

© КРЫЛОВ Ю.В., КРЫЛОВ Е.Ю., 2013

АНАЛИЗ ЗАДАЧ И ПОДХОДОВ К РАЦИОНАЛЬНОМУ ИСПОЛЬЗОВАНИЮ СРЕДСТВ ДЛЯ ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ

КРЫЛОВ Ю.В.*, КРЫЛОВ Е.Ю.**

УЗ «Витебское областное клиническое патологоанатомическое бюро»,*
УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»**

Резюме. В практике патологоанатомической службы Республики Беларусь в последние годы (2009-2011 гг.) отмечается значительный рост количества иммуногистохимических исследований (на 39%). Анализ применения реактивов для иммуногистохимической диагностики рака молочной железы, недифференцированных новообразований, лимфопролиферативных заболеваний, нефробиопсий, показал необходимость разработки новых подходов к их рациональному использованию. Такими подходами могут быть: 1) разработка рекомендаций по рациональной закупке реактивов для иммуногистохимического исследования, основанных на анализе количества необходимых исследований в различных регионах Республики Беларусь; 2) определение перечня иммуногистохимических исследований, которые должны выполняться в областях и показаний для выполнения их в РНПЦ.

Ключевые слова: таргетная терапия, иммуногистохимическая диагностика, злокачественные опухоли, стоимость реактивов и таргетной терапии.

Abstract. In the practice of pathoanatomy service of the Republic of Belarus during the recent years (from 2009 to 2011) considerable growth in the number of immunohistochemical studies (by 39%) was observed. The analysis of the use of reagents for immunohistochemical diagnosis of breast cancer, undifferentiated tumors, lymphoproliferative diseases, nephrobiopsies showed the need for the development of new approaches to their rational use. These approaches can be as follows: 1) the development of recommendations concerning rational purchase of reagents for immunohistochemical studies based on the analysis of the amount of required investigations in various regions of the Republic of Belarus; 2) the compilation of the list of immunohistochemical studies to be conducted in the regions as well as indications to perform them in the RSPC.

Key words: target therapy, immunohistochemical diagnosis, malignant tumors, cost of reagents and target therapy.

Иммуногистохимия (ИГХ) имеет своей целью установление локализации антигенов в определенных компонентах тканей, типах клеток и кле-

точных структурах. Хотя иммуногистохимия появилась более 50 лет назад, особенно бурное развитие её наблюдается с начала 80-х годов с момента широкого внедрения моноклональных антител. Сегодня ИГХ со своим разнообразным арсеналом антител является незаменимой методикой во многих областях диагностики, в первую очередь для верификации опухолей человека [1]. Современное состояние иммуногистохимической диагностики характеризуется

Адрес для корреспонденции: 210023, г.Витебск, пр-т Фрунзе, 27, УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», кафедра организации и экономики фармации с курсом ФПК и ПК. Моб. тел.: +375 (29) 714-51-50 – Крылов Егор Юрьевич.

резким ростом числа антител, пригодных для использования на материале, фиксированном в формалине и залитом в парафин. Последним достижением в этой области является анализ с помощью иммуногистохимии множества функциональных молекул, в особенности факторов роста.

Возможность иммуногистохимического обнаружения в ткани опухоли факторов роста в последующем привела к созданию лекарственных средств на основе моноклональных антител. Сенсацией в клинической онкологии стало высокоэффективное использование герцептина (трастузумаб) и моноклональных антител против HER2 рецептора (эпидермальный фактор роста) у пациентов раком молочной железы. Это открыло новый раздел в современном лечении злокачественных опухолей – направленную биотерапию, которая позволяет прицельно уничтожать только опухолевые клетки (таргетная терапия от англ. target- мишень).

В настоящее время HER-2 при РМЖ разработаны и продолжают разрабатываться диагностикумы на основе моноклональных антител и лекарственные средства для таргетной терапии при ряде других злокачественных новообразований (лимфомы, меланомы, гастроинтестинальные стромальные опухоли и т.д.). Расширяется спектр новообразований, при которых используются уже известные биомаркёры (например HER-2 при раке желудка). Вместе с тем, важно отметить, что большинство диагностикумов на основе моноклональных антител и лекарственных средств для таргетной терапии, используемых в Республике Беларусь, имеют импортное происхождение.

В доступной литературе мы не обнаружили данных об объёмах использования реактивов для иммуногистохимических исследований в Республике Беларусь.

