거세저항성전립선암에서 정밀의학에 대한 고찰

¹충북대학교 의과대학 비뇨의학과교실, ²충북대학교병원 비뇨의학과

김원태^{1,2} · 윤석중^{1,2} · 김원재^{1,2}

Precision Medicine in Castration-Resistant Prostate Cancer

Won Tae Kim^{1,2}, Seok Joong Yun^{1,2}, Wun-Jae Kim^{1,2}

¹Department of Urology, College of Medicine, Chungbuk National University, Cheongju, Korea

²Department of Urology, Chungbuk National University Hospital, Cheongju, Korea

Prostate cancer is usually managed by androgen deprivation therapy after failure of primary treatment. However, such therapies are only temporarily effective in prostate cancer patients, and the most patients experience the progression to castration-resistant prostate cancer (CRPC). Docetaxel chemotherapy is conventional effective treatment for CRPC but has many adverse effects. In CRPC patients, treatment decisions were not typically base on the recognitions of inter-individual differences. Therefore, there are growing interests for precision medicine in CRPC. In this review, we summarized the precision medicine such as candidate target genes and potential therapies in CRPC. (Korean J Urol Oncol 2018;16:97-102)

Key Words: Prostatic neoplasms · Precision medicine · Prostatic neoplasms · Castration-resistant

서 론

전립선암 환자에서 일차치료 후 생화학적 재발이 발생하

Received November 21, 2018, Revised November 30, 2018,
Accepted December 5, 2018

Corresponding Author: Seok Joong Yun

Department of Urology, College of Medicine, Chungbuk National University, 1 Chungdae-ro, Seowon-gu, Cheongju 28644, Korea

E-mail: sjyun@chungbuk.ac.kr

Tel: +82-43-269-6142, Fax: +82-43-269-6144

ORCID code: <https://orcid.org/0000-0001-7737-4746>

Co-corresponding Author: Wun-Jae Kim

Department of Urology, College of Medicine, Chungbuk National University, 1 Chungdae-ro, Seowon-gu, Cheongju 28644, Korea

E-mail: wjkim@chungbuk.ac.kr

Tel: +82-43-269-6371, Fax: +82-43-269-6144

ORCID code: <https://orcid.org/0000-0002-8060-8926>

· This research was supported by Basic Science Research Program through the National Research Foundation of Korea (NRF) and the International Science and Business Belt Program funded by the Ministry of Science, ICT & Future Planning (No. 2017K000490).

면, 방사선치료 등을 추가로 시행해 볼 수 있고, 이런 추가 치료가 효과가 없으면, 호르몬차단요법을 시행하며, 호르몬차단요법을 시행해도 결국은 대부분 환자들에서 호르몬차단에 효과가 없는 거세저항성전립선암으로 진행하게 되고, 호르몬차단 효과가 없는데까지 걸린 기간의 평균값은 19개월 정도이다.¹ 최근 2018년에 발표된 거세저항성전립선암의 치료에 대한 미국비뇨기과학회 가이드라인에서는 2015년과 비교하여 전이가 없는 거세저항성전립선암 환자에서 호르몬차단을 유지하면서 apalutamide나 enzalutamide를 사용하는 것을 표준치료로 정하고 있다. 또한, 호르몬 차단을 유지하면서 지켜보는 것은 여전히 권고사항으로 하고 있고, 2세대 남성호르몬 생성저해제인 abiraterone의 사용은 표준치료를 원하지 않는 환자에서 다른 선택 방안으로 제시하고 있다. 2015년에 발표된 이전까지의 가이드라인에서는 전이가 없는 경우 호르몬 차단을 유지하며 지켜보는 것을 권고하였고, flutamide, bicalutamide, nilutamide와 같은 항남성호르몬 제제를 사용해 볼 것을 다른 선택방안으로 제시하고 있었다.^{2,3}

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.

2018 © Copyright The Korean Urological Oncology Society and The Korean Prostate Society. All Rights Reserved.

거세저항성전립선암의 치료는 docetaxel을 이용한 항암 치료를 기본으로 하여, docetaxel 치료 전에 abiraterone+prednisolone 치료나 enzalutamide 치료를 시행할 수 있고, 이미 docetaxel 항암치료를 시행 받은 환자에서는 abiraterone+prednisolone 치료나 enzalutamide 치료를 시행할 수 있고, cabazitaxel 항암치료를 시행할 수 있다.³ 우리나라에서는 docetaxel 항암치료 및 이후에 시행하는 abiraterone+prednisolone 치료나 enzalutamide 치료, cabazitaxel 치료는 건강보험의 급여 적용이 가능하나, docetaxel 항암치료 전에 시행하는 abiraterone + prednisolone 치료나 enzalutamide 치료와 cabazitaxel 항암치료는 건강보험의 급여 적용이 되지 않는 실정이다.

