

A prosztatatarák molekuláris patológiája

TÍMÁR JÓZSEF

Semmelweis Egyetem, 2. Sz. Patológiai Intézet, Budapest

Levelezési cím:

Dr. Tímár József, Semmelweis Egyetem, 2. Sz. Patológiai Intézet, 1091 Budapest, Üllői út 93., tel.: 06-20-825-9685, e-mail: jtimar@gmail.com

Közlésre érkezett:

2018. december 15.

Elfogadva:

2019. január 2.

A prosztatatarák genetikailag szinte két betegség: a korai lokalizált és a kasztrációrezisztens áttétes formái. Míg a korai formában az ETS-transzlokációk a leggyakoribbak, addig a kasztrációrezisztens formában az androgénreceptor génhibái és a főbb onkoszuppresszor gének károsodásai (PTEN, TP53). A prosztatatarák genetikai progressziójának egyik fontos jellemzője a DNS-hiba-javító rendszerek súlyos károsodása. E gének felelősek az örökletes prosztatatarák kialakulásáért is. Egyre nagyobb jelentősége van azoknak a multigénes genetikai teszteknek is, amelyek segítségével a korai daganatok közül kiválaszthatók a későbbiekben agresszív lefolyást mutatók. A prediktív genetikai tesztek közül jelenleg kiemelkednek az androgénreceptor terápiarezisztenciához vezető génhibáinak és variánsainak meghatározását célzó eljárások, de szükség lesz a kemoterápia hatékonyságát jósoló genetikai tesztekre is. *Magy Onkol* 63:5–9, 2019

Kulcsszavak: prosztatatarák, molekuláris klasszifikáció, öröklődés, prognosztika, predikció

Prostate cancer seems to be two diseases: a localized early cancer and a castration-resistant metastatic cancer. While in the localized form the most prevalent genetic alterations are the translocations of the ETS genes, in the castration-resistant form the most prevalent genetic alteration affects androgen receptor and oncosuppressors TP53 and PTEN. The main drivers of the genetic progression of prostate cancer are defects of the DNA-repair systems which are also responsible for the familial disease. Several prognostic genomic classifiers have been developed and validated clinically which are able to guide management of the early diseases. Today the most useful predictive genetic testing is that of the androgen receptor but others are becoming equally important which can predict taxane resistance.

*Tímár J. Molecular pathology of prostate cancer. *Magy Onkol* 63:5–9, 2019*

Keywords: prostate cancer, molecular classification, inheritance, prognostication, prediction

BEVEZETÉS

A prosztatarák kialakulása teljesen független a nagyon gyakori benignus hiperpláziától, és inkább a krónikus gyulladás talaján kialakuló daganatok családjába illeszthető. Ennek talaján alakul ki a proliferatív inflammatorikus atrófia (PIA). E gyulladás hátterében lehetséges kóroki tényezőként az XMRV gamma-delta retrovírust feltételezik. Ebben a stádiumban a prosztatata hámjában genetikai eltérések jelennek meg, melyek közül az egyik a vírusfertőzésre adott interferonválasz defektusa és a hám differenciációjában szereplő NKX3-1 gén allélvesztése (LOH) (1). A később kialakuló PIN léziók (prostatikus intraepiteliális neoplázia) genetikája meglehetősen ismeretlen. Ez a folyamat azonban továbbfejlődik egy magas differenciáltságú, de alacsony malignitású prosztatarákká, melynek a genetikája sokáig nem volt ismert. Ezzel szemben amit a prosztatarák genetikai eltéréseiről tudunk, az jószerevével a metasztatikus és kasztrációrezisztens, magas malignitású daganatra vonatkozott. Másrészt, mára nyilvánvalóvá vált az a tény, hogy a prosztataráknak is van örökletes formája, és megismerhettük az ilyen daganatok kialakulásában szereplő fő géneket. Ugyanakkor a sporadikus prosztatarák kialakulásáért felelős hajlamosító genetikai tényezők ismerete is fontos volna, amelyekre nézve egyre több adat áll rendelkezésre. Végül, de nem utolsósorban, ismereteink egyre bővülnek azon genetikai eltérésekről, amelyek a betegség lefolyását (prognózist) és/vagy terápiás érzékenységet határozzák meg (prediktív genetikai markerek). Az alábbiakban ezeket a kérdéseket igyekszem megválaszolni, illetve az eddigi ismereteket a fentiek fényében rendszerezni, azzal a nem titkolt szándékkal, hogy ezzel indirekt módon segítsék a bonyolult folyamat megértésében és esetleg a sikeres kezelésben is.

