



## 주요 비뇨기계 종양에 대한 대규모 유전체 연구 리뷰

<sup>1</sup>서울대학교 의과대학 비뇨의학교실, <sup>2</sup>서울특별시보라매병원 비뇨의학과, <sup>3</sup>서울대학교병원 비뇨의학과  
서준교<sup>1,2</sup> · 정창욱<sup>1,3</sup>

### Comprehensive Molecular Characterization of Urological Malignancies: Literature Review of Landmark Studies

Jungyo Suh<sup>1,2</sup>, Chang Wook Jeong<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Department of Urology, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

<sup>2</sup>Department of Urology, Seoul Metropolitan Government-Seoul National University Boramae Medical Center, Seoul, Korea

<sup>3</sup>Department of Urology, Seoul National University Hospital, Seoul, Korea

Owing to recent advancements in next-generation sequencing and bioinformatics, genetic data of urological malignancies exponentially studied and published. Application of precision medicine strategies for cancer diagnosis, management is just around the corner, and we need to prepare for this paradigm change. For this reason, we performed the literature reviews of 13 landmark studies for urological malignancies, 5 for prostate cancer, 5 for renal cell carcinoma, and 3 for urothelial carcinoma. Furthermore, we reviewed potentially druggable genes for urological malignancies that have *in vivo/in vitro* evidence. Finally, we selected total 255 genes included important mutations, structural variations, copy number alterations, clinically informative genes and potential drug target genes for prostate cancer, renal cell carcinoma, and urothelial carcinoma. This literature review and comprehensive molecular characterization of urological malignancies make help to understanding genetic backgrounds of the disease. However, there was less than 5% of Asian data included in current landmark studies for urological malignancies; thus we need to build up the large-scaled genetic studies for Korean population. (**Korean J Urol Oncol 2019;17:125-135**)

**Key Words:** High-throughput nucleotide sequencing · Prostatic neoplasms · Renal cell carcinoma · Transitional cell · Genetic association studies

## 서 론

정밀의학(precision medicine)이란 환자마다 다른 유전적,

환경적, 질병이력, 생활 습관 등을 고려하여 개인을 더 세밀하게 분류하고, 각각의 환자에게 가장 최적의 치료법을 제공하는 개념이다.<sup>1</sup> 정밀의학의 개념은 비록 새로운 것이 아니지만,<sup>2</sup> 차세대 염기서열 분석(next-generation sequencing)으로 인해 유전체 분석 비용 및 속도가 획기적으로 감소하고 빅데이터 분석을 위한 생체정보학(bioinformatics)의 발전과 함께 현실화 단계에 진입하고 있다. 정밀의학의 도입은 종양 환자의 진단과 치료에 큰 진보를 가져올 것으로 기대되고 있으며 또한 가장 절실하게 필요한 것으로 생각되고 있다.

차세대 염기서열 분석은 2006년 처음 상용화된 이후 유

Received November 7, 2019, Revised November 25, 2019,  
Accepted November 28, 2019

**Corresponding Author:** Chang Wook Jeong

Department of Urology, Seoul National University Hospital,  
Seoul National University College of Medicine, 101 Daehak-ro,  
Jongno-gu, Seoul 03080, Korea

E-mail: drboss@snu.ac.kr

Tel: +82-2-2072-3899, Fax: +82-2-742-4665

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2200-5019>



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.

2019 © Copyright The Korean Urological Oncology Society and The Korean Prostate Society. All Rights Reserved.

전체 분야 연구의 획기적인 발전을 가져온 기술로, DNA 조각을 분리 및 증폭한 뒤 대량의 DNA 가닥을 동시에 염기서열 하는 방법을 이용하여 초병렬시퀀싱(massive parallel sequencing)이라고도 불린다.<sup>3</sup> 고전적인 유전체 분석 기술(Sanger DNA sequencing)은 1997년 개발된 이후 2000년대 후반까지 유전체 분석의 표준 검사법으로 이용되어 왔으나 많은 인력과 시간이 필요하여 실제 임상에 적용하기에는 무리가 있었다.<sup>3</sup> 생어시퀀싱(Sanger DNA sequencing)을 이용하여 총 13년의 시간과 30억불의 자본이 필요했던 인간의 유전체 분석(Human Genome Project)을 차세대 염기서열 분석을 이용하여 10,000달러 내외의 분석비용으로 수일 만에 분석 가능하게 되었으며<sup>3</sup> 분석 시간과 비용은 기술의 발전과 함께 점점 감소하고 있다. 이런 기술의 발전으로 인해, 최근에는 유전체 정보를 실제 진단과 치료에 이용하려는 시도가 이루어지고 있다.<sup>4</sup>

유전체 분석 비용과 시간의 감소로 인해 각각의 종양에 대한 대규모 유전체 분석부터 여러 종양 사이의 유전체 변이 비교를 위한 연구까지 광범위하게 이루어지고 있다. 비뇨기계 암에 대한 유전자 정보 분석 또한 다양한 임상상의 환자 군에 대하여 전세계 많은 연구진들에 의해 수행되고 있다. 가장 대표적인 종양 유전변이 정보 분석 프로젝트는 2005년 시작된 The Cancer Genome atlas (TCGA)로 NCI (National Cancer Institute)와 NHGRI (National Human Genome Research Institute)의 협업을 통해 총 33종의 암에 대한 주요 유전자 변이를 밝혀 내었으며 비뇨기계 암 중 전립선암, 방광암 및 주요 병리형태의 신장암에 대한 유전 변이 데이터를 담고 있다. 또한 전립선암에 대하여 Canadian Prostate Cancer Genome network (CPC-GENE), Stand UP to Cancer/Prostate Cancer Foundation Dream Team (SU2C/PCF Dream Team), 신장암에 대하여 도쿄대학교, Beijing genomic institute에서, 방광암에 대하여 Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC)나 Dana-Farber cancer institute 등 많은 다기관 혹은 단일기관 연구를 통해 비뇨기계 종양의 유전체 분석을 수행하고 발표하고 있다.

연구진은 이 종설을 통해 주요 비뇨기계 종양인 전립선암, 신장암, 방광암에 대한 정밀의학의 적용을 준비하기 위해 기존에 발표된 대규모 유전체 연구를 분석 및 정리하고 최종적으로 각각의 비뇨기 종양에 대하여 주요 유전자를 선별하여 보고자 하였다.

## 전립선암

전립선암에 대한 유전자 분석은 특히 advanced prostate cancer에 초점이 맞춰져 있으며 임상적 특징에 따라 국소진

행성, 전이성, 거세불응성 전립선암에 대하여 진행되어 왔다. 이 리뷰에는 TCGA, SU2C, CPC-GENE, MSKCC prostate oncogenome project가 포함되었으며 리뷰에 포함된 연구의 특징을 Table 1에 정리하였다.

