전립선암에서 차세대 염기서열 분석에 대한 고찰

전남대학교 의과대학 비뇨의학교실, 전남대학교병원 비뇨의학과

유성현 · 강택원

Next-Generation Sequencing in Prostate Cancer

Seong Hyeon Yu, Taek Won Kang

Department of Urology, Chonnam National University Medical School,
Chonnam National University Hospital, Gwangju, Korea

Prostate cancer is one of the most common cancer worldwide, androgen-deprivation therapy (ADT) has been the mainstream of treatment after treatment failure of localized cancer. However, despite the rapid initial response of ADT, most patients eventually progress to metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). Treatment decisions for patients with mCRPC are a very complex process, and its response is varied and difficult to predict due to individual differences. Therefore, novel biomarkers and therapeutic targets based on better understanding of molecular landscape of prostate cancer are needed. In this review, we summarized the genomic information, informative biomarkers and potential molecular targets using next-generation sequencing technology of prostate cancer. (Korean J Urol Oncol 2020;18:18-23)

Key Words: Next-generation sequencing · Prostate cancer · Genomic information · Biomarkers · Molecular targets

서 론

전립선암은 전세계적으로 가장 흔한 암 중 하나이며, 고령화 및 인구 증가와 함께 최근 발병률이 급격하게 증가하여 2017년에는 모든 암 중 가장 높은 발병률을 기록하였다.¹ 대부분의 전립선암은 치료가 가능한 국소 질환이지만, 일차 치료 후 생화학적 재발이 발생하기도 하며, 약 5% 정도는 전이암으로 발전하는 것으로 알려져 있다.² 호르몬 박탈요법은 지난 수십년간 일차 치료 실패 후의 주된 치료법이었으며 빠른 초기 반응을 보이지만, 결국 대부분의 환자들에

게서 거세저항성전립선암으로 진행하게 되고 2년 내지 3년 안에 사망하게 된다.³

거세저항성전립선암의 치료는 docetaxel을 기본으로 하는 항암치료가 주로 사용되고 있으며, docetaxel 치료 실패 후에는 abiraterone+prednisolone 치료나 enzalutamide 치료 또는 cabazitaxel 항암치료를 시행할 수 있고, 최근에는 docetaxel 치료 전 abiraterone+prednisolone 치료나 enzalutamide 치료법도 승인되어 널리 사용되고 있다.⁴ 우리나라에서는 docetaxel 치료 후 치료법들에 대한 건강보험의 급여 적용이 가능하며, docetaxel 치료 전에 시행하는 치료법들에 대해서는 건강보험의 급여적용이 적용되지 않았으나 최근에는 선별급여가 적용되어 사용되고 있다.

하지만, 전립선암이 한 종류의 암세포로만 구성되어 있지 않고, 여러가지 유전자 변형이 관찰되고 있어 앞에서 나열한 치료법들에 대한 개개인의 반응이 다양하고 그 효과를 예측하기가 쉽지 않은 것이 사실이다. 따라서 최근에는 전립선암의 분자 생물학의 더 나은 이해에 대한 연구와 그에

Received November 21, 2019, Accepted December 16, 2019

Corresponding Author: Taek Won Kang

Department of Urology, Chonnam National University Hospital,
42 Jebong-ro, Dong-gu, Gwangju 61469, Korea

E-mail: sydad@hanmail.net

Tel: +82-62-220-6700, Fax: +82-62-227-1643

ORCID: https://orcid.org/0000-0002-7708-819X

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.

2020 © Copyright The Korean Urological Oncology Society and The Korean Prostate Society. All Rights Reserved.

기초한 바이오 마커 및 치료 표적 개발 필요성이 대두되고 있으며,⁵ 이를 위해 차세대 염기서열 분석에 대한 관심이 고조되고 있다.