AZ ÖRÖKLETES PROSZTATARÁK

Ma már egyértelműen kimondható, hogy más daganatfélésekhez hasonlóan a prosztataráknak is vannak örökletes formái. Egyre több és egyre nagyobb beteganyagot elemeztek ezt

a kérdést, és arra jutottak, hogy a metasztatikus prosztatarákos betegcsoportban ~10%-ban lehet csíravonal-mutációkat találni 16 gén, elsősorban DNS-hiba-javítók esetében (1. táblázat). Ugyanakkor a korai, lokalizált prosztatarákok esetében csak ~5%-ban lehet ilyen genetikai eltéréseket észlelni (2). Ebből következően megállapítható az, hogy prosztatarákok esetében az örökletes formák gyakorisága jóval a 10% alatt van, másrészt az örökletes formák gyakoribbak a metasztatikus esetekben, ami arra utal, hogy ezek a daganatok sokkal agresszívebbek. Az ASCO ajánlása alapján az örökletes prosztatarákokra vonatkozó genetikai vizsgálat és klinikai genetikai elemzés/tanácsadás akkor indokolt, ha a beteg családjában már ismert rákhajlamosító genetikai eltérés, a beteg áttétes betegségben szenved vagy magas rizikójú lokalizált daganat, a daganat szekvenálásakor örökletes daganatokban szerepet játszó génhibákat mutattak ki (BRCA1/2, ATM, MSH2, MSH6, MLH1, PMS2), a családban emlő- vagy petefészekrák, illetve prosztatarák fordult elő. Az örökletes BRCA1/2 mutáns betegek daganataiban nemcsak a Gleason-score magasabb, hanem a T-stádium is, gyakoribb a regionális nyirokcsomóáttét és kedvezőtlenebb a túlélés. Terápiás szempontból az ilyen betegek daganatai a konvencionális kezelésre rosszabbul reagálnak, ugyanakkor a platinaalapú kezelések hatásosabbak (3).

PROSZTATARÁK-HAJLAMOSÍTÓ GENETIKAI TÉNYEZŐK

Sok daganatban kísérelték meg jellemezni a betegek azon individuális genetikai sajátosságait, amelyek az adott daganatra hajlamosítanak, ezek a genom szintű asszociációs elemzések (GWAS), amelyek sokféle ún. rizikógént fedeztek fel. Az ilyen vizsgálatok a prosztatarákos betegek esetében meglehetősen nagyszámú egyedi genetikai variánst azonosítottak (SNP). Ezek között a leggyakoribb a HOXB13 G84E SNP (egy nukleotidot érintő polimorfizmus). Emellett a RAS-jelátvitelben szerepet játszó gének közül a RASA1 és RASSF3 variánsokat is hajlamosító genetikai tényezőnek találták, hasonlóan a CDKN18, az MSR1, a HSD3B1 szteroid-dehidrogenáz és az ESR2 (ösztrogénreceptor) gének variánsaihoz. Meg kell jegyezni, hogy a betegek etnikai hovatartozásának nagy a szerepe, mert e gének fenti variánsai csak bizonyos betegcsoportokban játszanak szerepet (4, 5).