Всё вышесказанное указывает на целесообразность изучения динамики потребления реактивов для иммуногистохимической диагностики в Республике Беларусь с целью выработки подходов к их рациональному использованию.

Фармакоэкономика – это фармацевтическая наука, целью которой является экономическая оценка эффективности использования ресурсов здравоохранения, направленных на фармакотерапию, другие медицинские и фармацевтические услуги. Одним из предметов исследования фармакоэкономики является изучение экономических затрат на проведение фармакотерапии и диагностики. Определена взаимосвязь фармакоэкономики с другими фармацевтическими дисциплинами, её место и роль в системе здравоохранения [2, 3].

Целью настоящего исследования явился анализ задач и подходов к оценке эффективности использования иммуногистохимических реактивов в Республике Беларусь.

Методы

В работе использованы: материалы медико-санитарного совета патологоанатомов Республики Беларусь об использовании иммуногистохимических исследований в 2009–2011 гг. (Минск, апрель 2012 года); накладные на закупку реактивов для иммуногистохимических исследований Витебского областного патологоанатомического бюро (УЗ «ВОКПАБ»); накладные на закупку лекарственных средств для таргетной терапии Витебского областного клинического онкологического диспансера (УЗ «ВОКОД») и Гомельского областного клинического онкологического диспансера (УЗ «ГОКОД»).

Результаты и обсуждение

Данные о динамике иммуногистохимических исследований в Республике Беларусь в 2009-2011 гг. представлены в таблице 1.

Анализ данных таблицы 1 показал, что за 2009-2011 гг. в патологоанатомической практике Республики Беларусь отмечается значительный рост как количество выполненных иммуногистохимических исследований, так и числа пациентов, которым они выполнялись. Всего за изучаемый

Таблица 1

**Динамика выполнения иммуногистохимических исследований
в Республике Беларусь в 2009-2011 гг.**

	ГКЦПАБ г. Минск	НПЦ О и МР	Гомельская обл.	Гродненская обл.	Витебская обл.	Могилевская обл.	Брестская обл.	МГОД	РНПЦ Тр и О	ВСЕГО
1. Всего за 2009 г.										
Кол-во случаев	2151	982	1047	454	668	246	400	104	43	6095
Кол-во исследований	7857	9185	5408	2225	1396	1020	1200	256	328	28875
2. Всего за 2010 г.										
Кол-во случаев	2153	1728	1443	502	903	396	400	110	115	7750
Кол-во исследований	9631	9577	6612	1900	1754	1938	1200	275	620	33507
3. Всего за 2011 г.										
Кол-во случаев	2601	2082	1285	616	854	516	400	108	3	8465
Кол-во исследований	11078	9931	6551	2138	1809	2322	1200	270	29	35328
В том числе:										
3.1 определение гормонорецепторного статуса пациентов с раком молочной железы	1000	1203	668	486	512	430	400	-	-	4699
3.2 иммунодиагностика лимфопролиферативных заболеваний (кол-во случаев)	344	500	158	63	89	86	-	-	-	1240
3.3 исследование биопсийного и операционного материала предстательной железы (кол-во случаев)	85	39	73	7	-	-	-	-	-	204
3.4 определение гистогенеза опухолей (кол-во случаев)	976	339	143	45	250	-	-	108	2	1863
3.5 иммуногистохимическое исследование нефробиопсий (кол-во случаев)	130	-	-	15	-	-	-	-	-	145
3.6 иммуногистохимия аутопсийного материала (кол-во случаев)	15	1	1	-	3	-	-	-	1	21
3.7 другие	51	-	242	-	-	-	-	-	-	293

Примечание: * - Городское клиническое патологоанатомическое бюро (г. Минск), ** - Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. А.А. Александрова, *** - Минский городской онкологический диспансер, **** - Республиканский научно-практический центр травматологии и ортопедии.

мый период было проведено 97 710 иммуногистохимических исследований 22 310 пациентам. Среднее количество иммуногистохимических исследований на одного пациента было приблизительно одинаково (в 2009 г. – 4,7, 2010 г. – 4,3, 2011 г. – 4,2) и соответствовало количеству исследований на одного пациента при рутинной окраске гематоксилином – эозином по стране (4,5). В 2010 г. количество пациентов, которым было проведено иммуногистохимическое исследование опухоли, увеличилось по сравнению с 2009 г. на 27%, число исследований – на 16%. В 2011 г. по сравнению с 2010 г. – соответственно на 9% и 5%. По сравнению с 2009 г в 2011 г. общий рост составил по числу пациентов 39% по количеству исследований 22%.