### 1. TCGA (The Cancer Genome Atlas) in Primary Prostate Cancer

The cancer genome atlas에서 전립선암에 대하여 333 case의 primary prostate cancer의 DNA, RNA, mi RNA 등 유전체 정보를 4가지 플랫폼으로 분석한 연구가 2015년 *Cell* 저널에 게재되었다.<sup>5</sup> 이 연구를 통해 이미 잘 알려진 전립선암의 driver mutation이 재차 확인되었으며 ETS family gene; ERG (46%), ETV1 (8%), ETV4 (4%), FLI1 (1%) fusion과 SPOP (11%), FOXA1 (3%), IDH1 (1%) mutation이 가장 흔하게 나타나는 것을 확인할 수 있었다. ETS family gene은 SPOP와 서로 상호 배타적으로 발견되며 TMPRSS2가 가장 흔한 fusion partner로 확인되었고, PTEN deletion은 ERG-positive case에서 흔히 발견되었다.<sup>6</sup> SPOP와 FOXA1은 함께 나타나는 경우가 많으며 약 10%의 국소 전립선암에서 발견되었다. SPOP/FOXA1 gene은 CHD1 deletion과 함께 나타나는 경우가 많았다. IDH1은 이 연구에서 새롭게 발견된 prostate cancer의 hotpot mutation으로 전이성 전립선 암에서는 IDH1 mutation이 관찰되지 않았다. IDH1 mutation group은 특징적인 global DNA hyper-methylation을 보이며 early age에서 발견되어 early onset prostate cancer와 관련 있을 것으로 추정된다.

TCGA 연구진은 MutSig<sup>7</sup>를 이용하여 임상적으로 유의한 전립선암의 유전자 변이를 추출하였고 SPOP, TP53, FOXA1, PTEN, MED12, CDKN1B는 이전부터 흔하게 알려진 높은 발현빈도를 가진 유전자이며 BRAF, HRAS, AKT1, CTNNB1, ATM은 빈도는 흔하지 않지만 기능적으로 prostate cancer와 연관된 것으로 알려진 유전자로 확인되었다. NKX3-1은 이 연구에서 처음 기능적 유의성이 발견되었으며, ZMYM3은 기능적 유의성은 확인되지 않았으나 이 연구에서 처음 전립선암에서의 발현이 발견되었다. KMT2C, KMT2D, APC, IDH1, PIK3CA는 전립선암과 생물학적 연관성은 밝혀져 있으나 MutaSig CV 분석에서 유의하지 않은 것으로 나타났다. Potential actionable target에 대한 분석도 수행하였으며 DNA repair pathway (BRCA1, BRCA2, CDK12, ATM, FANCD2, RAD51C, RB1), PI3K/RAS signaling pathway (PTEN, PIK3CA, PIK3CB, AKT1), MAPK pathway (HRAS, BRAF) 등이 유효한 drug target이 될 수 있을 것으로 분석하였다.

**Table 1.** Disease characteristics and next generation sequencing platform for prostate cancer targeted landmark study

Enrolled study	Disease characteristics	NGS platform	Samples
TCGA_prostate <sup>5</sup>	pT2a-pT4, primary prostate cancer	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Whole-exome sequencing</li> <li>• Array based methods (copy number alteration, DNA methylation, mRNA sequencing)</li> <li>• Micro RNA sequencing</li> <li>• Reverse-phase protein array</li> </ul>	333
CPC-GENE <sup>8</sup>	Localized, nonindolent prostate cancer	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Whole-exome sequencing</li> <li>• Array based methods (copy number alteration, DNA methylation, mRNA sequencing)</li> </ul>	200 (WGS)+ 277 (WES)
SU2C/PCF clinical data <sup>9</sup>	Metastatic castration resistant prostate cancer	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Whole-exome sequencing</li> <li>• Transcriptome sequencing (mRNA)</li> </ul>	150
SU2C/PCF autopsy data <sup>10</sup>	Metastatic prostate cancer	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Whole-exome sequencing</li> <li>• Array based methods (Comparative genomic hybridization, RNA sequencing)</li> </ul>	176
MSKCC-Oncogenome project <sup>6</sup>	Primary & metastatic prostate cancer Prostate cancer cell-line & Xenografts	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Whole-genome sequencing</li> <li>• Array based methods (Comparative genomic hybridization, RNA sequencing)</li> <li>• Micro RNA sequencing</li> </ul>	218

NGS: next-generation sequencing, TCGA: The Cancer Genome atlas, CPC-GENE: Canadian Prostate Cancer Genome network, SU2C/PCF Dream Team: Stand UP to Cancer/Prostate Cancer Foundation Dream Team, MSKCC: Memorial Sloan Kettering Cancer Center, WGS: whole genome sequencing, WES: whole exome sequencing.

## 2. Canadian Prostate Cancer Genome Network (CPC-GENE) for Localized Prostate Cancer

이 연구는 nonindolent prostate cancer의 치료 반응성과 예후 예측을 하기 위한 목적으로 구성되었다.<sup>8</sup> 총 200개의 prostate specimen을 대상으로 whole genome sequencing을 하고 추가적인 277개의 whole exome sequencing을 한 연구로 single nucleotide variant (SNV), copy number alterations (CNA), epigenome profile을 분석한 현재로서 가장 대규모의 연구이다.

Localized prostate cancer의 CNAs 분석을 통해 반복적인 MYC lesion의 allelic gain과 PTEN, TP53, NKX3-1의 allelic loss가 발견되었다. 비교적 homogeneous한 집단임에도 intertumor heterogeneity는 0%-39.2% (per cent genome altered, PGA)까지 다양하였다. 다음은 수술적 치료의 대상이 되는 130개의 tumor와 matched blood sample에 대하여 high depth WGS를 시행하였다. Somatic SNV는 평균 0.53 (0.05- 6.92)으로 Gleason score (GS)가 상승할수록 증가하였다(GS 3+3, 7; GS 3+4, 9; GS 4+3, 10, p=0.001). 전체 중 2% 이상에서 반복적으로 확인된 SNV는 총 6개로 SPOP, TTN, TP53, MUC16, MED12, FOXA1이었다. DNA repair gene인 ATM은 1.75%에서 관찰되었고, FAT1 muta-

tion burden은 GS 증가와 correlation을 보였다. Noncoding region SNV 분석에서도 TP53, MED12, FOXA1 등이 높은 빈도로 나타났다. Localized prostate cancer에 대한 Genomic arrangement 분석에서는 TMPRSS2: ERG fusion (38%)이 가장 많이 나타났고 MMS22L (chr6q16.1), ARHGAP10 (Chr4q31.23)이 뒤를 이어 높게 나타났다.