A PROSZTATARÁK MOLEKULÁRIS KLASSZIFIKÁCIÓJA (2. táblázat)

A korai lokalizált és még nem kezelt prosztatarákról eddig viszonylag kevés genetikai információ állt rendelkezésre, és így a genetikai adatok elsősorban a kasztrációrezisztens daganatokra vonatkoztak. Ez a kép azonban jelentős változáson ment át az utóbbi időben, és így egyre világosabb az, hogy egy viszonylag benignus daganat hogyan alakul át az életet veszélyeztető áttétes daganattá, aminek tanulságai messze túlmutatnak a prosztatarákon (6–8).

A korai lokalizált prosztatarák egy genetikailag kevésbé sérült genomú daganat, amit megabázisonként kevesebb mint egy mutáció jellemez. Ebben a stádiumban a genom fő

1. TÁBLÁZAT. Örökletes prosztatarákokban érintett gének

Gén	Gyakoriság (%)
BRCA2	>5
BRCA1	<1
CHEK2	~2
ATM	<2
PALB2	~0,5
GEN1	~0,5
RAD51C/D	~0,5
MSH2, MSH6, PMS2	~0,5
ATR, BRIP1, NBN, FANCA, HDAC2	<0,5

2. TÁBLÁZAT. A lokalizált korai és a metasztatikus kasztrációrezisztens prosztatarákok genetikai sajátosságai

	Lokalizált, nem metasztatikus	Metasztatikus, kasztrációrezisztens
Teljes mutációs terhelés (TMB)	0,5/MB	>4/MB
Kópiaszám-eltérések gyakorisága	0–39%	7–47%
ETS-transzlokációk	38%	59%
AR-amplifikáció, -mutáció	<1%	>70%
AR-enhancer duplikáció	<1%	>80%
TP53-mutáció	~3%	>75%
PTEN-mutáció	<1%	>70%
MYC-amplifikáció	<1%	>20%
AURKA-amplifikáció	<1%	>10%
RB1-mutáció	<1%	>12%
ATM-mutáció	<2%	>5%
BRCA2/1 mutáció	<2%	>5%
HDAC2	<1%	>5%
MMR-génmutációk	<1%	>3%

MB: millió bázis

károsodásai a kópiaszám-eltérések (génvesztések, pl. LOH, kópiaszám-növekedések, pl. poliszómia). Ugyanakkor a korai és a késő prosztatarákok közös jellemzője a 40–60%-ban kimutatható kromoszomális transzlokációk, amelyek elsősorban az ETS transzkripció faktorokat érintik, ezek közül is leggyakrabban az ERG-t. Ez a gén egy androgén szabályozott génnel, a TMPRSS2-vel fuzionál, és így kerül hormonális befolyás alá. A ritkább fúziós partnerei az SLC45A, a HERPUD1 és az NDRG1 gének. Az ERG-n kívül a kromoszomális átrendeződésekben az ETV1 és ETV4 transzkripció faktorok is érintettek lehetnek, és az ERG-hez hasonlóan kerülhetnek androgén szabályozás alá. Ritkábban más géneket is érinthet kromoszomális transzlokáció, mint pl. a BRAF-ot (partnere a fentebb már említett SLC45A) vagy az ösztrogénreceptort (ESR1), melynek partnere a RAF1 lesz, mely a MAPK jelpálya hormonfüggő aktiválódását eredményezi (2, 9).

