

REVIEW ARTICLE

# 마이크로바이옴과 담도암

박진석

남촌의료재단 시화병원 내과

## Microbiome and Biliary Tract Cancer

Jin-Seok Park

Department of Internal Medicine, Namchon Medical Foundation Shihwa Medical Center, Siheung, Korea

Biliary tract cancers encompass a group of malignancies that affect the bile ducts and gallbladder and are associated with a poor prognosis, often due to late diagnosis and limited treatment options. The incidence of biliary tract cancer has been increasing gradually, underscoring the need for a better understanding of its pathogenesis and potential risk factors. Research suggests that biliary tract cancer may develop through a combination of genetic and epigenetic alterations, as well as environmental factors. The role of microbial exposure and the human microbiome in the pathogenesis of biliary tract cancer is an emerging area of interest. Traditionally, the biliary tree was considered sterile under normal conditions, but recent studies have identified associations between specific microbiological patterns and inflammatory biliary diseases and cancer. The human microbiome plays a crucial role in maintaining host homeostasis and interacting with the host's immune system. Dysbiosis, or an imbalance in the microbiome composition, has been implicated in the development of various diseases, including cancer. Hence, dysbiosis in the biliary tract might trigger the pathogenesis of biliary tract cancer. Advances in next-generation sequencing technology have provided researchers with a more comprehensive view of the microbiota and their potential roles in health and disease, providing more evidence of the relationship between the microbiota and biliary tract cancer. This review summarizes the latest evidence of the microbiome that would be associated with biliary tract cancer. (*Korean J Gastroenterol* 2024;83:1-5)

**Key Words:** Microbiome; Gallbladder cancer; Cholangiocarcinoma

## 서론

담도에 발생하는 암은 간내담도암, 간외담도암, 담낭암으로 구분할 수 있다.<sup>1</sup> 최근 중앙암등록본부의 자료에 따르면 담낭 및 기타담도암의 발생률은 인구 10만 명당 14명으로 이는 전체 암 발생의 2.9%를 차지한다. 담도에서 발생하는 암은 일반적으로 나쁜 예후를 보이는데 그 이유는 진단 될 시 자주 진행된 암으로 발견되고 수술로 절제하기 쉽지 않기 때문이다. 진행된 담도암의 경우 현재 표준치료로 알려져 있는 cis-

platin/gemcitabine 항암치료를 하더라도 평균 생존기간이 11.7개월에 불과하다.<sup>2</sup> 최근에는 일차 치료 후에 FOLFOX (5-fluorouracil, folinic acid, oxaliplatin)을 2차 항암제로 사용하여 생존기간을 향상시키려 노력하고 있으나 연장되는 생존기간은 한 달에 불과하였고 따라서 새로운 치료방법이 필요한 상황이다.

담도암은 담석, 담관 낭종, 비만, 간경화, 바이러스간염, 담관경화증과 같은 선행 질환이 있을 때 잘 발생할 수 있는 것으로 알려져 있다.<sup>3</sup> 그러나 서양과 동양의 발병률이 다르고 특히

Received November 10, 2023. Revised November 21, 2023. Accepted November 22, 2023.

© This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.  
Copyright © 2024. Korean Society of Gastroenterology.

교신저자: 박진석, 15034, 시흥시 군자천로 381, 남촌의료재단 시화병원 내과

Correspondence to: Jin-Seok Park, Department of Internal Medicine, Namchon Medical Foundation Shihwa Medical Center, 381 Gunjacheon-ro, Siheung 15034, Korea.  
Tel: +82-32-890-2548, Fax: +82-32-890-2542, E-mail: Pjsinha@naver.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9911-8823>

Financial support: This study was supported by Shihwa medical center research fund.

Conflict of interest: None.

동아시아에 발병률이 높은 것을 고려할 때 유전적 인자와 후생학적 인자가 발병에 영향을 미치고 있을 것으로 여겨진다.<sup>4</sup> 특히 주로 동아시아에서 보고된 연구들에 따르면, 타이간흡충(*Opisthorchis viverrini*), 간흡충(*Clonorchis sinensis*)과 같은 기생충 감염이 담도암의 강력한 위험인자로 보고하고 있다.<sup>5</sup> 따라서 담도암은 지역 및 유전적인 인자 그리고 감염에 노출된 과거력 등이 복합적으로 영향을 미쳐 발생한다고 생각할 수 있다.

