

Дистрофические изменения и митотическая активность в хориокарциноме до и после лечения

Группа больных	Дистрофические изменения, %	Митотическая активность, %	Патологические митозы	
			Отставание хромосом в метафазе	К-митоз
Контроль	25	12	6	4
После АГХТ	100	1,5	0,4	0,1

Литература

1. *Anteby S.* // VIII World Congress on Gestational Trophoblastic Disease. 1996. № 3-6. P. 35.
2. *Kim J.H.* // VII World Congress on Gestational Trophoblastic Disease. 1994. P. 13.
3. *Kumar P., Kumar L., Nundy M. et al.* // VII World Congress on Gestational Trophoblastic Disease. 1994. P. 43.
4. *Толокнов Б.О., Лактионов К.П., Гарин А.М. и др.* Хориокарцинома матки. М., 2000.
5. *Сидоренко Ю.С.* Аутогемохимиотерапия. Ростов н/Д, 2002.
6. *Сидоренко Ю.С.* А.с. 940379 СССР. 1980. Способ лечения рака. Ростовский научно-исследовательский онкологический институт.
7. *Железнов Б.И.* // Патологоанатомическая диагностика опухолей человека: Руководство для врачей: В 2 т. М., 1993. Т. 2. С. 255–259.
8. *Непомнящая Е.М., Моисеенко Т.И.* // Изв. вузов Сев.-Кавк. регион. Естеств. науки. 2004. № 1. С. 92–97.
9. *Непомнящая Е.М.* Сравнительная характеристика патоморфоза опухолей под действием неоадьювантной химиотерапии на естественных средах в различных модификациях: Дис. ... д-ра. мед. наук. Ростов н/Д, 2002.

Ростовский научно-исследовательский онкологический институт

8 апреля 2005 г.

УДК 612.111.1:615.7:615.849:611.663 – 006.6

НЕКОТОРЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ПРОТЕОЛИТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ КРОВИ БОЛЬНЫХ РАКОМ ШЕЙКИ МАТКИ

© 2005 г. *Л.Я. Розенко, Е.М. Франциянц, Н.Б. Фаткина*

Clinical regression of locally-advanced cervical cancer after chemoradiotherapy is guaranteed under condition of normalizing the disbalance in correlations of the system «proteinasе/inhibitor».

Несмотря на то, что участие протеолитической системы достаточно интенсивно изучается при развитии и росте злокачественных опухолей на клеточном, тканевом и организменном уровне, нельзя с уверенностью сказать, что полностью реализованы диагностические и прогностические

возможности показателей активности этой системы [1]. И совсем немного работ, посвященных изучению протеаз в клетках крови, участвующих в реализации противоопухолевой защиты организма [2, 3].

Целью настоящей работы явилось изучение некоторых показателей протеолитической активности в плазме, лимфоцитах и нейтрофилах периферической крови больных раком шейки матки III стадии в реализации эффекта в процессе химиолучевой терапии. Такое исследование, с одной стороны, позволит оценить влияние химиолучевого лечения на метаболические процессы в клетках белой крови, а с другой – определит участие этих процессов в реализации клинического эффекта от проводимой терапии.

Материалы и методы исследования

Под нашим наблюдением находились 35 больных с местно-распространенным раком шейки матки T₃N×M₀ в возрасте 30–60 лет. Распределение больных по форме роста и вариантам распространения процесса было следующим: у 42,9 % имелся смешанный рост опухоли, 34,3 с эндофитной формой и 22,8 % с экзофитной опухолью на шейке матки. 22 из 35 (62,9 %) и 13 из 35 (37,1 %) больных имели соответственно вагинально-параметральный и вагинально-параметрально-маточный варианты распространения процесса. По данным морфологической верификации диагноза преобладал плоскоклеточный рак различной степени дифференцировки – в 74,2 % случаев, аденокарцинома у 17,2 % больных и 8,6 % женщин имели низкодифференцированный эпидермоидный рак.

