ONCOPATHOLOGY – DAWN OF A NEW ERA

S.S. Badve[1, 2], Y. Gökmen-Polar[3]

[1]Department of Pathology and Medicine, Indiana University School of Medicine; 350 W. 10th Street, Indianapolis 46202, USA;
[2]Indiana University Melvin & Bren Simon Cancer Center;
[3]635 Barnhill Drive, Indianapolis 46202, USA

Contacts: *Sunil Badve sbadve@iupui.edu*

Pathology by definition is the study of disease originating from the Greek "pathos" – "suffering" and "ology" – "study of". In medicine, it is the branch of medical science that studies the causes and effects of diseases. Advances in the field of pathology first led to the establishment of anatomic pathology as a separate discipline. Further advances have made it necessary for pathologists to sub-specialize in the field of oncology. Tumor pathology is no longer the discipline that recognizes the presence of a tumor and determines the morphological/pathological characteristics of the tumor. Advances in genomic technologies have resulted in better understanding of the biology of tumors forming the basis of "oncopathology" ("onco" originating from the Greek "onkos" – tumor). Oncopathology combines precision oncology with the predictive pathology tailored for each individual, as it is key to translate the prognostic biomarkers into predictive biomarkers to improve the efficacy of clinical therapeutics in the management of cancer. This article highlights the recent developments and underlines the need for the discipline of oncopathology (and a journal devoted to it).

Key words: *cancer, predictive markers, prognosis, pathology, gene-panel, mutational panel, next-generation sequencing*

For citation: *Badve S.S., Gökmen-Polar Y. Oncopathology – dawn of a new era. Onkopatologiya = Oncopathology 2018;1(1):12–7.*

DOI: 10.17650/2618-7019-2018-1-1-12-17

Онкопатология: начало новой эры

S.S. Badve[1, 2], Y. Gökmen-Polar[3]

[1]Кафедра патологии и медицины, медицинский факультет Университета Индианы; 350 W. 10th Street, Индианаполис 46202, США;
[2]Онкологический центр Melvin & Bren Simon Университета Индианы;
[3]635 Barnhill Drive, Индианаполис 46202, США

Термин «патология» происходит от греческого «pathos» (страдание) и «logos» (изучение). Патология – отрасль медицинской науки, изучающая причины и последствия различных заболеваний. Достижения в области патологии привели к становлению патологической анатомии как отдельной дисциплины. Дальнейший прогресс этой отрасли науки обусловил необходимость дополнительной специализации патологоанатомов в области онкологии. Онкологическая патология больше не является дисциплиной, которая занимается лишь выявлением опухолей и определением их морфологических/патологических характеристик. Успехи геномных технологий привели к лучшему пониманию биологии опухолей, лежащей в основе онкопатологии (от греч. «onkos» – опухоль). Онкопатология сочетает в себе прецизионную онкологию и прогностическую патологию, адаптированную для каждого пациента, так как это является ключевым фактором для преобразования прогностических биомаркеров в предиктивные с целью повышения эффективности противоопухолевой терапии. В настоящей статье рассмотрены последние разработки в этой области, показана важность онкопатологии и посвященного ей журнала.

Ключевые слова: *рак, предиктивные маркеры, прогноз, патология, генная панель, мутационная панель, секвенирование нового поколения*

Для цитирования: *Badve S.S., Gökmen-Polar Y. Онкопатология: начало новой эры. Онкопатология 2018;1(1):12–7.*

BACKGROUND

The invention of the microscope almost immediately led to its use to study tissues and exudates; inflammatory cells being one of the first cells to be identified. The application of microscopy for the study of diseases followed soon after. In the early days, much of the work was performed on unstained materials. The use of simple chemical dyes to enhance morphology dramatically changed the utility of the microscope and helped to identify the root cause of many diseases. These diseases were mostly infectious in nature but nonetheless, the cause of illness in a large section of the population. Pathologists during this era focused their energies on autopsies and

identifying the cause of death. Departments of Morbid Anatomy were established across the world to study cellular structure and function, albeit in the dead.

The mid-twentieth century saw new phenomenon. Surgeons and some of their pathology colleagues sought to understand the disease entities in the living. A common need was the confirmation of the diagnosis of cancer in the organ or lymph nodes prior to radical resections; frozen section technology was invented to meet this need. Gradually more and more physicians took interest in this fledgling discipline and the sub-discipline of Anatomic Pathology was born.

