

Intratumorální mikrobiom u světlobuněčného renálního karcinomu – nový faktor nádorového mikroprostředí

Intratumoral microbiome in clear cell renal cell carcinoma – a new factor in the tumor microenvironment

Souhrn: Světlobuněčný renální karcinom (ccRCC) představuje nejčastější histologický podtyp renálního karcinomu a významný onkologický problém s vysokou incidencí zejména v Evropě. V posledních letech se pozornost výzkumu zaměřuje na nádorové mikroprostředí, jehož součástí je i intratumorální mikrobiom – mikroorganismy přítomné přímo v nádorové tkáni. Cílem tohoto přehledového článku je shrnout současné poznatky o složení intratumorálního mikrobiomu u ccRCC, o jeho vztahu k imunitnímu mikroprostředí a o potenciálním prognostickém významu. Dostupné studie potvrzují přítomnost bakteriální DNA v nádorové tkáni ccRCC a prokazují odlišné mikrobiální složení oproti nenádorové tkáni, vč. snížené alfa diverzity. Byly identifikovány specifické mikrobiální rody spojené s celkovým přežitím pacientů i s charakterem imunitní infiltrace. Některé mikroorganismy jsou spojeny s protinádorovou adaptivní imunitní odpovědí, jiné naopak s imunosupresivním mikroprostředím a nepříznivou prognózou. Současné práce rovněž naznačují možný vztah mikrobiomu k odpovědi na systémovou léčbu. Přestože jsou dosavadní poznatky převážně observační a zatížené metodologickými limity, intratumorální mikrobiom představuje perspektivní oblast klinického výzkumu. Další studie by měly směřovat ke standardizaci metodiky a k prospektivní validaci klinického významu mikrobiálních signatur u pacientů s ccRCC.

Klíčová slova: světlobuněčný renální karcinom – intratumorální mikrobiom – nádorové mikroprostředí – alfa diverzita – imunita – prognóza – 16S rRNA sekvenování – imunoterapie

Summary: Clear cell renal cell carcinoma (ccRCC), is the most common histological subtype of renal cell carcinoma and represents a significant oncological burden with particularly high incidence in European countries. In recent years, research has increasingly focused on the tumor microenvironment, which also includes the intratumoral microbiome – microorganisms present directly within tumor tissue. The aim of this review is to summarize current knowledge regarding the composition of the intratumoral microbiome in ccRCC, its relationship with the tumor immune microenvironment, and its potential prognostic significance. Available studies confirm the presence of bacterial DNA within ccRCC tumor tissue and demonstrate differences in microbial composition compared with adjacent non-tumorous tissue, including reduced alpha diversity. Specific microbial genera associated with overall survival and with patterns of immune cell infiltration have been identified. Some microorganisms appear to be linked to antitumor adaptive immune responses, whereas others are associated with an immunosuppressive tumor microenvironment and unfavorable prognosis. Current evidence also suggests a possible relationship between the microbiome and response to systemic therapy. Although existing evidence is largely observational and subject to methodological

Peter Polaček¹
Vojtěch Fiala¹
David Feldmar²
Martin Matějů³
Otakar Čapoun¹
Viktor Soukup¹

¹ Urologická klinika

1. LF UK a VFN v Praze

² Onkologická klinika

2. LF UK a FN Motol a Homolka, Praha

³ Onkologická klinika

1. LF UK a VFN v Praze



MUDr. Peter Polaček

Urologická klinika

1. LF UK a VFN

Ke Karlovu 6

128 00 Praha 2

peter.polacek@vfn.cz

Doručeno: 19. 4. 2026

Přijato: 8. 6. 2026

limitations, the intratumoral microbiome represents a promising field of research. Future studies should focus on methodological standardization and prospective validation of the clinical relevance of microbial signatures in patients with clear cell renal cell carcinoma.