Основным методом лечения для данной категории больных являлась сочетанная лучевая терапия. Для усиления противоопухолевого эффекта на этапах методически традиционного наружного облучения больным осуществлялась параметральная полихимиотерапия. Один раз в неделю в оба параметральные пространства малого таза вводились в равных пропорциях по 20 мг цисплатина, предварительно проинкубированного при 37 °С в течение 30 мин с 20 мл аутоплазмы пациентки, по 600 мг циклофосфана и 10 мг метотрексата. Всего за 4 введения курсовая доза цитостатиков составила 80 мг цисплатина, 2400 мг циклофосфана и 40 мг метотрексата. Суммарная очаговая доза при дистанционной гамматерапии составила на опорную точку А – 20±4 Гр, на точку В – 40±4 Гр. Перед проведением этапа внутрисполостной Co⁶⁰ терапии оценивалась степень регрессии опухоли первичного очага по стандартным рекомендациям ВОЗ с использованием аналогичных приемов объективизации клинического эффекта.

Установлено, что у 21 из 35 (60 %) имела место регрессия опухоли более чем на 50 % от исходного объема, а у 14 из 35 (40 %) отмечена только стабилизация процесса. Показатели протеолитической активности были оценены в обеих группах больных, разделенных исходя из степени рег-

рессионного эффекта. По основным клиническим параметрам обе группы больных были сопоставимы.

До и после проведения указанного лечения в плазме, лимфоцитах и нейтрофилах периферической крови, выделенных на градиенте плотности фикол-верографин с последующим подсчетом в камере Горяева, определяли активность катепсина Д [4], общую антитриптическую активность – АТА и активность кислотостабильных ингибиторов – КСИ [5].

Результаты и обсуждение

Изучение катепсина Д в плазме, лимфоцитах и нейтрофилах периферической крови больных раком шейки матки до начала лечения показало увеличение его активности в плазме крови больных обеих групп на 36,5 и 96 % соответственно. В лимфоцитах и нейтрофилах больных 2-й группы показатели практически не отличались от значений у здоровых доноров, тогда как в 1-й группе больных активность катепсина Д в лимфоцитах и нейтрофилах была в 10 и 15 раз, соответственно, ниже, чем у здоровых доноров, и в 9 и 6,7 раза ниже, чем у больных 2-й группы (табл. 1).

Таблица 1

Показатели активности протеолитической системы крови больных раком шейки матки

Группа больных	Катепсин Д, нМ/мл			АТА, мг трипс./мл			КСИ, мг трипс./мл			Коэффициент соотношения, Кат.Д/АТА			Коэффициент соотношения, Кат.Д/КСИ		
	ПЛ	ЛФ /мгб .кл	НФ /мгб .кл	ПЛ	ЛФ /мгб .кл	НФ /мгб .кл	ПЛ	ЛФ /мгб .кл	НФ /мгб .кл	ПЛ	ЛФ	НФ	ПЛ	ЛФ	НФ
I, до лечения	149,1 ¹ ± 10,7	0,2 ^{1,2} ± 0,08	0,12 ^{1,3} ± 0,02	2,7 ± 0,6	0,5 ³ ± 0,03	0,5 ³ ± 0,08	0,36 ± 0,05	0,7 ± 0,1	0,65 ³ ± ± 0,03	50,7 ¹ ± 4,6	0,4 ¹ ± 0,03	0,2 ± 0,02	413,6 ± 37,8	0,26 ^{1,3} ± 0,07	0,2 ^{1,3} ± 0,03
II, до лечения	215,0 ¹ ± 22,7	1,8 ³ ± 0,6	0,8 ³ ± 0,2	4,0 ± 0,8	4,7 ^{1,3} ± 0,05	1,7 ^{1,3} ± 0,3	0,41 ± 0,06	0,6 ± 0,08	0,3 ³ ± 0,08	63,5 ¹ ± 5,3	0,4 ¹ ± 0,06	0,5 ± 0,07	524,4 ¹ ± 41,0	3,0 ^{1,3} ± 0,4	2,8 ^{1,3} ± 0,1
I, после лечения	136,6 ^{2,3} ± 13,2	6,2 ^{1,2,3} ± 1,3	0,4 ^{2,3} ± 0,08	4,5 ² ± 0,5	1,3 ^{1,2,3} ± 0,2	0,2 ³ ± 0,04	0,3 ± 0,04	4,3 ^{1,2,3} ± 0,09	0,6 ± 0,04	30,8 ^{2,3} ± 3,1	4,8 ^{2,3} ± 1,1	2,0 ± 0,03	453,3 ¹ ± 36,9	1,3 ^{1,2,3} ± 0,04	0,6 ^{1,2,3} ± 0,04
II, после лечения	200,0 ^{1,3} ± 30,1	1,4 ³ ± 0,4	1,2 ³ ± 0,5	3,5 ± 0,6	8,0 ^{1,2,3} ± 0,9	9,1 ^{1,2,3} ± 1,4	0,42 ± 0,09	1,5 ^{1,2,3} ± 0,04	0,4 ³ ± 0,02	83,8 ^{1,2,3} ± 6,8	0,15 ^{1,2,3} ± 0,02	0,2 ± 0,02	701,5 ¹ ± 82,4	0,9 ^{1,2,3} ± 0,02	3,5 ^{1,3} ± 0,5
Доноры	109,7 ± 7,2	2,0 ± 0,5	0,6 ± 0,09	3,2 ± 0,4	0,4 ± 0,08	0,3 ± 0,07	0,34 ± 0,03	0,4 ± 0,05	0,4 ± 0,02	34,3 ± 2,7	5,0 ± 0,5	1,5 ± 0,04	322,6 ± 26,2	5,0 ± 0,3	1,5 ± 0,2