차세대 염기서열 분석

차세대 염기서열 분석기술(next generation sequencing)은 게놈(genome) 및 전사체(transcriptome) 분석 분야에 대혁명을 가져왔다. 2001년 인간의 게놈 염기서열정보가 최초로 완성되기까지 약 10년의 세월과 3조원의 비용이 소요되었으나,⁶ 차세대 염기서열 분석기술이 클론 증폭(clonal amplification), 대량병렬(massively parallel), 새로운 염기서열결정법(cyclic sequencing)을 이용하여 적은 양의 sample로도 sequencing을 가능하게 함으로써 2012년 말에는 한 인간의 게놈정보를 밝히는데 단 하루의 시간과 약 100만원대 비용 수준까지 접근하였으며⁷ 현재는 소형의 차세대 염기서열 분석기술 기기들이 개발되어 소규모 연구기관이나 병원에서도 보급되면서 사용자들의 자료가 축적되고 있다.

또한 차세대 염기서열 분석법을 이용한 RNA 염기서열분석(RNA sequencing)은 DNA로부터 전사되는 모든 RNA 전사체(transcriptome)의 염기서열을 분석하는 높은 처리량 기술(high-throughput technique)로서 이를 통해 RNA 대체 이어 맞추기(alternative RNA splicing), 유전자의 발현량(gene expression), 염기서열의 변이(mutation), 유전자 융합(gene fusion), 단일염기 다형성(single nucleotide polymorphism, SNP) 등의 정보를 얻을 수 있으며⁸ 이용가능한 바이오 마커 및 잠재적인 분자 표적 개발에 적용될 수 있어 이에 대한 관심이 증가하고 있다.

전립선암에서 차세대 염기서열 분석의 적용

차세대 염기서열 분석법을 이용한 암의 게놈 프로파일링(genomic profiling)은 임상환경에서 점점 더 주목받고 있다.^{9,10} 종양의 게놈을 분석함으로써 게놈의 변형 정보(genomic alteration) 및 잠재적 실행가능한 게놈 신호 전달 경로(potentially actionable genomic signal pathway)를 알아낼 수 있고, 돌연변이 프로파일(mutation profile)을 이용하여 분자 표적 치료(molecular targeted therapy)의 바이오 마커를 개발할 수 있기 때문이다.¹¹

분자 표적 치료는 이미 비소세포 폐암, 유방암 및 대장직장암 등의 다른 암 분야에서의 치료 패러다임을 변화시키고 있지만, 안타깝게도 전립선암 분야에서는 아직까지 Food and Drug Administration의 승인을 받지 못하고 있으며, 고작 2%만이 전립선암 분자 표적 치료 연구로 등록되어 있을

정도로 이에 대한 연구도 부족한 상황이다.¹² 또한, 전립선암에 대한 게놈 데이터는 대부분 서구에서 연구되어 발표된 것이며, 서구의 인구집단과 임상 병리학적 특징이 다른 아시아인에 대한 연구는 올해 우리나라에서 발표된 연구 결과¹³ 외에는 없는 실정이다. 이에 본 저자들은 갈수록 중요성이 커지고 있는 차세대 염기서열 분석 분야에 대해 전립선암에 적용되어 현재까지 발표된 주요 연구를 바탕으로 그 결과에 대해 정리하였다.

1. 전립선암의 게놈 변형 정보(Genomic Alterations in Prostate Cancer)

최근 몇 년 동안 진행성 전립선암의 게놈 프로파일에 대한 여러 연구가 있었다. Grasso 등¹⁴이 속한 미시간 그룹은 전체 엑솜 분석(whole-exome sequencing)을 시행하여 처음으로 전이거세저항성전립선암 환자 50명의 종양에 대한 게놈 정보를 조사하였고 그 결과 9개의 유전자, 특히 안드로겐수용체 보조 인자와 그에 관련된 FOX1 및 MLL2를 포함한 단백질이 반복적으로 변이되었음을 발견하였다. 또한 최근에 Robinson 등¹⁵은 앞에 언급하였던 이전 그들의 연구를 좀 더 발전시켜 전체 엑솜 및 전사체 분석(whole-exome and transcriptome sequencing)을 시행하여 전이거세저항성전립선암 환자 150명의 종양에 대한 통합 게놈 분석을 수행함으로써 특징적인 연구결과를 보고하였다. 그들은 AR (62.7%), TP53 (53.3%) 및 PTEN (40.7%)의 수차(aberration)가 빈번히 발생함을 보고하였으며, AR 변형과 TP53은 원발성 종양에 비해 거세저항성전립선암 환자에서 많다는 것을 발견하였다. 더불어 *BRCA2*, *BRCA1* 및 *ATM*과 같은 DNA 복원 유전자의 수차 또한 거세저항성전립선암 환자에서 상대적으로 빈번히 관찰됨(총 19.3%)을 보고하였다.