ONCOPATHOLOGY – THE CURRENT STATUS

Gone are the days from the 1960s when a single line report of cancer was considered satisfactory. The gross and microscopic description of a cancer specimen these days runs into pages. In the USA, this is followed by the CAP/AJCC directed cancer staging summary which is at least one page. The new American Joint Commission on Cancer (AJCC 8th edition) has made cancer staging even more complicated by introducing the prognostic stage in addition to the anatomic (TNM) stage [1]. The prognostic stage includes features of histological appearance (such as grade), expression of biomarkers, as well as gene expression assays. The assessment of tumor morphological features needs consistency so as to be relevant, experience is the key. In addition to the classic tumor morphological features, assessment of stromal features might be important in some cancers. The grade of gliomas has always involved assessment of the microvasculature [2–4]. The assessment of other stromal features such as tumor infiltrating lymphocytes (TILs) in breast cancer and/or Immunoscore in colon cancer is relatively new [5, 6]. As a reminder, Immunoscore is a key risk factor to guide treatment strategies for stages II and III colon cancer patients [7]. It consists of measuring the density of $CD3^+$ and $CD8^+$ T-lymphocyte populations in the center and at the periphery of the tumor. The success of checkpoint inhibitors in multiple cancers will undoubtedly result in similar scoring systems in other organs.

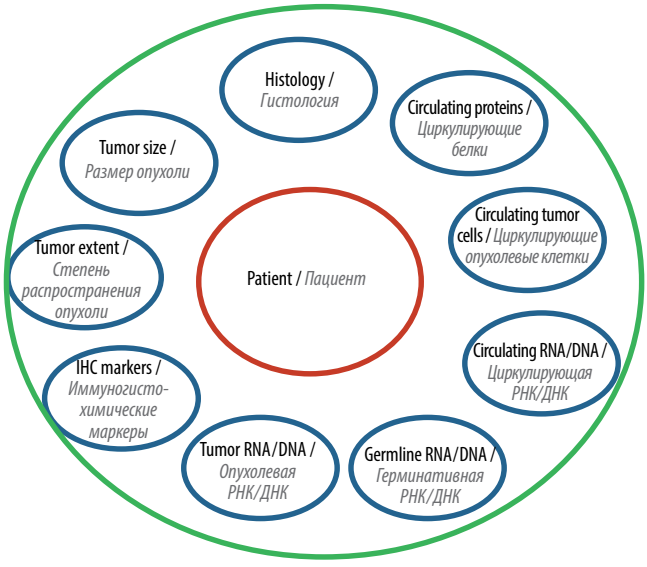
The assessment of immunohistochemical stains is also getting more complicated. In the old days, assessment of predictive markers consisted of detecting the presence of brown staining in the appropriate compartment within a tumor. Even this is getting complicated. The cutoff for breast cancer for HER2 expression is strong complete membranous expression in 10 % of the tumor cells [8]. The cutoff for the same marker in gastric cancer in a biopsy specimen is a single cluster – defined as 5 contiguous cells [9, 10]. The cutoffs for other organ sites are yet to be determined. This relatively simple algorithm is now getting more complicated. The expression of PDL-1 can be assessed by multiple antibodies, some provided by the same vendor – yet the scoring system is different. Even with the same PDL-1 antibody the scoring system might depend on the site of the tumor. In lung cancer, expression by 22C3 antibody is assessed only in the epithelial cells, with even the weakest staining being considered positive [11]. The assessment of the same marker using the same antibody in gastric cancer involves a completely different scoring system – one that requires the assessment of both epithelial and immune staining [12].

ONCOPATHOLOGY – THE NEED

The application of next-generation sequencing (NGS) to clinical practice have brought the challenge of learning a new set of terms and disease specific associations [13]. A number of very distinct methods of analysis have been brought under this rubric. The analysis of tumors might be confined to gene panels and targeted mutational panels as well as «deep» clinical genomic testing such as whole-exome sequencing (WES) and whole-genome sequencing (WGS) to improve the prognostics/predictive ability of the potential biomarkers [14]. This «precision oncology» approach offers great potential to improve the success to therapies and patient outcome.