종양을 일으키는 유전적 변이는 반복적인 point mutation에 의해 초래되기도 하지만, 일부의 genomic instability로 인한 DNA double strand break (chromothripsis)나 single strand break (kataegis)에 의해서 발생하기도 한다. Chromothripsis는 large tumor size와 연관 있었으나 나이나 GS와는 연관관계가 없었다. Chromothripsis와 연관된 mutation은 FOXA-1, NKX3-1, CHD1, CDKN1B였다. Kataegis는 CHD1 deletion과 강하게 연관되어 있었고 SPOP의 CNAs/SNV와도 연관성이 있었다.

Localized prostate cancer의 recurrence를 분석하기 위해 130명의 WGS data를 이용하였다. 여러 유전자 변이 중 ATM의 point mutation만이 biochemical recurrence (BCR)와 연관관계가 있었다. MYC의 amplification, 7 centromere의 translocation도 BCR의 예후인자로 확인되었다. 연구진은 BCR과 유의한 관계를 보이는 것으로 관찰된 T-category, ACTL6B hyper-methylation, TCERGL1 hypo-methylation,

the chr7:61 Mbp CTX, ATM SNVs, and MYC CNAs를 이용하여 BCR의 multimodal prediction model area under the curve (AUC) of receiver operating characteristic curve는 0.83 (95% CI 0.80-0.86)으로 나타났으며 genome alteration으로 단순 비교한 PGA model (AUC=0.61)보다 더 유용한 것으로 확인되었다.

### 3. SU2C/PCF Dream Team, Clinical Sequencing in Metastatic CRPC

Stand up 2 cancer (SU2C) 재단은 The American Association of Cancer Research의 과학적 지원과 함께 종양 극복을 목표로 하는 다기관 연구 팀인 Dream Team Project를 발족하였다. 전립선 암에 대한 Dream Team project는 PCF의 추가 지원을 통해 2012년 advanced prostate cancer의 precision therapy, 2013년 metastatic castration-resistant prostate cancer에 대해 연구가 기획되었다.

Robinson 등<sup>9</sup>이 2015년 *Cell* 저널에 발표한 연구는 150개의 metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC)에 대한 whole exome sequencing과 transcriptome sequencing data로 정밀의학 적용을 위한 기초 토대를 만들기 위한 목적으로 진행되었다. Transcriptome analysis는 150종의 tumor RNA에서 확보한 215 transcriptome library를 분석하였으며 84예(56%)에서 ETS family fusion이 관찰되었고, 8예에서 druggable target (BRAF, RAF1, PIK3CA, PIK3CB, RSPO2)이 관찰되었다. 거의 전부에 해당하는 99%의 mCRPC 환자에서 잘 알려진 종양 관련 유전자들의 single nucleotide variants (SNV)나 indel mutation이 관찰되었으며 그 중 63%에 해당하는 환자에서 AR의 변이가 관찰되었다. AR을 제외하더라도 65%의 환자에서 actionable target이 관찰되었으며 이는 각각 PI3K (49%), DNA repair (19%), RAF kinases (3%), CDK inhibitors (7%) 와 WNT (5%) pathway 관련 유전자로 확인되었다.

유전자 분석을 통해 mCRPC에서는 AR (62.7%), ETS family (56.7%), TP53 (53.3%)와 PTEN (40.7%)의 변이가 흔하게 나타남을 알 수 있었다. TCGA 데이터와 비교를 통해 mCRPC와 primary prostate cancer의 유전자 발현 특징을 비교하였다, TP53 ( $q < 0.001$ ; Benjamini-Hochberg)과 AR, KMT2D, APC, BRCA2, GNAS ( $q < 0.1$ ; Benjamini-Hochberg) mutation이 특징적으로 mCRPC에서 많이 발현하였다. AR과 GNAS는 상호 배타적으로 발현되었다. AR 관련 pathway의 변이(FOXA1, NCOR1, NCOR2, SPOP, ZBTB16)는 71.3%에서, PI3K pathway의 변이(PTEN, PIK3CA, AKT1)는 49%에서, Wnt signaling pathway의 변이(CTNNB1, APC, RNF43, ZNRF3, RSPO2)는 18%에서

발생하였다. Cell cycle 관련된 변이(RB1, CCND1, CDKN2A/B, CDKN1B, CDK4)와 DNA repair pathway (BRCA2, ATM, BRCA1, CDK12, FANCA, RAD51B, RAD51C)도 관찰되었다.

### 4. SU2C/PCF Dream Team, Autopsy Data of Primary and Metastatic CRPC

Kumar 등<sup>10</sup>이 2016년 *Nature Medicine* 지에 발표한 연구는, 63명의 환자 autopsy를 통해 획득한 176개의 원발 혹은 전이 전립선암 조직에 대한 array comparative genome hybridization (CGH), whole exome sequencing (WES)과 microarray를 시행하였다. 대부분의 환자는 adenocarcinoma였으나 20개의 tumor는 small cell neuroendocrine histology를 보였다. 연구자들은 잘 알려진 AR, ERG, TP53, RB1, SPOP, CHD1, ZBTB16의 반복적인 변이를 확인하였으며, FOXA2 gene의 변이도 관찰하였다. 5명의 전이 환자에서 DNA mismatch repair gene (MSH2, MSH6)의 변이가 관찰되었다.

AR의 유전자 변이는 63%에서 관찰되었으며 metastatic CRPC에서 특징적으로 호발하였다. AR expression과 activity는 interindividual간 차이가 있었으나 대부분의 경우 intraindividual concordance는 잘 유지되었다. TMPRSS2-ERG fusion은 FISH를 이용한 검사로 100%의 intra-individual concordance를 보였으며 CGH array에서는 94%의 concordance를 보였다. 원발성 전립선암에서 mortality와 관련되어 있는 것으로 알려진 31종의 gene의 activity를 check하였을 때, cell cycle progression는 조직에서 cell proliferation marker인 Ki-67 발현과 양의 상관관계를 보였고, AR activity와 음의 상관관계를 보였다. 또한 AR expression은 cell proliferation의 key regulator인 E2F1와도 음의 상관관계를 보였으며, Fanconi-anemia (FA) complex gene (FANCA, FANCI, FANCD2, BRCA1, BRCA2 등) expression과 RB1의 loss와도 음의 상관관계를 보였으며 FA complex gene expression은 mCRPC 환자 치료 반응 및 예후에 관계가 있었다. DNA repair pathway로 알려진 FA complex와 ATM gene은 PARP inhibitor (olaparib)의 약제 반응과 연관되어 있다고 알려진 유전자로, 이 유전자 집단의 소실은 carboplatin 약제 치료 기간의 증가와 유의한 연관관계가 있었다.