Ikeda 등¹¹은 최근 67명의 진행성전립선암 환자에 대해 차세대 염기서열 분석을 수행하여 63개의 유전자에 영향을 미치는 148개의 독특한 변형이 있음을 보고하였다. TP53 (55.2%)의 게놈 수차가 가장 빈번히 발견되었으며, PTEN (29.9%), MYC (17.9%), PIK3CA (13.4%), APC (9.0%), BRCA2 (9.0%), CCND1 (9.0%) 및 RBI 유전자(9.0%)의 게놈 수차가 뒤를 이어 빈번히 발견되었다. TCGA (The Cancer Genome Atlas)에서는 앞의 연구와는 대조적으로 333명의 전이되지 않은 원발성전립선암 환자의 게놈에 대해 차세대 염기서열 분석을 수행하였는데, 결과 또한 약간 다르게 PTEN의 게놈 수차가 가장 빈번히 발견되었으며 (45.7%), TP53 (7.5%)은 적은 빈도에서만 발견되었다.¹⁶ 우리나라에서도 비록 적은 숫자이지만 14명의 진행성전립선암 환자에 대한 차세대 염기서열 분석 결과가 최근 발표되었다. 그 결과 AR (42.9%), TP53 (14.3%) 및 PTEN (14.3%)

의 게놈 수치가 빈번하게 발견된 것으로 나타났다.¹³

현재까지 차세대 염기서열 분석을 통해 밝혀진 전립선암의 게놈 변형 정보를 간략히 정리하였다(Table 1). Table 1의 결과를 분석해 볼 때, 전이성전립선암과 그렇지 않은 원발성전립선암 간에 게놈 변형 정보가 차이가 남을 알 수 있으며, 이를 통해 임상적으로 적용해 볼 만한 가치가 충분히 있음을 알 수 있지만 이에 대해서는 좀 더 많은 연구가 필요할 것으로 생각한다.

2. 전립선암의 잠재적 실행 가능한 게놈 신호 전달 경로 (Potentially Actionable Genomic Signal Pathway in Prostate Cancer) 및 분자 표적 치료(Molecular Targeted Therapy)

전립선암에서 변경된 신호는 게놈 신호 전달 경로에 영향을 미쳐 암의 발생, 진행 및 재발 과정에 관여하게 된다. 주로 영향을 받는 신호 전달 경로는 PI3K/Akt/mTor axis와 DNA repair, cell cycle, MAPK 및 Wnt 경로로써, 상당수가 분자 표적 치료에 반응하여 약리학적으로 조절이 가능하기 때문에 현재 활발히 연구되고 있는 분야이기도 하다. 아래에서 전립선암에서 게놈 변형으로 인해 영향을 받는 주요 신호 전달 경로와 이를 치료 표적으로 하여 지금까지 발표된 연구결과에 대해 간략히 정리하였다(Table 2).

1) PI3K/Akt/mTOR axis

PI3k pathway는 세포 성장, 증식, 자멸 및 수명을 조절하며 많은 악성 종양에서 자주 변형이 관찰되는 경로이다.¹⁷ 전립선암에서는 대표적으로 *PTEN* 유전자 변형을 예로 들 수 있으며 *PIK3R1*, *NF2*, *AKT1*, 및 *NF1* 유전자 변형 또한 관찰된다.¹¹ 지금까지 PI3K/Akt/mTOR 경로의 표적 치료로 mTOR inhibitor가 주로 연구되었는데, Templeton 등¹⁸은

Table 1. Comparison of genomic alteration frequencies between different genomic studies using next-generation sequencing in prostate cancer

Variable	Ikeda et al. ¹¹	Robinson et al. ¹⁵	TCGA ¹⁶	Kang et al. ¹³
Stage	Late	Late	Early	Late
TP53	55.2%	53.3%	7.5%	14.3%
PTEN	29.9%	40.7%	45.7%	14.3%
AR	7.5%	62.7%	-	42.9%
MYC	17.9%	14%	7.5%	7.1%
PIK3CA	13.4%	5.3%	4.8%	-
APC	9.0%	8.7%	5.4%	7.1%
BRCA2	9.0%	13.3%	3.3%	7.1%
BRAF	6.0%	2.7%	3.9%	-

TCGA: The Cancer Genome Atlas.

