

**Бисярин
Михаил Иванович**

**Возможности использования радионуклидной
визуализации лимфотока для создания оптимальных
радиационных полей при лучевом лечении больных
раком шейки матки**

14.01.12 – онкология

14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия

АВТОРЕФЕРАТ

Диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург

2020

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор

Берлев Игорь Викторович

доктор медицинских наук

Новиков Сергей Николаевич

Официальные оппоненты:

Максимов Сергей Янович, доктор медицинских наук, профессор, ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)», гинекологическое отделение, заведующий

Чернов Владимир Иванович, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», заместитель директора по научной и инновационной работе, отделение радионуклидной диагностики НИИ онкологии, заведующий

Ведущее научное учреждение: федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России)

Защита состоится «___»_____202 г. в ___ ч. на заседании Диссертационного совета Д 208.052.01 при ФГБУ «НМИЦ онкологии им Н.Н. Петрова» Минздрава России (197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68)

С диссертацией можно ознакомиться в фундаментальной библиотеке ФГБУ «НМИЦ онкологии им Н.Н. Петрова» Минздрава России по адресу 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68, на сайте <http://www.niioncologii.ru> и на официальном сайте ВАК

Автореферат разослан «___» декабря 2020 г.

Ученый секретарь Диссертационного совета,

доктор медицинских наук

Филатова Лариса Валентиновна

Общая характеристика работы

Актуальность темы исследования

У больных локализованным раком шейки матки (РШМ) статус регионарных лимфатических узлов (ЛУ) является одним из наиболее важных прогностических факторов, который во многом определяет лечебную тактику (Новиков С. Н. и соавт., 2018). В частности, у больных раком шейки матки I-IIА стадий радикальное оперативное лечение рассматривается в качестве основного метода терапии, в то время как при более распространенном заболевании, в том числе и при поражении регионарных ЛУ на первый план выходит химиолучевая терапия (Базаева И. Я. и соавт., 2014). К сожалению, возможности инструментальных методов диагностики ограничены. Чувствительность рентгеновской компьютерной томографии (КТ), которая рассматривается в качестве стандартного метода стадирования больных РШМ, не превышает 60-80% (Liu B. et. al., 2017). Несмотря на достигающую 90% высокую специфичность магнитно-резонансной томографии (МРТ), ее чувствительность при диагностике поражения тазовых лимфатических узлов оказалась ниже 50-70% (Laifer-Narin S. L. et. al., 2018). Достаточно осторожно оцениваются и возможности позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ-КТ). По данным разных авторов чувствительность ПЭТ-КТ при выявлении регионарных метастазов рака шейки матки варьирует от 36% до 80%, а частота ложноотрицательных заключений при определении изменений в парааортальных ЛУ составляет 12-22% (Chou H. H. et. al., 2006; Gouy S. et. al., 2012). В связи с этим, тазовая лимфодиссекция остается неотъемлемым компонентом хирургического лечения пациенток с ранними (I-IIА) стадиями РШМ (Чернышова А. Л. и соавт., 2012). Вместе с тем известно, что у 85-96% этих больных метастазы в регионарных лимфатических узлах не определяются (Elliott P. et. al., 2000). В этом случае выполнение тазовой лимфодиссекции не изменяет эффективность терапии, но существенно повышает объем и травматичность хирургического вмешательства, и значительно увеличивает частоту осложнений лечения (Lennox G. K. et. al., 2017).

На протяжении нескольких последних десятилетий в клинической практике активно разрабатывалась концепция сигнальных лимфатических узлов – первых ЛУ на пути лимфотока от опухоли в регионарный лимфатический бассейн (Giammarile F. et. al., 2014). Было показано, что идентификация сигнальных ЛУ и их последующее морфологическое исследование обеспечивает высокую точность в предсказании статуса регионарных лимфатических узлов (Kadkhodayan S. et. al., 2015).

В настоящее время биопсия сигнальных ЛУ достаточно часто используется для стадирования опухолевого процесса у больных РШМ I-IIА стадий; представлен целый ряд клинических факторов, способных оказать существенное влияние на информативность биопсии сигнальных лимфатических узлов у больных I-IIА стадиями рака шейки матки: технология процедуры и препарат, используемый для маркировки сигнальных ЛУ (Чернышова А. Л. и соавт., 2016), размер первичной опухоли

более 2,0 см (Diaz J. P. et. al., 2011) или более 4,0 см (Tax C. et. al., 2015), характер лимфотока от опухоли, определяемый при радионуклидной визуализации (Marnitz S. et. al., 2006). К сожалению, в отечественной литературе имеются единичные работы, посвященные изучению биопсии сигнальных ЛУ у больных РШМ; остаются неизученными возможности использования единственного зарегистрированного в Российской Федерации радиоколлоидного препарата «^{99m}Tc-Технефит» для маркировки сигнальных лимфатических узлов и выполнения их последующей биопсии. Не изучено влияние различных клинических факторов на информативность биопсии сигнальных ЛУ с препаратом «^{99m}Tc-Технефит» у больных раком шейки матки I-IIА стадий.

При увеличении степени распространенности процесса, при IB2, IIB-IVA стадиях РШМ, химиолучевое лечение рассматривается в качестве стандартной противоопухолевой терапии. При этом надо заметить, что, развитие методов дистанционной лучевой терапии (IMRT – intensity-modulated radiotherapy – модулированная по интенсивности лучевая терапия; ViMat – volumetric modulated arc therapy – мощностно–модулированная или арк-терапия) и совершенствование технологий брахитерапии значительно расширили возможности радикального лечения этой категории больных. Можно предположить, что использование персонифицированного подхода к выбору оптимального объема облучения у женщин, страдающих раком шейки матки, позволит оптимизировать соотношения противоопухолевой эффективности лучевой терапии и ее безопасности.

Степень разработанности темы. Проспективное рандомизированное исследование M. Rotman и соавт. (2011) показало, что облучение тазовых и параортальных ЛУ достоверно увеличивает общую выживаемость и снижает риск возникновения отдаленных метастазов. Косвенным подтверждением этих данных являются результаты метаанализа L. G. Sapienza и соавт. (2017), которые у 1000 больных РШМ изучили эффективность облучения регионарных лимфатических узлов с включением только тазовых или тазовых и параортальных ЛУ и показали снижение частоты возникновения рецидивов в параортальной области после ее облучения. С другой стороны, согласно результатам проспективного исследования, выполненного европейскими авторами (Haie C. et. al., 1988), облучение параортальных лимфатических узлов приводит к существенному увеличению числа гематологических осложнений при отсутствии достоверного повышения общей и безрецидивной выживаемости. M. L. Yар и соавт. (2014) сообщают, что при проведении расширенной программы лучевой терапии, включающей в себя облучение тазовых и параортальных ЛУ, частота гематологической токсичности III степени увеличивается с 16% до 49% и по данным J. Jung и соавт. (2014) может достигать 80%. Противоречивость литературных данных свидетельствует о том, что существует группа больных раком шейки матки, у которых облучение параортальных ЛУ может повысить эффективность противоопухолевой терапии. С другой стороны, у значительной части больных РШМ расширение топографии радиационных полей (с включением

в объем облучения тазовых и парааортальных ЛУ) приведет к серьезному росту гематологической токсичности без положительного противоопухолевого ответа.

Определение индивидуальных путей лимфотока может быть важным шагом на пути оптимизации объемов облучения регионарных лимфатических узлов у больных раком шейки матки.

Цель исследования

Изучить возможности радионуклидной визуализации путей лимфотока от первичной опухоли для оптимизации формирования радиационных полей при проведении лучевого лечения больных раком шейки матки.