A patológiai Gleason-score jelentőségét és értékét jól jellemzi, hogy az emelkedő értékekkel párhuzamosan a daganatokban egyre növekszik a teljes genomra eső mutációk száma, amely a legmagasabb értékeknél már tízszeresére nő. A korai lokalizált daganatokban nagyon ritkák vagy teljesen hiányoznak onkogén- vagy szuppresszorgén-mutációk, eltekintve a familiáris daganatoktól. Alacsony gyakorisággal fordul elő a C-MYC gén amplifikációja is. Megjegyzendő

azonban, hogy az ezekben leggyakrabban érintett géneknek szomatikus mutációi is keletkezhetnek, ha alacsony gyakorisággal is (ATM, BRCA2 vagy az MMR géneké). További jellemző, hogy ebben a fázisban a prosztatarákokban nagyon ritka az androgénreceptor- (AR) génhiba. A ritka génhibák jelentősége azonban abban áll, hogy ezek egy része nagyon erős negatív prognosztikai tényező a korai relapszus és áttétképző képesség megítélésére (ATM- és BRCA2-, FOXA1-mutációk vagy C-MYC-amplifikáció) (2, 9).

Ez a genetikai profil a metasztatikus, kasztrációrezisztens fázisra jelentősen megváltozik. Az ETS-transzlokációs daganatokban a TP53 és PTEN szuppresszorgének mutációi nagyon gyakorivá válnak, és megemelkedik az ATM-mutáns tumorok gyakorisága is. Az ETS-negatív daganatokban a genetikai progresszió a CDK12-t, valamint a DNS-hiba-javító BRCA1/2, MSH2, ATM géneket érinti a CDH1 és SPINK1 mutációi mellett (6–8).

Az antiandrogén kezelések szelekciós nyomásának köszönhetően ebben a fázisban a leggyakoribb genetikai károsodás az androgénreceptor vagy szabályozó régiójának amplifikációja, vagy ritkábban az AR-mutáció (10–12). A metasztatikus prosztatarákokban megjelenik a WNT vagy a lipidkináz jelpálya aktiválódása, az előbbiben az APC/CTNNB1, az utóbbiban a PI3K/AKT/mTOR gének mutációi miatt. Egy sajátos genetikai progresszió a neuroendokrin differenciáció megjelenése, amiért az N-MYC/C-MYC/L-MYC amplifikációk felelősek, amelyeket az AURKA amplifikációja is kísérhet (6–8).

PROGNOSZTIKUS ÉS PREDIKTÍV GENETIKAI SAJÁTÓSÁGOK (3. táblázat)

Molekuláris prognosztikus tesztek

Emlőrák esetében előszeretettel használják azokat a multigén teszteket (OncotypeDX, Mammprint), amelyek a korai daganatok esetében képesek megjósolni a betegség lefolyását és/vagy terápiás érzékenységet. Bár más daganatokban is kiterjedt vizsgálatok folytak hasonlóan megbízható tesztek kidolgozására, csak a prosztatarák esetében jelentek meg ilyenek, azonban ezek szélesebb körben történő elterjedése még mindig várat magára.

Prolaris (Myrad Genetics) (13)

A fenti prognosztikus patológiai teszt egy RNS-alapú vizsgálat, amelyet formalinban fixált és paraffinba ágyazott szövetből lehet elvégezni a fejlesztők központi laboratóriumában. A vizsgálat sejtproliferációt szabályozó 31 génes elemzés (15 kontrollgénnel), amelyből egy rizikófaktor (CCP, cell cycle progression) kerül végül meghatározásra, melynek értéke 0–2. A validációs vizsgálatok során alacsony rizikójú prosztatarákok esetében elemezték a teszt hasznosságát annak eldöntésére, hogy aktív betegkövetésre vagy azonnali terápiás beavatkozásra van-e szükség. A CCP-t a klasszikus klinikai és patológiai prognosztikus faktorokkal hasonlították össze és megállapították, hogy a CCP a legerősebb független