Примечание. 1 – достоверно по отношению к донорским показателям, $p < 0,05$; 2 – достоверно по отношению к показателям до лечения, $p < 0,05$; 3 – достоверно между показателями у больных I и II групп, $p < 0,05$.

Данные о повышении активности протеиназ в плазме крови больных раком различной локализации достаточно многочисленны [6], хотя и противоречивы. Более однозначно в литературе описано повышение активности в плазме крови онкологических больных ингибиторов протеиназ, что большинство исследователей связывают с проявлением защитной реакции организма в ответ на активацию последних в ткани опухоли [7]. В нашем исследовании мы не обнаружили изменения АТА и КСИ в плазме крови

больных раком шейки матки III стадии (табл. 1). Вместе с тем при исследовании этих показателей в лимфоцитах и нейтрофилах периферической крови до начала лечения получены любопытные результаты. Так, в клетках крови 18 из 20 больных 1-й группы показатели АТА и КСИ не отличались от таковых у здоровых лиц (табл. 1), тогда как во 2-й группе у 13 из 14 больных АТА в лимфоцитах и нейтрофилах была в 9,4 и 3,4 раза выше, чем у больных 1-й группы. При этом активность КСИ в лимфоцитах и нейтрофилах крови больных 2-й группы оставалась в пределах контрольных величин.

Считается, что важной характеристикой эффективности функционирования протеолитических процессов является соотношение «протеиназа – ингибитор», а нарушение баланса в этой системе может быть одной из причин патологических состояний [8].

До начала лечения соотношение катепсин Д/АТА в плазме крови больных 1 и 2-й группы было на 47,8 и 85,1 % выше, чем у здоровых лиц. Этот же показатель в лимфоцитах больных обеих групп был в 12,5 раза ниже контрольных значений. Имеются данные о том, что снижение соотношения «протеиназа – ингибитор» коррелирует со снижением иммунного ответа в лимфоцитах [9]. В нейтрофилах периферической крови соотношение катепсин Д/АТА в обеих группах было в 7,5 и 3 раза соответственно снижено по сравнению с донорами, при этом в 1-й группе этот показатель оказался в 2,5 раза ниже, чем во второй.

Соотношение катепсин Д/КСИ в плазме крови больных 2-й группы до начала лечения было также повышено на 62,6 %, а в 1-й группе достоверно не отличалось от контрольных значений. В лимфоцитах больных 1-й группы этот показатель был снижен по сравнению с донорами в 19,2 раза, а во второй – только в 1,7 раза. В нейтрофилах отношение катепсин Д/КСИ в 1 группе было в 7,5 ниже, чем у доноров, а во 2-й – в 1,8 раза выше (табл. 1).

Итак, уже до начала проведения специфического лечения имелись четкие различия в показателях протеолитической активности крови больных раком шейки матки обследованных групп. Это отражалось в разнице величин активностей катепсина Д и АТА в лимфоцитах и нейтрофилах периферической крови, а также соотношения катепсин Д/АТА в плазме крови.