Задачи исследования:

1. Установить частоту визуализации лимфатических узлов, накапливающих радиоколлоиды у больных раком шейки матки.
2. Изучить топографию лимфатических узлов, определяемых при радионуклидной визуализации путей лимфотока от новообразований шейки матки.
3. Установить насколько точно статус лимфатических узлов, накапливающих радиоколлоидный препарат, отражает состояние регионарных лимфатических узлов у больных раком шейки матки, проведя тщательное морфологическое изучение лимфатических узлов, накапливающих радиоколлоидный препарат, со статусом лимфатических узлов, их не поглощающих.
4. Оценить значение радионуклидной визуализации путей лимфотока для определения топографии радиационных полей у больных раком шейки матки.

Научная новизна

1. Показана возможность ОФЭКТ-КТ визуализации индивидуальных путей лимфотока с помощью отечественного радиофармпрепарата «^{99m}Tc-Технефит» у больных раком шейки матки.
2. Показано, что у больных раком шейки матки I-IIА стадий с билатеральным лимфотоком метастазы всегда локализуются в проекции сигнальных лимфатических узлов.
3. Установлены ОФЭКТ-КТ признаки, указывающие на высокий риск поражения регионарных лимфатических узлов, не визуализируемых при ОФЭКТ-КТ исследовании индивидуальных путей лимфотока.
4. Проведена оценка диагностических возможностей биопсии сигнальных лимфатических узлов, выявляемых с использованием отечественного радиофармпрепарата «^{99m}Tc-Технефит», у женщин, страдающих раком шейки матки I-IIА стадий.
5. Установлены ОФЭКТ-КТ признаки, говорящие о высокой вероятности получения ложноотрицательных заключений при проведении биопсии сигнальных лимфатических узлов у больных раком шейки матки I-IIА стадий, выделена группа пациенток раком шейки матки I-IIА стадии, у которых точность отрицательных заключений при выполнении биопсии сигнальных лимфатических узлов достигает 100%.

Теоретическая и практическая значимость работы

Обнаружено, что частота поражения тазовых лимфатических узлов достоверно выше в тех случаях, когда сигнальные узлы визуализируются в одной половине таза и билатерально в проекции общих подвздошных лимфатических узлов. Подобный вариант лимфотока наблюдался у 20% обследованных больных.

Визуализация сигнальных лимфатических узлов в обеих половинах таза отмечалась у 60,7% обследованных больных. В этом случае топография пораженных регионарных лимфатических узлов полностью совпадала с топографией сигнальных ЛУ. Это дает возможность использования ОФЭКТ-КТ визуализации сигнальных лимфатических узлов для создания индивидуальных полей облучения у женщин, страдающих раком шейки матки I-IIА стадий.

В настоящей работе показана высокая диагностическая точность биопсии сигнальных лимфатических узлов у больных раком шейки матки I-IIА стадий, если они визуализируются в обеих половинах таза.

Кроме того, оказался весьма вероятен высокий риск получения ложноотрицательных заключений при проведении биопсии сигнальных лимфатических узлов в случае выявления молатерального лимфотока при раке шейки матки I-IIА стадий.

Методология и методы исследования

В результате библиотечно-информационной и документационной деятельности была создана распределенная база данных, включившая сведения о 55 женщинах, страдающих раком шейки матки I-IIА стадий. Маркировка сигнальных лимфатических узлов, их визуализация с помощью однофотонной эмиссионной компьютерной томографии в сочетании с рентгеновской компьютерной томографией и последующей идентификация во время хирургического вмешательства проводились с помощью отечественного коллоидного радиофармпрепарата «^{99m}Tc-Технефит». Полученные данные о локализации всех ЛУ с накоплением радиоколлоида сравнивались с границами стандартных радиационных полей, используемых при лучевой терапии у больных РШМ, проводилась коррекция этих полей. Конкретно-научный метод включал в себя функциональную диагностику.

В целом, из общенаучных методов в работе использованы метод экспертных оценок, логический и дедуктивный анализы.

Положения, выносимые на защиту:

1. Как показывает ОФЭКТ-КТ визуализация сигнальных лимфатических узлов, у больных раком шейки матки имеет место выраженная вариабельность путей лимфотока от первичной опухоли.
2. У больных раком шейки матки ОФЭКТ-КТ визуализация сигнальных лимфатических узлов приобретает клиническую значимость при формировании индивидуальных радиационных полей для облучения регионарных лимфатических узлов, в первую очередь, когда решается вопрос о целесообразности радиационного воздействия на парааортальные и пресакральные зоны.

3. У женщин, страдающих раком шейки матки I-IIА стадий с локализацией сигнальных лимфатических узлов в обеих половинах таза, определяется низкий риск поражения регионарных лимфатических узлов, причем во всех случаях метастазы обнаруживаются в сигнальных лимфатических узлах.
4. У больных раком шейки матки I-IIА стадий с локализацией сигнальных лимфатических узлов в обеих половинах таза биопсия сигнальных узлов характеризуется высокой точностью в предсказании статуса регионарных лимфатических узлов.
5. У больных раком шейки матки I-IIА стадий отсутствие визуализации сигнальных лимфатических узлов в одной из половин таза ассоциируется с достоверным увеличением риска поражения регионарных лимфатических узлов. При этом, наиболее часто метастатические изменения локализуются в лимфатических узлах, не накапливающих радиоколлоиды. В этом случае биопсия сигнальных лимфатических узлов характеризуется высоким риском наличия ложноотрицательных заключений.

Степень достоверности и апробация результатов

О достоверности результатов свидетельствуют достаточное число наблюдений, выбранных в соответствии с целью и задачами исследования, а также использование адекватных статистических методов анализа данных.

Основные положения диссертации были представлены на Всероссийской молодежной медицинской конференции с международным участием «АЛМАЗОВСКИЕ ЧТЕНИЯ — 2018». Результаты исследования также доложены и обсуждены на Европейском конгрессе Ядерной медицины (EANM 2018) «Lymph flow guided radiotherapy in patients with cervical cancer», Radiotherapy and oncology vol:127 Приложение:1 S416-S417: EP-2017. По теме диссертации опубликовано 4 работы в рецензируемых научных журналах и изданиях, рекомендованных ВАК. Получен патент на изобретение «Способ определения индивидуального объема облучения лимфоузлов у больных раком шейки матки», № 2709139С1 от 16.12.2019 г.

Внедрение результатов исследования

Результаты исследования внедрены в практическую деятельность хирургического отделения онкогинекологии, отделения радионуклидной диагностики и радиотерапии федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Личный вклад автора

Автором лично проводилось обследование пациенток с раком шейки матки I-IIА стадий с проведением маркировки сигнальных лимфатических узлов, последующей их визуализации с помощью однофотонной эмиссионной компьютерной томографии в сочетании с рентгеновской компьютерной томографией и интерпретация полученных данных.

Доля автора в накоплении информации – 100%, в математико-статистической обработке – 80%, обобщении и анализе материала – 100%.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальностей 14.01.12 – «онкология», конкретно пункту 5 и 14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия, конкретно пунктам 1 и 2.

Структура и объём диссертации

Стиль диссертации традиционный. Она написана на 127 страницах, включает 17 таблиц и 48 рисунков. В перечень глав включены «Обзор литературы», «Материал и методы», 2 главы собственных результатов («Информативность ОФЭКТ/КТ визуализации и биопсии сигнальных лимфатических узлов» и «Возможности использования данных ОФЭКТ-КТ визуализации сигнальных лимфатических узлов при определении оптимальной топографии радиационных полей»), «Заключение», «Выводы», «Практические рекомендации» и «Список литературы». Последняя включает в себя 201 отечественную и зарубежную публикацию.