그러나, 전립선암이 한 종류의 암세포로만 구성되어 있지 않고, 여러 가지 유전자 변형 등의 세포들로 군집을 이루고 있어서, 단순히 docetaxel 항암치료 및 abiraterone+prednisolone, enzalutamide와 같은 치료만은 효과가 제한적이다. 거세저항성전립선암 치료의 기본이 되는 docetaxel 항암치료의 경우 14년 전에 처음 보고되었고,^{4,5} 항암치료 자체가 항암치료를 견디지 못하거나, 효과가 없는 환자에 있어서는 다른 치료를 받을 기회를 박탈할 수도 있어서, 최근 들어 정밀의학에 대한 관심이 고조되고 있다.

정밀의학(Precision Medicine)

정밀의학(precision medicine)은 질병의 진단, 환자의 예후, 치료방법의 선택, 적절한 용량 등을 결정함에 있어 유전적, 환경적 마커를 이용하여 결정하는 분야로 현재 급격히 떠오르고 있는 분야이다. 최근 들어 급속한 기술의 발전으로 인해 유전체연구(genomics), 대사체연구(metabolomics), 단백체연구(proteomics)로부터 많은 정보들이 쏟아져 나오고, 이것들이 생명정보학(bioinformatics)과 결합하여 다양한 분석이 가능해지면서 정밀의학의 중요성이 대두되고 있다. 게다가, 정밀의학방법론이 약물 개발, 현재 사용 승인된 약물의 사용, 구제치료 등 다양한 종양학의 분야에도 적용되고 있다.⁶

거세저항성전립선암에서 정밀의학의 적용

전립선암 환자에서 호르몬 치료는 1940년대에 Huggins 등^{7,8}이 전립선암에서 발생한 진행된 암에서 거세의 효과에 대해 발표하면서 시작되었다. 처음 진단된 이후 일차치료에 실패했을 때, 호르몬치료를 시작하게 되나, 이들 호르몬 치료는 일시적인 효과만 있어서 결국 거의 모든 환자에서 거세저항성전립선암으로 진행하게 된다. 효과적인 거세저

항성전립선암의 치료는 2004년에야 처음으로 발표가 되었고, docetaxel 항암치료가 거세저항성전립선암의 생존 연장을 증명하였다.^{4,5} 그러나, docetaxel 항암치료의 선택이 환자 개개인의 특성 및 차이를 반영한 것이 아니고, 최근 들어 각광받게 된 abiraterone+prednisolone이나 enzalutamide 또한 docetaxel 항암치료 전후에 사용이 가능하지만, 이 역시 환자 개개인의 특성 및 차이가 반영되지 않은 단점이 있다.

거세저항성전립선암에서 정밀의학의 적용은 환자마다 다른 암의 특성에 따라 환자에게 맞는 치료를 시행하는 것이다. miRNA 등 다양한 바이오마커들이 전립선암과의 연관성이 증명되었지만, 아직까지는 많은 추가 연구가 필요하다.⁹ 현재까지 밝혀진 거세저항성전립선암의 유전자 변이에 따른 치료가능성에 대하여 정리하였다(Table 1).

1. BRCA 유전자 변이(mutation)

BRCA1과 BRCA2 유전자 변이는 유전성유방암난소암증후군 환자와 연관 있는 유전자 변이로서, 유방암과 난소암의 발생과 연관이 있다.¹⁰ 전립선암 환자에서 BRCA1/2 변이는 전립선암 가족력이 없는 692명의 환자를 분석했을 때, BRCA1 변이는 0.9%, BRCA2 변이는 5.3%에서 발견이 되었고, 251명의 유태인에서는 2%의 BRCA1 변이와 3.2%의 BRCA2 변이가 발견되어, 전립선암 환자에서 많은 부분을 차지하지 않았다.^{11,12} 또한, BRCA1 변이는 전립선암의 위험도를 높이지 않으나, BRCA2 변이는 전립선암의 위험을 4.78배 높이는 것으로 보고하였다.¹¹ 한국인 전립선암 환자에서 BRCA 변이에 관한 연구는 암 가족력이 있어서 BRCA 변이를 분석한 전립선암 환자 증례보고만 1예 보고되었고,¹³ 전립선암 환자에서 시행한 유병률 연구는 현재까지 보고가 없었다.