### 5. Prostate Oncogenome Project by MSKCC (Primary & Metastatic)

이 연구는 181개의 원발성 전립선암, 37개의 전이성 전립선암, 7종의 cell line (CWR22RV1, DU145, PC3, VCaP, LNCaP, LNCaP104R, LNCaP104S) 그리고 5종의 xenograft



(LAPC9, LNM971, LuCaP35, LAPC3, LAPC4)에 대하여 포괄적인 유전자 분석을 수행한 연구로 copy number alteration (CNA), Transcriptome analysis 및 focused exon sequencing을 수행하였다.<sup>6</sup> CNA는 30개의 amplification, 36개의 focal deletion이 관찰되었으며 7개의 chromosome arm의 반복적인 변이가 관찰되었다. 가장 흔한 염색체 변이는 8p의 loss로, NKX 3.1 유전자가 포함된 부분이지만 mRNA expression data와 상이하여 이 부분의 다른 유전자 변이가 동반되어 있을 가능성을 확인하였다. 그 외 PTEN, RB1, TP53과 ERG-TMPRSS의 deletion 등 잘 알려진 부위의 염색체 손상이 관찰되었다. 흔한 amplification loci는 MYC, AR과 이전에 발견되지 않았던 NCOA2 (~11% of tumor)가 발견되었으며, AR의 경우 metastatic cancer에서 주로 발견되었다.

80종의 종양에 대하여 138 exon에 대한 sequencing을 수행하였고, 76의 잘 알려진 22종의 유전자에 대하여 mass spectrometry로 분석하였다. 최종적으로 57개의 다른 유전자에 대한 84개의 체세포 유전자변이가 관찰되었으며 그 중 37%의 missense mutation은 단백질 기능과 연관되어 있었다. 가장 흔한 유전자 변이는 AR이었으며 모두 전이성 전립선암에서 발견되었다. 잘 알려진 oncogene인 PIK3CA, KRAS, BRAF는 낮은 빈도로 발견되었다. TP53과 PTEN의 손실은 CNA분석에서 잘 관찰되었으나 missense mutation은 낮은 빈도로 관찰되었다.

Pathway analysis에서는 PI3K, RAS/RAF와 RB pathway의 변이가 원발암에서는 34%~43%, 전이성암에서는 74%~100%에서 관찰되었으며, PI3K pathway의 경우 원발암(~42%)과 전이암(~100%)을 막론하고 거의 절반에서 변이가 관찰되었다. Deletion이나 mutation, express reduction 등으로 인한 PTEN의 기능 저하는 INPP4B나 PHLPP의 기능 저하와 함께, PI3K pathway alteration을 일으키는 것으로 보이며 최근 prostate cancer에 대한 PI3K pathway inhibitor 임상연구의 근거가 될 것으로 보인다.

AR은 정상 전립선뿐만 아니라 전립선 암, 특히 castration resistant group에서 중요할 것으로 생각되고 있으며, 이 연구에서도 AR pathway alteration은 절반 이상의 원발암(~56%)과 모든 전이성 전립선암(100%)에서 발견되었다. 가장 흔히 발견되는 소견은 8q13.3의 gain이었으며 이는 nuclear receptor coactivator 인 NCOA2와 oncogene MYC와 인접해 있는 곳이다. AR pathway 관련 mutation은 NOCA2, NCOR2, NRIP, TNK2, EP300에서 관찰되었고 NCOA2 alteration은 원발암의 20%, 전이성암의 63%에서 관찰되었다. 특징적으로 NCOA2 변이는 거세 불응성이 아닌 원발암에서 높은 재발률과 연관이 있었다.

## RENAL CELL CARCINOMA

신장암은 병리학적 특성에 따라 가장 흔한 clear cell subtype과 papillary & chromophobe subtype으로 나뉜다. 신장암에 대한 유전정보 분석 연구는 대부분 clear cell 조직 아형을 대상으로 진행되어 왔다. VHL을 비롯하여 3번 chromosome의 유전정보 변이는 clear cell 조직 아형 신세포포암의 발생에 주요한 역할을 하는 것으로 알려져 있으며, papillary type에서는 MET, fumarate hydratase (FH)의 유전정보 변이가 중요하다. 본 리뷰에는 포함된 신장암 유전체 연구의 특징은 Table 2에 정리되어 있다.

### 1. Clear Cell Renal Cell Carcinoma

#### 1) TCGA in clear cell renal cell carcinoma

신장암 중 가장 흔한 subtype인 clear cell renal cell carcinoma (ccRCC)는 VHL gene의 변이로 인한 hypoxia inducible factor (HIFs)가 병인에 중요한 역할을 하는 것으로 잘 알려져 있으며 PBRM1, SETD2 등의 유전자가 발병에 영향을 주는 것으로 알려진 암이다. TCGA 연구진은 400개의 종양 샘플에 대하여 CNAs, mutation, fusion analysis를 시행하고 DNA methylation 및 RNA expression profile을 분석하였다.<sup>11</sup> Arm level alteration은 3p loss가 가장 흔하였고 (91%) 이 부분에 가장 흔한 4개의 mutation (VHL, PBRM1, BAP1, SETD2)이 위치해 있다. 14q의 loss (HIF1A)는 45%에서 발견되었는데 이는 aggressive disease와 관련되어 있는 것으로 알려져 있다. Amplification은 PRKCI, MDS1, EVI1, MDM4, MYC, JAK2 등의 lesion에서 발견되었다. WES을 통한 분석에서 총 9개의 유전자가 significant 하게 나타났다(VHL, PBRM1, SETD2, KDM5C, PTEN, BAP1, MTOR, TP53).

RNA/mRNA expression을 이용하여 clear cell RCC를 4 group으로 분류할 수 있었다. M1 subtype은 chromatin remodeling process의 변이가 발생하는 군으로, PBRM1 mutation이 높은 빈도로 발생하였다. M3는 CDKN2A와 PTEN의 deletion이 더 높은 빈도로 발생하였고, M4에서는 BAP1이 흔하게 변이 되었으며 mTOR mutation이 더 높은 빈도로 발현하였다. PI3K/AKT pathway는 28%에서 mutation이 일어나 potential therapeutic target으로 작용할 수 있을 것으로 보였다.