Материалы и методы исследования

Проведенное исследование было одобрено локальным этическим комитетом НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова, номер протокола 32/246 от 29.11.2017. Набор больных выполнялся с сентября 2017 г. по август 2019 г. В анализируемую группу включены 55 женщин с морфологически верифицированным раком шейки матки I-III стадий в возрасте от 26 до 71 лет (средний возраст – 42,6 года, медиана – 41 год).

У 40 (72,7%) пациенток был выявлен плоскоклеточный рак шейки матки, в 11 (20%) наблюдениях определялась аденокарцинома, по 2 (3,6%) случая диагностированы светлоклеточный и недифференцированный рак.

Клиническое стадирование процесса осуществлялось в соответствии с классификацией Международной Федерации Акушеров и Гинекологов (FIGO, 2009) и классификацией злокачественных опухолей TNM (7-й пересмотр, 2009г.).

Клиническая стадия заболевания устанавливалась после завершения стандартного протокола обследования, который включал в себя клинический осмотр, ультразвуковое исследование органов малого таза, рентгеновскую компьютерную томографию грудной и брюшной полости с внутривенным контрастированием, магнитно-резонансную томографию органов малого таза с внутривенным контрастированием и, в отдельных случаях, совмещенную позитронно-эмиссионную томографию – рентгеновскую компьютерную томографию с 2-фтор-2-дезоксид-глюкозой (18ФДГ). Распределение больных согласно клинической стадии заболевания представлено в Таблице 1. У 8 (14,5%) женщин определялась IA, у 35 (63,6%) – IB1, у одной (1,8%) – IB2, в оставшихся 11 (20%) наблюдениях диагностирована IIIA стадия рака шейки матки (Таблица 1).

Таблица 1. Распределение больных раком шейки матки в зависимости от клинической стадии процесса

Стадия (TNM)	Стадия (FIGO)	Количество пациентов	%
T1a	IA	8	14,5
T1b1	IB1	35	63,6
T1b2	IB2	1	1,8
T2a	IIA	11	20
Итого	-	55	100

Распределение больных в соответствии с размером первичной опухоли имело следующий характер: у 12 (21,8%) пациенток опухоль шейки матки превышала 4,0 см в наибольшем измерении, у 18 (32,7%) – ее размер находился в промежутке от 2,0 см до 4,0 см, в оставшихся 27 (45,5%) наблюдениях размер опухоли был менее 2,0 см.

Противопоказанием к включению в исследование являлось наличие метастатического поражения регионарных лимфатических узлов по данным клинического и инструментального (КТ, МРТ, УЗИ) обследования парааортальной области и малого таза.

Для предоперационной маркировки сигнальных лимфатических узлов, их визуализации с помощью однофотонной эмиссионной компьютерной томографии в сочетании с рентгеновской компьютерной томографии и последующей идентификации во время хирургического вмешательства использовался отечественный коллоидный радиофрампрепарат «^{99m}Tc-Технефит» («Диамед», Россия) с диаметром частиц от 80 до 1000 нм, который перед введением калибровали с помощью нанопор фильтра с диаметром пор до 200 нм. Введение РФП выполнялось под визуальным контролем перитуморально в 4 точки условного циферблата (на 12, 15, 18 и 21 часов) за 12-18 часов до выполнения хирургического вмешательства. Суммарная вводимая активность «^{99m}Tc-Технефита» составляла 200-300 МБк в объеме 0,4-1,0 мл. Лучевая нагрузка на пациента была значительно ниже допустимых значений: эффективная поглощенная доза не превышала 2-2,6 мкРЗв/Бк. Нагрузка на хирургический персонал была также существенно ниже допустимых значений и составляла менее 1 мкРЗв на одно оперативное вмешательство.

Радионуклидную визуализацию сигнальных лимфатических узлов проводили на однофотонном-эмиссионном компьютерном томографе «Symbia T16» (Siemens, Германия). Использовали низкоэнергетический коллиматор высокого разрешения (LEHR – Low Energy High Resolution). Томографию осуществляли в положении пациентки на спине. Сбор информации начинали через 2-4 часа после инъекции РФП. Верхнюю границу поля сканирования располагали на уровне 2 или 3 поясничного позвонка (L2-L3), нижнюю – на уровне тазобедренных суставов. На первом этапе проводили ОФЭКТ-КТ с использованием следующих параметров сканирования: матрица 128x128, шаг сканирования 3 градуса, время

экспозиции кадра 19 секунд, угол ротации для каждого детектора 180 градусов. После завершения ОФЭКТ-КТ (не изменяя положения пациента на столе) выполняли спиральную КТ – напряжение трубки 120 Кв, сила тока 80-100 mAs, время оборота трубки 0,5 секунд, время сканирования 15 секунд, шаг стола 1,0 мм, толщина слоя 5,0 мм с реконструкцией по 1,5 мм. Обработку и совмещение полученных данных осуществляли на рабочей станции «Syngo» (Siemens). Для скintiграфических данных применяли итеративный метод реконструкции («iterations» – 8, «subsets» – 16) с обязательной коррекцией ослабления. КТ изображения малого таза получали с использованием фильтра В30 в мягкотканном окне. Общее время ОФЭКТ-КТ исследования составляло 20-25 минут. Полученные при томографии данные оценивали два специалиста высшей квалификационной категории с опытом работы более 10 лет – рентгенолог и радиолог. Согласно протоколу исследования все тазовые лимфатические узлы, накапливающие коллоидный РФП, рассматривались в качестве сигнальных. Анализировались количество всех визуализированных лимфатических узлов, накапливающих РФП, а также их топография согласно общепринятой анатомической классификации: внутренние и наружные подвздошные (отдельно отмечали запирающие лимфатические узлы), общие подвздошные, пресакральные и парааортальные.

Полученные данные о локализации всех ЛУ с накоплением РФП сравнивались с границами стандартных радиационных полей, используемых при лучевой терапии (ЛТ) у больных РШМ: верхняя граница – уровень межпозвонкового диска L4-5; нижняя – дистальнее запирающих отверстий по краю седалищных костей; латеральная – на 2 см кнаружи от краев тазового кольца, исключая медиальные отделы головок бедренных костей; передняя – уровень симфиза, задняя граница – по тазовой поверхности крестца (Рисунок 1).