Key words: clear cell renal cell carcinoma – intratumoral microbiome – tumor microenvironment – alpha diversity – immunity – prognosis – 16S rRNA sequencing – immunotherapy

Úvod

Renální karcinom (RCC – renal cell carcinoma) představuje závažný celosvětový zdravotnický problém. Tvoří přibližně 2 % všech zhoubných nádorů a v roce 2022 bylo celosvětově diagnostikováno přes 430 000 nových případů, přičemž onemocnění si vyžádalo téměř 156 000 úmrtí.

Mezi jednotlivými histologickými podtypy RCC dominuje světlóobuněčný RCC (ccRCC – clear cell renal cell carcinoma), který představuje přibližně 70 % všech případů RCC [1].

V České republice (ČR) byla v roce 2021 incidence zhoubných nádorů ledviny 28,9 na 100 000 obyvatel, což představovalo 3 033 nově diagnostikovaných případů, a tento nádor se tak stal pátou nejčastěji diagnostikovanou malignitou (kromě nemelanomových kožních nádorů). Incidence je vyšší u mužů, v roce 2021 činil poměr pohlaví 1,8 : 1. Při mezinárodním srovnání zaujímá ČR v incidenci RCC druhé místo v Evropě. V roce 2021 zemřelo v souvislosti s tímto onemocněním 907 osob (8,6 úmrtí na 100 000 obyvatel). Zhoubné nádory ledviny tak tvořily 3,4 % všech úmrtí na malignitu (bez jiných zhoubných novotvarů kůže), čímž se řadily na sedmé místo mezi onkologickými příčinami úmrtí. V rámci Evropy se ČR umísťuje na 2.–3. místě v mortalitě na RCC [2].

V posledních letech se dostává do popředí zájmu nádorové mikroprostředí (TME – tumor microenvironment), které zásadně ovlivňuje růst a šíření nádoru i jeho odpověď na terapii. Součástí TME je i tzv. intratumorální mikrobiom, tedy mikroorganismy přítomné přímo v nádorové tkáni. Studie prokázaly jeho přítomnost v celé řadě solidních nádorů a naznačují, že může hrát významnou roli v odpovědi na imunoterapii i v prognóze onemocnění [3–5].

U ccRCC zatím zůstává vztah mezi složením intratumorálního mikrobiomu a klinickým chováním nádoru málo prozkoumán. S ohledem na potenciální význam mikrobiálních signatur jako biomarkerů či terapeutických cílů je hlubší porozumění této oblasti velmi potřebné.

Cílem tohoto přehledového článku je shrnout současné poznatky o intratumorálním mikrobiomu u ccRCC, o jeho vztahu k TME, imunitní odpovědi a klinickým výsledkům pacientů.

Metody

Základem tohoto narativního přehledového článku byla cílená literární rešerše provedená v databázích PubMed. Vyhledávání bylo uskutečněno dne 2. 2. 2026 bez časového omezení. Použity byly následující vyhledávací výrazy a jejich kombinace: „intratumoral microbiome“, „tumor microbiota“, „renal cell carcinoma“, „clear cell RCC“ a „tumor

microenvironment“. Výsledky byly filtrovány na humánní studie publikované v anglickém jazyce.

Po úvodním výběru publikací na základě názvu a abstraktu byly následně prostudovány plné texty relevantních prací. Další zdroje byly dohledány metodou tzv. snowballingu, tedy vyhledáváním citovaných a citujících prací v seznamu literatury jednotlivých článků, a dle relevance zařazeny do přehledu.

Do přehledu byly zahrnuty zejména původní práce a systematické přehledy zaměřené na detekci intratumorálního mikrobiomu u ccRCC, jeho vztah k TME, imunitní odpovědi a prognóze pacientů. Zvláštní důraz byl kladen na studie využívající sekvenční metody (RNAseq, 16S rRNA, metagenomiku) a na práce analyzující souvislosti mezi mikrobiálním složením a klinickými výsledky, vč. celkového přežití (OS – overall survival).