После проведенного лечения в плазме крови больных 1-й группы зарегистрировано достоверное изменение активности катепсина Д в сторону нормализации (табл. 1). В лимфоцитах крови этих больных отмечено резкое возрастание исследуемого показателя в 31 раз по сравнению с исходными значениями, в результате чего активность фермента оказалась в 3,1 раза выше, чем у доноров. В нейтрофилах больных 1-й группы также найдено увеличение активности катепсина Д в 3,3 раза, однако этот показатель после лечения не превышал соответствующих значений у здоровых лиц. Показатели АТА и КСИ в плазме и нейтрофилах крови этих больных после проведенного лечения достоверно не отличались от контрольных

значений. В лимфоцитах же их активность возросла в 2,6 и 5,4 раза соответственно. При этом обнаружено, что соотношение катеписин Д/АТА во всех исследуемых образцах не имело достоверных отличий от соответствующего показателя у здоровых лиц. Соотношение катеписин Д/КСИ имело выраженную тенденцию к нормализации в лимфоцитах и нейтрофилах крови больных 1-й группы (табл. 1).

В крови больных 2-й группы после проведенного лечения не найдено изменений активности катеписина Д в исследуемых образцах по сравнению с исходными величинами. В лимфоцитах и нейтрофилах крови у 8 из 9 этих больных отмечено дальнейшее увеличение АТА в 1,7 и 5,4 раза соответственно по сравнению с фоном (табл. 1). Не найдено изменений КСИ в плазме и нейтрофилах больных 2-й группы после проведенного лечения, а в лимфоцитах этот показатель увеличился в 2,5 раза. В этой связи соотношение катеписин Д/АТА в лимфоцитах и нейтрофилах крови снизилось по сравнению с исходными показателями в 2,7 и 2,5 раза соответственно и стало в 33,3 и 7,5 раза ниже, чем у здоровых лиц. Соотношение катеписин Д/КСИ изменилось у больных 2-й группы после лечения только в лимфоцитах и стало в 3,3 раза ниже исходных значений, а также в 5,6 и 1,4 раза меньше, чем у доноров и больных 1-й группы соответственно.

Таким образом, в группе пациентов, у которых имелась только стабилизация процесса после проведенной специфической терапии, не наблюдалось значительных изменений в функционировании протеолитической системы крови по сравнению с ее параметрами до лечения или, наоборот, отмечалось усугубление дисбаланса в системе «протеиназа – ингибитор». Вместе с тем эффективно проведенная терапия вызывала резкое повышение протеолитической активности лимфоцитов и нейтрофилов крови больных раком шейки матки, но при этом восстанавливались нормальные значения соотношений «протеиназа/ингибитор».

Для ответа на вопрос об участии изученной системы в проявлении клинического эффекта целесообразно снова обратиться к исходным значениям. После их анализа мы остановились на двух показателях, определяющих, на наш взгляд, реализацию противоопухолевого лечения – активность катеписина Д в плазме крови и АТА в клетках. Считается, что повышение активности протеиназ в плазме (сыворотке) крови онкологических больных является следствием вымывания ферментов из ткани опухоли, где протеиназы играют важную роль в процессах ее пролиферации [7]. Следовательно, более высокую активность катеписина Д в плазме крови больных 2-й группы можно рассматривать как косвенный признак агрессивности злокачественного процесса у этих больных. С другой стороны, известно, что протеолитические ферменты играют значительную роль в деструкции рецепторного аппарата клеточных мембран [10]. И естественно предположить, что целостность или количество рецепторов клеток, участвующих в противоопухолевой защите, будут нарушены, находясь в среде с повышенной активностью катеписина Д, не компенсируемой инги-

биторами. Это может вызвать нарушение регуляции внутриклеточных протеолитических систем, так как она находится под контролем рецепторномедиаторных процессов [8].

Из внутриклеточных регуляторов активности протеиназ первостепенное значение имеет уровень активности их ингибиторов. В иммунокомпетентных клетках именно соотношение «протеиназа–ингибитор» определяет эффективность иммунного ответа [9]. А изолированное повышение активности ингибиторов тормозит активацию лимфоцитов и выработку ими интерлейкинов [11], необходимых для кооперативных взаимоотношений клеток, участвующих в противоопухолевой защите. Подобных исследований в нейтрофилах мы не встретили, но считаем, что изложенное может соответствовать процессам, происходящим и в них. Это, как видно из приведенных выше результатов, имеет место у больных 2-й группы, в лимфоцитах и нейтрофилах которых АТА была повышена в 9,4 и 3,4 раза соответственно.