Анализируя структуру проведенных исследований за 2011 г., можно заключить, что наибольшая их часть была выполнена для определения гормонорецепторного статуса пациентов раком молочной железы (определение рецепторов эстрогена и прогестерона и HER-2neu) 4 699 пациентов из 8 465 (55,5%). Результаты этих исследований имеют важное практическое значение, так как на них основывается назначение высокоэффективной таргетной терапии герцептином.

Наибольшее количество пациентов получило результаты по определению гормонорецепторного статуса при раке молочной железы в иммуногистохимических лабораториях Минского городского патологоанатомического бюро и РНПЦ «онкологии и Медицинской радиологии» соответственно 1000 и 1203. В областных патологоанатомических бюро, за исключением Минского, где нет иммуногистохимической лаборатории, количество пациентов, которым были проведены эти исследования, колебалось от 668 в Гомеле до 400 в Бресте и, по-видимому, зависело в какой-то степени от финансирования на закупку реактивов.

Нами был проведен анализ результатов иммуногистохимического определения HER-2 в отделении онкоморфологии УЗ «ВОКПАБ» и таргетной терапии гер-

цептином в УЗ «ВОКОД» за 2011 год [4]. В этом году было проведено определение HER-2 177 пациенткам с инфильтрирующим раком молочной железы, из них в возрасте до 50 лет в 66 случаях, при этом резко выраженная реакция (+++) отмечена в 21 случае (31,8%). У женщин старше 50 лет оно проведено в 111 случаях, а резко выраженная реакция отмечена в 31 случае (27,9%), умеренно выраженная (++) соответственно в 24 и 28 случаях. Таким образом, количество пациентов, которым теоретически было показано лечение герцептином, в 2011 году составило 52 человека. В этом году лечение данным лекарственным средством было проведено в 16 случаях (11 до 50 лет и 5 старше). Одно в/в введение герцептина 440 мг стоит 2 225 долларов, введение лекарственного средства проводят либо 1 раз в неделю, либо раз в 3 недели в течение года. Таким образом, в 2011 году израсходовано 113 флаконов, отсюда стоимость лечения герцептином одной пациентки составляет 15 739 долларов. Общая стоимость лечения по ВОКОД составила 250 585 долларов.

Для определения HER-2 используют герцептест HER-2 фирмы ДАКО, цена 1 упаковки на 35 исследований составляет 3 119,13 евро по цене 2012 года, т.о. цена 1 определения составляет 89,12 евро. Цена 177 определений, проведенных в 2011 году, составила 15 773,89 евро. Диагностика, на основании которой было проведено лечение, стоила 1336,8 евро (89,12x15). Там, где лечение теоретически было показано (гиперэкспрессия), но в 2011 году не проводилось, диагностика обошлась в 3208,32 евро (52-16=36x89,12). Тем не менее, результаты определения HER-2 (гиперэкспрессия) в последующем при развитии прогрессирования являются основанием для назначения лечения герцептином, хотя их можно установить на архивном материале (блоки). Таким образом, анализ показал, что высокие затраты на таргетную терапию пациентов раком молочной железы герцептином оправдывают широкий скрининг HER-2, позволяющий четко определить контингент пациентов, под-

лежащих лечению, а минимизация затрат на иммуногистохимическую диагностику может быть проведена за счет исключения из скрининга HER-2 пациентов с явными противопоказаниями для назначения этого лекарственного средства.

Вторую по величине долю составили иммуногистохимические исследования гистогенеза опухолей 1863 пациентов (22,0%). Наибольшее количество пациентов, которым иммуногистохимически был определен гистогенез опухоли, были обследованы в Минском городском патологоанатомическом бюро - 976, РНПЦ онкологии и медицинской радиологии - 339 и в Витебском областном клиническом патологоанатомическом бюро - 250. В Могилевском и Брестском патологоанатомических бюро такие исследования не проводились, что, по-видимому, связано с недостаточным финансированием, хотя они необходимы для проведения дифференциального диагноза и, следовательно, для определения правильной лечебной тактики.