Výsledky

Důkazy o existenci intratumorálního mikrobiomu při RCC

V posledním desetiletí přibývá důkazů o tom, že nádorové tkáně nejsou sterilní a že různé mikroorganismy – vč. bakterií, virů a hub – mohou být přítomny přímo uvnitř TME. Přítomnost intratumorálního mikrobiomu byla popsána u celé řady solidních nádorů, mimo jiné u karcinomu plic, pankreatu, prsu a jater, a to jak v extracelulárním prostoru, tak intracelulárně – např. uvnitř nádorových buněk a makrofágů [6].

Tyto nálezy vytvářejí důležitý výchozí rámec pro studium mikrobiomu i u dalších nádorů, vč. ledvinových malignit, jako je ccRCC.

Jedním z hlavních přístupů k detekci mikroorganismů v nádorové tkáni je sekvenace 16S rRNA, která umožňuje identifikaci bakterií na základě analýzy konzervovaných a variabilních oblastí genu 16S ribozomální RNA. Tato metoda umožňuje detekovat složení mikrobiomu bez nutnosti kultivace. U nádorů ledvin se dále využívají metagenomické a metatranskriptomické přístupy, přičemž významná data byla získána z veřejně dostupné databáze The Cancer Genome Atlas (TCGA), která umožňuje zpětnou identifikaci mikrobiálních sekvencí z RNA-seq dat nádorových vzorků. V rámci ccRCC byla nedávno publikována studie, která pomocí analýzy dat z TCGA identifikovala signifikantní rozdíly v mikrobiálním složení mezi nádorovými a nenádorovými vzorky. Autoři popsali specifické mikrobiální signatury spojené s OS pacientů a s imunitními charakteristikami TME, což naznačuje možný funkční význam těchto mikroorganismů [7].

Přítomnost a biologický význam mikrobiomu byly popsány také u dalších solidních nádorů. Například *Porphyromonas gingivalis* detekovaná ve sliznici jícnu byla dávána do souvislosti se spinocelulárním karcinomem této lokalizace a byla navržena jako potenciální biomarker onemocnění [8]. Význam mikrobiomu byl rovněž popsán u kolorektálního karcinomu, u nějž přítomnost *Fusobacterium nucleatum* souvisí s imunosupresivním TME a je spojován s nepříznivou prognózou pacientů [9].

Kompoziční složení mikrobiomu u ccRCC

Mikrobiální složení v nádorové tkáni ccRCC vykazuje ve srovnání s nenádorovou tkání výrazné rozdíly v rozmanitosti i zastoupení jednotlivých taxonomických skupin. Tato rozmanitost se hodnotí pomocí dvou základních ekologických ukazatelů – alfa-diverzity (α -diverzita) a beta-diverzity (β -diverzita).

Druhovou pestrost uvnitř jednoho vzorku – tedy kolik různých mikroorganismů je přítomno a jak rovnoměrně jsou zastoupeny – popisuje α -diverzita. Naproti tomu β -diverzita srovnává mikrobiální složení mezi různými vzorky, např. mezi nádorovou a zdravou tkání – čím větší rozdíl mezi vzorky, tím vyšší β -diverzita.

Analýza dat RNA-seq z databáze TCGA, doplněná o dekontaminační algoritmy, prokázala signifikantně sníženou α -diverzitu v nádorové tkáni oproti okolní nenádorové ($p < 0,001$), což naznačuje sníženou mikrobiální pestrost v nádoru. Rovněž β -diverzita mezi nádorovými a nenádorovými vzorky byla výrazně odlišná ($p = 0,003$), což ukazuje, že mikrobiální prostředí nádoru je kvalitativně i kvantitativně jiné než zdravá tkáň [7].

Klinický význam diverzity nádorového mikrobiomu lze demonstrovat na příkladu adenokarcinomu pankreatu, u něhož byla α -diverzita nádorového mikrobiomu identifikována coby prediktivní faktor klinického výsledku chirurgické terapie [10].