Очевидно, что еще до начала лечения в лимфоцитах и нейтрофилах больных 2-й группы протекали такие биохимические процессы, которые исключали возможность активного иммунного ответа (табл. 2). По окончании лечения в плазме крови этих больных активность катепсина Д не изменялась, а в клетках имело место лишь дальнейшее увеличение АТА, влекущее за собой усугубление дисбаланса в соотношении «протеиназа–ингибитор».

В лимфоцитах и нейтрофилах крови больных 1-й группы, напротив, проведенное лечение вызвало изменение гидролитической и протеолитической активности, обеспечивающее их активное участие в повышении противоопухолевой защиты организма. Это выразилось в увеличении активности катепсина Д, который, как известно, усиливает спонтанную трансформацию лимфоцитов, т.е. обладает митогенным действием [8]. Нормализация соотношения катепсин Д /АТА в лимфоцитах и нейтрофилах крови этих больных указывает на готовность их к адекватному кооперативному реагированию.

В целом, возможный механизм относительной резистентности к проведенному лечению у больных с местно-распространенным раком шейки матки можно представить следующим образом. У больных 2-й группы имело место лишь прямое разрушающее опухоль действие ионизирующего излучения и параметрально введенных цитостатиков, без включения естественных механизмов противоопухолевой защиты со стороны иммунной системы. Это и приводило опухолевый процесс к состоянию, зависящему от правила «доза–эффект». У больных 1-й группы, получивших аналогичное лечение, эффективность его усиливалась, по-видимому, участием иммунокомпетентных клеток.

Таблица 2

**Показатели активности кислой и щелочной фосфатаз
в крови больных раком шейки матки**

Группа больных	Кислая фосфатаза, нмоль/с л			Щелочная фосфатаза, Е/л			Коэффициент соотношения, КФ/ЩФ		
	ПЛ	ЛФ /мгб .кл	НФ /мгб .кл	ПЛ	ЛФ /мгб .кл	НФ /мгб .кл	ПЛ	ЛФ	НФ
I, до лечения	70,8±6,3 ¹	3,4±0,8 ^{1,3}	4,4±0,4 ¹	28,3±3,4	0,1±0,03 ^{1,3}	0,6±0,05 ¹	2,84±0,6	38,0±2,7 ¹	10,9±2,6 ^{1,3}
II, до лечения	67,8±8,4 ¹	7,1±0,6 ³	2,4±0,3 ¹	27,9±2,7	0,75±0,01 ^{1,3} ₃	0,9±0,2 ¹	2,5±0,3	49,9±5,2 ¹	3,3±1,0 ^{1,3}
I, после лечения	52,0±4,8 ^{1,2}	35,3±7,3 ^{1,2} ₃	31,4±6,7 ^{1,2} ₃	39,6±7,3	1,2±0,2 ^{1,2,3}	2,4±0,7 ^{1,2,3}	2,35±0,2	28,1±3,1 ²	18,3±3,3 ^{1,3}
II, после лечения	70,1±8,8 ¹	4,3±0,4 ^{1,2,3}	2,2±0,4 ^{1,3}	33,1±6,9	0,1±0,01 ^{1,2} ₃	0,6±0,1 ^{1,3}	2,2±0,4	43,8±3,9 ^{1,3}	3,7±1,2 ^{1,3}
Доноры	101,5±9,8	7,8±0,7	8,1±0,7	34,4±5,8	0,3±0,06	0,2±0,03	3,0±0,2	26,7±4,3	40,5±7,8

Примечание. 1 – достоверно по отношению к донорским показателям, $p < 0,05$; 2 – достоверно по отношению к показателям до лечения, $p < 0,05$; 3 – достоверно между показателями у больных I и II групп, $p < 0,05$.

Учитывая полученные результаты, можно заключить, что чрезмерное повышение АТА в лимфоцитах и нейтрофилах, а также катепсина Д в плазме крови больных раком шейки матки является отражением повышенной стрессорной реакции организма на опухолевый процесс [1] и прогностически неблагоприятным фоном для проведения противоопухолевого лечения. В свою очередь, в результате эффективной терапии, основанной на регулировании и поддержании нормальной проницаемости клеточных мембран, создаются условия для возрастания спонтанной трансформации и повышения функциональной активности лимфоцитов и нейтрофилов крови больных раком шейки матки T₃N_xM₀ стадии процесса, что может внести свой вклад в усиление противоопухолевой защиты организма.