The changes in «biomarker» assays have also brought in changes in clinical trial design. The terminology of «N-of-1», «basket» and «umbrella» trials has entered the lexicon [15]. The recognition that each patient will have a unique fingerprint of mutations has led to trials focusing on a single patient. Basket trials are focused on a single genetic event (any organ) while umbrella trials focus on the tumor site with further stratification for molecular events. The pathology community needs to be abreast with these developments for the fear of being left behind/out.

Analysis of molecular based therapeutics has identified some very interesting results that are important for the pathologists to know. For example, analysis of melanomas has documented the importance of RAS pathway, which mutations in *BRAF* being common in most sun-exposed melanomas [16]. This has resulted in development of targeted therapies for this mutation that are



Facets of oncopathology in precision oncology
Аспекты онкопатологии в прецизионной онкологии

associated with dramatic, albeit short term, regression of tumor deposits. The same mutation (*BRAF* V600E) when identified in colon cancer provided a false hope that these cancers could be also effectively treated with *BRAF*-directed agents [17]. Data such as these seem to suggest that site of origin of the cancer is probably at least as important as the mutation type. The recent months have seen the first FDA approval of pan-cancer therapies based on the presence of mismatch repair abnormalities. It remains to be seen, whether these immune checkpoint therapies are truly pan-cancer or their efficacy will be limited by tumor location.

ONCOPATHOLOGY – THE FUTURE

The application of NGS technologies has dramatically altered the classification of tumors. The classification of hematological malignancies is almost entirely based on the use of flow cytometry. Similarly, the classification of neural/glial tumors is heavily based on chromosomal alterations [18]. Lung cancer used to be classified simply as small cell carcinoma and non-small cell carcinoma. Mutational analysis has sub-divided these tumors in at least 10 different subtypes associated with specific therapies [19]. Patients with EGFR overexpression and/or amplifications are treated with anti-EGFR therapy. The development of resistance is common and usually due to the acquisition of T790M mutation [20]. This mutation can now be detected in circulating blood even before the tumors clinically recur [21–23]. Newer 2nd, 3rd and 4th line drugs are now available to treat the mutant tumors as they acquire the mutations. These agents have resulted in significant clinical benefit. These developments in lung cancer are going to be the prototype for all other cancers.

Another recent development is the analysis of the circulating blood for cancer-associated biomarkers. Traditionally, these analyses were restricted to protein biomarkers such alpha-fetoprotein (AFP) and carcinoembryonic antigen (CEA). The identification of circulating tumor cells (CTCs) in patients with cancer has opened doors for analyzing these in patients with known cancer. A recent study, presented only in abstract form, documented that CTCs detected in patients 5 years after diagnosis was a very good early marker of a metastatic event [24]. It remains to be seen, if earlier treatment of these patients can improve outcomes. Circulating cell free DNA (cfDNA) or circulating tumor DNA (ctDNA) analyses provide great potential due to the non-invasive monitoring of cancer/recurrence without the need for invasive biopsies [25]. The detection of T790M EGFR mutation is one such example.

The integration of traditional histology and immunohistochemistry with mutational analysis of tumors and circulating blood is going to be critical for patient care (see figure).

This is not only our obligation to the patients but also critical for the discipline of pathology to not become irrelevant. Young pathologists should be well conversant with these changes on the horizon and coopt them in their diagnostic/clinical skills. This is also the future of academic pathology, as gone are the days, when simple microscopic description along with a couple of brown stains, are going to get a paper published in a decent journal.

CONCLUSION

The development of oncopathology as a discipline, in most countries, is long overdue. Young pathologists should welcome the developments in traditional and non-traditional pathology, such as deep sequencing analyses, with open arms. This is necessary not only for their academic future but also for the pathologists to have a sit at the table where clinical decisions are made.

ВВЕДЕНИЕ

Изобретение микроскопа открыло уникальные возможности для исследования различных тканей и экссудатов. Одними из первых были изучены клетки воспаления. Вскоре микроскоп стали применять для изучения различных заболеваний. В первое время большая часть исследований была выполнена на неокрашенных материалах. Использование простых химических красителей для окрашивания микроскопических препаратов позволило многократно повысить возможности микроскопа и способствовало выявлению причин многих заболеваний, большинство из которых были инфекционными и поражали значительную часть населения. Патологоанатомы в этот период занимались преимущественно вскрытиями и выявлением причин смерти. По всему миру были созданы кафедры патологической анатомии для изучения клеточной структуры и функций, хотя и после смерти.