최근 들어, BRCA 변이는 중요한 치료 표적으로 부상하였다. 그 이유는 BRCA 변이가 이중 나선구조 DNA의 손상을 복원하는 능력을 현저히 감소시키기 때문이다.⁶ DNA는 각각의 세포 분열 과정에서 많은 손상을 입기 때문에 복원이 필요하며, 이런 복원은 암세포에서도 마찬가지이고, 복원이 되지 않은 세포들은 이런 손상들로 인해 죽게된다. BRCA 변이가 없는 정상세포들은 이중나선구조 DNA의 손상을 효율적으로 복원하기 때문에, BRCA 변이가 있는 암세포가 특별한 표적이 될 수 있다.^{14,15} Poly ADP ribose polymerase 저해제인 olaparib은 단일나선구조 DNA의 손상 복원을 방해해서 특히 BRCA 변이가 있는 환자에서 이중나선구조 DNA의 손상이 빠르게 많이 축적되어 암세포들이 죽게 된다. Fong 등¹⁶은 BRCA 변이가 있는 난소암, 유방암, 전립선암 환자 60명에서 olaparib을 투여하였을 때, 별다른 부작용 없는 항암효과를 보고하였다. Kaufman 등¹⁷은 BRCA 변이가

Table 1. Target genes and potential therapies for precision medicine in CRPC

Gene	Type of aberration	Function	Therapy
<i>BRCA</i>	Somatic mutation	Repair dsDNA	PARP Inhibitor (Olaparib)
<i>MLH1, MSH2, MSH6</i>	Somatic mutation, hypermutability	DNA mismatch repair	PD-1 inhibitor (pembrolizumab)
<i>SOX2</i>	Differential expression in tumor cells with lineage plasticity	Stem cell transcription factor	DNA methylation inhibitors Histone deacetylase inhibitors Histone methyltransferase inhibitor EGFR inhibitor
<i>AR-V7</i>	Splice variant	Androgen receptor variant Constitutive active AR in the absence of testosterone or DHT	Anthelmintics (Niclosamide) HSP90 inhibitor (Onalespib) Aurora A kinase inhibitors

CRPC: castration-resistant prostate cancer, PARP: poly ADP ribose polymerase, PD-1: programmed cell death protein 1, EGFR: epidermal growth factor receptor, HSP: heat shock protein, AR: androgen receptor, DHT: dehydrotestosterone.

있는 항암치료를 시행한 거세저항성전립선암환자에서 olaparib의 단일 치료를 시행했을 때 50% 이상의 반응률을 보고하였고, 피로, 오심 구토 등의 약한 부작용이 대부분이었다고 보고하였다. Mateo 등¹⁸은 이전에 docetaxel 항암치료를 받고, abiraterone이나 enzalutamide 치료를 받은 전이가 있는 거세저항성전립선암 환자 50명을 대상으로 한 2상연구에서 더 이상 거세저항성전립선암 표준치료에 반응하지 않았으나, DNA 복원 유전자(*BRCA* 변이, ataxia-telangiectasia mutated 변화 등)에 이상이 있는 환자의 88%에서 olaparib에 반응을 하였음을 보고하였다.

2. 잘못된지움 복원 결핍(mismatch repair deficiency) (*MLH1* 변이, *MSH2* 변이, *MSH6* 변이)

전립선암에서 DNA mismatch 복원 유전자의 이상은 전립선암의 위험도를 3배 정도 증가시킨다.^{19,20} Raymond 등²¹은 Lynch 증후군 가족력이 있는 환자 가족들을 파악하여 조사한 결과 약 2배의 전립선암 위험도가 증가하는 것을 확인하였고, *MSH2* 변이의 경우 5.8배 전립선암의 위험도가 증가하는 것으로 보고되었다.²⁰ 아직까지 한국인 전립선암 환자에서 mismatch repair deficiency 및 microsatellite instability에 대한 연구 보고는 없었다.

