetz TV, Prieto PA, Vicente D, Hoffman K, Wei SC. Gut microbiome modulates response to anti-PD-1 immunotherapy in melanoma patients. *Science* 2018;359:97-103. doi: 10.1126/science.aan4236.
 30. Routy B, Le Chatelier E, Derosa L, Duong CPM, Alou MT, Daillere R, Fluckiger A, Messaoudene M, Rauber C, Roberti MP. Gut microbiome influences efficacy of PD-1-based immunotherapy against epithelial tumors. *Science* 2018;359:91-7. doi: 10.1126/science.aan3706.
 31. Chaput N, Lepage P, Coutzac C, Soularue E, Le Roux K, Monot C, Boselli L, Routier E, Cassard L, Collins M. Baseline gut microbiota predicts clinical response and colitis in metastatic melanoma patients treated with ipilimumab. *Ann Oncol* 2017;28:1368-79. doi: 10.1093/annonc/mdx108.
 32. Frankel AE, Coughlin LA, Kim J, Froehlich TW, Xie Y, Frenkel EP, Koh AY. Metagenomic Shotgun Sequencing and Unbiased Metabolomic Profiling Identify Specific Human Gut Microbiota and Metabolites Associated with Immune Checkpoint Therapy Efficacy in Melanoma Patients. *Neoplasia* 2017;19:848-55. doi: 10.1016/j.neo.2017.08.004.
 33. Dubin K, Callahan MK, Ren B, Khanin R, Viale A, Ling L, No D, Gobourne A, Littmann E, Huttenhower C. Intestinal microbiome analyses identify melanoma patients at risk for checkpoint-blockade-induced colitis. *Nat Commun* 2016;7:10391. doi: 10.1038/ncomms10391.
 34. Vetizou M, Pitt JM, Daillere R, Lepage P, Waldschmitt N, Flament C, Rusakiewicz S, Routy B, Roberti MP, Duong CP. Anticancer immunotherapy by CTLA-4 blockade relies on the gut microbiota. *Science* 2015;350:1079-84. doi: 10.1126/science.aad1329.



35. Yuan L, Zhang S, Li H, Yang F, Mushtaq N, Ullah S, Shi Y, An C, Xu J. The influence of gut microbiota dysbiosis to the efficacy of 5-Fluorouracil treatment on colorectal cancer. *Biomed Pharmacother* 2018;108:184-93. doi: 10.1016/j.biopha.2018.08.165.
36. Alexander JL, Wilson ID, Teare J, Marchesi JR, Nicholson JK, Kinross JM. Gut microbiota modulation of chemotherapy efficacy and toxicity. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol* 2017;14:356-65. doi: 10.1038/nrgastro.2017.20.
37. Sharma A, Buschmann MM, Gilbert JA. Pharmacomicrobiomics: The Holy Grail to Variability in Drug Response? *Clin Pharmacol Ther* 2019;106:317-28. doi: 10.1002/cpt.1437.
38. Zimmermann M, Zimmermann-Kogadeeva M, Wegmann R, Goodman AL. Mapping human microbiome drug metabolism by gut bacteria and their genes. *Nature* 2019;570:462-7. doi: 10.1038/s41586-019-1291-3.
39. Bronckaers A, Balzarini J, Liekens S. The cytostatic activity of pyrimidine nucleosides is strongly modulated by *Mycoplasma hyorhinitis* infection: Implications for cancer therapy. *Biochem Pharmacol* 2008;76:188-97. doi: 10.1016/j.bcp.2008.04.019.
40. Wallace BD, Wang H, Lane KT, Scott JE, Orans J, Koo JS, Venkatesh M, Jobin C, Yeh LA, Mani S. Alleviating cancer drug toxicity by inhibiting a bacterial enzyme. *Science* 2010;330:831-5. doi: 10.1126/science.1191175.
41. Roberts AB, Wallace BD, Venkatesh MK, Mani S, Redinbo MR. Molecular insights into microbial beta-glucuronidase inhibition to abrogate CPT-11 toxicity. *Mol Pharmacol* 2013;84:208-17. doi: 10.1124/mol.113.085852.
42. Van der Beek CM, Dejong CHC, Troost FJ, Masclee AAM, Lenaerts K. Role of short-chain fatty acids in colonic inflammation, carcinogenesis, and mucosal protection and healing. *Nutr Rev* 2017;75:286-305. doi: 10.1093/nutrit/nuw067.
43. Yi M, Yu S, Qin S, Liu Q, Xu H, Zhao W, Chu Q, Wu K. Gut microbiome modulates efficacy of immune checkpoint inhibitors. *J Hematol Oncol* 2018;11:47. doi: 10.1186/s13045-018-0592-6.
44. Asmar N, Ibrahim T, Rey JF. Checkpoint Inhibitors: Conquering Cancer with a Little (T)-Help from Our Microbial Friends. *Dig Dis Sci* 2018;63:2177-9. doi: 10.1007/s10620-018-5188-z.