В середине XX века возникло новое явление: хирурги и некоторые из их коллег-патологоанатомов стремились изучить сущность заболеваний при жизни. Они считали необходимостью подтверждение диагноза рака в каком-либо органе или лимфатических узлах до проведения радикальной резекции. Для реализации этой потребности была изобретена технология приготовления замороженных срезов. Постепенно все больше врачей проявляли интерес к этой молодой дисциплине, из которой и родилась патологическая анатомия.

ОНКОПАТОЛОГИЯ: ТЕКУЩЕЕ СОСТОЯНИЕ

Уже давно ушли в прошлое 1960-е годы, когда медицинское заключение по раку могло занимать лишь

одну строчку. Сегодня заключение с описанием макроскопического и микроскопического исследования образца опухолевой ткани может занимать до нескольких страниц. В США описание рака соответствует протоколам CAP/AJCC и занимает по крайней мере одну страницу. В 8-м выпуске рекомендаций AJCC классификация опухолей была еще более усложнена добавлением оценки прогностической группы в дополнение к анатомической (TNM) стадии [1]. Прогностическая группа определяется на основании гистологических особенностей опухоли (градация), уровня экспрессии биомаркеров, а также результатов исследования экспрессии различных генов. Оценка морфологических особенностей опухоли должна быть согласованной, чтобы не потерять своей значимости; опыт в данном случае является ключевым. Помимо классических морфологических особенностей опухоли при некоторых видах рака важную роль играет изучение характеристик стромы. Оценка градации глиомы всегда подразумевала исследование микроциркуляторного русла [2–4], однако выявление других особенностей стромы, таких как наличие опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов (TILs) при раке молочной железы или тест Immunoscore при раке толстой кишки, является относительно новыми методами [5, 6]. Следует напомнить, что показатель Immunoscore – ключевой инструмент для оценки факторов риска и выбора стратегии лечения у больных раком толстой кишки II и III стадии [7]. Исследование предполагает определение плотности популяций $CD3^+$ и $CD8^+$ Т-лимфоцитов в центре и на периферии опухоли. Успех ингибиторов блокаторов иммунного ответа (check point inhibitors) при множественном раке, несомненно, приведет к разработке аналогичных систем оценки для опухолей другой локализации.

Интерпретация результатов иммуногистохимических исследований также становится все более сложной. Ранее исследование прогностических маркеров заключалось лишь в обнаружении коричневого окрашивания в соответствующих участках опухоли. Сейчас даже эта процедура усложнилась. В диагностике рака молочной железы пороговой считается экспрессия маркера HER2 в 10 % клеток, проявляющаяся как четко визуализируемое коричневое окрашивание мембран клеток [8]. Для рака желудка пороговым значением того же маркера является его обнаружение в кластере из 5 смежных клеток в биопсийном образце [9, 10]. Пороговые значения для опухолей других локализаций пока не определены. Этот относительно простой алгоритм все более усложняется. Определение уровня экспрессии PDL-1 может проводиться с помощью разных антител, причем некоторые из них предоставляются одним поставщиком, но системы оценки результата разные. Даже при использовании одних и тех же анти-PDL-1-антител способы оценки результата могут варьировать в зависимости от локализации опухоли. Так, например, при раке легкого анализ экспрессии PDL-1 с помощью 22C3-антител проводится только в эпителиальных клетках и даже самое слабое окрашивание расценивается как положительный результат [11]. Определение уровня экспрессии того же маркера с использованием тех же антител при раке желудка подразумевает совершенно иную систему оценки результатов, которая требует учета окрашивания как эпителиального, так и иммунного компонентов [12].