Le 등²²은 mismatch repair deficiency가 있는 암환자에서 면역항암요법으로 pembrolizumab (programmed cell death protein 1 [PD-1] 저해제)의 사용으로 좋은 반응률과 무진행 생존율을 보고하였고, 이후 U.S. Food and Drug Administration에서는 mismatch repair deficiency와 같은 문제로 발생하는 microsatellite instability가 있는 암에서 암 발생 무위나 종류와 상관없이 pembrolizumab의 사용을 허가하였다. 이것은 pembrolizumab이 림프구에 위치한 PD-1과 결합하여 수용체의 기능을 저해시키는 것으로, 이 수용체는 몸 속의 면역반

응을 막아주는 역할을 한다. 암세포에서는 PD-1에 결합하는 다양한 단백질을 분비하여, 면역반응에 의해서 암세포가 죽는 것을 막지만, 이 PD-1을 저해하면 이런 기전으로 림프구가 암세포를 공격하게 된다.²³ Mismatch repair deficiency 여부를 확인하지 않은 전립선암 환자에서 PD-L1이 1% 이상인 국소진행 또는 전이가 있는 경우, 약 17.4%에서 부분관해가 관찰되어, 항암효과를 확인하였지만, mismatch repair deficiency 여부를 파악하지 않은 점은 한계점이다.²⁴ 거세저항성전립선암환자에서 이 mismatch repair deficiency에 대한 연구가 아직까지 없어서 거세저항성전립선암에서의 사용에는 제한점이 있으나, 추후 mismatch repair deficiency 여부를 확인하여 변이가 발견되면 pembrolizumab을 사용할 수 있을 가능성이 있을 것으로 생각한다.

3. Sex Determining Region Y box2

Sex determining region Y box2 (SOX2)는 전립선암세포를 신경내분비(neuroendocrine) 세포로 탈분화하는 과정인 lineage plasticity를 유발하여 enzalutamide 저항성을 촉진시키는 필수적인 줄기세포 전사인자(stem cell transcription factor)로서,²⁵ SOX2의 발현은 치료하지 않은 거세저항성전립선암 세포의 성장을 촉진시키고 세포고사를 저하시키는 것으로 알려져 있다.^{26,27} 또한, SOX2의 발현은 임파선전이, 생화학적 재발과 연관이 있고, 전립선암세포에서는 전립선암 성장, 침윤 및 이동 등을 증가시키는 것으로 보고되었다.²⁸ 따라서, 전립선암에서 lineage plasticity가 중요한 전립선암의 치료표적의 가능성이 있다. Oligodendrogloma를 가진 쥐에서 SOX2 vaccination이 암의 발생을 저해하고, 생존율을 증가시켰지만,²⁹ 아직까지 SOX2를 직접 저해하는 저해제는 개발되지 않았고, SOX2가 vascular endothelial growth factor, epidermal growth factor receptor, phosphoinositide 3-kinase,

Myc, Hedgehog, mammalian target of rapamycin, Wnt에 복잡하게 관여하기 때문에 이들 저해제가 SOX2 발현에 영향을 줄 수가 있다. RB1이 SOX2를 후성학적 메커니즘을 통해 저해시키기 때문에, DNA 메틸화 저해제(DNA methylation inhibitors), 히스톤 탈아세틸화 저해제(histone deacetylase inhibitors), 히스톤 메틸기전이효소 저해제(histone methyltransferase inhibitors) 등이 중요한 치료 선택이 될 수 있다.³⁰ EGFR 저해제는 전립선암 세포에서 SOX2의 발현을 저해하고,³¹ DNA 메틸화 효소인 Ezh2를 저해하면, lineage plasticity를 보이는 전립선암세포에서 항남성호르몬 민감도를 복원시키는 것으로 보고되었다.³² 따라서, 이 저해제들이 좀 더 연구가 되면 lineage plasticity를 보이는 거세저항성전립선암에서 중요한 치료법이 될 수 있을 것으로 생각한다. 하지만, 한국인 전립선암 환자에서 SOX2에 대한 연구는 아직까지 보고되지 않았다.