Гастроинтестинальные стромальные опухоли (ГИСО) являются примером достаточно редких новообразований, диагностика которых невозможна без применения иммуногистохимического исследования (определение CD 117), на основании которого назначается дорогостоящая, но высокоэффективная таргетная терапия иматинибом (Glivec). Нами был проведен анализ затрат на использование реактивов для иммуногистохимической диагностики этих опухолей (CD 117) и лекарственного средства для таргетной терапии иматиниб (Glivec) в Витебской и Гомельской областях в 2010 – 2011 гг. [5] За изучаемый период определение CD 117 было проведено в обеих областях у 36 пациентов и дало позитивные результаты в 25 наблюдениях (69,4% случаев). В то же время УЗ «ВОКПАБ» было закуплено антител к CD117 на 600 определений, У «ГОКОД» - 400, что указывает на явную избыточность закупок. Гистологическое подозрение на ГИСО в Витебской области было отвергнуто в 6 случаях, что позволи-

ло сэкономить 53150,4 евро в год на таргетной терапии иматинибом (Glivec).

Иммунодиагностика лимфопролиферативных заболеваний имеет важное практическое значение, так как для некоторых из них разработана таргетная терапия. Так, В-клеточная лимфома, которая иммуногистохимически диагностируется по экспрессии CD-20, успешно лечится лекарственным средством Мабтера (ритуксимаб). Иммуногистохимическая диагностика лимфопролиферативных заболеваний в Республике Беларусь в 2011 г. была проведена на 1240 пациентах (14,6%) от всех обследованных. Наибольшее количество пациентов (500) было иммунотипировано в РНПЦ онкологии и медицинской радиологии, куда направляются на консультацию пациенты из различных регионов страны. В Гродненской, Витебской и Могилевской областях количество пациентов было приблизительно одинаковым – 63, 89 и 86 соответственно. В то же время в Гомельской области, регионе экологического неблагополучия – 158. В плане фармакоэкономики важно отметить, что утвержденные протоколы диагностики и лечения онкопациентов Республики Беларусь требуют подробного фенотипирования лимфопролиферативных заболеваний с использованием широкого спектра иммуногистохимических реактивов стоимость их весьма высока (табл. 2). К примеру, стоимость набора моноклональных антител к CD-3 для определения Т-лимфоцитов фирмы Дакота составляет 817,8 евро. В 2011 г. Витебским патологоанатомическим бюро через фирму-дистрибьютера «Тосилена» закуплены моноклональные антитела CD-3, сроком годности до октября 2012 г. Данный реактив был представлен в объеме 1 ml, предназначенный для последующего разведения 1:50 (1 ml x 50 ml). Для изготовления одного иммуногистохимического препарата необходимо 100 мкл (0,1 ml), таким образом, закупленный реактив может быть использован для выполнения 500 исследований, цена одного исследования составляет 1,64 евро. В то же время, как указывалось выше (табл. 1), в Витебской области в 2011

Таблица 2

**Количество и стоимость реактивов для ИГХ исследований,
закупленных ВОКПАБ в 2011 г.**

Наименование	Количество (дата закупки)	Цена сумма за год	Цена 1 упаковка (евро)	Стоимость (евро)
Набор реактивов Нерсер Test	1 (5.01.11)	10.102.999	2 970,6	14 853
	1 (5.05.11)	12.900.327		
	1 (28.07.11)	21.066.842		
	1 (08.12.11)	70.686.850		
	5 уп.	114.757.018		
Моноклональные мышинные антитела к чел. белку Estrogen Receptor	1 (5.05.11)	3.044.007	594	1188
	1 (16.11.11)	8.019.300		
	2 уп.	11.063.307		
Моноклональные мышинные антитела к чел. белку Progesterone Receptor	1 (5.05.11)	3.044.007	594	1188
	1 (16.11.11)	8.019.300		
	2 уп.	11.063.307		
Визуализирующая система EnVision (на 100 случаев)	1 (16.11.11)	55.331.835	4 648	4 648
Реактив, используемый для усиления сигнала от первичных мышинных антител	1 (5.05.11)	1.442.409	332	332
Моноклональные мышинные антитела СД 3	1 (28.07.11)	5 799 679	817,8	817,8
СД 10	1 (28.07.11)	8 119 386	1145	1145
СД 23	1 (28.07.11)	3 047 982	430	430
СД 79 Alpha	1 (28.07.11)	6 114 517	862,2	862,2
Моноклональные кроличьи антитела к чел.белку Cyclin Д1	1 (28.07.11)	8 586 799	1210,8	1210,8
VEL-6	1 (28.07.11)	6 114 520	862,2	862,2
Цитратный демаскирующий буфер pH 6.1	1 (8.12.11)	6 415 439	551	551
Трис /ЭДТА демаскирующий буфер pH 9(*10)	1 (8.12.11)	8 329 624	699,9	699,9
Итого:	20	247 192 250	15859,5	28929,9