ОНКОПАТОЛОГИЯ: НЕОБХОДИМОСТЬ

Внедрение в клиническую практику секвенирования нового поколения привело к необходимости изучения новых терминов и специфичных для заболевания ассоциаций [13]. Появился целый ряд различных методов анализа. Исследование опухолей может ограничиваться использованием генных и целевых мутационных панелей, либо может проводиться детальное геномное тестирование (например, полное экзомное секвенирование и полное геномное секвенирование) с целью повышения прогностической ценности потенциальных биомаркеров [14]. Такой подход прецизионной онкологии имеет огромный потенциал в плане усовершенствования методов терапии и улучшения исходов лечения.

Изменения в методах анализа биомаркеров также привели к изменениям в дизайне клинических испытаний. Вошли в лексикон такие термины, как «N-из-1» исследование, «корзинное» исследование, исследование типа «зонт» [15]. Понимание того, что каждый пациент имеет уникальный спектр мутаций, привело к появлению испытаний, сосредоточенных на одном пациенте. «Корзинные» исследования сфокусированы на одном генетическом событии (в любом органе), в то время как в исследованиях типа «зонт» в первую очередь учитывают локализацию опухоли, а уже потом проводят дальнейшую ее классификацию в зависимости от мутаций. Сообщество патологоанатомов должно быть в курсе таких изменений, чтобы не отставать от прогресса.

Анализ молекулярной терапии продемонстрировал некоторые весьма интересные и важные для патологоанатомов/патоморфологов результаты. Например, исследования меланомы указывают на важность сигнального пути RAS, а именно мутаций гена *BRAF*, которые достаточно часто встречаются у больных меланомой [16]. Это привело к разработке специальных методов таргетной терапии, которая способна обеспечить значительный, хотя и краткосрочный, регресс опухоли. Выявление той же мутации (*BRAF* V600E) у больных раком толстой кишки дало ложную надежду на возможность эффективного лечения этого вида рака таргетными препаратами, направленными на данную мутацию [17]. Подобные наблюдения, по-видимому, свидетельствуют о том, что локализация опухоли является не меньшим по значимости фактором,

чем тип мутации. В течение последних нескольких месяцев Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США впервые одобрило способы терапии разных типов рака, основанные на выявлении нарушений репарации ошибочно спаренных нуклеотидов. Предстоит выяснить, покажут ли эти способы иммунной терапии эффективность в отношении всех видов рака или же будут ограничены локализацией опухоли.

ОНКОПАТОЛОГИЯ: БУДУЩЕЕ

Внедрение технологий секвенирования нового поколения значительно изменило систему классификации опухолей. Классификация гематологических злокачественных новообразований почти полностью основана на данных проточной цитометрии, а классификация невральных/глиальных опухолей в значительной степени базируется на выявлении хромосомных изменений [18]. Рак легких ранее подразделяли на мелкоклеточный и немелкоклеточный, но мутационный анализ сделал возможным выделение по крайней мере 10 различных подтипов, предполагающих использование специфических подходов к терапии [19]. Пациенты с амплификацией и/или гиперэкспрессией гена *EGFR* получают анти-EGFR-терапию. Развитие резистентности является достаточно распространенным явлением и обычно связано с возникновением мутации T790M [20], которая сейчас может быть обнаружена при исследовании образцов периферической крови еще до клинического рецидива опухоли [21–23]. Новые препараты 2–4-й линий теперь доступны для лечения опухолей, содержащих мутантные гены, и уже показали свою эффективность. Подобные препараты, разработанные для лечения рака легких, станут прототипом для создания лекарств, которые можно будет применять для остальных видов рака.

Еще одним недавним достижением является разработка методики выявления специфических опухолевых маркеров в периферической крови. Традиционно эти исследования сводились к анализу только белковых биомаркеров, таких как альфа-фетопротеин и раково-эмбриональный антиген. Обнаружение циркулирующих опухолевых клеток у пациентов с онкологическими заболеваниями сделало возможным их изучение у больных с установленным диагнозом рака. В одном из недавних исследований было показано, что выявление циркулирующих опухолевых клеток у онкологических больных через 5 лет после постановки диагноза является хорошим ранним маркером метастазирования опухоли [24]. Предстоит выяснить, возможно ли улучшить исходы у этих пациентов более ранним назначением лечения. Анализ свободно циркулирующей ДНК или циркулирующей опухолевой ДНК позволяет проводить неинвазивный мониторинг заболевания и его рецидива без выполнения инвазивных биопсий [25]. Одним из примеров применения такого анализа является обнаружение мутации T790M в гене *EGFR*.