Souvislost mikrobiomu s účinností imunoterapie

Některé práce naznačují, že složení střevního mikrobiomu může ovlivňovat účinnost imunoterapie u pacientů s RCC. U nemocných s pokročilým RCC, kteří byli léčeni antibiotiky, byla ve srovnání s pacienty bez antibiotické léčby pozorována nižší odpověď na imunoterapii a kratší přežití bez progresu onemocnění i OS [11]. Naopak u pacientů bez předchozí expozice antibiotikům byla vyšší abundance některých bakteriálních druhů ve střevním mikrobiomu, zejména *Akkermansia muciniphila*, *Bacteroides salyersiae* a *Eubacterium siraeum*, spojena s lepší odpovědí na léčbu nivolumabem [12].

Doplněním těchto závěrů je přehledová práce autorů Zhang et al., která shrnuje aktuální poznatky o mikrobiomu u různých histologických typů renálních nádorů. Autoři uvádějí, že specifické mikrobiální vzorce mohou být charakteristické nejen pro ccRCC, ale i pro papilární a chromofobní typy

RCC. Například u ccRCC byly opakovaně identifikovány zvýšené hladiny Firmicutes, které mohou ovlivňovat imunitní odpověď nádoru a ovlivnit účinnost imunoterapie. Mikrobiální signatury mohou mít vztah ke klinickým faktorům, jako je grading, staging a odpověď na léčbu, proto by budoucí personalizace terapie měla zohlednit i složení intratumorálního mikrobiomu. Autoři doporučují větší důraz na standardizaci metod sběru a analýzy vzorků, což je nezbytné pro spolehlivou validaci biomarkerů v onkologii [13].

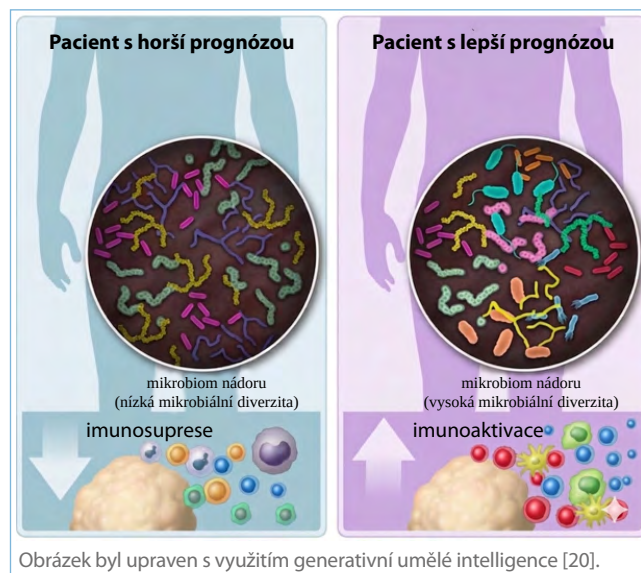
Výsledky těchto prací podporují hypotézu, že složení intratumorální mikrobioty může ovlivnit průběh onemocnění i odpověď na léčbu, a tím pádem se nabízí jako potenciální biomarker i terapeutický cíl u pacientů s ccRCC.

Vztah k imunitnímu mikroprostředí

Současné výzkumy ukazují, že složení intratumorálního mikrobiomu u ccRCC má významný dopad na imunitní charakteristiky TME. Přítomnost konkrétních mikroorganismů v nádoru souvisí s aktivací různých typů imunitní odpovědi a může ovlivnit prognózu i odpověď na léčbu.

Korelace mezi prognostickými rody a expresí imunitních genů

Ve studii autorů Xu et al. byla identifikována souvislost mezi vybranými intratumorálními mikroorganismy a OS pacientů s ccRCC. Na základě mikrobiálního rizikového skóre byli pacienti stratifikováni do dvou skupin a následně byla provedena analýza diferenciální genové exprese pomocí metody



Obrázek byl upraven s využitím generativní umělé inteligence [20].