году было фенотипировано 89 пациентов. Учитывая срок хранения лекарственного средства, даже при необходимости обследования в 2012 г. ста пациентов, следует признать, что порядка 300 исследований закуплено избыточно, стоимость которых примерно составляет 510,04 евро.

В то же время известно, что Т-клеточные лимфомы редки. Более половины случаев неходжскинских лимфом

составляют В-клеточные лимфомы, для которых характерна экспрессия СД-20. Совершенно очевидно, что в условиях недостаточного финансирования протоколы фенотипирования лимфопролиферативных заболеваний в Республике Беларусь в условиях областных патологоанатомических бюро невыполнимы и, кроме того, не целесообразны, так как количество пациентов относительно небольшое, а сроки хранения

реактивов ограничены. Отсюда одним из подходов к оптимизации проведения таких исследований в финансовом плане может быть определение частых разновидностей лимфом (В-клеточных) с использованием СД-20 в областях с последующим лечением лекарственным средством Мабтера, а СД-20 - отрицательные пациенты должны обследоваться в РНПЦ онкологии и медицинской радиологии, где имеются условия для выполнения полного спектра иммуногистохимического фенотипирования, в том числе с применением молекулярно-биологических методов исследования с соответствующим перераспределением финансовых средств на закупку реактивов.

Для полной оценки морфологических изменений в почечном биоптате по рекомендациям ВОЗ требуется не только стандартное светооптическое, но также иммуногистохимическое, иммунофлюорисцентное и электронно-микроскопическое исследование. Так как верифицированная диагностика гломерулопатий и выбор последующего метода лечения с использованием тех или иных лекарственных средств невозможны без применения данного спектра морфологического исследования, такие исследования могут быть выполнены в лабораториях, оснащённых соответствующим оборудованием и реактивами, при наличии опытных морфологов, специализирующихся на нефробиопсиях. В то же время количество нефробиопсий, поступающих на морфологические исследования, невелико. В 2011 г. в Витебске было исследовано 23 нефробиопсии, в Гомеле 35, в Могилёве 28, в Гродно 20, в Бресте 26 и в Минске 275. Патология, выявляемая в нефробиоптатах, носит, как правило, хронический характер и не требует экстренных лечебных мероприятий. Отсюда очевидно, что материалы нефробиопсий из областных центров Республики Беларусь целесообразно направлять в специализированную лабораторию в г. Минск для проведения качественного морфологического исследования.

В новых протоколах «Алгоритмы диагностики и лечения пациентов злока-

чественными новообразованиями» (Приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 258 от марта 2012 г.) в главе 8. Рак желудка (С 16) рекомендовано проводить иммуногистохимическую оценку экспрессии HER-2 и при наличии гиперэкспрессии лечение герцептином. В Витебской области в 2011 г. выявлено 430 случаев рака желудка, стоимость только реактивов для одного определения HER-2neu примерно 80 евро, отсюда стоимость проведения скрининга этого маркера обойдётся в 34400 евро.

В относительно немногочисленных исследованиях экспрессии Her2 при РЖ, в зависимости от гистологического типа опухоли, показано, что его экспрессия чаще встречается при кишечном типе РЖ, по сравнению с диффузным типом РЖ (М. Tanner 21% и 2% [6], С. Gravalos 16% и 7% [7], F. Lordick 34% и 6% [8], А.Ю. Крылов 20% и 0% [9]). По данным P. Laugen, кишечный тип рака желудка составляет 53% случаев, диффузный – 33% и атипичный и недифференцированный 14% [10]. Исключение из скрининга диффузного рака желудка, при котором экспрессия HER-2 практически не встречается, на примере Витебской области (430 случаев x 0,33 x 80 евро) позволит сэкономить 11352 евро.