Интеграция традиционных гистологических и иммуногистохимических исследований с мутационным анализом опухолей и детекцией биомаркеров в периферической крови будет иметь решающее значение для терапии онкологических заболеваний (см. рисунок). Это не только является нашей обязанностью перед пациентами, но и представляет огромную важность для патологии как дисциплины, чтобы подобные исследования не считались излишними. Молодые патологоанатомы/патоморфологи должны быть в курсе этих изменений и использовать их в своей диагностической и клинической практике. Кроме того, за этим будущее академической патологии, поскольку те времена, когда простое описание микроскопического препарата с коричневым окрашиванием можно было опубликовать в серьезном журнале, уже в прошлом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В большинстве стран наступило время развития онкопатологии как дисциплины. Молодые патологоанатомы/патоморфологи должны активно приветствовать достижения традиционной и нетрадиционной патологии, включая новые технологии секвенирования. Это важно не только для их академического будущего, но и для того, чтобы наравне с клиницистами участвовать в принятии решений о ведении пациентов.

REFERENCES / ЛИТЕРАТУРА

1. Amin M.B., Greene F.L., Edge S.B. et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more “personalized” approach to cancer staging. CA Cancer J Clin 2017;67(2):93–9. PMID: 28094848. DOI: 10.3322/caac.21388.
2. Brem S., Cotran R., Folkman J. Tumor angiogenesis: a quantitative method for histologic grading. J Natl Cancer Inst 1972;48(2):347–56. PMID: 4347034.
3. Folkerth R.D. Histologic measures of angiogenesis in human primary brain tumors. Cancer Treat Res 2004;117:79–95. PMID: 15015553.
4. Jain R., Griffith B., Alotaibi F. et al. Glioma angiogenesis and perfusion imaging: understanding the relationship between tumor blood volume and leakiness with increasing glioma grade. AJNR Am J Neuroradiol 2015;36(11):2030–5. PMID: 26206809. DOI: 10.3174/ajnr.A4405.
5. Adams S., Gray R.J., Demaria S. et al. Prognostic value of tumor-infiltrating lymphocytes in triple-negative breast cancers from two phase III randomized adjuvant breast cancer trials: ECOG 2197 and ECOG 1199. J Clin Oncol 2014;32(27):2959–66. PMID: 25071121. DOI: 10.1200/JCO.2013.55.0491.