Table 2. Potentially actionable signal pathway including altered genes and examples of targeted agent

Potentially actionable signal pathway	Gene alteration	Examples of targeted agents	Comment
PI3K/Akt/mTor axis	<i>PTEN</i>	Everolimus	mTOR inhibitor
	<i>PIK3CA</i>	Sirolimus	mTOR inhibitor
DNA Repair pathway	<i>BRCA2</i>	Olaparib	RARP inhibitor
	<i>ATM</i>	Cisplatin	Platinum-based antineoplastic agent
	<i>MSH6</i>	Carboplatin	Platinum-based antineoplastic agent
	<i>BRCA1</i>	Nivolumab, pembrolizumab, or atezolizumab	PD-1 inhibitor
			PD-L1 inhibitor
MAPK pathway	<i>BRAF</i>	Vemurafenib	BRAF inhibitor
Wnt pathway	<i>APC</i>	Sulindac	NSAID
	<i>CTNNB1</i>	Celecoxib	COX-2 selective NSAID
Cell cycle pathway	<i>CCND1</i>	Palbociclib	Selective inhibitor of CDK4 and CDK6
Other actionable targets	<i>ERBB2</i>	Trastuzumab	HER2 downregulator
	<i>ERBB3</i>	Pertuzumab	HER dimerization inhibitor
	<i>FGFR1</i>	Lenvatinib	Multiple kinase inhibitor
	<i>FGFR2</i>	Lenvatinib	Multiple kinase inhibitor
	<i>FLT3</i>	Lenvatinib	Multiple kinase inhibitor
	<i>KIT</i>	Lenvatinib	Multiple kinase inhibitor

mTOR: mammalian target of rapamycin, RARP: poly ADP ribose polymerase, PD-1: programmed cell death protein 1, PD-L1: programmed cell death-ligand 1, NSAID: nonsteroidal anti-inflammatory drug, CDK: cyclin-dependent kinase, HER: human epidermal growth factor receptor.

mTOR inhibitor인 everolimus가 거세저항성전립선암 환자의 11%에서 PSA (prostate specific antigen) 반응을 보였으며, PTEN 결실(deletion) 상태와 PSA반응이 상관관계가 있음을 보고하였다. 하지만, 다른 연구들에서는 PI3K/Akt/mTOR axis 변경이 존재하는 경우에도 mTOR inhibitor 단독 사용의 낮은 반응률을 보고하였으며^{19,21} 이에 Janku 등²⁰은 mTOR inhibitor를 포함하는 병용요법을 제안하여 훨씬 우수한 결과를 보고하였다.

2) DNA repair pathway

최근 들어, DNA 복원 경로의 변형은 중요한 치료 표적으로 부상하였다. 이는 암세포의 세포 분열 과정에서 손상된 DNA의 복원을 방해하여 암세포를 죽게 만드는 기전으로서,²² 전립선암에서는 *BRCA2* 유전자 변이가 대표적이라 할 수 있겠다. Poly ADP ribose polymerase 저해제인 olaparib은 특히 *BRCA* 변이가 있는 환자에서 단일나선구조 DNA의 손상 복원을 방해하여 암세포들을 죽게 만드는 약물로 Mateo 등²³은 *BRCA2* 변이를 포함한 DNA 복원 경로 이상이 있는 거세저항성전립선암 환자 50명을 대상으로 한 2상 연구에서 88%의 우수한 반응률을 보고하였다. 하지만, 우리나라의 연구를 포함한 다른 연구들의 진행성전립선암 차세대 염기 서열 분석 결과에서는 *BRCA2*의 변이가 10% 내외로 나타나고 있고, *ATM*, *MSH6*, *BRCA1* 및 *MSH2* 등의 다른 유전자 변이도 관찰되고 있어^{11,13,15} 임상적으로 적용하기 위해서는 더 많은 연구가 필요할 것으로 생각된다.