3. TÁBLÁZAT. Prognosztikus multigén teszt összehasonlítása

Decipher (22 gén)	Prolaris (31 gén)	OncotypeDx (12+5 gén)
kódoló régiók	FOXM1	androgén-jelpálya
LASP1	CDKN3	KLK2
MYBPC1	CDC2	SRD5A2
PBX1	CDC3	FAM13C1
CAMK2N1	CDC8	AZGP1
RABGAP1	CDC20	differenciáció
	MCM10	GSN
	BUB1B	GSTM2
	TK1	TPM2
	PLK1	FLNC
	RAD51	stroma
	RAD54L	SFRP4
	RRM2	BGN
	TOP2A	COL1A1
	NUSAP1	sejtproliferáció
	stb.	TPX2
intronok		
NF1B		
PCDH7		
TSBP		
TNFRSF19		
nem kódoló régiók		
12 gén		

prognosztikus faktor a betegség kiújulásának és a teljes túlélésnek megítélésére, amely radikális prosztatatektómiás vagy biopsziás mintában is hasonlóan megbízhatóan működik [14].

OncotypeDx (Genomic Health) (15)

A fenti teszthez hasonlóan ez a prognosztikus genetikai vizsgálat is RNS-alapú és formalinfixált, paraffinba ágyazott alacsony rizikójú radikális prosztatatektómiás vagy biopsziás mintán végezhető. 12 gén expressziójának mérésén alapul (5 kontrollgénnel), amelyből egy ún. GPS (genomic prostate score) értéket képeznek (0–100). A magas GPS-érték kedvezőtlen patológiai faktorokkal (magas grádus, pT3 stádium) társul, és megbízhatóan képes megjósolni a biokémiai relapszust és a metasztatikus progressziót [16].

Decipher Genomic Classifier (17)

A talán legszűkebb körben validált genetikai teszt a Decipher, amely 22, sejtproliferációval kapcsolatos gén, intronok és nem kódoló régiók mRNS-alapú kimutatását végzi szintén formalinfixált, paraffinba ágyazott prosztatatektómiás vagy biopsziás mintákon, és egy 0–1 közötti értéket határoz meg, amely a metasztatikus progressziót képes megjósolni. A validációs vizsgálatokban elsősorban az NCCN (National Comprehensive Cancer Network) klinikopatológiai rizikóbecslést volt képes javítani [18].

Mindhárom tesztet megbízható módon, jelentős beteganyagon tesztelték, és bizonyították, hogy a klasszikus patológiai (vagy klinikai) prognosztikus faktorokhoz képest független prognosztikus képességűek [14]. A legnagyobb

probléma az, hogy ezeket a genetikai teszteket egymással nem hasonlították össze, és fel sem merült, hogy ezeket esetleg egymással is kombinálják, pedig jól látható, hogy vagy a sejtproliferációval, vagy más genetikai sajátosságokkal kapcsolatos gének expresszióján alapulnak, tehát a kombináció kézenfekvőnek tűnhet.

Az antiandrogén terápiák prediktív genetikája (19)

A kasztrációrezisztens prosztatarák leggyakoribb genetikai eltérése az androgénreceptor regulációs/promoter régiójának tandem duplikációja, amely még az AR-amplifikáció hiányában is fokozott AR-mRNS-szintet eredményez. Ugyanakkor az AR-amplifikáció az esetek döntő többségében együtt fordul elő a fenti génszakasz amplifikációjával. Az androgénrezisztencia szempontjából azonban az is jelentős, hogy az AR fehérje két úton is megváltozhat a kezelés hatására: mutáció következhet be az esetek 20–30%-ában vagy megváltozik a hasítási program. A génmutáció az AR ligandumkötő szakaszát érinti, amely miatt a ligandumszpecifitás megváltozik. Az ARF876L, az ART877A és ARW741C mutációk esetében az antagonistá gátlószerek agonistává válhatnak, az ART878A és L702H mutációk esetében az androgén mellett/helyett a progeszteron vagy a glükokortikoid is AR-aktiváló ligandummá válik. Az ARG142V, D221H, L179R és W435L mutációk a receptor konstitutív aktiválódását okozzák, míg az E225L mutáció a fehérje lebomlását lassítja.