Obr. 1. Schéma hypotetického vlivu intratumorálního mikrobiomu na imunitní mikroprostředí a klinickou prognózu u ccRCC dle Xu et al. [7].

Fig. 1. Schematic representation of the hypothetical impact of the intratumoral microbiome on the tumor immune microenvironment and clinical prognosis in ccRCC according to Xu et al. [7].

DESeq2. Celkem bylo identifikováno 882 různě exprimovaných genů, z nichž 30 bylo klasifikováno jako imunitně relevantních. Mezi tyto geny patřily např. *PI3*, *LBP*, *IFNG*, *CXCL5*, *SAA1* a *SAA2*, které se podílejí na regulaci zánětlivé odpovědi a vrozené imunity. Korelační analýza následně prokázala významné vztahy mezi zastoupením identifikovaných mikrobiálních rodů a expresí těchto genů zapojených do imunitní odpovědi (obr. 1) [7].

Protumorové vs. antitumorové imunitní odpovědi

Některé mikroorganismy spojené s nepříznivou prognózou, např. *Luteimicrobium*, vykazovaly korelaci se zvýšenou infiltrací makrofágů a vznikem chronického prozánětlivého mikroprostředí, které může podporovat angiogenezi, remodelaci tkáně a imunosupresi, a tím přispívat k progresi nádoru [14]. Dalším možným mechanismem je snížení zastoupení T-lymfocytů, B-lymfocytů a NK buněk v TME, což může vést k oslabení protinádorové imunitní odpovědi a narušení lokální imunitní kontroly.

Naopak mikroorganismy spojené s příznivější prognózou, např. *Cytobacillus*, souvisely s aktivací adaptivní imunitní odpovědi zahrnující různé subpopulace T-lymfocytů, což může podporovat efektivnější protinádorovou imunitní kontrolu a omezení nádorové progresy [15]. Tyto nálezy naznačují, že biologický význam zánětlivé odpovědi závisí nejen na její intenzitě, ale také na funkčním charakteru imunitního infiltrátu.

Přestože analýza TME a signálních drah naznačuje souvislost mezi mikrobiotou a imunitní odpovědí, přesné mechanismy, kterými mikroorganismy ovlivňují růst nádoru, zatím zůstávají nejasné a vyžadují další experimentální ověření. Tyto rozdíly v mikrobiálním složení tak mohou přispívat k heterogenitě imunitní odpovědi mezi jednotlivými pacienty a potenciálně ovlivňovat účinnost imunoterapie.

Mikrobiom a rezistence k léčbě

Papilární RCC na rozdíl od ccRCC reaguje hůře na systémovou cílenou léčbu (inhibitory VEGF, mTOR a TKI) či imunoterapii checkpoint inhibitory [16].

Kromě vlivu na imunitu existují i důkazy, že některé mikroorganismy přímo ovlivňují účinnost chemoterapie. Například *Escherichia coli* dokáže metabolizovat 5-fluorouracil (5-FU) na dihydrofluorouracil, čímž chrání nádorové buňky před cytotoxickým účinkem této látky [17]. Bylo také prokázáno, že některé bakterie mohou ovlivňovat citlivost nádorových buněk k chemoterapii. *Fusobacterium nucleatum* může podporovat chemorezistenci u kolorektálního karcinomu aktivací autofagie. Bakterie zvyšuje expresi genů *ULK1* a *ATG7*, které se podílejí na regulaci autofagického procesu, čímž dochází k potlačení apoptózy indukované chemoterapií a ke snížení citlivosti nádorových buněk na 5-FU a oxaliplatinu [18].