3) MAPK pathway

MAPK 경로는 세포 표면의 수용체에서 세포핵의 DNA로 신호를 전달하는 단백질 사슬 경로이다. 단백질 중 하나가 변이되면, 신호 전달 과정 중 ‘켜짐’ 또는 ‘꺼짐’ 위치에 고착될 수 있으며 이는 암의 발달에 매우 중요한 단계로서 많은 악성 종양에서 발견되고 있다.²⁴ 따라서, ‘꺼짐’ 또는 ‘꺼짐’ 위치를 역전 시키는 약물이 암 치료제로 연구되고 있으며²⁵ BRAFV600 kinase의 선택적 길항제인 vemurafenib은 BRAF 변이를 갖는 전이 흑색종의 대표적인 치료법으로 승인되었다.²⁶ Vemurafenib은 BRAF 변이를 갖는 다른 종류의 암에서도 활발히 연구가 진행되고 있으나²⁷ 전립선암 분야에서의 활용가치에 대해서는 아직 알려지지 않아 이에 대한 연구가 더 필요한 실정이다.

4) 그 밖의 전립선암에서 잠재적 실행 가능한 신호 전달 경로

앞서 언급한 신호 전달 경로 및 표적 치료 연구 결과 외에, 전립선암의 차세대 염기 서열 분석 결과, *APC* 유전자 변형 및 *CTNNB1* 유전자 변이를 포함하는 Wnt pathway,

RB1 및 *CCND1* 유전자 변이를 포함하는 cell cycle pathway, receptor tyrosine kinase와 관련된 ERBB2, ERBB3, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FLT3, KIT 변형 등이 관찰되었으며¹¹ 이들 또한 분자 표적 치료에 반응하여 약리학적으로 조절이 가능하기 때문에 더욱 더 많은 연구가 필요할 것으로 생각한다.

3. 차세대 염기서열 분석을 통한 바이오마커 개발의 현황

이상적인 바이오마커의 개발은 고위험군 암을 식별하고, 암의 진행 및 재발을 감지하며, 예후를 예측함으로써 그에 맞는 치료 전략 수립을 효율적으로 가능하게 하는 아주 중요한 단계이다. 전립선암 분야의 최근 연구들에서는 바이오마커 개발을 위해 게놈 전체의 연관 및 변이, 비 코딩 RNA (예: microRNA, lincRNA 및 siRNA), 체세포 돌연변이 (somatic mutation), 키메라(chimeric) RNA 및 유전자 결합 (gene fusion)을 포함한 차세대 염기 서열 분석을 시행하고 있으며²⁸ 이를 통해 잠재적인 바이오마커가 될 수 있는 여러 지표 들을 제시하였다.

Kannan 등²⁹은 20개의 전립선암 조직과 10명의 양성 전립선 조직의 전사체를 분석하여 키메라 RNA와 전립선암 사이의 잠재적 연관성을 확인하였다. 또한, Pflueger 등³⁰은 25개의 인간 전립선암 조직을 분석하여 전립선암의 50%-90%에서 존재하며 질병의 진행과 관련된 초기 분자적 사건으로 알려진 TMPRSS2-ERG 유전자 결합³¹을 비롯한 7개의 새로운 유전자 결합의 발견을 보고하였다. 아시아에서는 Ren 등³²이 중국인 14개 전립선암 조직을 대상으로 분석을 시행하였는데, 비록 TMPRSS2-ERG 결합은 아주 낮은 빈도로 관찰되었으나 추가적으로 CTAGE5-KHDRBS3와 USP9Y-TTTY15 결합의 발견을 보고하기도 하였다. 우리나라의 분석 결과에서는 7.1%에서 TMPRSS2-ERG 결합이 관찰되었으며,¹³ 이러한 결과들은 인종 배경이 다른 전립선암 환자들 사이에 분석 결과가 상충될 수 있음을 보여주고 있어 이에 대해 좀 더 연구가 필요하겠다.