Az AR-nek mintegy 10 különböző, alternatív hasítás révén keletkező izoformája van, amelyeknek eltérő a ligandumkötő képessége és jelátviteli aktivitása anélkül, hogy magában az AR-génben bármilyen károsodás következne be. Az antiandrogén terápia során megváltozik a hasítási mintázat, aminek következtében elveszhet a sejtmagba történő bejutási képesség, vagy kialakul a konstitutív receptoraktiválódás. A kasztrációrezisztens daganatokban a leggyakrabban az ún. ARv7 variáns jelenik meg, amely ligandumfüggetlen konstitutív aktivitáshoz vezet.

Az androgénszintézis-gátló kezelésekre kialakuló rezisztencia egy másik lehetséges oka a HSD3B1 gén N367T mutációja, ami a szteroid-dehidrogenáz-izomeráz enzim lebomlásának megakadályozása révén vezet a bioszintetikus útvonal fokozott aktivitásához.

Az antiandrogén terápiák sikertelenségének okai között a beteg genetikai adottságait is ki lehet mutatni. E gének egy része a szteroidbioszintézis enzimeit kódolja [CYP17A1, SRD5A2, HSD3B1], amelyek bizonyos polimorfizmusai a kezelés sikertelenségéhez járulnak hozzá, de pl. az ösztrogénreceptor (ESR1) több polimorfizmusának is hasonló a szerepe. Újabban azt találták, hogy a reaktív gyökök metabolizálásában szereplő enzimek (GSTM1 és a CAT) genetikai polimorfizmusának szerepe lehet az antiandrogén terápiák sikertelenségében [20].

A sugárérzékenység prediktív genetikai tényezői

A prosztatarák kezelésének egyik pillére a sugárterápia, amelynek azonban kellemetlen mellékhatásai lehetnek, amely okait vizsgálva a betegek genetikai adottságait fe-

dezték fel. A húgyhólyag sugárérzékenységének fokozódásához vezetnek a KDM3B, a DNAH5 és a TANC1 gének bizonyos polimorfizmusai. A rektális vérzésre való hajlamot fokozza egy aminosav-transzporter, az SLC36A4 bizonyos polimorfizmusa, míg az erektilis funkció zavarainak kialakulását befolyásolják az FSHR, a GLRX3 vagy a NLRP11 gének polimorfizmusai [5].

A kemoterápia prediktív genetikai tényezői [21]

A prosztatarák kemoterápiája gyakorlatilag a taxánokat jelenti. Sajnos elég kevés klinikai vizsgálat elemzte a prosztatarák taxánrezisztenciájának genetikai okait, ismereteink egy része ezért sejtvonalak elemzésén alapul. A prosztatarák mole-

kuláris alcsoportjai közül az ETS fúziós génre pozitív forma bizonyult taxánrezisztensnek. A taxának is szubsztrátumai az MDR-pumpának (főleg az ABCB1-nek), és kimutatták, hogy az ABCB1 gén bizonyos polimorfizmusai taxánrezisztenciát okoznak. A prosztataráksejtek α/β -tubulin-mutációi vagy a β -tubulin fokozott expressziója mind taxánrezisztenciát okoznak. A mikrotubulusok transzportjában fontos szerepet betöltő kinezinok közül a MCAK és az Eg5 fokozott expressziója is taxánrezisztenciához vezet. A kasztrációrezisztens prosztatarákokban az AR hasítási variánsainak fontos szerepe van, ezek közül is jelentős a v7 variáns szerepe, ugyanakkor érdekes megfigyelés az, hogy az ilyen daganatok taxánérzékenyek.