Ačkoli byly tyto mechanismy popsány u kolorektálního karcinomu, otevírají důležitou otázku, zda podobné mikrobiální

interakce nemohou ovlivňovat účinnost léčby i u pacientů s RCC. Potenciální terapeutickou strategií by pak mohla být cílená modulace mikrobiálního složení nebo jeho funkce např. ovlivněním mikrobiomu pomocí antibiotik, probiotik či transplantace.

Kombinace mikrobiomu a stromální imunity jako prognostický marker

Analýzy nádorové tkáně u RCC ukazují, že bakteriální přítomnost je úzce propojena s charakterem imunitního infiltrátu ve stromatu. Ve srovnání s přilehlou nenádorovou tkání vykazuje nádor obecně nižší bakteriální nálož i nižší α -diverzitu mikrobiálních komunit.

Množství bakteriální DNA koreluje se zastoupením vybraných populací vrozené imunity. Vyšší bakteriální nálož je provázána zvýšenou přítomností PU.1⁺ makrofágů ($p = 0,013$) a CD66b⁺ neutrofilů ($p = 0,007$). Pro vysvětlení PU.1⁺ makrofágy představují populaci makrofágů exprimujících transkripční faktor PU.1 (SPI1), který je klíčovým regulátorem diferenciace a funkce buněk myeloidní linie. Exprese PU.1 je nezbytná pro vývoj a aktivaci makrofágů a dalších složek vrozené imunity, přičemž jeho přítomnost je považována za marker myeloidní diferenciace a funkční aktivity těchto buněk. Zvýšené zastoupení PU.1⁺ makrofágů tak může odrážet aktivaci vrozené imunitní odpovědi v TME, pravděpodobně v souvislosti s přítomností mikrobiálních struktur.

U ccRCC se současně objevuje výrazná vazba mezi mikrobiální náloží a adaptivní imunitou. Vyšší množství bakterií je spojeno s nižší infiltrací CD8⁺ T-lymfocytů ($p = 0,035$), což může odrážet přítomnost mechanismů vedoucích k omezení cytotoxické protinádorové odpovědi.

Prognostický význam se neomezuje pouze na samotnou přítomnost mikroorganismů, ale především na jejich vztah k buněčnému složení stromatu. Vyšší zastoupení CD68⁺, CD163⁺ a CD8⁺ buněk je spojeno s kratším přežíváním pacientů s nepříznivějším OS, zatímco přítomnost iNOS⁺ makrofágů je vázána na příznivější klinický průběh [19]. Uvedené výsledky vycházejí z analýzy souboru 66 pacientů s renálními nádory, u nichž byla hodnocena bakteriální nálož metodou 16S rRNA sekvenování v kombinaci s imunohistochemickou analýzou stromálního infiltrátu.

Mikrobiální nálož tedy představuje součást komplexní sítě interakcí, ve které dochází k propojení mezi mikroorganismy, vrozenou i adaptivní imunitou a výsledným biologickým chováním nádoru. Hodnocení mikrobiomu izolovaně bez současné analýzy imunitního infiltrátu může vést k neúplné interpretaci jeho klinického významu.

Metodologické výzvy a omezení současných studií

Studium intratumorálního mikrobiomu u RCC je zatím ve fázi časného vývoje a dostupné práce mají několik společných omezení. Jedním z nejčastěji diskutovaných problémů

je možnost kontaminace vzorků. Nádorová tkáň obecně obsahuje velmi malé množství bakteriální DNA, a proto i minimální laboratorní kontaminace může ovlivnit výsledky sekvenčních analýz. Tento problém je obzvláště důležitý u studií využívajících data z TCGA, kde byly mikrobiální sekvence zpětně extrahovány z RNA-seq dat původně určených k analýze lidského transkriptomu.

Dalším limitem je relativně malý počet pacientů v klinických souborech. Například analýza vztahu mezi bakteriální náloží a stromální imunitou u RCC zahrnovala pouze 66 pacientů [19].