최근에, Alkhateeb 등²⁸은 앞에서 언급한 세 개의 데이터를 새로운 기술을 사용해 재분석하여 결과를 발표하였다. 암 조직과 양성 조직의 비교 분석 결과, 유전자 *DDC*, *HEATR5B* 및 *GABPB1-A51*에 속한 전사체가 두 조직 간에 다르게 발현되었으며, 발현양의 차이를 추가로 비교분석 하였을 때 DDC가 암 조직에서 두드러지게 과발현된 것을 발견하였다. DDC는 이전 다른 연구에서도 양성 조직과 비교하여 암 조직에서 과발현이 관찰되었으며, 과발현 수준이 높을수록 높은 글리스 점수 및 암의 진행과 관계가 있는 것으로 보고된 바,³³ 향후 더 많은 연구를 통해 전립선암의 잠재적 바이오마커로 사용될 수 있음을 조심스레 예상할 수

있겠다.

앞에서 언급한 암 조직과 양성 조직의 비교 분석 외에도 Alkhateeb 등²⁸은 추가적으로 전립선암의 병기별로도 비교 분석을 시행하였으며 그 결과, 2기와 비교하여 3기 이상에서 유전자 *PTGFR*, *NREP*, *SCARNA22*, *DOCK9*, *FLVCR2*, *IK2F3*, *USP13* 및 *CLASPI*의 전사체가 두드러지게 과발현하는 것을 보고하였다. 이들 중 *PTGFR*은 세포증식 및 종양 혈관 형성에 관여하여 거세저항성전립선암의 진행과 관련이 있다는 보고가 있었지만,³⁴ 다른 유전자들은 아직 전립선암에서의 역할에 대해 밝혀진 바는 명확하지 않으며, 일부는 자궁내막암,³⁵ 난소암³⁶ 및 신장암³⁷(*PTGFR*), 신경 교종(*NREP*),³⁸ 다발성 골수종(*SCARNA22*)³⁹ 등의 다른 암과 관련 있다는 보고가 있었다. 이를 바탕으로 생각해보건대, 이러한 전사체 혹은 단백질을 전립선암에 대한 예후 지표로서 단독으로 혹은 조합하여 사용할 수 있는지 여부에 초점을 맞추고 다음 연구가 시행되어야 될 것이다.

결론 및 향후 전망

현재까지 전립선암에 대한 전반적인 치료는 안드로겐 경로에 중점을 두었던 것이 사실이며, 최근 들어 다른 암 분야에서 면역 및 분자 유전학에 대한 연구가 가시적인 성과를 거두어 치료 패러다임에 변화를 일으킴에 따라 전립선암 분야에서도 관심이 증가하고 있으나 아직은 시작 단계이다.

차세대 염기 서열 분석은 이를 가능하게 하는 핵심적인 요소로서, 이를 통해 전립선암의 분자 생물학에 대한 더 나은 이해와 그에 기초한 바이오마커, 치료 약제 및 치료 표적 개발을 할 수 있어 많은 전립선암 분야 임상인들의 관심과 연구가 반드시 필요한 부분이다. 향후 앞에서 정리한 연구들이 좀 더 진행이 되어 추가적인 연구 결과들이 발표가 된다면, 차세대 염기 서열 분석을 사용하여 밝혀진 전립선암 환자의 개개인의 특성에 맞추어서 적절한 카운셀링을 제공하고 효율적인 치료 방침을 결정할 수 있는 시기가 오리라 생각한다.

이해관계(Conflict of Interest)

저자들은 이 논문과 관련하여 이해관계의 충돌이 없음을 명시합니다.