4. AR-V7 Splice Variant

많은 남성호르몬 수용체(androgen receptor, AR) splice variant가 존재하지만, AR-V1부터 AR-V7까지가 주로 AR의 ligand binding domain의 끝이 잘려도, AR의 기본적으로 활성화되어있는 것으로 알려져 있다. AR-V2, AR-V3, AR-V4의 경우는 전립선암에서 관찰되지 않고, AR-V1은 거세저항성 전립선암에서 자주 발현하나, 환자들에서 발현양과 치료반응에 대한 상관관계가 없다.^{33,34} AR-V7 splice variant가 주로 전립선암과 연관 있는 AR splice variant이다. 이 AR-V7 splice variant는 남성호르몬이 없는 상태에서도 AR을 지속적으로 활성화시키며,^{33,34} 그로 인해 AR-V7 splice variant가 존재하는 환자에서는 enzalutamide와 abiraterone의 치료 반응률과 생존율이 감소하게된다.^{35,36} 이것은 AR-V7 splice variant가 있는 환자에서는 enzalutamide와 abiraterone이 결합해야 할 AR의 ligand binding domain이 없어서, 이들 약물이 효과를 나타낼 수 없고, 지속적으로 AR 유전자 전사를 활성화시키기 때문이다. 아직까지, 한국인 전립선암 환자에서 AR-V7 변이에 대한 조사연구 보고는 없었다.

AR-V7을 표적으로 할 수 있는 약물로는 niclosamide, onalespib, aurora A kinase 저해제 등이 있다.

Niclosamide는 항기생충제로, 세포주 및 동물실험을 통해 거세저항성전립선암에서 AR-V7의 단백질 발현양을 낮추고, enzalutamide의 저항이 있는 암세포들에서 niclosamide와 enzalutamide의 동시 투여 시 현저히 암의 성장을 저해하는 것을 확인하였다.³⁷ 그러나, 2018년에 niclosamide와 enzalutamide의 동시 투여에 대한 1상시험에서 거세저항성전립선암환자에서 효과가 없음이 발표되었다.³⁸ 따라서, 임상에 적용이 안될 가능성이 많으나, 추가 연구가 필요하다.

Onalespib은 heat shock protein (HSP90) 저해제로서, AR-V7의 발현을 저하시켜서, AR-V7을 발현하는 전립선암에서의 치료 가능성을 보여주었다.³⁹ 그러나 아직까지 더 많은 연구가 필요하다.

Aurora A kinase 저해제는 거세저항성전립선암에서 AR-V7의 발현을 저해시킨다.⁴⁰ 최근 발표된 거세저항성 및 신경내분비전립선암 환자 6명에서 시행한 2상연구에서 Aurora-A 및 N-myc이 활성화되어 있는 환자에서는 비교적 효과가 있는 것으로 보고하였다.⁴¹ 그러나, AR-V7에 대한 보고는 본 연구에 포함되지 않아서, AR-V7에 대한 치료 작용 가능성에 대해서는 좀 더 많은 연구가 필요할 것으로 생각한다.

결론 및 향후 전망

거세저항성전립선암에서 정밀의학이 확립되기 위해서는 정확한 진단법, 특정유전자표적, 효과적인 치료법 등이 있을 때 가능하다. BRCA, mismatch repair gene, SOX2, AR-V7 등의 유전자표적에 대한 가능성이 있음에도 아직까지 승인된 효과적인 치료법이 없음으로 인해 이들 치료법에 대한 더 많은 연구와 노력이 필요한 실정이다.

아직까지는 거세저항성전립선암에서의 정밀의학은 시작 단계이다. 그렇지만, 많은 약물들이 개발이 되고 있음에도 거세저항성전립선암의 치료에 어려움을 느끼고 있기 때문에 정밀의학에 대하여 많은 임상들이 관심을 가지고 있는 부분이다. 앞에서 열거한 연구들이 좀 더 진행이 되고, 추가적인 연구 결과들이 발표가 된다면, 정밀의학에 맞춰 거세저항성전립선암 환자의 개개인의 특성에 맞추어서 치료가 가능한 시기가 오지 않을까 생각한다.

이해관계(Conflict of Interest)

저자들은 이 논문과 관련하여 이해관계의 충돌이 없음을 명시합니다.