마이크로바이옴(microbiome)은 특정 환경에서의 미생물의 유전체를 통칭하며, 사람의 장에는  $10^{14}$  이상의 마이크로바이옴이 존재하는 것으로 알려져 있다.<sup>6</sup> 이들은 병과 관련된 미생물의 감염으로부터 보호하고, 면역에 영향을 미치며, 신진대사에 관여하는 등 다양한 기능을 하고 있다. 이러한 마이크로바이옴에 불균형(dysbiosis)이 발생하면 암을 포함한 다양한 질환이 발생할 수 있는 것으로 보고되고 있다.<sup>7</sup> 간과 담도는 과거에는 무균 상태로 여겨져 왔지만, 최근 보고에 따르면 장-간 축(gut-liver axis)에 의해 위장관에 존재하는 마이크로바이옴에 노출되어 마이크로바이옴의 영향을 받는다.<sup>8</sup> 또한, 담도를 통해 배출되는 일차 담즙의 일부는 장에 존재하고 있는 *Clostridium*, *Enterococcus*, *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* 등에 의하여 이차성 담즙으로 변화되어 재흡수 된다.<sup>9</sup> 그러므로 담도에 발생하는 여러 질환이 여러 균주의 불균형과 관련이 있을 것으로 생각된다. 특히 폐쇄성 황달이 동반된 담도계질환은 역행성췌담관조영술이나 경피적담도배액술이 필요한데, 이러한 시술들이 장의 상제 균을 담도로 이동시키는 요소가 되어 질환의 예후에 영향을 미칠 수 있다. 담도암 환자에서 담도 배액술을 시행한 환자와 시행을 받지 않은 환자의 예후를 비교한 연구에서 배액술을 시행받은 환자에서 수술 후 감염이 더 잘 발생하는 결과가 이에 대한 간접적인 증거라고 할 수 있겠다.<sup>10</sup> 또한, Shrader 등<sup>11</sup>이 보고한 연구에서는 췌장암 세포가 담도배액술을 시행 받은 환자의 담즙에서 담도 배액술을 시행받지 않은 환자의 담즙보다 더 오래 생존하였다. 이는 *Enterococcus faecalis*나 *Streptococcus oralis* 등이 담즙의 항암 효과를 떨어뜨려 발생하는 것으로 생각된다.<sup>11</sup> 최근에는 Next-generation sequencing의 발달로 마이크로바이옴과 여러 암의 발생에 대한 연구가 활발히 진행되고 있다. 또한 마이크로바이옴을 이용한 항암치료에 대한 임상연구도 활발히 진행되고 있다. 본 고에서는 담도암의 발생에 관련된 마이크로바이옴에 관련된 연구들을 고찰해 보고자 한다.

## 본 론

### 1. 암발생과 마이크로바이옴의 영향

최근의 마이크로바이옴과 관련된 여러 연구들의 결과는 암

의 발생과 진행에 미생물들이 영향을 미치고 있다는 증거를 보여 주고 있다. 아직까지 명확한 병리학적 기전이 밝혀지지는 못하였지만, 박테리아는 인간의 면역 반응에 영향을 미치고 독소(Toxin)를 통해 DNA 손상을 유도하여 세포의 신진대사, 증식 및 사멸을 변경함으로써 암을 발생에 관여할 것으로 생각된다.<sup>12</sup> 또한, 박테리아는 TNF- $\alpha$  및 IL-1과 같은 염증 매개체의 방출을 증가시킬 수 있고 전염증성 사이토카인을 통해 직접적으로 또는 간접적으로 NF $\kappa$ B의 활성화를 유발할 수 있다.<sup>13</sup> NF- $\kappa$ B 활성화는 염증 반응을 더욱 악화시키고 세포주기 조절(cyclin D1, CDK2, c-myc) 및 세포사멸(p21, p53 및 pRb)에 관여하는 유전자를 상향 조절함으로써 암을 발생시키는 것으로 생각된다. 암과 관련된 세균성 독소는 여러가지 종류가 알려져 있다. 만약 담즙 내에서 이런 독소들의 존재를 발견한다면 담도암과 세균과의 연관성을 증명할 수 있는 좋은 증거가 될 수 있겠지만 아직까지는 병원균을 명확히 특정하기 어려운 문제로 독소에 대한 연구는 많이 시행되지 못하였다.