REFERENCES

- Global Burden of Disease Cancer Collaboration, Fitzmaurice C, Abate D, Abbasi N, Abbastabar H, Abd-Allah F, et al. Global, regional, and national cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life-years for 29 cancer groups, 1990 to 2017: a systematic analysis for the global burden of disease study. *JAMA Oncol* 2019.
- Sartor O, de Bono JS. Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2018;378:1653-4.
- Ritch CR, Cookson MS. Advances in the management of castration resistant prostate cancer. *BMJ* 2016;355:i4405.
- Cornford P, Bellmunt J, Bolla M, Briers E, De Santis M, Gross T, et al. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part II: treatment of relapsing, metastatic, and castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol* 2017;71:630-42.
- Gandhi J, Afridi A, Vatsia S, Joshi G, Joshi G, Kaplan SA, et al. The molecular biology of prostate cancer: current understanding and clinical implications. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2018;21:22-36.
- Berglund EC, Kiialainen A, Syvänen AC. Next-generation sequencing technologies and applications for human genetic history and forensics. *Investig Genet* 2011;2:23.
- van Dijk EL, Auger H, Jaszczyzyn Y, Thermes C. Ten years of next-generation sequencing technology. *Trends Genet* 2014;30:418-26.
- Maher CA, Kumar-Sinha C, Cao X, Kalyana-Sundaram S, Han B, Jing X, et al. Transcriptome sequencing to detect gene fusions in cancer. *Nature* 2009;458:97-101.
- Wheler JJ, Janku F, Naing A, Li Y, Stephen B, Zinner R, et al. Cancer therapy directed by comprehensive genomic profiling: a single center study. *Cancer Res* 2016;76:3690-701.
- Tsimberidou AM, Wen S, Hong DS, Wheler JJ, Falchook GS, Fu S, et al. Personalized medicine for patients with advanced cancer in the phase I program at MD Anderson: validation and landmark analyses. *Clin Cancer Res* 2014;20:4827-36.
- Ikeda S, Elkin SK, Tomson BN, Carter JL, Kurzrock R. Next-generation sequencing of prostate cancer: genomic and pathway alterations, potential actionability patterns, and relative rate of use of clinical-grade testing. *Cancer Biol Ther* 2019;20:219-26.
- Khemlina G, Ikeda S, Kurzrock R. Molecular landscape of prostate cancer: implications for current clinical trials. *Cancer Treat Rev* 2015;41:761-6.
- Kang M, Cho E, Jang J, Lee J, Jeon Y, Jeong BC, et al. Genomic analysis of Korean patients with advanced prostate cancer by use of a comprehensive next-generation sequencing panel and low-coverage, whole-genome sequencing. *Investig Clin Urol* 2019;60:227-34.
- Grasso CS, Wu YM, Robinson DR, Cao X, Dhanasekaran SM, Khan AP, et al. The mutational landscape of lethal castration-resistant prostate cancer. *Nature* 2012;487:239-43.