Takový počet je pro průzkumnou studii dostačující, avšak neumožňuje spolehlivou stratifikaci podle jednotlivých histologických podtypů nebo pokročilosti onemocnění. Výsledky je proto nutné interpretovat s opatrností a potvrdit na větších, ideálně prospektivních souborech.

Určitou komplikací je také rozdílnost použitých metod. Jednotlivé práce využívají různé sekvenční přístupy (16S rRNA, metagenomiku, metatranskriptomiku) i odlišné bioinformatické nástroje (např. Kraken, LEfSe, STAR a další), což ztěžuje přímé porovnání výsledků mezi studiemi. Chybí jednotný postup zpracování vzorků i analýzy dat, což může přispívat k variabilitě nálezů.

Většina dostupných dat má navíc korelační charakter. Byly popsány vztahy mezi bakteriální náloží a zastoupením PU.1⁺ makrofágů či CD8⁺ T-lymfocytů, nicméně z těchto údajů nelze jednoznačně určit, zda mikrobiom tyto změny způsobuje, je jejich odrazem, či zda jsou tyto změny důsledkem zcela jiných biologických procesů v nádorové tkáni.

Z těchto důvodů je zřejmé, že další výzkum by měl směřovat ke standardizaci metodiky a k propojení sekvenčních dat s funkčními experimentálními modely. Teprve kombinace molekulárních, imunologických a klinických dat umožní přesněji určit skutečný význam intratumorálního mikrobiomu u pacientů s ccRCC.

Závěr

Intratumorální mikrobiom představuje nově studovanou součást TME ccRCC. Dosavadní data ukazují, že mikrobiální složení nádoru se liší od nenádorové tkáně a může souviset s imunitním profilem, biologickým chováním nádoru i klinickými výsledky pacientů. Byly identifikovány mikrobiální rody spojené s prognózou a byly popsány vztahy mezi bakteriální náloží a infiltrací makrofágů a CD8⁺ T-lymfocytů. Hodnocení mikrobiomu izolovaně bez současné analýzy imunitního infiltrátu může vést k neúplné interpretaci jeho klinického významu.

Současně je však nutné zdůraznit, že většina dostupných studií má retrospektivní a korelační charakter a je zatížena metodologickými omezeními. Klinická aplikovatelnost mikrobiálních signatur proto vyžaduje další validaci na větších a prospektivních souborech.

Navzdory těmto limitům představuje výzkum intratumorálního mikrobiomu perspektivní oblast, která může v budoucnu přispět k lepšímu porozumění biologii ccRCC a potenciálně i k individualizaci léčebných strategií v onkologii.

Střet zájmů: Autor prohlašuje, že nemá žádný konflikt zájmů.

Prohlášení o podpoře: Podpořeno MZ ČR – RVO-VFN64165; ORJ 90223.