#### 2) BGI-Shenzhen study for clear cell RCC

2012년 *Nature Genetics*에 약 100예의 ccRCC에 대하여 WES를 수행한 연구 결과가 발표되었다.<sup>12</sup> 연구진은 10례의

**Table 2.** Disease characteristics and next generation sequencing platform for renal cell carcinoma targeted landmark study

Enrolled study	Disease characteristics	NGS platform	Samples
TCGA clear cell <sup>11</sup>	Clear cell subtype, any stage, primary tumor	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Whole-exome sequencing</li> <li>• Array based methods (Copy number alteration, DNA methylation, mRNA sequencing)</li> <li>• Micro RNA sequencing</li> </ul>	446 (for at least one platform) 372 (for all platform)
BGI-Shenzhen study <sup>12</sup>	Clear cell subtype, any stage, primary tumor	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Whole-exome sequencing</li> <li>• Targeted sequencing (1,100 gene panel)</li> </ul>	10 (WES)+88 (Targeted)
Tokyo university Cancer genome project <sup>13</sup>	Clear cell subtype, any stage, primary tumor	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Whole-exome sequencing</li> <li>• Whole-genome sequencing</li> <li>• Targeted sequencing (777 gene panel)</li> <li>• Array based methods (copy number alteration, DNA methylation, mRNA sequencing)</li> </ul>	14 (WGS)+106 (WES), 240 (CNA), 100 (RNA)
TCGA papillary <sup>14</sup>	Papillary (types 1, 2), any stage, primary tumor	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Whole-exome sequencing</li> <li>• Array based methods (copy number alteration, DNA methylation, mRNA sequencing)</li> <li>• Micro RNA sequencing</li> <li>• Protein expression analysis</li> </ul>	161
TCGA chromophobe <sup>15</sup>	Chromophobe, any stage, primary tumor	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Whole-genome sequencing</li> <li>• Whole-exome sequencing</li> <li>• Array based methods (Copy number alteration, DNA methylation, mRNA sequencing)</li> <li>• Mitochondrial DNA sequencing (mtDNA)</li> </ul>	66 (all)+50 (WGS)+61 (mtDNA)

TCGA: The Cancer Genome alts, WGS: whole genome sequencing, WES: whole exome sequencing, CAN: copy number alteration.

ccRCC에 대하여 whole exome sequencing을 수행한 후 발견된 somatic mutation을 포함하여 약 1,100개의 유전자로 88예의 ccRCC에 대하여 targeted sequencing을 시행하였다. 최종적으로 23개의 통계적으로 유의한 mutation을 발견하였다. Pathway analysis를 통해서 ubiquitin-mediated proteolysis pathway (UMPP) alteration이 가장 흔하게 일어났고, 이는 HIF1a, HIF2a의 과발현과 유의한 관련성을 보이는 것으로 밝혀졌다.

### 3) Tokyo university cancer genome project in clear cell RCC

2013년 도쿄대학교는 Cancer Genome Project를 통해 100개 이상의 ccRCC 세포에 대하여 WES 혹은 WGS를 시행하고 240 specimen에 대하여 targeted deep sequencing을 수행한 결과를 발표하였다.<sup>13</sup> WES/WGS를 통해 밝혀진 777개의 유전자 변이 중 통계적으로 유의한 유전자 변이 중 28개의 통계적으로 유의한 변이가 관찰되었다. 90% 이상의 유전자 변이 중 3p 부위의 LOH가 발견되었으며 잘 알려진 유전자 변이 VHL, PBRM1, BAP1, SETD2가 위치한 곳이었다. SETD2와 BAP1 mutation은 VHL이나 PBRM1 mutation

에 이어 발생하는 것으로 추정되었다. 3p target recurrent mutated gene과 survival과 recurrence를 비교한 분석에서는 BAP1은 poor prognosis와 연관되어 있었고(hazard ratio [HR], 2.58; 95% confidence interval [CI] 1.13-5.90; p=0.0203), SETD2는 high relapse rate와 관련이 있었다 (HR, 3.38; 95% CI, 1.80-6.34; p=0.0006).

## 2. Papillary Renal Cell Carcinoma

### 1) TCGA in papillary renal cell carcinoma

Papillary type RCC는 15%-20%의 신장암에서 발생하는 암으로 indolent한 종양부터 highly lethal phenotype까지 다양한 특성을 보이는 종양으로 현재까지 진행성 종양에서 특별한 치료제가 확립되어 있지 않다. TCGA 연구진은 161 papillary RCC에 대하여 WES, Copy number analysis, mRNA와 miRNA sequencing, methylation analysis를 시행하였다.<sup>14</sup> Papillary RCC는 병리학적 특성에 따라 크게 type 1과 type2로 나뉜다. Papillary RCC에 대한 유전적 정보는 잘 알려져 있지 않으나 hereditary papillary RCC는 MET germline mutation에 의해 일어나는 종양으로 papillary type1 RCC 형태로 발생하게 된다. FH의 germline mutation

은 papillary type 2 RCC나 hereditary leiomyomatosis를 유발한다. Antioxidant response element인 NRF2-ARE pathway regulatory gene (CUL3, NFE2L2)의 경우 sporadic papillary RCC와 관련 있는 것으로 알려져 있다.

Copy number analysis을 통해 papillary RCC를 3 그룹으로 나눌 수 있었는데, multiple chromosomal gain (주로 7,17 그리고 2,3,12,16,20)이 특징적인 그룹은 type 1 pathology와 lower grade tumor와 관련이 있었으며 다른 2 group은 type 2 papillary pathology와 관련이 있었다. 그 중 한 그룹은 적은 수의 CNV를 보였으며 다른 group은 심한 aneuploidy와 multiple chromosome loss와 관련이 있었으며 9p loss, poor survival과 관련 있었다.

WES를 통해 5개의 반복적인 유전자 변이(MET, SETD2, NF2, KDM6A, SMARCB1)를 확인할 수 있었다. TFE3와 TFEB fusion도 10%에서 발견되었는데 TFE3의 흔한 mutation partner PRCC와 SFPQ 외에 RBM10와 DVL2가 발견되었다. TFEB는 COL21A1와 CADM2와 fusion이 발견되었다. MET mutation은 type 1 papillary와, CDKN2A, SETD2/BAP1/PBRM1은 type2 papillary와 연관이 관찰되었다.

### 3. Chromophobe

#### 1) TCGA in chromophobe renal cell carcinoma

TCGA는 66개의 chromophobe RCC (ChRCC)에 대하여 WGS과 DNA methylation 분석을 시행하였다.<sup>15</sup> Chromophobe type RCC는 5% 정도의 신장암에서 발생하며 indolent pattern을 보여 10년 생존률이 90%에 달한다. ChRCC에 대한 germline mutation은 잘 알려져 있지 않으나

FLCN의 변이로 일어나는 Birt-Hogg-Dube syndrome의 34%는 chRCC의 발생과 연관되어 있다. Cowden syndrome을 일으키는 PTEN mutation도 chRCC와 연관되어 있는 것으로 알려져 있다.

WES 분석을 통해 총 60개의 somatic mutation을 발견하였으나 단 2개의 유전자(TP53, PTEN)만이 통계적 유의성을 나타냈다(MutSig  $q < 0.1$ ). TERT promotor lesion의 반복적인 유전자 structural rearrangement는 TERT expression을 상승시켜 oncogenesis을 유발할 수 있을 것으로 추정되었다.

