

# ЭФФЕКТИВНОСТЬ БИПОЛЯРНОЙ РАДИОЧАСТОТНОЙ АБЛЯЦИИ УЗЛОВЫХ ОБРАЗОВАНИЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

И. БРАНОВАН<sup>1</sup>, М.В. ФРИДМАН<sup>2</sup>, М.Л. ЛУЩИК<sup>3</sup>, В.М. ДРОЗД<sup>1,3</sup>, О.В. КРАСЬКО<sup>4</sup>,  
О.В. НЕДЗЬВЕДЬ<sup>5</sup>, Н.А. ШИГЛИК<sup>1</sup>, Л.И. ДАНИЛОВА<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Проект Чернобыль, Нью-Йорк, США  
E-mail: vm.drozd@gmail.com

<sup>2</sup> Минский городской клинический онкологический диспансер, Беларусь

<sup>3</sup> Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск

<sup>4</sup> Объединенный институт проблем информатики Национальной академии наук Республики Беларусь, Минск

<sup>5</sup> Белорусский государственный медицинский университет, Минск

*В последнее десятилетие все более широкое признание в лечении узловых образований щитовидной железы получает метод радиочастотной абляции. Тем не менее явно ощущается недостаток морфологических экспериментальных работ, посвященных оценке эффективности применения устройств различного типа. В настоящей работе представлены результаты исследования оригинального инструмента, работающего по принципу метода биполярной радиочастотной абляции, и доказана высокая его эффективность для элиминации узлов щитовидной железы различной консистенции и злокачественного потенциала, что открывает широкие перспективы внедрения в практику патентованного аппликатора для радиочастотной абляции наравне с прочими методами малоинвазивной хирургии.*

**Ключевые слова:** радиочастотная абляция, щитовидная железа, узловой зоб.

**Введение.** Эпидемиологические исследования последних лет показали, что распространенность узлового зоба у взрослых достигла тревожного уровня. Частота рака щитовидной железы (РЩЖ) с начала XXI в. также значительно выросла [1, 2]. Эти явно параллельные процессы могут быть связаны как с внедрением новых методов диагностики, так и с влиянием более агрессивной внешней среды, вклад в изменение которой к худшему вносят радиационное облучение и/или химические поллютанты, действующие как эндокринные дизрапторы [2]. В последнее время обострились дискуссии о гипердиагностике и избыточном лечении папиллярного рака щитовидной железы [3], который вносит наиболее существенный вклад в

рост узловой патологии. Хирургическое лечение узловых образований щитовидной железы даже в крупных центрах с высококвалифицированным персоналом может быть связано с некоторыми осложнениями (оперативные травмы гортанных нервов и формирование гематомы, видимый шрам и послеоперационный гипотиреоз). Все перечисленное способствует пробуждению интереса к менее агрессивным технологиям лечения и разработке минимально инвазивных процедур для санации возможно большего количества пациентов с узловым зобом и РЩЖ [4].

Нехирургические, минимально инвазивные методы, такие как абляция этанолом, лазерная абляция, радиочастотная абляция (РЧА) и применение для абляции сфокусированной ультразвуковой волны высокой интенсивности, нашли применение в лечении узлов щитовидной железы [4, 5]. С 2006 г. были проведены многочисленные исследования, показывающие эффективность и безопасность этих технологий в сдерживании роста и устранении как доброкачественных «холодных» и «горячих» узлов щитовидной железы, так и патологии других органов [6–9, 12]. Кроме того, абляционные методы предложены для элиминации рецидивирующих метастазов в лимфатических узлах у пациентов, страдающих высококодифференцированной карциномой щитовидной железы [10, 11].

Тем не менее морфологическим изменениям, наблюдаемым при различных видах абляции, не уделяется должного внимания. Очевидно, что без этого становится невозможным повышение эффективности работы приборов и разработка новых технологических решений.

© И. БРАНОВАН, М.В. ФРИДМАН, М.Л. ЛУЩИК,  
В.М. ДРОЗД, О.В. КРАСЬКО, О.В. НЕДЗЬВЕДЬ,  
Н.А. ШИГЛИК, Л.И. ДАНИЛОВА, 2016

Поэтому целью собственного исследования стал всесторонний анализ послеабляционных анатомических и микроскопических изменений в ткани щитовидной железы пациентов, оперированных по поводу узлов в щитовидной железе различного морфологического строения.

**Материалы и методы.** Комитетом по этике Минского городского клинического онкологического диспансера был утвержден дизайн исследования. Так, хирургическое лечение узловых образований провели 81 пациенту: в 44 наблюдениях диагностирован папиллярный рак щитовидной железы, 16 узлов имели строение фолликулярной аденомы, в остальных случаях обнаружен аденоматозный коллоидный зоб. Все узлы разрезали на две части – в дальнейшем одна из них подвергалась рутинной гистологической обработке, а другую использовали для процедуры РЧА. Максимальный промежуток времени между завершением операции и экспериментом составил 15 мин. РЧА проводили с выдержкой 20 с и рабочей мощностью прибора 20 Вт. При этой процедуре тепловая энергия излучалась посредством биполярного аппликатора [13] с диаметром рабочей части 1,3 мм (18-го калибра) и длиной 10 мм.