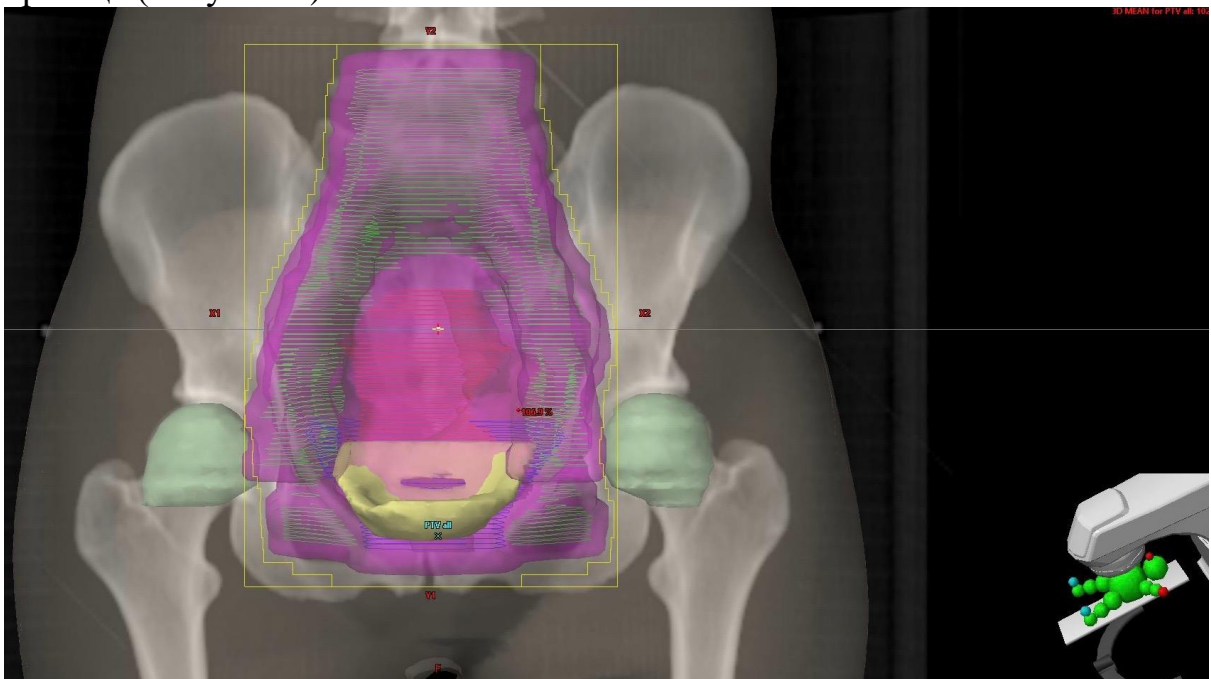
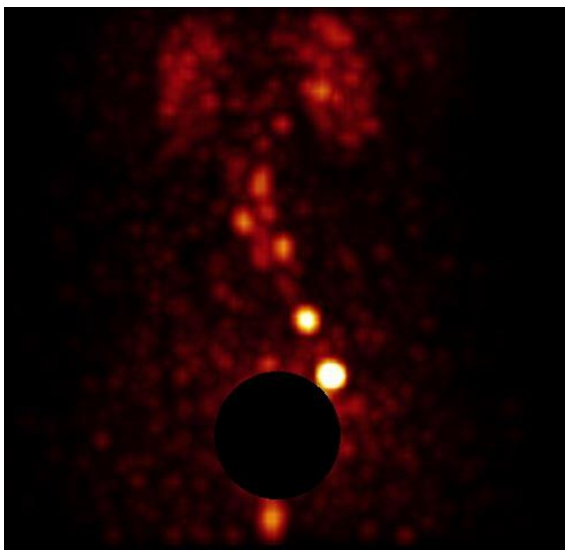
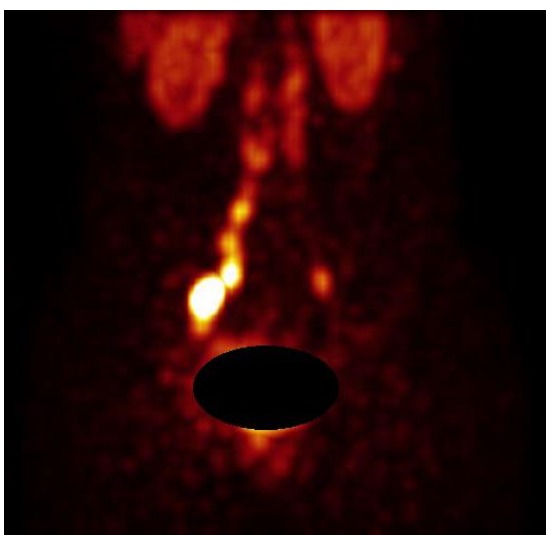


Рисунок 1. Границы стандартных радиационных полей у больных РШМ

Характер лимфотока от опухоли оценивался как односторонний или двусторонний (Рисунки 2 и 3).



*Рисунок 2. ОФЭКТ томограмма.
Односторонний лимфоток*



*Рисунок 3. ОФЭКТ томограмма.
Двусторонний лимфоток*

На следующий день после ОФЭКТ-КТ исследования через 18-24 часа после введения «^{99m}Tc-Технефита» всем 55 (100%) больным выполнено радикальное хирургическое лечение в объеме экстрипации матки с придатками, удаление obturatorных (запирательных), наружных, внутренних и общих подвздошных лимфатических узлов. После завершения лимфодиссекции все удаленные ЛУ исследовались с помощью гамма-зонда «Gamma Finder» (W.O.M., Германия). Лимфатические узлы с активным накоплением «^{99m}Tc-Технефита», установленным при радиометрии аппаратом «Gamma Finder», рассматривались в качестве сигнальных ЛУ. Они помещались в отдельный контейнер и отправлялись для гистологического исследования. На первом этапе сигнальные ЛУ рассекались через центральную ось на две половины, затем выполнялась их фиксация в 10% нейтральном формалине (48 часов) с последующим изготовлением

парафиновых блоков. Срезы толщиной от 3,0 до 4,0 мкм окрашивали гематоксилин-эозином и подвергали световой микроскопии с использованием микроскопа «Olympus BX46» (Olympus, Япония). В случае если при морфологическом исследовании возникали подозрения на наличие микрометастазов в лимфатических узлах, срезы дополнительно окрашивались с помощью антител к цитокератину AE1/AE3. Не накапливающие радиоколлоид ЛУ помещались в другой контейнер, они также направлялись для изучения по стандартному гистологическому протоколу.

Статистический анализ. Эффективность метода биопсии сигнальных лимфатических узлов в предсказании статуса регионарных тазовых ЛУ у больных раком шейки матки IAB-IIA стадии оценивалась при сравнении данных морфологического исследования сигнальных узлов и всех удаленных тазовых лимфатических узлов.

При статистической обработке материала в качестве истинно отрицательных рассматривались все случаи, при которых данные патоморфологического изучения сигнальных и тазовых лимфатических узлов, не накапливающих радиоколлоиды, свидетельствовали об отсутствии метастатических изменений. К истинно положительным относились все наблюдения, когда метастатическое поражение тазовых узлов выявлялось только в сигнальных ЛУ, а также в сигнальных и ЛУ, не накапливающих радиоколлоиды. Результаты биопсии сигнальных лимфатических узлов расценивались как ложноотрицательные тогда, когда у больных с отсутствием патоморфологических данных о поражении сигнальных выявлялись метастазы в ЛУ, не накапливающих радиоколлоиды.

Результаты собственных исследований

Информативность ОФЭКТ-КТ визуализации и биопсии сигнальных лимфатических узлов. ОФЭКТ-КТ исследование позволило выявить и установить топографию сигнальных лимфатических узлов у 51 (92,7%) больной, вошедшей в исследование. У 4 (7,3%) женщин сигнальные лимфатические узлы не определялись ни при ОФЭКТ-КТ исследовании, ни при использовании зонда «Gamma Finder». Во всех 4 (7,3%) случаях гистологическое исследование удаленных тазовых ЛУ не выявило признаков их метастатического поражения. Информативность биопсии сигнальных ЛУ была изучена в группе, состоящей из 51 пациентки, т.е. в тех случаях, когда определялось накопление радиоколлоидов в сигнальных узлах.

При проведении ОФЭКТ-КТ визуализации сигнальные лимфатические узлы в обеих половинах таза определялись у 31 (60,8%) из 51 обследованного больного, в 16 (31,4%) случаях сигнальные ЛУ локализовались только в одной половине таза. В 4 (7,8%) оставшихся наблюдениях было получено изображение наружных, внутренних и/или obturatorных лимфатических узлов, расположенных в одной половине таза, а общие подвздошные ЛУ определялись либо контрлатерально, либо с обеих сторон. Этому варианту распределения сигнальных лимфатических узлов

было дано условное название лимфотока по типу «хоккейной клюшки» (Рисунок 4).