### 2. 장티푸스균(*Salmonella typhi*)

과거부터 장티푸스균에 의한 감염과 담도계질환의 연관성에 대하여는 많은 연구가 있었고 장티푸스 보균과 담도계암 발병 사이의 연관성이 보고되고 있다. Caygill 등<sup>14</sup>은 장티푸스 보균자의 평생 담낭암 발생 위험이 6%에 달한다고 보고했다. 다른 연구에서는 담도암 발생의 상대적 위험도가 감염률이 낮은 지역의 경우 2.1인 것에 반해 풍토병 지역의 경우 22.8로 10배 이상 높은 것이 확인되어 장티푸스 감염은 담도계암의 발생의 강력한 위험인자로 보고하였다. 장티푸스균의 담도계암의 발병은 cytolethal distending toxin과 같은 독소를 통한 직접적인 DNA 손상과 박테리아 효소에 의한 담즙 구성의 간접적인 변형에 의한 담도계 조직의 손상에 의해 매개된 것으로 제안되고 있다.<sup>15,16</sup> Nath 등<sup>16</sup>은 중합효소연쇄반응(PCR)을 사용하여 담낭암 환자 52명 중 35명(67%)의 담즙에서 특정 *Salmonella typhi* 서열이 발견되었음을 입증하였다. 이러한 발견은 담도계의 만성 장티푸스균의 감염과 군집이 담도계암을 일으킬 수 있는 강력한 위험인자가 된다는 증거이다. 장티푸스와 담도계암의 발병의 연관성을 관련된 메타분석은 현재까지 두 개가 진행되었다. Nagaraja 등<sup>17</sup>은 17개 연구의 연구를 분석하였으며, Koshiol 등<sup>18</sup>은 22개 연구가 포함된 연구를 시행하였다. 장티푸스균의 항체는 담즙, 대변, 조직 및 혈청을 포함한 다양한 샘플 유형에서 분석했으며 두 메타 분석 모두 장티푸스 보균과 담낭암 발병률 사이의 연관성을 발견하였다. 또한, Nagaraja는 동남아시아에서 지리적 분포에 따른 만성 장티푸스 보균 상태가 다른 것을 보고하였으며 보균자의 수가 많을수록 담낭암 발생이 높은 것을 보고하였다.

### 3. 헬리코박터균(*Helicobacter* species)

헬리코박터의 감염 또한 담도암의 발병과 관련이 있을 것으로 여겨지고 있다. 중합효소연쇄반응을 이용한 여러 연구에서는 담도암 환자의 담즙에서 헬리코박터균들의 검출률이 0-82.8%로 연구마다 비교적 큰 변동성을 보여주고 있지만, 서양 보다 동양에서 담즙 내 헬리코박터의 유병률은 더욱 높은 것으로 보고된다. Zhou 등<sup>19</sup>은 양성 담도 질환이 있는 환자에 비해 담도계암 환자에서 헬리코박터 감염률이 유의하게 더 높은 것을 보고하였으며, 종 하위 그룹 분석을 수행한 결과 양성 질환에 비해 담도계암에서 *Helicobacter pylori* 및 *Helicobacter bilis*의 비율이 상당히 높은 것으로 나타났다. 암 발생과 관련된 헬리코박터의 가능한 병인에 대한 자세한 내용은 아직 알려져 있지 않지만 헬리코박터는 담즙에 군집을 형성하고 담즙 산과 상호작용하여 잠재적으로는 암과 관련이 있는 염증 및 신생 혈관 생성에 관여하여 암을 유발하는 것으로 보고되고 있다. Avilés-Jiménez 등<sup>20</sup>은 16S rRNA sequencing을 사용하여 간의 담관암 환자 100명의 담도 미생물군을 양성 담도 질환 환자 100명과 비교 분석하였고 모든 담관암 환자의 검체에서 문 수준(pyllum level)에서는 프로테오박테리아의 우세(평균 60.4%)가 관찰되었다.<sup>20</sup> 속 수준(genus level)의 분석에서는 Methylophilaceae, Fusobacterium, Prevotella, Helicobacter 및 Campylobacter는 담관암 환자에서 더 우세하게 관찰되었다. 이 연구에서는 두 그룹의 대부분의 샘플에서 CagA 및 VacA와 같은 *Helicobacter pylori* 관련 독성 유전자를 발견했는데, 이는 담도암을 유발하는데 중요한 영향을 미치는 인자로 해석된다. 헬리코박터균과 담도계암의 발병률 상승과 관련해서는 두개의 메타 분석 결과가 발표되었고, 두 분석 모두 헬리코박터와 담도계암의 발병 사이의 중요한 연관성이 발견되었다. Segura-López 등<sup>21</sup>은 예정된 역행성췌담관조영술 시점에 얻은 담도 세포에서 중합효소 연쇄 반응분석을 통해 검출된 *Helicobacter bilis*와 *Helicobacter pylori*가 담도계암의 존재와 연관성이 있다는 것을 확인하였다. 또한, Murphy 등<sup>22</sup>은 *Helicobacter* 종 다중 혈청학 분석을 사용하고 *Helicobacter pylori*의 일부 단백질에 대한 혈청 양성이 담도계암 발생 위험

증가와 관련이 있다고 보고하였다.