1. Global Burden of Disease Cancer Collaboration, Fitzmaurice C, Abate D, Abbasi N, Abbastabar H, Abd-Allah F, et al.

15. Robinson D, Van Allen EM, Wu YM, Schultz N, Lonigro RJ, Mosquera JM, et al. Integrative clinical genomics of advanced prostate cancer. *Cell* 2015;161:1215-28.
16. Cancer Genome Atlas Research Network. The molecular taxonomy of primary prostate cancer. *Cell* 2015;163:1011-25.
17. Millis SZ, Ikeda S, Reddy S, Gatalica Z, Kurzrock R. Landscape of phosphatidylinositol-3-kinase pathway alterations across 19 784 diverse solid tumors. *JAMA Oncol* 2016;2:1565-73.
18. Templeton AJ, Dutoit V, Cathomas R, Rothermundt C, Bartschi D, Dröge C, et al. Phase 2 trial of single-agent everolimus in chemotherapy-naïve patients with castration-resistant prostate cancer (SAKK 08/08). *Eur Urol* 2013;64:150-8.
19. Tsimberidou AM, Kurzrock R. Precision medicine: lessons learned from the SHIVA trial. *Lancet Oncol* 2015;16:e579-80.
20. Janku F, Hong DS, Fu S, Piha-Paul SA, Naing A, Falchook GS, et al. Assessing PIK3CA and PTEN in early-phase trials with PI3K/AKT/mTOR inhibitors. *Cell Rep* 2014;6:377-87.
21. Le Tourneau C, Kurzrock R. Targeted therapies: What have we learned from SHIVA? *Nat Rev Clin Oncol* 2016;13:719-20.
22. McCreary EM, Lee DK, Sissung TM, Figg WD. Precision medicine applications in prostate cancer. *Ther Adv Med Oncol* 2018;10:1758835918776920.
23. 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.
24. Garrido-Laguna I, Hong DS, Janku F, Nguyen LM, Falchook GS, Fu S, et al. KRASness and PIK3CAness in patients with advanced colorectal cancer: outcome after treatment with early-phase trials with targeted pathway inhibitors. *PLoS One* 2012;7:e38033.
25. Orton RJ, Sturm OE, Vyshemirsky V, Calder M, Gilbert DR, Kolch W. Computational modelling of the receptor-tyrosine-kinase-activated MAPK pathway. *Biochem J* 2005;392:249-61.
26. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, Haanen JB, Ascierto P, Larkin J, et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med* 2011;364:2507-16.
27. Hyman DM, Puzanov I, Subbiah V, Faris JE, Chau I, Blay JY, et al. Vemurafenib in multiple nonmelanoma cancers with BRAF V600 mutations. *N Engl J Med* 2015;373:726-36.
28. Alkhateeb A, Rezaeian I, Singireddy S, Cavallo-Medved D, Porter LA, Rueda L. Transcriptomics signature from next-generation sequencing data reveals new transcriptomic biomarkers related to prostate cancer. *Cancer Inform* 2019;18:1176935119835522.
29. Kannan K, Wang L, Wang J, Ittmann MM, Li W, Yen L. Recurrent chimeric RNAs enriched in human prostate cancer identified by deep sequencing. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011;108:9172-7.
30. Pflueger D, Terry S, Sboner A, Habegger L, Esgueva R, Lin PC, et al. Discovery of non-ETS gene fusions in human prostate cancer using next-generation RNA sequencing. *Genome Res* 2011;21:56-67.
31. Tomlins SA, Laxman B, Varambally S, Cao X, Yu J, Helgeson BE, et al. Role of the TMPRSS2-ERG gene fusion in prostate cancer. *Neoplasia* 2008;10:177-88.
32. Ren S, Peng Z, Mao JH, Yu Y, Yin C, Gao X, et al. RNA-seq analysis of prostate cancer in the Chinese population identifies recurrent gene fusions, cancer-associated long noncoding RNAs and aberrant alternative splicings. *Cell Res* 2012;22:806-21.
33. Avgeris M, Koutalellis G, Fragoulis EG, Scorilas A. Expression analysis and clinical utility of L-Dopa decarboxylase (DDC) in prostate cancer. *Clin Biochem* 2008;41:1140-9.
34. Romanuik TL, Wang G, Morozova O, Delaney A, Marra MA, Sadar MD. LNCaP Atlas: gene expression associated with in vivo progression to castration-recurrent prostate cancer. *BMC Med Genomics* 2010;3:43.
35. Sales KJ, Milne SA, Williams AR, Anderson RA, Jabbour HN. Expression, localization, and signaling of prostaglandin F2 alpha receptor in human endometrial adenocarcinoma: regulation of proliferation by activation of the epidermal growth factor receptor and mitogen-activated protein kinase signaling pathways. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:986-93.
36. Anderson KS, Sibani S, Wallstrom G, Qiu J, Mendoza EA, Raphael J, et al. Protein microarray signature of autoantibody biomarkers for the early detection of breast cancer. *J Proteome Res* 2011;10:85-96.
37. Akiyama K, Ohga N, Maishi N, Hida Y, Kitayama K, Kawamoto T, et al. The F-prostaglandin receptor is a novel marker for tumor endothelial cells in renal cell carcinoma. *Pathol Int* 2013;63:37-44.
38. McDonough WS, Tran NL, Berens ME. Regulation of glioma cell migration by serine-phosphorylated P311. *Neoplasia* 2005;7:862-72.
39. Chu L, Su MY, Maggi LB Jr, Lu L, Mullins C, Crosby S, et al. Multiple myeloma-associated chromosomal translocation activates orphan snoRNA ACA11 to suppress oxidative stress. *J Clin Invest* 2012;122:2793-806.