Literatura

- Bray F, Laversanne M, Sung H et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2024; 74(3): 229–263. doi: 10.3322/caac.21834.
- Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR (ÚZIS). Novotvary 2019–2021 ČR. Praha: ÚZIS ČR 2023. [online]. Dostupné z: <https://www.uzis.cz/res/f/008447/novotvary2019-2021.pdf>.
- Burd EM. Human papillomavirus and cervical cancer. *Clin Microbiol Rev* 2003; 16(1): 1–17. doi: 10.1128/CMR.16.1.1-17.2003.
- Collatuzzo G, Pelucchi C, Negri E et al. Exploring the interactions between *Helicobacter pylori* (Hp) infection and other risk factors of gastric cancer: a pooled analysis in the Stomach cancer Pooling (StoP) Project. *Int J Cancer* 2021; 149(6): 1228–1238. doi: 10.1002/ijc.33678.
- Wang J, Li X, Wu X et al. Uncovering the microbiota in renal cell carcinoma tissue using 16S rRNA gene sequencing. *J Cancer Res Clin Oncol* 2021; 147(2): 481–491. doi: 10.1007/s00432-020-03462-w.
- Nejman D, Livyatan I, Fuks G et al. The human tumor microbiome is composed of tumor type-specific intracellular bacteria. *Science* 2020; 368(6494): 973–980. doi: 10.1126/science.aay9189.
- Xu H, Leng J, Liu F et al. Tumor microbiota of renal cell carcinoma affects clinical prognosis by influencing the tumor immune microenvironment. *Heliyon* 2024; 10(19): e38310. doi: 10.1016/j.heliyon.2024.e38310.
- Gao S, Li S, Ma Z et al. Presence of *Porphyromonas gingivalis* in esophagus and its association with the clinicopathological characteristics and survival in patients with esophageal cancer. *Infect Agent Cancer* 2016; 11: 3. doi: 10.1186/s13027-016-0049-x.
- Nosho K, Sukawa Y, Adachi Y et al. Association of *Fusobacterium nucleatum* with immunity and molecular alterations in colorectal cancer. *World J Gastroenterol* 2016; 22(2): 557–566. doi: 10.3748/wjg.v22.i2.557.
- Riquelme E, Zhang Y, Zhang L et al. Tumor microbiome diversity and composition influence pancreatic cancer outcomes. *Cell* 2019; 178(4): 795–806. e12. doi: 10.1016/j.cell.2019.07.008.
- Tucker MD, Rini BI. Predicting response to immunotherapy in metastatic renal cell carcinoma. *Cancers (Basel)* 2020; 12(9): 2662. doi: 10.3390/cancers12092662.
- Derosa L, Routy B, Fidelle M et al. Gut bacteria composition drives primary resistance to cancer immunotherapy in renal cell carcinoma patients. *Eur Urol* 2020; 78(2): 195–206. doi: 10.1016/j.eururo.2020.04.044.
- Zhang J, Lou K, Chi J et al. Research progress on intratumoral microorganisms in renal cancer. *World J Urol* 2025; 43(1): 72. doi: 10.1007/s00345-024-05403-5.

14. Pushalkar S, Hundeyin M, Daley D et al. The pancreatic cancer microbiome promotes oncogenesis by induction of innate and adaptive immune suppression. *Cancer Discov* 2018; 8(4): 403–416. doi: 10.1158/2159-8290.CD-17-1134.
15. Foresto-Neto O, Ghirotto B, Câmara NO. Renal sensing of bacterial metabolites in the gut-kidney axis. *Kidney360* 2021; 2(9): 1501–1509. doi: 10.34067/KID.0000292021.
16. Chowdhury S, Matrana MR, Tsang C et al. Systemic therapy for metastatic non-clear-cell renal cell carcinoma: recent progress and future directions. *Hematol Oncol Clin North Am* 2011; 25(4): 853–869. doi: 10.1016/j.hoc.2011.05.003.
17. LaCourse KD, Zepeda-Rivera M, Kempchinsky AG et al. The cancer chemotherapeutic 5-fluorouracil is a potent *Fusobacterium nucleatum* inhibitor and its activity is modified by intratumoral microbiota. *Cell Rep* 2022; 41(7): 111625. doi: 10.1016/j.celrep.2022.111625.
18. Yu T, Guo F, Yu Y et al. *Fusobacterium nucleatum* promotes chemoresistance to colorectal cancer by modulating autophagy. *Cell* 2017; 170(3): 548–563.e16. doi: 10.1016/j.cell.2017.07.008.
19. Kovaleva OV, Podlesnaya P, Sorokin M et al. Macrophage phenotype in combination with tumor microbiome composition predicts RCC patients' survival: a pilot study. *Biomedicines* 2022; 10(7): 1516. doi: 10.3390/biomedicines10071516.
20. Riquelme E, Zhang Y, Zhang L et al. Tumor microbiome diversity and composition influence pancreatic cancer outcomes. *Cell* 2019; 178(4): 795–806.e12. doi: 10.1016/j.cell.2019.07.008.