## UROTHELIAL CELL CARCINOMA

요로상피암의 유전자형 분석은 주로 muscle invasive, high grade bladder cancer에 대하여 수행되었다. TCGA data가 2014년<sup>16</sup> Nature 저널에 2017년<sup>17</sup> Cell 저널에 발표되었고, Dana-Farber cancer center와 MSKCC, BGI 등이 요로상피암의 유전자 분석 데이터를 발표하였다. Upper urinary tract urothelial carcinoma에 대한 연구는 비교적 그 수가 적으며, 2015년 TCGA데이터가 European urology에 게재된 바가 있다.<sup>18</sup> 본 종설에 포함된 연구는 Table 3에 정리되어 있다.

### 1. Muscle-Invasive Bladder Cancer

#### 1) TCGA (The cancer genome atlas) in muscle invasive bladder cancer

2017년 chemotherapy naïve, muscle invasive, high-grade urothelial tumor에 대하여 TCGA data를 분석하였다.<sup>17</sup> 전체 412개의 종양에 대하여 whole exome sequencing을 수행하

**Table 3.** Disease characteristics and next generation sequencing platform for urothelial carcinoma targeted landmark study

Enrolled study	Disease characteristics	NGS platform	Samples
TCGA_bladder <sup>17</sup>	Chemotherapy naïve, muscle invasive bladder cancer	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Whole-exome sequencing</li> <li>• Array based methods (copy number alteration, DNA methylation, mRNA sequencing)</li> <li>• Micro RNA sequencing</li> <li>• Reverse-phase protein array (RPPA)</li> </ul>	412
Dana-Farber/MSKCC <sup>19</sup>	Muscle invasive bladder cancer patients who underwent cisplatin based chemotherapy	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Whole-exome sequencing</li> </ul>	50
TCGA_UTUC <sup>18</sup>	Upper urinary tract urothelial carcinoma, bladder cancer	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Targeted sequencing (MSK-IMPACT panel)</li> </ul>	83 (UTUC)+102 (bladder)

TCGA: The Cancer Genome Atlas, MSKCC: Memorial Sloan Kettering Cancer Center, UTUC: upper urinary tract urothelial carcinoma.

였고, CNA, single nucleotide variants (SNVs)와 RNA sequencing, pathologic feature에 따른 유전체 분석도 수행하였다. AHR, ERBB2, FGFR3 등을 포함하여 20여개의 amplification된 CNAs가 관찰되었으며 가장 흔한 focal deletion은 CDKN2A였다. 방광암은 high non-synonymous mutation rate를 보이며 C → G transversions (27%)와 C → T transitions (51%)이 가장 흔하였다. Mutsig을 이용한 분석에서 34개의 유의한 유전자 변이를 관찰하였고 그중 KMT2C (18%), ATM (14%), FAT1 (12%), CREBBP (12%), ERBB2 (12%), SPTAN1 (12%), KMT2A (11%)는 10% 이상의 빈도로 관찰되었다. HLA mutation은 BCG 시행 history가 있는 군에서 더 흔하게 나타났으며(11.4% vs. 3.1%) 이는 immunological pressure에 의한 positive selection 때문으로 생각된다. 가장 흔한 intrachromosomal fusion은 FGFR3-TACC3 fusion이었으며(n=10) PPARG related fusion도 6예에서 발견되었다.

저자들은 mRNA expression을 통해 방광암의 subtyping 및 precision medicine strategy를 제안하였다. 이전 저자들은 FGFR3 expression과 Epithelial lineage gene expression을 이용하여 총 4종의 subtype을 분류하여 분석한 바 있었다.<sup>16</sup> 이 연구에서는 RNA expression profile과 표현형을 이용하여 이전 분석 내용을 확장하였으며 크게 3 class로 분류하였다. Expression profile은 크게 luminal type (60%), basal/squamous cell type (35%)와 neuronal type (5%)으로 분류할 수 있었다. Luminal type은 luminal papillary type과 luminal infiltrative type으로 크게 구분하였다. Luminal papillary type은 luminal marker가 잘 발현하고 smooth muscle marker가 잘 발현되지 않는 subtype으로 비교적 low stage, low CIS와 관련이 있어 non muscle invasive bladder cancer (NMIBC)로부터 진행된 종양의 가능성을 보여준다. Preliminary data 결과는 좋지 않았으나 neoadjuvant chemotherapy가 도움이 되거나, 유전적 특성에 따라 FGFR3 inhibitor가 도움이 될 것으로 생각된다. Luminal infiltrated type은 특징적으로 ECM marker와 EMT marker가 상승되어 있으며 wild type P53을 가진다. Cisplatin based NAC에 반응이 나쁘기 때문에 anti-PDL1 치료가 가장 효과적인 것으로 알려져 있다. Luminal type은 urothelial origin marker의 상승 (UPK1A/UPK2, KRT20, SNX31)이 관찰되며 normal urothelial cell에서 초래되었음을 추정케 한다. Basal cell type은 basal cell marker, squamous cell marker와 함께 immune marker의 상승이 동반되며 TP53 mutation이 동반되며 CIS와 높은 확률로 관련되어 있다. 마지막 neuronal subtype은 일부에선 병리 소견과 무관하게 neuronal differentiation marker의 상승이 동반되며 TP53과 RB1, E2F3의 변이가 동

반된다. 모든 subtype 중 가장 나쁜 예후를 나타낸다. 방광암의 high overall mutation rate와 mutation profile은 APOBEC cytidine deaminase의 영향으로 보이며, APOBEC 관련 유전자의 mutation burden이 높으면 생존율이 높아지는 것을 확인하였다. 이는 APOBEC이 key mutagenic source일 것으로 추정되며 early stage bladder cancer에서 APOBEC expression의 regulation이 방광암 예방의 핵심이 될 것으로 보인다.

## 2. Molecular Based Cisplatin Response Prediction (Dana-Farber/MSKCC)

Dana-Farber cancer institute와 MSKCC 연구진은 cisplatin based chemotherapy를 시행하는 환자들에서 response를 예측하기 위해 Cystectomy specimen에서 pathologic downstaging이 있는 responder 25명과(pT0/pTis) nonresponder (pT2이상) 25명을 비교하여 initial TURBT의 WES data를 비교하였다.<sup>19</sup> TP53, RB1, KDM6A, ARID1A가 유의한 변이로 나타났으며, ERCC2는 18%에서 변이가 관찰되었으나 통계적 유의성은 없었다. Cisplatin based chemotherapy responder에 대한 enrichment analysis에서 ERCC2만이 responder에 유의한 유전자 변이로 나타났다.

## 3. Upper Urinary Tract

### 1) TCGA in upper urinary tract urothelial carcinoma

요로상피암의 genetic profiling은 대부분 하부요로(방광)에 국한되어 진행되고 있어 상부요로 요로상피암에 대한 정보는 적다. 2015년 MSKCC에서 *European Urology*에 발표한<sup>18</sup> 수행된 MSK-impact assay를 이용하여 상부요로 요로상피암과 방광 요로상피암의 유전정보의 차이를 비교하는 연구를 수행하였다.