### 4. 그 외 미생물과 담도계 암의 발병

배양 중심의 연구에서 자동화된 미생물학 분석 시스템의 도입으로 여러 종류의 미생물도 담도계암의 발생과 관련이 있는 것으로 보고되고 있다. Serra 등<sup>23</sup>은 담도암 또는 췌장암 수술 중 채취한 여성의 담즙 샘플에 대한 단면 연구를 수행한 결과, 녹농균(*Pseudomonas*)이 담도계암의 발생에 유의미한 양성 예측 인자인 것으로 확인하였다. Di Carloet 등은 담도계질환 환자에서 예정된 역행성췌담관조영술 시행 시점에 채취한 담즙 샘플을 후향적으로 평가한 결과 대장균, 녹농균 및 폐렴막대균의 존재가 암 집단의 생존을 감소와 관련이 있는 것을 보고하였다. 차세대 염기서열 분석방법(new generation sequencing)의 대두로 담도계암의 발병과 관련된 미생물을 찾기 위하여 담즙, 혈장, 대변 등의 다양한 검체를 이용한 마이크로바이옴 분석이 이루어지고 있다.<sup>24</sup> 지금까지 총 20여편의 연구가 발표되었으며 연구에 따라 다소 상이한 결과를 보고하고 있다(Table 1). 보고된 다양한 균주 중 Fusobacteria, Enterobacteriaceae 및 Pseudomonadaceae는 비교적 자주 원인균으로 보고되고 있다. Fusobacteria는 담즙과 조직에서 시행한 마이크로바이옴 분석에서 담도계암 환자에서 우세하게 관찰되고 있으며, 특히 담낭암 환자에서 우세한 종으로 확인되었다.<sup>25,26</sup> Enterobacteriaceae는 담즙 및 담도 조직에서 시행한 검사에서 담도암을 포함한 원발성 간암과 담낭암에서 풍부하게 증가한 것으로 보고되었다.<sup>26</sup> Pseudomonadaceae는 두 가지 다른 샘플 유형(조직 및 담즙)에서 담관암종 환자에서 우세하게 관찰되는 것으로 보고되었다.<sup>23</sup> 담도계암의 발병과 마이크로바이옴의 관련성이 확인되면서, 최근에는 담도계암의 발병과 관련된 세균들을 타겟으로 하여 마이크로바이옴을 이용한 새로운 치료 방법의 개발과 환자의 예후 예측에 관련된 여러 연구들도 진행이 되고 있다. 그러나 이러한 연구 결과는 안타깝게도 다른 연구에서는 일관되게 보고되고 있지 않다. 그 이유는 장내 세균 자체가 인종과 사는 지역, 식습관에 따라 쉽게 바뀔 수 있고 개인의 생활 습관에 따라 매우

**Table 1.** Microorganism Related with Bile Duct Cancer

Subtype	Enriched taxon
Intrahepatic cholangiocarcinoma	SPECIES) <i>Veillonella atypica</i> , <i>Veillonella parvula</i> GENUS) <i>Actinomyces</i> , <i>Alloscardovia</i> , <i>Lactobacillus</i> FAMILY) Peptostreptococcaceae
Extrahepatic cholangiocarcinoma	SPECIES) <i>Helicobacter bilis</i> , <i>Helicobacter pylori</i> GENUS) <i>Actinomyces</i> , <i>Anoxybacillus</i> , <i>Corynebacterium</i> , <i>Fusobacterium</i> , <i>Geobacillus</i> , <i>Meiothermus</i> , <i>Novosphingobium</i> , <i>Okibacterium</i> , <i>Prevotella</i> , <i>Staphylococcus</i> FAMILY) Methylophilaceae
Gallbladder cancer	SPECIES) <i>Escherichia coli</i> , <i>Fusobacterium nucleatum</i> , <i>Salmonella typhi</i> GENUS) <i>Enterobacter</i> sp.