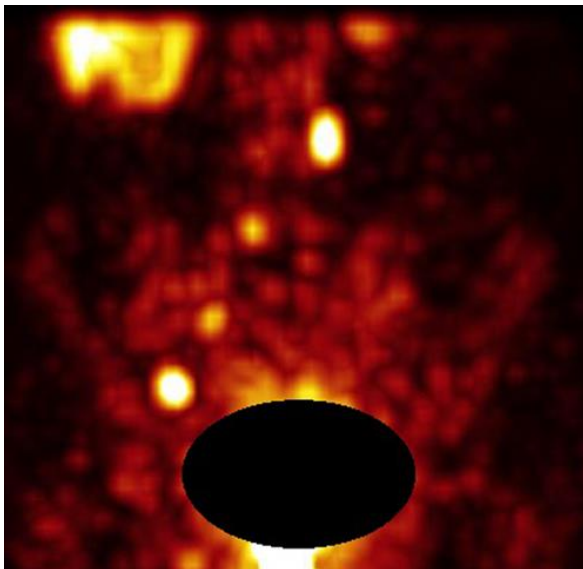


Рисунок 4. ОФЭКТ томограмма. Лимфоток по типу «хоккейной клюшки»

Хирургическое вмешательство у женщин, вошедших в исследование, включало в себя экстрипацию матки с придатками и двустороннее удаление тазовых лимфатических узлов с окружающей клетчаткой от уровня бифуркации общих подвздошных сосудов до уровня расположения запирающего нерва (n. obturatorius) и огибающей вены (v. circumflexa): запирающих, наружных, внутренних и общих подвздошных лимфатических узлов. У всех женщин с сигнальными лимфатическими узлами, обнаруженными с помощью ОФЭКТ-КТ исследования, при интраоперационном поиске сигнальных ЛУ с помощью аппарата «Gamma Finder» удалось идентифицировать лимфатические узлы с активным накоплением радиоколлоидов. Метастатическое поражение сигнальных ЛУ было обнаружено у 2 (3,9%) больных, в обоих случаях это были единственные лимфатические узлы с метастатическими изменениями. Кроме того, у 4 (7,8%) пациенток после выполнения стандартной лимфодиссекции выявлены метастазы в лимфатических узлах, не накапливавших коллоидный РФП, при этом при морфологическом исследовании сигнальных ЛУ метастазы в них не определялись.

Нами выявлены различия частоты поражения регионарных лимфатических узлов у женщин с различными вариантами лимфотока от опухоли шейки матки, установленными при ОФЭКТ-КТ визуализации сигнальных ЛУ (Таблица 2). Достоверными они были при сравнении лимфотока моностерального и по типу «хоккейной клюшки» ($p = 0,045$) (Таблица 2).

Таблица 2. Частота обнаружения различных вариантов лимфотока от опухоли шейки матки

№	Тип лимфотока	Количество	%	p
1	Монолатеральный	16	31,4	p _{1,2} = 0,3398 p _{1,3} = 0,0561 p _{2,3} = 0,045
2	Монолатеральный по типу «хоккейной клюшки»	4	7,8	
3	Билатеральный	31	60,8	

Наиболее высокий риск поражения регионарных лимфатических узлов отмечался у больных с лимфотоком по типу «хоккейной клюшки»: метастатическое поражение тазовых ЛУ было обнаружено у 2 (50%) из 4 женщин. У пациенток с монолатеральным типом лимфотока опухолевые изменения в регионарных узлах определялись у 2 (12,5%) из 16 больных. Напротив, у женщин с билатеральным расположением сигнальных ЛУ в проекции obturatorных, наружных, внутренних и/или общих подвздошных ЛУ метастазы в регионарных лимфатических узлах были установлены только в 2 (6,5%) из 31 случаев (Таблица 3).

Таблица 3. Частота поражения сигнальных ЛУ у больных с различными вариантами лимфотока от опухоли шейки матки

№	Тип лимфотока	Поражение регионарных ЛУ есть (число/%)	Поражения регионарных ЛУ нет (число/%)	Итого (число/%)
1	Монолатеральный	2/12,5	14/87,5	16/100
2	Монолатеральный по типу «хоккейной клюшки»	2/50	2/50	4/100
3	Билатеральный	2/6,5	29/93,5	31/100

В общей группе больных раком шейки матки поражение регионарных ЛУ выявлено у 6 (11,8%) пациентов, при этом метастатические изменения в сигнальных ЛУ были обнаружены только в 2 (3,9%) случаях. Таким образом, ложноотрицательные заключения получены у 4 из 6 больных с поражением тазовых лимфатических узлов, т.е. в 66,7% случаев.

При анализе результатов биопсии сигнальных лимфатических узлов при различных вариантах лимфотока (по данным ОФЭКТ-КТ) установлено, что у пациенток с монолатеральным лимфотоком или топографией сигнальных ЛУ по типу «хоккейной клюшки» поражение регионарных ЛУ отмечалось у 4 (20%) из 20 больных. Однако, метастазы в сигнальных ЛУ у этих женщин не определялись ни в одном случае. Напротив, у пациенток с билатеральным лимфотоком поражение тазовых лимфатических узлов обнаружено только у 2 (6,5%) из 31 пациентки, и в обоих случаях биопсия сигнальных ЛУ указывала на наличие метастатического поражения (Таблица 4).

Таблица 4. Частота поражения сигнальных ЛУ у больных с моно- и билатеральными вариантами лимфотока от опухоли шейки матки

Тип лимфотока	Поражение регионарных ЛУ есть (число/%)	Поражения регионарных ЛУ нет (число/%)	Итого (число/%)
Монолатеральный	4/20	16/80	20/100
Билатеральный	2/6,5	29/93,5	31/100
P	0,6667		

Опыт проспективных исследований и ретроспективного анализа клинических данных указывает на то, что у больных раком шейки матки информативность биопсии сигнальных ЛУ зависит не только от характера лимфотока, но и от размера первичной опухоли (Altgassen С. et al, 2008). Сравнительный анализ результатов биопсии сигнальных лимфатических узлов в зависимости от размера первичной опухоли представлен в Таблице 5.

Таблица 5. Распределение пациентов в зависимости от максимального диаметра первичной опухоли

Размер опухоли	Без поражения сигнальных и регионарных ЛУ (число/%)	Поражение сигнальных ЛУ (число/%)	Поражение регионарных без изменений в сигнальных ЛУ (число/%)	Итого (число/%)
до 2,0 см	25/89,3	1/3,6	2/7,1	28/100
2,0-4,0 см	15/83,3	1/5,6	2/11,1	18/100
более 4,0 см	6/100	-	-	6/100

В исследованной нами группе ни у одной женщины с диаметром опухоли более 4,0 см при гистологическом исследовании удаленных тазовых лимфатических узлов не определялось их метастатическое поражение. Частота поражения тазовых ЛУ у пациенток с опухолью до 2,0 см (10,7%) и с размером опухоли от 2,0 см до 4,0 см (16,6%) существенно не отличалась.

Таким образом, сравнить возможности биопсии сигнальных ЛУ в предсказании статуса регионарных ЛУ у больных с различным диаметром первичной опухоли не представлялось возможным.

Данные о частоте поражения сигнальных и тазовых лимфатических узлов, не накапливающих радиоколлоиды, у пациентов с различной дифференцировкой рака шейки матки представлены в Таблице 6, с различными морфологическими вариантами – в Таблице 7.