연구진은 83개의 upper urinary tract urothelial carcinoma (UTUC) (high-grade 60/low-grade 23)와 102개의 방광암 검체를 분석하였다. CNAs는 발견되지 않았고 422 somatic mutation이 발견되었다. 상부요로에서 FGFR3, TSC1, ARID1A, CREBBP, HRAS, KDM6A, KMT2D, TP53, INPP4A, PIK3CA가 발견되었다. Low grade UC에서 FGFR3 mutation이 높은 빈도로 나타났으며, High grade UC에서는 FGFR3/HRAS/TP53이 상호 배타적으로 나타났다. 특히 TP53은 high grade에서 특이적으로 나타났으며 FGFR3, CREBBP, STAG2는 low grade에 특이적으로 나타났다. 59 high grade UTUC와 102 high grade 방광암을 MSK-impact panel을 이용하여 비교하였다. FGFR3, HRAS, CDKN2B는 상부요로 high grade UC와 연관이 있었고, TP53, RB1, ARID1A는 하부요로 high grade UC와



연관이 있었다.

**DRUGGABLE TARGET SELECTION**

OncoKB는 MSK에서 제공하는 종양 환자의 정밀의학 지식 데이터 베이스로 3,000개 이상의 mutation, fusion, CNV 와 477개의 종양 관련 유전자 정보가 등록되어 있다.<sup>20</sup> 또한 임상적 근거의 축적 정도에 따라 level 1-4로 분류하고 있고, level 1 은 임상적 적용 가능한 약제 표적 유전자를 포함하고 있으며 단계가 내려갈수록 임상 적용의 근거 수준이 낮아져 level 4의 경우 가설 수준의 약제 표적 유전자 정보를 제공하고 있다. 각각의 비뇨기 종양에 대하여 drug target 으로 작용 가능한 유전자 중 level 1의 근거 수준을 확보한 경우는 없었으며, 신장암에서 MET과 TSC1을 제외하고는 모두 level 3-4의 근거 수준을 확보하고 있다. 상세한 내용은 Table 4에 정리하였다.

**주요 비뇨기계 종양에 대한  
중요 유전자 변이 정보 정리**

연구진은 전립선암, 신장암, 요로상피암에 대하여 진행된 대규모 유전체 연구 결과를 기반으로 작 종양의 주요 유전자 변이, 구조적 이상(fusion, copy number alteration)을 선별하였고 임상적 정보와 연관성이 알려진 유전자를 별도로 선별하였다. 또한 각 종양에 대하여 drug target으로 작용될 가능성이 있는 유전자를 선별하여 정리하였다(Table 5).

**결론**

연구진은 이 종설을 통하여 주요 비뇨기 종양에 대하여 수행된 대규모 유전체 연구를 리뷰하고 정리하여 전립선암, 신장암 및 요로상피암의 주요 유전자 변이와, 구조적 변이 및 약제 표적 유전자를 정리하여 보았다. 종양 유전체에 대한 이해는 정밀의학의 시대를 준비하기 위해 의료인의 필수

**Table 4.** Druggable target for major urological malignancies

	Gene	Variants	Drug	Evidence level
Prostate cancer	ATM	Mutation	Olaparib	Level 4
Renal cell carcinoma	MET	Amplification	Cabazatinib	Level 2
	TSC1	Mutation	Everolimus	Level 2
Bladder cancer	MTOR	L1460P, L2209V, L2427Q, Q2223K	Temsirolimus, Everolimus	Level 3
	ERCC2	Mutation	Cisplatin	Level 3
	FGFR2	Fusions	AZD4547, BGJ398, Debio1347, Erdafitinib	Level 3
All solid tumor	FGFR3	Fusions, G370C, G380R, K650E, K650M, K650N, K650Q, K650R, K650T, R248C, S249C, S371C, Y373C	AZD4547, BGJ398, Debio1347, Erdafitinib	Level 3
	MTOR	E2014K, E2419K	Everolimus	Level 3
	NTRK1, NTRK2, NTRK3	Fusion	Entrectinib, Larotrectinib	Level 3
	BRAF	D287H, D594A, D594G, D594H, D594N, F595L, G464E, G464V, G466A, G466E, G466V, G469A, G469E, G469R, G469V, G596D, G596R, K601N, K601T, L597Q, L597V, N581I, N581S, S467L, V459L	PLX8394	Level 3
	CDKN2A	Mutation	Abemaciclib, Palbociclib, Ribociclib	Level 3
	FGFR1, FGFR2	Mutation	AZD4547, BGJ398, Debio1347, Erdafitinib	Level 3
	KRAS	Mutation	ERK Inhibitors, MEK Inhibitors	Level 3
	MTOR	Mutation	Everolimus, Temsirolimus	Level 3
	NF1	Mutation	Cobimetinib, Trametinib	Level 3
	PTEN	Mutation	AZD8186, GSK2636771	Level 3
SMARCB1	Mutation	Tazemetostat	Level 3	

**Table 5.** Common mutations and potential druggable targets for major urological malignancies (prostate cancer, renal cell carcinoma and urothelial cancer)