Заключение

В практике патологоанатомической службы в Республике Беларусь в последние годы (2009-2011 гг.) отмечается значительный рост количества иммуногистохимических исследований злокачественных новообразований различных локализаций. По сравнению с 2009 г. в 2011 г. общий рост по числу пациентов составил 39%, по количеству исследований – 22%. При этом использовались в основном импортные дорогостоящие реактивы. Во всех патологоанатомических бюро Республики Беларусь наиболее востребованы были иммуногистохимические исследования по определению гормонорецепторного статуса при раке молочной железы и по установлению гистогенеза опухоли.

Проведенный анализ показал, что высокие затраты на таргетную терапию пациентов раком молочной железы герцептином оправдывают широкий скрининг HER-2, позволяющий четко определить контингент пациентов, подлежащих лечению, а минимизация затрат на иммуногистохимическую диагностику может быть проведена за счет исключения из скрининга HER-2 пациентов с явными противопоказаниями для назначения этого лекарственного средства.

Одним из подходов к оптимальному использованию реактивов для определения HER-2 при скрининге рака желудка является исключение из него опухолей диффузного типа, при которых, по данным литературы, он практически не экспрессируется.

Изучение использования реактивов для иммуногистохимической диагностики при недифференцированных новообразованиях, лимфопролиферативных заболеваниях, нефробиопсиях показал необходимость разработки новых подходов к их рациональному использованию. Такими подходами могут быть: 1) разработка рекомендаций по рациональной закупке реактивов для иммуногистохимического исследования, основанных на анализе количества необходимых исследований в различных регионах Республики Беларусь; 2) определение перечня иммуногистохимических исследований, который должен выполняться в областях, и показаний для выполнения их в РНПЦ.

Литература

1. Руководство по иммуногистохимической диагностике опухолей человека / под ред. С.В. Петрова и Н. Т. Райхлина. - 2-е изд., доп. и перераб. – Казань, 2000. – С. 288.
2. Kurz, X. Introduction to the theory of pharmacoeconomics / X. Kurz, A. Dresse // *Revue Medicale de Liege*. – 1998. – № 5. Supl. 53. – P. 230–235.
3. Заліська, О.М. Фармакоэкономика: теорія і практика / О.М. Заліська // *Фармацевт. журн.* – 2000. - №2. – С. 10–16.
4. Результаты иммуногистохимического определения HER-2 и фармакоэкономический анализ диагностики и таргетной терапии герцептином при раке молочной железы по данным УЗ «ВОКОД» и УЗ «ВОКПАБ» за 2008-2011гг. / Ю.В. Крылов [и др.] // *Актуальные вопросы онкологии. Материалы респ. науч. -практич. конференции с международным участием: / под ред. Луда Н. Г. – Витебск, 2012. – С. 113–115.*
5. Крылов, А.Ю. Фармакоэкономический анализ рациональности использования реактивов для диагностики и лекарственных препаратов для таргетной терапии гастроинтестинальных стромальных опухолей / А.Ю. Крылов [и др.] // *Проблемы здоровья и экологии*. – 2013. - №1 (35) – С. 92-95.
6. Amplification of HER2 in gastric carcinoma: association with topoisomerase IIa gene amplification, intestinal type, poor prognosis and sensitivity to trastuzumab / M. Tanner [et al.] // *Ann Oncol.* – 2005. – Vol. 16. – P. 273–278.
7. Gravalos, C. Correlation between HER2/neu overexpression/amplification and clinicopathological parameters in advanced gastric cancer patients: a prospective study 2007 / C. Gravalos // *Gastrointestinal Cancers Symposium*. – Vol. 130. – P. 36.
8. HER2-positive advanced gastric cancer: similar HER2-positivity levels to breast cancer / F. Lordick [et al.] // *Eur, J, Cancer*. – 2007. – Vol. 5, № 4. – P. 271.
9. Крылов А.Ю. Иммуногистохимический анализ синхронного первично-множественного рака желудка / А.Ю. Крылов // *Вестн. ВГМУ*. – 2011. – Т.10, №1. – С. 112–116.
10. Lauren, P. The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal types carcinoma / P. Lauren // *Acta Path. Microbiol. Scand.* – 1965. – Vol. 64, № 1. – P. 31–49.

Поступила 29.04.2013 г.

Принята в печать 07.06.2013 г.

Сведения об авторах:

Крылов Ю.В. - Витебское областное клиническое патологоанатомическое бюро,

Крылов Е.Ю. - аспирант кафедры организации и экономики фармации с курсом ФПК и ПК УО «ВГМУ».