IRODALOM

- Kopper L, Tímár J, Becságh P, Nagy Zs. Molekuláris hibák daganatokban. Proszttarák. In: Célzott diagnosztika és célzott terápia az onkológiában 4. Semmelweis Kiadó, Budapest 2015, pp. 207–211
- Frazer M, Sabelnykova VY, Yamaguchi TN, et al. Genomic hallmarks of localized, non-indolent prostate cancer. *Nature* 541:359–369, 2017
- Cheng H, Powers J, Schaffer K, Sartor O. Practical methods for integrating genetic testing into clinical practice for advanced prostate cancer. *ASCO Educational Book* 372–381, 2018
- Brendt S, Wang Z, Yeager M, et al. Two susceptibility loci identified for prostate cancer aggressiveness. *Nat Commun* 6:6889, 2015
- Benafif S, Kote-Jarai Z, Eeles RA. A review of prostate cancer genome-wide association studies (GWAS). *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 27:845–857, 2018
- Mikhaylenko DS, Efremov GD, Strelnikov VV, et al. Somatic mutation analyses in studies of the clonal evolution and diagnostic targets of prostate cancer. *Curr Genomics* 18:236–243, 2017
- Rubin MA, Demichelis F. The genomics of prostate cancer: emerging understanding with technological advances. *Mod Pathol* 31:S1–S11, 2018
- Arora K, Barbieri CE. Molecular subtypes of prostate cancer. *Curr Oncol Rep* 20:58, 2018
- Espiritu SMG, Liu LY, Rubanova Y, et al. The evolutionary landscape of localized prostate cancer drives clinical aggressiveness. *Cell* 173:1003–1013, 2018
- Quigley DA, Dang HX, Zhao SG, et al. Genomic hallmarks and structural variation in metastatic prostate cancer. *Cell* 174:758–769, 2018
- Vishwanathan SR, Ha G, Hoff AM, et al. Structural alterations driving castration-resistant prostate cancer revealed by linked-read genome sequencing. *Cell* 174:433–447, 2018
- Takeda DY, Spisák S, Seo JH, et al. A somatically acquired enhancer of the androgen receptor is a noncoding driver in advanced prostate cancer. *Cell* 174:422–432, 2018
- Cuzick J, Swanson GP, Fisher G, et al. Prognostic value of an RNA expression signature derived from cell cycle proliferation genes in patients with prostate cancer: a retrospective study. *Lancet Oncol* 12:245–255, 2011
- Herlemann A, Washington SL, Eapen RS, Cooperberg MR. Postdiagnostic risk assessment with Gleason score, risk models and genomic classifiers. *Urol Clin N Am* 44:547–555, 2017
- Klein EA, Cooperberg MR, Magi-Galluzzi C, et al. A 17-gene assay to predict prostate cancer aggressiveness in the context of Gleason grade heterogeneity, tumor multifocality and biopsy undersampling. *Eur Urol* 66:550–560, 2014
- Magi-Galluzzi C, Isharwal S, Falzarano SM, et al. The 17-gene genomic prostate score assay predicts outcome after radical prostatectomy independent of PTEN status. *Urology* 121:132–138, 2018
- Erho N, Crisan A, Vergara IA, et al. Discovery and validation of a prostate cancer genomic classifier that predicts early metastasis following radical prostatectomy. *PlosOne* 8:e66855, 2013
- Spratt DE, Yousefi K, Deheshi S, et al. Individual patient-level meta-analysis of the performance of the Decipher genomic classifier in high-risk men after prostatectomy to predict development of metastatic disease. *J Clin Oncol* 35:1991–1998, 2017
- Hoang DT, Iczkowski KA, Kilari D, et al. Androgen receptor-dependent and independent mechanisms driving prostate cancer progression: opportunities for therapeutic targeting from multiple angles. *Oncotarget* 8:3724–3745, 2017
- Cozar JM, Robles-Fernandez I, Martinez-Gonzalez LJ, et al. Genetic marker landscape in prostate cancer. *Mutat Res* 775:1–10, 2018
- Giacinti S, Poti G, Roberto M, et al. Molecular basis of drug resistance and insights for new treatment approaches in mCRPC. *Anticancer Res* 38:6029–6039, 2018