	Mutation	Fusion	Copy number alteration	Clinically informative gene	Drug target gene
Prostate cancer	ERBB2, EGFR, KRAS, NRAS, BRAF, BRCA1, BRCA2, KIT, IDH1, MYC, SPOP, FOXA1, FOXA2, NKX3-1, TP53, AR, PTEN, MED12, PIK3CA, PIK3CB, PIK3R1, CDKN1B, CDKN2A, CTNNB1, ZMYM3, CHD1, CDK12, GNAS, ATM, MSH2 MSH6, NCOA2, FANCA, FANCD2, PALB2, HRAS, AKT1, RB1, ZNF770, TTN, MUC4, MUC16, FAT1, RAF1, RSPO2, ZBTB16, NCOR1, NCOR2, APC, RNF43 ZNRFB3, MLH1, MLH2, CCND1, KMT2C, KMT2D, KMT6A, ZFH3, ERF, SPINK1, KIF2B, FGFR1, FGFR2, FGFR4, RET	TMPRSS2, ERG, ETV1, ETV4, ETV5, FLI1	MYC, PTEN, TP53, NKX3-1, AR	TMPRSS2, ERG, ETV1, ETV4, ETV5, FLI1, PTEN, SPOP, FOXA1, CDH1, IDH1, GNAS, ATM, NCOA2, FAT1	ATM, BRCA1, BRCA2, CDK12, ATM, FANCD2, RAD51C, RB1, HRAS, BRAF
Renal cell carcinoma	NRAS, TP53, PTEN, PIK3CA, CDKN2A, MUC4, FAT1, KDM6A, STAG2, TERT, TSC1, VHL, PBRM1, SETD2, BAP1, KDM5C, MTOR, HIF1A, PRKCI, MDS1, EVI1, MDM4, JAK2, NEGR1, QKI, CADM2, PTPRD, NRXN3, LRP1B, SYNE2, CSMD3, AKAP13, SPTBN4, RYR1, NAV3, CARD11, AHNAK, ZNF804A, SHANK1, LRRK2, FMN2, FAM111B, CUL7, ASB15, TCEB1, FPGT, MUDENG, KEAP1, TET1, MLLT10, MSGN1, KRT32, M6PR, RPL14, GRB7, DNHD1, NLRP12, VMO1, OR4C13, KCNMA1, LMAN2L, ZNF536, YIPF3, MET, NF2, SMARCB1, NFE2L2, FH, CUL2, TSC2	TFE3, TEB	VHL, PBRM1, SETD2, BAP1, HIF1A	SFPQ, TFE3, BAP1, SETD2, PBRM1, MET, FH, CUL2, NFE2L2, CDKN2A, PTEN, TERT	MET, TSC1, MTOR
Urothelial carcinoma	TP53, KMT2D, KDM6A, ARID1A, PIK3CA, KMT2C, RB1, EP300, FGFR3, STAG2, ATM, FAT1, ELF3, CREBBP, ERBB2, SPTAN1, KMT2A, ERBB3		AHR, BCL2L1, CCND1, CCNE1, E2F3, EGFR, ERBB2, FGFR3, GATA3, KRAS, MDM2, MYCL1, PPARG, PVRL4, SOX4, TERT, YWHAZ, ZNF703, CDKN2A, RAD51B	FGFR3, ERBB2, ERBB3, CDKN2A, CDH1, TP53, RB1, E2F3, MDM2, CREBBP, STAG2, CCND1, KRAS, HRAS, CDKN2B, ARID1A	ERCC2, FGFR2, FGFR3, MTOR, KDM6A, EZH2, CDKN2A

적인 덕목이 될 가능성이 높다. 향후 지속적인 해외 대규모 연구를 추적하고 한국인에 대한 대규모 유전체 연구를 수행하여, 한국인의 비뇨기계 종양에 대한 정밀의학 체계를 구축하길 기대하는 바이다.

### 이해관계(Conflict of Interest)

저자들은 이 논문과 관련하여 이해관계의 충돌이 없음을 명시합니다.

### REFERENCES

1. Precision Medicine Initiative (PMI) Working Group. The precision medicine initiative cohort program – building a research foundation for 21st century medicine. *Precis Med* Initiat Work Gr Rep to Advis Comm to Dir NIH. Bethesda (MD): National Institutes of Health; 2015 Sep 17 [cited 2019 Aug 1]. Available from: <https://ghr.nlm.nih.gov/precisionmedicine/initiative>.
2. National Research Council (US) Committee on A Framework for Developing a New Taxonomy of Disease. *Toward precision medicine: building a knowledge network for biomedical research and a new taxonomy of disease*. Washington (DC): National Academies Press (US); 2011.
3. Kamps R, Brandão RD, Bosch BJ, Paulussen AD, Xanthoulea S, Blok MJ, et al. Next-generation sequencing in oncology: genetic diagnosis, risk prediction and cancer classification. *Int J Mol Sci* 2017 Jan 31;18(2). pii: E308. <https://doi.org/10.3390/ijms18020308>.
4. Zehir A, Benayed R, Shah RH, Syed A, Middha S, Kim HR, et al. Mutational landscape of metastatic cancer revealed from prospective clinical sequencing of 10,000 patients. *Nat Med* 2017;23:703-13.
5. Cancer Genome Atlas Research Network. The molecular taxonomy of primary prostate cancer. *Cell* 2015;163:1011-25.
6. Taylor BS, Schultz N, Hieronymus H, Gopalan A, Xiao Y, Carver BS, et al. Integrative genomic profiling of human prostate cancer. *Cancer Cell* 2010;18:11-22.
7. Lawrence MS, Stojanov P, Polak P, Kryukov GV, Cibulskis K, Sivachenko A, et al. Mutational heterogeneity in cancer and the search for new cancer-associated genes. *Nature* 2013;499:214-8.
8. Fraser M, Sabelnykova VY, Yamaguchi TN, Heisler LE, Livingstone J, Huang V, et al. Genomic hallmarks of localized, non-indolent prostate cancer. *Nature* 2017;541:359-64.
9. 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.
10. Kumar A, Coleman I, Morrissey C, Zhang X, True LD, Gulati R, et al. Substantial interindividual and limited intraindividual genomic diversity among tumors from men with metastatic prostate cancer. *Nat Med* 2016;22:369-78.
11. Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of clear cell renal cell carcinoma. *Nature* 2013;499:43-9.
12. Guo G, Gui Y, Gao S, Tang A, Hu X, Huang Y, et al. Frequent mutations of genes encoding ubiquitin-mediated proteolysis pathway components in clear cell renal cell carcinoma. *Nat Genet* 2011;44:17-9.
13. Sato Y, Yoshizato T, Shiraiishi Y, Maekawa S, Okuno Y, Kamura T, et al. Integrated molecular analysis of clear-cell renal cell carcinoma. *Nat Genet* 2013;45:860-7.
14. Cancer Genome Atlas Research Network, Linehan WM, Spellman PT, Ricketts CJ, Creighton CJ, Fei SS, et al. Comprehensive molecular characterization of papillary renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2016;374:135-45.
15. Davis CF, Ricketts CJ, Wang M, Yang L, Cherniack AD, Shen H, et al. The somatic genomic landscape of chromophobe renal cell carcinoma. *Cancer Cell* 2014;26:319-30.
16. Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of urothelial bladder carcinoma. *Nature* 2014;507:315-22.
17. Robertson AG, Kim J, Al-Ahmadie H, Bellmunt J, Guo G, Cherniack AD, et al. Comprehensive molecular characterization of muscle-invasive bladder cancer. *Cell* 2017;171:540-56.e25.
18. Sfakianos JP, Cha EK, Iyer G, Scott SN, Zabor EC, Shah RH, et al. Genomic characterization of upper tract urothelial carcinoma. *Eur Urol* 2015;68:970-7.
19. Van Allen EM, Mouw KW, Kim P, Iyer G, Wagle N, Al-Ahmadie H, et al. Somatic ERCC2 mutations correlate with cisplatin sensitivity in muscle-invasive urothelial carcinoma. *Cancer Discov* 2014;4:1140-53.
20. Chakravarty D, Gao J, Phillips SM, Kundra R, Zhang H, Wang J, et al. OncoKB: a precision oncology knowledge base. *JCO Precis Oncol* 2017;2017. <https://doi.org/10.1200/PO.17.00011>. Epub 2017 May 16.