REFERENCES

- Sharifi N, Dahut WL, Steinberg SM, Figg WD, Tarassoff C, Arlen P, et al. A retrospective study of the time to clinical endpoints for advanced prostate cancer. *BJU Int* 2005;96:985-9.
- Lowrance WT, Roth BJ, Kirkby E, Murad MH, Cookson MS. Castration-resistant prostate cancer: AUA Guideline Amendment 2015. *J Urol* 2016;195:1444-52.
- Lowrance WT, Murad MH, Oh WK, Jarrard DF, Resnick MJ,

- Cookson MS. Castration-resistant prostate cancer: AUA Guideline Amendment 2018. *J Urol* 2018 Aug 4. pii: S0022-5347(18)43671-3. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2018.07.090>.
4. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, Horti J, Pluzanska A, Chi KN, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004; 351:1502-12.
5. Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH, Lara PN Jr, Jones JA, Taplin ME, et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med* 2004;351:1513-20.
6. McCrea EM, Lee DK, Sissung TM, Figg WD. Precision medicine applications in prostate cancer. *Ther Adv Med Oncol* 2018;10:1758835918776920.
7. Huggins C, Hodges CV. The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum pahosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer Res* 1941;1:293-7.
8. Huggins C, Stevens RE Jr, Hodges CV. The effects of castration on advanced carcinoma of the prostate gland. *Arch Surg* 1941;43:209-23.
9. Kim WT, Yun SJ, Kim WJ. The role of microRNAs in oncogenesis and progression of prostate cancer. *Korean J Urol Oncol* 2018;16:1-6.
10. Giri VN, Knudsen KE, Kelly WK, Abida W, Andriole GL, Bangma CH, et al. Role of genetic testing for inherited prostate cancer risk: Philadelphia Prostate Cancer Consensus Conference 2017. *J Clin Oncol* 2018;36:414-24.
11. Kirchhoff T, Kauff ND, Mitra N, Nafa K, Huang H, Palmer C, et al. BRCA mutations and risk of prostate cancer in Ashkenazi Jews. *Clin Cancer Res* 2004;10:2918-21.
12. Pritchard CC, Mateo J, Walsh MF, De Sarkar N, Abida W, Beltran H, et al. Inherited DNA-repair gene mutations in men with metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2016;375:443-53.
13. Song WH, Kim SH, Joung JY, Park WS, Seo HK, Chung J, et al. Prostate cancer in a patient with a family history of BRCA mutation: a case report and literature review. *J Korean Med Sci* 2017;32:377-81.
14. Rottenberg S, Jaspers JE, Kersbergen A, van der Burg E, Nygren AO, Zander SA, et al. High sensitivity of BRCA1-deficient mammary tumors to the PARP inhibitor AZD2281 alone and in combination with platinum drugs. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008;105:17079-84.
15. Balmaña J, Tung NM, Isakoff SJ, Graña B, Ryan PD, Saura C, et al. Phase I trial of olaparib in combination with cisplatin for the treatment of patients with advanced breast, ovarian and other solid tumors. *Ann Oncol* 2014;25:1656-63.
16. Fong PC, Boss DS, Yap TA, Tutt A, Wu P, Mergui-Roelvink M, et al. Inhibition of poly(ADP-ribose) polymerase in tumors from BRCA mutation carriers. *N Engl J Med* 2009;361:123-34.
17. Kaufman B, Shapira-Frommer R, Schmutzler RK, Audeh MW, Friedlander M, Balmaña J, et al. Olaparib monotherapy in patients with advanced cancer and a germline BRCA1/2 mutation. *J Clin Oncol* 2015;33:244-50.
18. Mateo J, Carreira S, Sandhu S, Miranda S, Mossop H, Perez-Lopez R, et al. DNA-repair defects and olaparib in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2015;373:1697-708.
19. Genetics of Prostate Cancer (PDQ®): Health Professional Version [Internet]. Bethesda (MD): National Cancer Institute; 2018 [cited 2018 Jun 13]. Available from: <https://www.cancer.gov/types/prostate/hp/prostate-genetics-pdq>.
20. Rosty C, Walsh MD, Lindor NM, Thibodeau SN, Mundt E, Gallinger S, et al. High prevalence of mismatch repair deficiency in prostate cancers diagnosed in mismatch repair gene mutation carriers from the colon cancer family registry. *Fam Cancer* 2014;13:573-82.
21. Raymond VM, Mukherjee B, Wang F, Huang SC, Stoffel EM, Kastrinos F, et al. Elevated risk of prostate cancer among men with Lynch syndrome. *J Clin Oncol* 2013;31:1713-8.
22. Le DT, Uram JN, Wang H, Bartlett BR, Kemberling H, Eyring AD, et al. PD-1 Blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. *N Engl J Med* 2015;372:2509-20.
23. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer* 2012;12:252-64.
24. Hansen AR, Massard C, Ott PA, Haas NB, Lopez JS, Ejadi S, et al. Pembrolizumab for advanced prostate adenocarcinoma: findings of the KEYNOTE-028 study. *Ann Oncol* 2018; 29:1807-13.
25. Mu P, Zhang Z, Benelli M, Karthaus WR, Hoover E, Chen CC, et al. SOX2 promotes lineage plasticity and antiandrogen resistance in TP53- and RB1-deficient prostate cancer. *Science* 2017;355:84-8.
26. Kregel S, Kiriluk KJ, Rosen AM, Cai Y, Reyes EE, Otto KB, et al. Sox2 is an androgen receptor-repressed gene that promotes castration-resistant prostate cancer. *PLoS One* 2013;8: e53701.
27. Jia X, Li X, Xu Y, Zhang S, Mou W, Liu Y, et al. SOX2 promotes tumorigenesis and increases the anti-apoptotic property of human prostate cancer cell. *J Mol Cell Biol* 2011;3: 230-8.
28. Russo MV, Esposito S, Tupone MG, Manzoli L, Airolidi I, Pompa P, et al. SOX2 boosts major tumor progression genes in prostate cancer and is a functional biomarker of lymph node metastasis. *Oncotarget* 2016;7:12372-85.
29. Favaro R, Appolloni I, Pellegatta S, Sanga AB, Pagella P, Gambini E, et al. Sox2 is required to maintain cancer stem cells in a mouse model of high-grade oligodendroglioma. *Cancer Res* 2014;74:1833-44.
30. Tuerff D, Sissung T, Figg WD. Cellular identity crisis: Antiandrogen resistance by lineage plasticity. *Cancer Biol Ther* 2017;18:841-2.
31. Rybak AP, Tang D. SOX2 plays a critical role in EGFR-mediated self-renewal of human prostate cancer stem-like