Литература

- Оглоблина О.Г., Арефьева Т.И. Роль протеолитических ферментов и их ингибиторов в инвазии злокачественных опухолей (обзор литературы) // Биохимия. 1994. Т. 59. № 3. С. 340–352.
- Эйдус Л.Х. О механизме инициации эффектов малых доз // Мед. и радиология и радиац. безопасность. 1996. 41. № 1. С. 5 – 11.
- Гуреева Т. А. и др. Протеолитические ферменты в лейкозных лимфоидных клетках человека. II Сравнительная характеристика протеолитических ферментов и их ингибиторов в трех различающихся типах лимфоидных клеток // Биохимия. 1993. Т. 58. № 7. С. 1116–1125.
- Оглоблина О.Г., Руанет В.В., Казакова О.В., Пасхина Т.С. Ингибирование кининогеназной активности катепсинов Д кислотостабильным ингибитором из сыворотки кролика // Биохимия. 1981. Т. 46. № 4. С. 667–673.
- Веремеенко К.Н., Голобородько О.П., Кизим А.И. Протеолиз в норме и при патологии // Киев, 1988. С. 173–176.
- Hoser Grazyna. Proteinazy serynowe i ich inhibitory w limfocytach T cytolitycznych i romorkach NK // Zesz. nauk. UJ. Pr. biol. mol. 1990. № 19. P. 223–256.

7. *Гешелин С.А. и др.* Протеолитические ферменты и их ингибиторы в клинической и экспериментальной онкологии // *Вопр. онкол.* 1984. 30. № 10. С. 9–18.
8. *Орехович В.Н. и др.* Роль протеолитических ферментов в регуляции физиологических процессов // *Вестн. АМН СССР.* 1984. С. 3–10.
9. *Ивашкевич А.А.* Об участии тканевых протеолитических ферментов в иммунологической активности организма // *Тез. докл. Всесоюзн. конф. Киев, 1981.* С. 153 – 154.
10. *Кульберг А.Я.* Регуляция иммунного ответа М., 1986.
11. *Pietras R.J. et al.* Lysosomal cathepsin-B-like activity // *J. Histochem.* 1981. Vol. 29. Suppl. P. 440–450.
12. *Tchorzevski Henryk.* Protease inhibitors diminish lymphocyte stimulation in vitro. // *Immunol. Leth.* 1995. Vol. 46. № 3. P. 237–240.

Ростовский научно-исследовательский онкологический институт

4 апреля 2005 г.

УДК: 612.111.1:615.7:615.849:611.663-006.6

АДЬЮВАНТНАЯ ХИМИОИМУНОТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ РАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА ЯИЧНИКОВ

© 2005 г. *Ю.С. Сидоренко, Е.В. Вереникина, Е.М. Франциянц, Г.А. Неродо*

We present results of treatment of 26 patients with locally-advanced ovarian cancer using the method of double drainage for performing courses of adjuvant chemoimmunotherapy which allows to increase the term of survival, to improve life quality of ovarian cancer patients, to decrease toxic side-effects of antitumour therapy, to reduce the time of chemotherapy, and also to perform the analysis of discharge directly from the zone of pathologic focus and to predict the direction of the process.

При лечении рака яичников весьма важным считается выбор первого этапа комбинированного лечения. Что касается больных с распространенным раком яичников, то выбор первого этапа является дискуссионным: если одни авторы предлагают всегда начинать с операции, то другие предпочитают оперативному вмешательству химиотерапию с целью уменьшения объема опухолевых масс и патологических выпотов, существует и третье мнение о применении химиотерапии в адьювантном режиме.

Так, результаты исследования двух анализируемых вариантов лечения 413 больных раком яичников выявили, что по критерию выживаемости больных с распространенным раком яичников наиболее выгодным оказался вариант «операция+химиотерапия» [1]. Однако дальнейшая оценка показала, что при некоторых клинических ситуациях (при сочетании асцита и гидроторакса, а также в случаях, где масса метастазов преобладала над массой первичной опухоли) длительность ремиссии после операции и после химиотерапии как первых этапов лечения была практически одинаковой и не превышала 9 месяцев, а 3-летняя выживаемость колебалась в пределах 18–35 %.