Из данных Таблицы 6 видно, что при высокодифференцированных новообразованиях шейки матки метастазы в ЛУ таза не выявлялись. При умеренно дифференцированных новообразованиях поражение регионарных лимфатических узлов определялось у 4 (12,5%) из 32 больных, при этом только в 2 (50%) из 4 случаев результаты биопсии сигнальных ЛУ указывали на наличие метастазов. При низкодифференцированном РШМ регионарные лимфатические узлы были вовлечены в опухолевый процесс у 1 (11,1%) из 9

обследованных женщин. К сожалению, результат биопсии сигнальных ЛУ в этом случае оказался ложноотрицательным.

Таблица 6. Распределение больных в зависимости от степени дифференцировки рака шейки матки

Дифференцировка опухоли	Без поражения сигнальных и регионарных ЛУ (число/%)	Поражение сигнальных ЛУ (число/%)	Поражение регионарных без изменений в сигнальных ЛУ (число/%)	Итого (число/%)
G1	11/100	-	-	11/100
G2	27/87,1	2/6,5	2/6,5	31/100
G3	8/88,9	-	1/11,1	9/100

В исследованной нами группе больных с визуализируемыми сигнальными ЛУ у 36 (70,6%) женщин был выявлен плоскоклеточный РШМ, у 11 (21,6%) – аденокарцинома, по 2 (3,9%) случая диагностированы светлоклеточный и недифференцированный рак. У больных с аденокарциномой шейки матки случаев поражения регионарных ЛУ не установлено. При плоскоклеточном РШМ регионарные узлы были вовлечены в опухолевый процесс у 4 (10%) больных, однако, метастатические изменения в сигнальных ЛУ определялись только в 2 (5%) наблюдениях. Кроме того, у одной женщины со светлоклеточным РШМ и одной с недифференцированной аденокарциномой выявлено поражение тазовых ЛУ, но в обоих случаях морфологическое исследование сигнальных ЛУ указывало на отсутствие метастатического поражения (Таблица 7).

Таблица 7. Распределение больных в зависимости от морфологического варианта рака шейки матки, установленного при клиническом обследовании

Морфологический вариант опухоли	Без поражения сигнальных и регионарных ЛУ (число/%)	Поражение сигнальных ЛУ (число/%)	Поражение регионарных без изменений в сигнальных ЛУ (число/%)	Итого (число/%)
Аденокарцинома	11/100	-	-	11/100
Плоскоклеточный	36/90	2/5	2/5	40/100
Светлоклеточный	2/66,7	-	1/33,3	3/100
Недифференцированный	2/66,7	-	1/33,3	3/100

Таким образом, представленные результаты указывают на то, что у больных IAB-IIA стадиями РШМ гистологический тип и степень дифференцировки опухолевого процесса не позволяют прогнозировать эффективность биопсии сигнальных лимфатических узлов.

Кроме того, согласно полученным нами данным у больных раком шейки матки IAB-IIA стадий в тех случаях, когда по данным ОФЭКТ-КТ определяется монолатеральный лимфоток от опухоли, включая лимфоток по

типу «хоккейной клюшки», результаты биопсии сигнальных ЛУ не позволяют точно предсказать статус регионарных ЛУ. Напротив, у женщин с билатеральным лимфотокотом от опухоли шейки матки биопсия сигнальных ЛУ точно предсказывала статус регионарных ЛУ во всех случаях.

Возможности использования данных ОФЭКТ-КТ визуализации сигнальных лимфоузлов при определении оптимальной топографии радиационных полей. В исследуемой нами группе при ОФЭКТ-КТ лимфатические узлы с накоплением коллоидных РФП были выявлены у 51 (92,7%) из 55 больных. Всего было визуализировано и локализовано 261 лимфатический узел. Количество обнаруженных лимфатических узлов у каждой пациентки варьировало от 1 до 11. В среднем, у больной РШМ определялось по 2 сигнальных ЛУ, медиана – 4.

У 15 (29,4%) женщин были визуализированы внутренние подвздошные, у 33 (64,7%) – наружные подвздошные, у 29 (56,9%) – общие подвздошные, у 18 (35,3%) – парааортальные и у 30 (58,8%) – запирательные лимфатические узлы. К парааортальным ЛУ относились все лимфатические узлы выше уровня бифуркации аорты.

Как уже указывалось выше, односторонний лимфоток от опухоли установлен у 16 (31,4%), двусторонний - у 31 (60,8%) из 51.

По данным ОФЭКТ-КТ исследования наружные подвздошные лимфатические узлы были обнаружены у 33 (64,7%) обследованных женщин: в одной половине таза у 10 (30,3%), в обеих половинах таза у 23 (69,7%) (Рисунок 5).

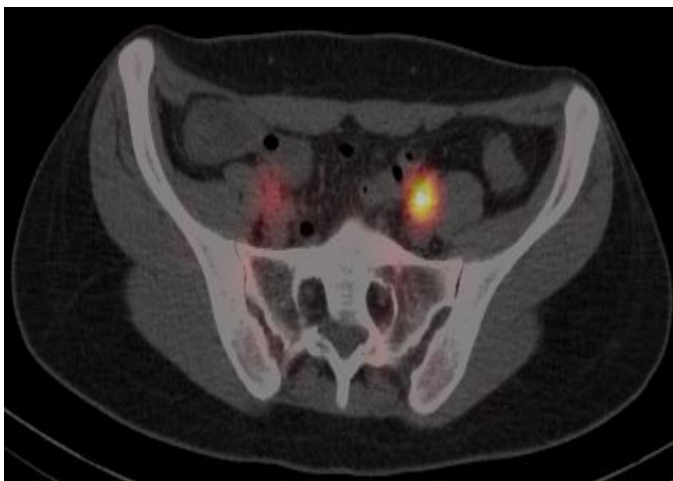


Рисунок 5. ОФЭКТ-КТ томограмма. Накопление РФП в наружных подвздошных ЛУ

Локализация сигнальных ЛУ во внутренних подвздошных лимфатических узлах установлена в 15 (29,4%) случаях, причем у 5 (33,3%) женщин они локализовались в одной, а у 10 (66,7%) – в обеих половинах таза (Рисунок 6).

У 30 (58,8%) обследованных больных сигнальные ЛУ определялись в obturatorной области: монолатерально – в 9 (20%) случаях, билатерально – в 21 (89%) наблюдениях (Рисунок 7).

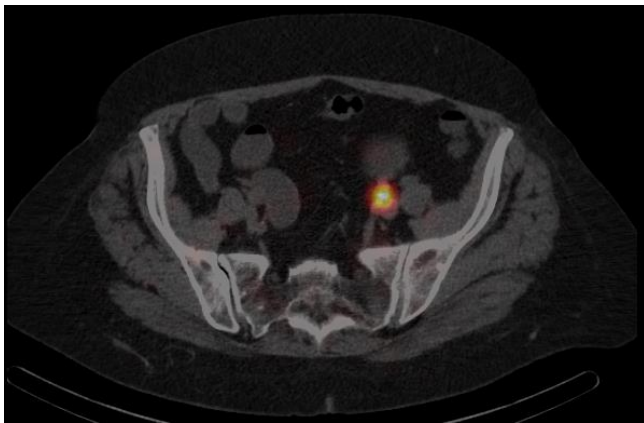


Рисунок 6. ОФЭКТ-КТ томограмма. Накопление РФП во внутренних подвздошных лимфоузлах слева

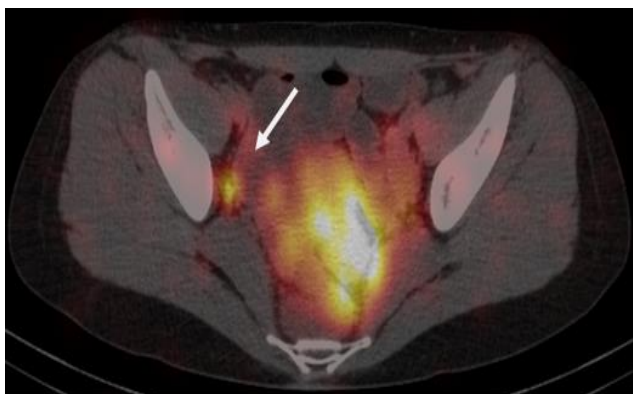


Рисунок 7. ОФЭКТ-КТ томограмма. Накопление РФП в запирательном ЛУ (стрелка)

У одной (1,9%) женщины выявлена пресакральная локализация сигнальных ЛУ (Рисунок 8).