6. Hendry S., Salgado R., Gevaert T. et al. Assessing tumor-infiltrating lymphocytes in solid tumors: a practical review for pathologists and proposal for a standardized method from the international immunooncology biomarkers working group: part 2: tils in melanoma, gastrointestinal tract carcinomas, non-small cell lung carcinoma and mesothelioma, endometrial and ovarian carcinomas, squamous cell carcinoma of the head and neck, genitourinary carcinomas, and primary brain tumors. Adv Anat Pathol 2017;24(6):311–35. PMID: 28777143. DOI: 10.1097/PAP.0000000000000161.
7. Galon J., Mlecnik B., Bindea G. et al. Towards the introduction of the Immunoscore in the classification of malignant tumors. J Pathol 2014;232(2):199–209. PMID: 24122236. DOI: 10.1002/path.4287.
8. Wolff A.C., Hammond M.E., Hicks D.G. et al. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update. J Clin Oncol 2013;31(31):3997–4013. PMID: 24101045. DOI: 10.1200/JCO.2013.50.9984.
9. Bang Y.J., Van Cutsem E., Feyereislova A. et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomized controlled trial. Lancet 2010;376(9742):687–97.
10. Van Cutsem E., Bang Y.J., Feng-Yi F. et al. HER2 screening data from ToGA: targeting HER2 in gastric and gastroesophageal junction cancer. Gastric Cancer 2015;18(3):476–84. PMID: 25038874. DOI: 10.1007/s10120-014-0402-y.
11. Lin G., Fan X., Zhu W. et al. Prognostic significance of PD-L1 expression and tumor infiltrating lymphocyte in surgically resectable non-small cell lung cancer. Oncotarget 2017;8(48):83986–94. PMID: 29137398. DOI: 10.18632/oncotarget.20233.
12. Kulangara K., Hanks D.A., Waldroup S. et al. Development of the combined positive score (CPS) for the evaluation of PD-L1 in solid tumors with the immunohistochemistry assay PD-L1 IHC 22C3 pharmDx. American Society of Clinical Oncology Annual Meeting 2017, Chicago, IL.
13. Raymond V.M., Gray S.W., Roychowdhury S. et al. Germline findings in tumor-only sequencing: points to consider for clinicians and laboratories. J Natl Cancer Inst 2015;108(4). pii: djv351. PMID: 26590952. DOI: 10.1093/jnci/djv351.
14. Kamps R., Brandao R.D., Bosch B.J. et al. Next-generation sequencing in oncology: genetic diagnosis, risk prediction and cancer classification. Int J Mol Sci 2017;18(2):E308. PMID: 28146134. DOI: 10.3390/ijms18020308.
15. Simon R. Critical review of umbrella, basket, and platform designs for oncology clinical trials. Clin Pharmacol Ther 2017;102(6):934–41. PMID: 28795401. DOI: 10.1002/cpt.814.
16. Sosman J.A., Kim K.B., Schuchter L. et al. Survival in BRAF V600-mutant advanced melanoma treated with vemurafenib. N Engl J Med. 2012;366(8):707–14. PMID: 22356324. DOI: 10.1056/NEJMoa1112302.
17. Hyman D.M., Puzanov I., Subbiah V. et al. Vemurafenib in multiple nonmelanoma cancers with BRAF V600 mutations. N Engl J Med 2015;373(8):726–36. PMID: 26287849. DOI: 10.1056/NEJMoa1502309.
18. Louis D.N., Perry A., Reifenberger G. et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. Acta Neuropathol 2016;131(6):803–20. PMID: 27157931. DOI: 10.1007/s00401-016-1545-1.
19. Clinical Lung Cancer Genome Project, Network Genomic Medicine. A genomics-based classification of human lung tumors. Sci Transl Med 2013;5(209):209ra153. PMID: 24174329. DOI: 10.1126/scitranslmed.3006802.
20. Rotow J., Bivona T.G. Understanding and targeting resistance mechanisms in NSCLC. Nat Rev Cancer 2017;17(11):637–58. PMID: 29068003. DOI: 10.1038/nrc.2017.84.
21. Odogwu L., Mathieu L., Goldberg K.B. et al. FDA benefit-risk assessment of osimertinib for the treatment of metastatic non-small cell lung cancer harboring epidermal growth factor receptor T790M mutation. Oncologist 2017: theoncologist.2017-0425. PMID: 29242281. DOI: 10.1634/theoncologist.2017-0425.
22. Mayo-de-Las-Casas C., Garzon Ibanez M., Jordana-Ariza N. et al. An update on liquid biopsy analysis for diagnostic and monitoring applications in non-small cell lung cancer. Expert Rev Mol Diagn 2018;18(1):35–45. PMID: 29172773. DOI: 10.1080/14737159.2018.1407243.
23. Chaudhuri A.A., Chabon J.J., Lovejoy A.F. et al. Early detection of molecular residual disease in localized lung cancer by circulating tumor DNA profiling. Cancer Discov 2017;7(12):1394–403. PMID: 28899864. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-17-0716.
24. Sparano J.A., O'Neill A., Alpaugh K. et al. Circulating tumor cells (CTCs) 5 years after diagnosis are prognostic for late recurrence in operable stage II–III breast cancer. San Antonio Breast Cancer Symposium 2017.
25. Alix-Panabieres C., Pantel K. Clinical applications of circulating tumor cells and circulating tumor DNA as liquid biopsy. Cancer Discov 2016;6(5):479–91. PMID: 26969689. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-15-1483.

Authors' contributions
S.S. Badve, Y. Gökmen-Polar: article writing, reviewing of publications of the article's theme.
Вклад авторов
S.S. Badve, Y. Gökmen-Polar: написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.
Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Financing. S.S. Badve is supported by S.G. Komen for the Cure Scholar Award.
Финансирование. S.S. Badve оказана поддержка S.G. Komen в рамках присуждения премии за лечение.

Article received: 24.01.2017. **Accepted for publication:** 27.02.2018
Статья поступила: 24.01.2017. **Принята к публикации:** 27.02.2018