다르게 나타나기 때문이다. 세균총의 군집에 영향을 줄 수 있는 인자를 배제하고 병인이 되는 균들을 일정하게 확인할 수 있는 연구방법이 필요하다. 장내 미생물은 담낭암 치료에 사용되는 면역요법에도 치료 효과와 관련된 중요한 요소로 간주되고 있다. 장내 미생물의 변화는 특정 암의 발병 가능성과 면역요법의 효과에 영향을 미칠 수 있어 영향을 미칠 수 있는 것으로 생각되어지나, 담낭암에서의 마이크로바이옴의 면역요법에 미치는 효과는 아직 완전히 이해되지 않았다. 최근 연구에서는 장내 미생물과 면역 세포인 myeloid-derived suppressor cell (MDSC)의 상호작용에 의하여 염증성 장질환과 원발성 경화성 담관염 질환을 갖은 환자에서 면역억제를 유도하여 담낭암 진행에 영향을 미칠 수 있다고 보고하였다.<sup>27</sup> 이러한 연구 결과는 담낭암 치료 전략에 있어서 마이크로바이옴이 중요한 역할을 할 것이라는 것을 반영하고 있으며, 면역요법의 효과를 향상시킬 수 있는 방안으로 연구되고 있다. 더불어, 최근 연구에서는 장내 미생물과 면역요법 반응 간의 관련성을 밝히고 암 환자의 치료 반응을 예측하는데 미생물을 활용하는 가능성도 제시되고 있다.<sup>28</sup> 이러한 연구들은 담낭암 치료에 있어 미생물 조절 전략을 통해 치료 효과를 최적화할 수 있는 가능성을 보여주고 있으나, 이에 대한 추가적인 연구가 요구된다.

## 결론

연구마다 담관암과 관련된 균주의 차이는 있지만 많은 연구에서 담관암 환자에서 미생물의 불균형을 보고하고 있어 담관암의 발생과 진행에 일정 부분 미생물이 영향을 미치는 것으로 생각된다. 그러나 마이크로바이옴은 인종, 질병 유무, 식이습관 등에 따라 많은 차이를 보일 수 있다. 현재까지 발표된 연구들은 대부분이 소규모 환자들을 대상으로 연구된 것들이므로 마이크로바이옴에 영향을 미칠 수 있는 인자들을 배제하지 않고 질환의 유무만으로 관련된 균주를 찾아 보고하였다. 따라서 병인과 관련된 균주들은 보고마다 큰 차이를 보인다. 따라서 담관암의 병인으로 소개된 균주들을 명확히 하고 암의 발생과 관련된 기전을 확인하기 위해서는 대규모 연구가 필요할 것이다. 또한 현재까지 시행된 연구들은 관찰 연구에 기반을 두고 있기 때문에 변화를 보이는 마이크로바이옴이 담도계 암의 발생에 작용한 것인지 암의 발생 후 마이크로바이옴의 변화가 발생한 것인지가 모호하다. 따라서 발견한 마이크로바이옴의 암 발병 기전에 대한 기초연구가 선행되어야만 인과관계가 명확한 병인으로 인정받을 수가 있다. 그러므로 이에 대한 기초 연구가 반드시 수반되어야 한다. 만약 담관암의 발병과 치료에 관련된 균주를 찾을 수 있다면 담관암의 진단 뿐 아니라 프로바이오틱스와 프리바이오틱스를 활용한 담관암의

발생 예방과 치료를 목적으로 마이크로바이옴을 이용할 수 있을 것으로 기대된다.