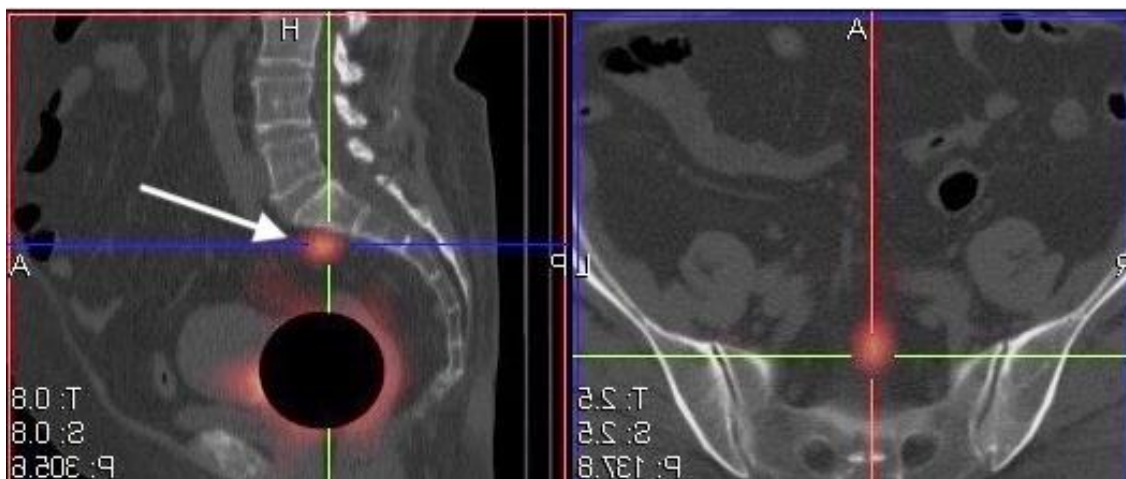


Рисунок 8. ОФЭКТ-КТ томограмма. Пресакральный сигнальный ЛУ

Накопление РФП в парааортальных лимфатических узлах определялось у 18 (35,3%) женщин, и во всех случаях оно сочеталось с поглощением РФП в тазовых ЛУ (Рисунок 9). Это позволяет предположить, что узлы парааортальной области могут считаться лимфатическими узлами второго порядка.

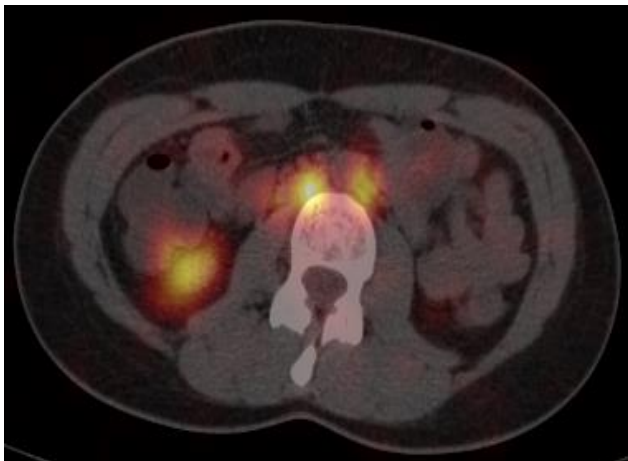


Рисунок 9. ОФЭКТ-КТ томограмма. Накопление РФП в парааортальных ЛУ

У 31 больной с билатеральным лимфоток определялось поглощение радиоколлоидов в 170 сигнальных лимфатических узлах. В среднем, у больной РШМ выявлялось по 5 сигнальных лимфатических узлов, медиана – 5. Сигнальные лимфатические узлы визуализировались в проекции внутренних подвздошных ЛУ в 10 (32,3%) случаях, наружных подвздошных – в 23 (74,2%), общих подвздошных – в 21 (67,7%), пресакральных – в 1 (3,2%), парааортальных – в 14 (45,2%) и запираетельных – в 21 (67,7%) наблюдениях.

У 7 (22,6%) больных определялся лимфоток одновременно в наружные и внутренние подвздошные лимфатические узлы.

У 16 больных с моностеральным лимфоток поглощение радиоколлоидов выявлялось в 36 сигнальных лимфатических узлах. В среднем у больной РШМ с моностеральным лимфоток выявлялось по 2 сигнальных лимфатических узла, медиана – 1. При этом лимфоток во внутренние подвздошные лимфатические узлы отмечался у 3 больных (18,8%), в наружные – у 8 (50%), общие подвздошные – у 4 (25%), запираетельные – у 7 (43,8%), парааортальные – у 3 (18,8%) женщин. Только у одной (6,3%) пациентки отмечался лимфоток в наружные и внутренние подвздошные лимфатические узлы.

Лимфоток по типу «хоккейной клюшки» определялся у 4 пациенток. В этой группе было выявлено 9 лимфатических узлов с накоплением РФП, которые в количестве 2 (50%) наблюдений определялись во внутренних подвздошных ЛУ и в 2 (50%) случаях – в наружных подвздошных ЛУ; общие подвздошные лимфатические узлы были выявлены у 3 (75%) пациенток, парааортальные и запираетельные – по одному (25%) случаю.

Сопоставление установленной локализации сигнальных лимфатических узлов с топографией стандартных радиационных полей показало, что все лимфатические узлы, за исключением парааортальных (35,3% наблюдений), находились внутри стандартного объема облучения.

Вопрос о целесообразности проведения радиотерапии на область расположения параортальных лимфатических узлов у больных РШМ, по-прежнему, остается без ответа. Представленные результаты позволяют предположить, что визуализация сигнальных ЛУ в параортальной области может рассматриваться в качестве возможного «сигнала» о необходимости включения параортальных ЛУ в клинический облучаемый объем. Напротив, при отсутствии сцинтиграфических признаков лимфотока от опухолей шейки матки в параортальные ЛУ облучение указанных регионов приведет только к увеличению токсичности лечения. Клиническое же значение профилактического облучения параортальных ЛУ остается спорным. В проспективном рандомизированном исследовании RTOG (Radiation Therapy Oncology Group – радиационная терапевтическая онкологическая группа) было показано, что профилактическое облучение тазовых и параортальных лимфатических узлов достоверно увеличивает показатели общей выживаемости и снижает частоту метастазирования процесса. В ретроспективном исследовании J. A. Liang и соавт. (2014) также сообщается о том, что облучение тазовых и параортальных ЛУ ассоциируется с достоверным увеличением общей, безрецидивной выживаемости и выживаемости без отдаленных метастазов: с 62% до 87%, с 54% до 82% и с 57% до 79% соответственно. Напротив, M. L. Yip и соавт. (2014) показали, что у больных местнораспространенным РШМ, получающих химиолучевое лечение, облучение параортальных лимфатических узлов не увеличивает эффективность противоопухолевой терапии. Более того, согласно результатам проспективного исследования группы EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Европейская организация по исследованию и лечению рака) такое расширение объема облучения приводит к выраженному увеличению токсичности терапии. В настоящее время рутинное профилактическое облучение параортальных узлов у больных местнораспространенным РШМ не рекомендовано. Можно предположить, что у больных с высоким риском поражения параортальных ЛУ, в частности, при выявлении метастатических изменений в тазовых ЛУ, профилактическое облучение параортальной области может быть оправданным. Кроме того, высказывается мнение о том, что определение индивидуальных путей лимфотока от первичной опухоли шейки матки позволит более точно определить необходимый объем облучения регионарных лимфатических узлов (Kasuya G. et al., 2013).