- cells. *Cell Signal* 2013;25:2734-42.
32. Ku SY, Rosario S, Wang Y, Mu P, Seshadri M, Goodrich ZW, et al. Rb1 and Trp53 cooperate to suppress prostate cancer lineage plasticity, metastasis, and antiandrogen resistance. *Science* 2017;355:78-83.
33. Hörmberg E, Ylitalo EB, Crnalic S, Antti H, Stattin P, Widmark A, et al. Expression of androgen receptor splice variants in prostate cancer bone metastases is associated with castration-resistance and short survival. *PLoS One* 2011;6: e19059.
34. Hu R, Dunn TA, Wei S, Isharwal S, Veltri RW, Humphreys E, et al. Ligand-independent androgen receptor variants derived from splicing of cryptic exons signify hormone-refractory prostate cancer. *Cancer Res* 2009;69:16-22.
35. Antonarakis ES, Lu C, Luber B, Wang H, Chen Y, Nakazawa M, et al. Androgen receptor splice variant 7 and efficacy of taxane chemotherapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *JAMA Oncol* 2015;1:582-91.
36. Scher HI, Lu D, Schreiber NA, Louw J, Graf RP, Vargas HA, et al. Association of AR-V7 on circulating tumor cells as a treatment-specific biomarker with outcomes and survival in castration-resistant prostate cancer. *JAMA Oncol* 2016;2: 1441-9.
37. Liu C, Lou W, Zhu Y, Nadiminty N, Schwartz CT, Evans CP, et al. Niclosamide inhibits androgen receptor variants expression and overcomes enzalutamide resistance in castration-resistant prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2014;20:3198-210.
38. Schweizer MT, Haugk K, McKiernan JS, Gulati R, Cheng HH, Maes JL, et al. A phase I study of niclosamide in combination with enzalutamide in men with castration-resistant prostate cancer. *PLoS One* 2018;13:e0198389.
39. Ferraldeschi R, Welti J, Powers MV, Yuan W, Smyth T, Seed G, et al. Second-generation HSP90 inhibitor onalespib blocks mRNA splicing of androgen receptor variant 7 in prostate cancer cells. *Cancer Res* 2016;76:2731-42.
40. Jones D, Noble M, Wedge SR, Robson CN, Gaughan L. Aurora A regulates expression of AR-V7 in models of castrate resistant prostate cancer. *Sci Rep* 2017;7:40957.
41. Beltran H, Oromendia C, Danila DC, Montgomery B, Hoimes C, Szmulewitz RZ, et al. A phase II trial of the aurora kinase a inhibitor alisertib for patients with castration-resistant and neuroendocrine prostate cancer: efficacy and biomarkers. *Clin Cancer Res* 2018 Sep 19 [Epub]. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-18-1912>.