## REFERENCES

1. Nakeeb A, Pitt HA, Sohn TA, et al. Cholangiocarcinoma. A spectrum of intrahepatic, perihilar, and distal tumors. *Ann Surg* 1996;224:463-473; discussion 473-475.
2. Valle J, Wasan H, Palmer DH, et al. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *N Engl J Med* 2010;362:1273-1281.
3. Hsing AW, Bai Y, Andreotti G, et al. Family history of gallstones and the risk of biliary tract cancer and gallstones: a population-based study in Shanghai, China. *Int J Cancer* 2007;121:832-838.
4. Clements O, Eliahoo J, Kim JU, Taylor-Robinson SD, Khan SA. Risk factors for intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma: A systematic review and meta-analysis. *J Hepatol* 2020;72:95-103.
5. Sithithaworn P, Yongvanit P, Duenngai K, Kiatsopit N, Pairojkul C. Roles of liver fluke infection as risk factor for cholangiocarcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2014;21:301-308.
6. Sender R, Fuchs S, Milo R. Revised estimates for the number of human and bacteria cells in the body. *PLoS Biol* 2016;14:e1002533.
7. Gao R, Wang Z, Li H, et al. Gut microbiota dysbiosis signature is associated with the colorectal carcinogenesis sequence and improves the diagnosis of colorectal lesions. *J Gastroenterol Hepatol* 2020;35:2109-2121.
8. Tripathi A, Debelius J, Brenner DA, et al. The gut-liver axis and the intersection with the microbiome. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2018;15:397-411.
9. de Aguiar Vallim TQ, Tarling EJ, Edwards PA. Pleiotropic roles of bile acids in metabolism. *Cell Metab* 2013;17:657-669.
10. Scheufele F, Schorn S, Demir IE, et al. Preoperative biliary stenting versus operation first in jaundiced patients due to malignant lesions in the pancreatic head: A meta-analysis of current literature. *Surgery* 2017;161:939-950.
11. Shrader HR, Miller AM, Tomanek-Chalkley A, et al. Effect of bacterial contamination in bile on pancreatic cancer cell survival. *Surgery* 2021;169:617-622.
12. Nath G, Gulati AK, Shukla VK. Role of bacteria in carcinogenesis, with special reference to carcinoma of the gallbladder. *World J Gastroenterol* 2010;16:5395-5404.
13. Karin M, Greten FR. NF-kappaB: linking inflammation and immunity to cancer development and progression. *Nat Rev Immunol* 2005;5:749-759.
14. Caygill CP, Hill MJ, Braddick M, Sharp JC. Cancer mortality in chronic typhoid and paratyphoid carriers. *Lancet* 1994;343:83-84.
15. Haghighi E, Galán JE. Salmonella typhi encodes a functional cytolethal distending toxin that is delivered into host cells by a bacterial internalization pathway. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;101:4614-4619.
16. Nath G, Singh YK, Kumar K, et al. Association of carcinoma of the gallbladder with typhoid carriage in a typhoid endemic area using nested PCR. *J Infect Dev Ctries* 2008;2:302-307.

17. Nagaraja V, Eslick GD. Systematic review with meta-analysis: the relationship between chronic *Salmonella typhi* carrier status and gall-bladder cancer. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;39:745-750.
18. Koshiol J, Wozniak A, Cook P, et al. *Salmonella enterica* serovar Typhi and gallbladder cancer: a case-control study and meta-analysis. *Cancer Med* 2016;5:3310-3235.
19. Zhou D, Wang JD, Weng MZ, et al. Infections of *Helicobacter* spp. in the biliary system are associated with biliary tract cancer: a meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013;25:447-454.
20. Avilés-Jiménez F, Guitron A, Segura-López F, et al. Microbiota studies in the bile duct strongly suggest a role for *Helicobacter pylori* in extrahepatic cholangiocarcinoma. *Clin Microbiol Infect* 2016;22:178.e11-178.e22.
21. Segura-López FK, Avilés-Jiménez F, Güitrón-Cantú A, et al. Infection with *Helicobacter bilis* but not *Helicobacter hepaticus* was associated with extrahepatic cholangiocarcinoma. *Helicobacter* 2015;20:223-230.
22. Murphy G, Michel A, Taylor PR, et al. Association of seropositivity to *Helicobacter* species and biliary tract cancer in the ATBC study. *Hepatology* 2014;60:1963-1971.
23. Serra N, Di Carlo P, Gulotta G, et al. Bactibilia in women affected with diseases of the biliary tract and pancreas. A STROBE guidelines-adherent cross-sectional study in Southern Italy. *J Med Microbiol* 2018;67:1090-1095.
24. Cococcioni L, Panelli S, Varotto-Boccazzi I, et al. IBDs and the pediatric age: Their peculiarities and the involvement of the microbiota. *Dig Liver Dis* 2021;53:17-25.
25. Poudel SK, Padmanabhan R, Dave H, et al. Microbiomic profiles of bile in patients with benign and malignant pancreaticobiliary disease. *PLoS One* 2023;18:e0283021.
26. Zhang L, Wu YN, Chen T, Ren CH, Li X, Liu GX. Relationship between intestinal microbial dysbiosis and primary liver cancer. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2019;18:149-157.
27. Zhang Q, Ma C, Duan Y, et al. Gut microbiome directs hepatocytes to recruit MDSCs and promote cholangiocarcinoma. *Cancer Discov* 2021;11:1248-1267.
28. Mao J, Wang D, Long J, et al. Gut microbiome is associated with the clinical response to anti-PD-1 based immunotherapy in hepatobiliary cancers. *J Immunother Cancer* 2021;9:e003334.