Полученные нами данные у больных раком шейки матки IAB-IIA стадий указывают на низкую частоту локализации сигнальных лимфатических узлов в пресакральной области (всего один случай или 1,9%). Исследования других авторов (Kasuya G. et al., 2013; Marnitz S. et al., 2014; Salvo G. et al., 2017) также сообщают о незначительной (не более 1-4%) вероятности лимфотока от опухоли в пресакральные ЛУ, что согласуется с сообщениями о низком риске метастатического поражения пресакральных лимфатических узлов у больных РШМ. Совокупность представленных данных позволяет усомниться в целесообразности рутинного включения

пресакральных лимфатических узлов в клинический объем, формируемый для облучения ЛУ таза у больных. С другой стороны, визуализация сигнальных лимфатических узлов в пресакральной области должна рассматриваться как основание для включения их в облучаемый объем. Отсутствие в настоящем исследовании визуализированных паховых лимфатических узлов делает нецелесообразным коррекцию стандартных полей облучения с их расширением до паховых зон.

Выводы

1. ОФЭКТ-КТ визуализация сигнальных лимфатических узлов у больных раком шейки матки выявила вариабельность индивидуальных путей лимфотока. Частота накопления «^{99m}Tc-Технефита» в лимфатических узлах различных анатомических групп оказалась следующей: в наружных подвздошных – в 64,7%, внутренних подвздошных - в 29,4%, запирательных - в 58,8%, пресакральных – в 1,9%, общих подвздошных – в 56,9% случаях. Поглощение радиоколлоидов в парааортальных лимфатических узлах определялось у 35,3% женщин, и во всех случаях оно сочеталось с накоплением радиофармпрепарата в тазовых лимфатических узлах.
2. Низкая частота ОФЭКТ-КТ визуализации сигнальных лимфатических узлов в пресакральной области ставит под сомнение необходимость обязательного облучения пресакральных лимфатических узлов у всех больных раком шейки матки.
3. ОФЭКТ-КТ визуализация сигнальных лимфатических узлов с отечественными радиоколлоидным препаратом «^{99m}Tc-Технефит» у больных раком шейки матки указывает на их двустороннюю локализацию в 60,8% и на их локализацию в одной половине таза – в 28,2% случаев.
4. У больных раком шейки матки I-IIА стадии с моностеральной локализацией сигнальных лимфатических узлов или их локализацией по типу «хоккейной клюшки» определяется высокий риск поражения регионарных лимфатических узлов (20%), который достоверно превышает вероятность выявления метастазов в регионарных лимфатических узлах (6,4%) при наличии билатерального лимфотока.
5. При локализации сигнальных лимфатических узлов только в одной половине таза высокая частота метастатических изменений в лимфатических узлах, не поглощающих радиоколлоиды, делает нецелесообразным использование ОФЭКТ-КТ для формирования индивидуальных полей облучения.
6. При билатеральной визуализации сигнальных лимфатических узлов топография пораженных лимфатических узлов соответствует индивидуальным путям лимфотока во всех случаях, поэтому данные ОФЭКТ-КТ визуализации сигнальных узлов могут быть использованы для формирования индивидуального объема облучения регионарных лимфатических узлов.

Практические рекомендации

1. Отечественный коллоидный радиофармпрепарат «Технефит», меченный ^{99m}Tc , может быть рекомендован для маркировки сигнальных лимфатических узлов и определения индивидуальных путей лимфотока у больных раком шейки I-IIA стадии
2. Радионуклидная визуализация является обязательным этапом биопсии сигнальных лимфоузлов у больных раком шейки матки I-IIA стадии. Причем, у пациенток с локализацией сигнальных лимфатических узлов в обеих половинах таза биопсия сигнальных лимфоузлов характеризуется высокой информативностью и может быть рекомендована к применению в клинической практике. Напротив, при моностеральном варианте лимфотока биопсия сигнальных лимфоузлов имеет низкую чувствительность и не может использоваться для предсказания статуса регионарных лимфатических узлов.
3. У больных раком шейки матки ОФЭКТ-КТ визуализация сигнальных лимфатических узлов может быть рекомендована для определения индивидуальной топографии полей облучения. В случае обнаружения сигнальных лимфатических узлов в пресакральной и/или парааортальной зоне решается вопрос о расширении индивидуальных радиационных полей с захватом лимфоколлекторов этих областей.

Перспективы разработки данной темы

В ходе анализа результатов выполненной нами предоперационной визуализации сигнальных лимфатических узлов у больных РШМ на гибридном аппарате ОФЭКТ-КТ было доказана возможность получения детальной информации об индивидуальной анатомотопографической локализации сигнальных лимфатических узлов, включая расположение последних относительно границ стандартно используемых, на сегодняшний день, радиационных полей. Сочетание полученных на ОФЭКТ-КТ результатов о топографии сигнальных лимфоузлов с данными проведенного морфологического исследования последних - подтверждение наличия/отсутствия их метастатического поражения, имеет перспективное значение для осуществления в будущем персонализированного подхода при планировании лучевой терапии этой категории больных.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. **Lymph flow guided irradiation of regional lymph nodes in patients with cervical cancer: Preliminary analysis of scintigraphic data / S. N. Novikov, P. I. Krzhivitskii, S. V. Kanaev, I. V. Berlev, M. V. Kargopolova, M. I. Bisyarin et al. // Rep. Pract. Oncol. Radiother. – 2018. – Vol. 23 (6). – P. 503-509. doi.org/10.1016/j.rpor.2018.05.008.**
2. **Предоперационная ОФЭКТ-КТ визуализация сигнальных лимфатических узлов у больных раком шейки матки: предварительный анализ полученных данных / С. В. Канаев, М. И. Билярин, П. И. Крживицкий и др. // Вопр. Онкол. – 2019. – Т. 65, № 4. – С. 524-531.**
3. **ОФЭКТ-КТ визуализация и биопсия сигнальных лимфоузлов у больных раком шейки матки / М. И. Билярин, П. И. Крживицкий, С. В. Канаев, С. Н. Новиков, И. В. Берлев и др. // Вопросы онкологии. – 2020. – Т. 66. – № 2. – С. 167-172.**
4. **SPECT-CT visualization and biopsy of sentinel lymph nodes in patients with stage IAB–IIA cervical cancer / S. N. Novikov, P. I. Krzhivitskii, S.V. Kanaev, I. V. Berlev, M. I. Bisyarin et al. // Ann. Nucl. Med. – 2020. – Vol. 34 (10). – P. 781-786. doi.org/10.1007/s12149-020-01503-5.**
5. **Способ определения индивидуального объема облучения лимфоузлов у больных раком шейки матки / Новиков С. Н., Канаев С. В., Крживицкий П. И., Берлев И. В., Билярин М. И. и др. // Патент на изобретение № 2709139. Бюллетень № 35 от 16.12.2019.**