По завершении РЧА изменения оценивали на срезе, проведенном параллельно оси электрода, определяли размеры образовавшегося очага в поперечной и продольной проекциях. Размер поражения рассчитывали на основе этих измерений с использованием формулы для эллипсоида. Объем РЧА поражения выражали в процентах и определяли отношением объема поражения узла после РЧА к первичному размеру узла. Микроскопические размеры очага поражения оценивали с помощью окраски антителом ТТФ-1 (Dako, клон 8G7G3/1). Для корреляции проводили тест Спирмена с использованием однофакторного дисперсионного анализа. Значение  $P < 0,05$  считалось статистически значимым.

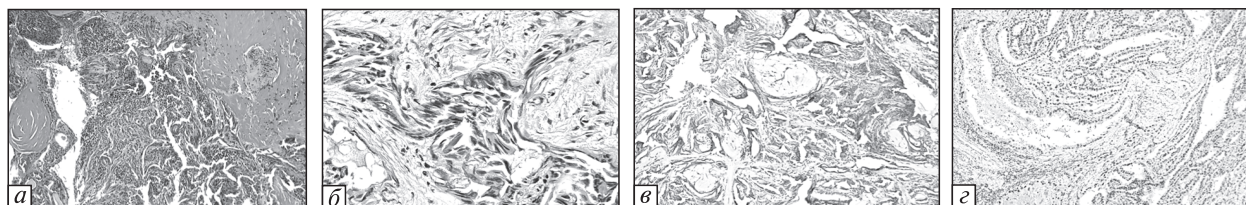
**Результаты исследований.** В таблице представлены результаты экспериментов, по которым можно судить об эффективности процедуры РЧА в узлах различной величины (до 1 см в диаметре и больше 1 см) и консистенции (паренхиматозные узлы – фолликулярная аденома и рак, коллоидные узлы – зоб).

Как следует из приведенных данных, существенной разницы в послеабляционном объеме поражения между паренхиматозными (злока-

**Результаты РЧА в зависимости от размера первичного узла щитовидной железы и его морфологических характеристик**

Морфологические характеристики	Размер узла в диаметре, мм	
	≤10	>11
Количество узлов, из них		
паренхиматозные	29	31
коллоидные	9	12
Размер узлов до абляции, мм*		
фолликулярная аденома	7,4 (1,8)	14,4 (3,4)
папиллярный рак	8,0 (1,8)	14,1 (4,1)
зоб	7,4 (1,8)	13,6 (2,5)
Размер РЧА поражения, мм*		
фолликулярная аденома	5,9 (1,7)	9,6 (2,7)
папиллярный рак	5,8 (1,8)	7,8 (2,3)
зоб	6,2 (2,0)	8,6 (2,2)
Объем РЧА поражения*		
фолликулярная аденома	78,6 (18,4)	68,1 (17,5)
папиллярный рак	74,5 (22,0)	56,1 (13,9)
зоб	84,9 (21,2)	64,5 (15,5)

\* Среднее (± доверительный интервал).



**Рис. 1.** Послеабляционные изменения: *a* – сморщивание паренхимы узла, резко эозинофильная дезорганизованная строма (фибриноидный некроз), спазм сосудов; *b* – пикноз ядер, коагуляция цитоплазмы и баллонная дистрофия единичных клеток. Окраска гематоксилин и эозин. Ув.: *a* –  $\times 40$ , *b* –  $\times 400$ ; *v* – отсутствие реакции с антителом ТТФ-1 в зоне некроза ( $\times 100$ ); *z* – по периферии узла обнаруживаются участки с выраженным диффузным ядерным окрашиванием ( $\times 100$ )

чественными и доброкачественными) и коллоидными образованиями выявлено не было ( $p = 0,2571$ , t-тест). Кроме того, РЧА одинаково эффективно индуцирует некроз папиллярного рака щитовидной железы, фолликулярной аденомы и аденоматозного коллоидного зоба ( $p = 0,2337$ , ANOVA-тест). Как и ожидалось, размер опухоли коррелирует с размерами узлов (чем меньше размер, тем больше зона видимых изменений):  $r = -0,48$  ( $p < 0,0001$ ).

По светооптическим характеристикам деструктивные изменения классифицировали как легкие, умеренные или тяжелые. Термические артефакты проявлялись изменением формы и размера структур разного уровня – желез, клеток и ядер (рисунок). Легкие артефакты характеризовались распространением некротических изменений в относительно небольших участках, при тяжелых артефактах присутствовали обширные поля некроза, сморщивание ткани, набухание и размывание деталей клеток. В зависимости от калибра сосудов некоторые из них отвечали на воздействие спазмом (мелкие венулы), а другие – дилатацией (внутриорганные лимфатические коллекторы).

Распространенность некротических изменений оценивали по результатам окраски ядер главных клеток с антителом ТТФ-1 и никакого существенного различия между анатомическими и микроскопическими размерами зоны некроза не выявили ( $p = 0,15$ ). Морфометрический анализ показал, что после одного сеанса абляции погибает около 70 % (доверительный интервал  $\pm 16$  %) клеточных элементов. На переходную зону (диффузное слабое окрашивание) приходится около 20 % ( $\pm 12$  %),

и в остальных ядрах клеток интенсивность окраски варьирует от слабой до сильной, а также обнаруживаются мелкие включения неизмененной ткани.

**Обсуждение полученных данных.** В связи с экспоненциальным ростом заболеваемости узловым зобом и раком щитовидной железы в мире метод РЧА все шире используется в практической медицине и рассматривается как эффективная стратегия для сокращения избыточного количества хирургических вмешательств [1, 3, 15]. Суть рассматриваемого метода заключается в формировании термического коагуляционного некроза под контролем УЗИ в целевом очаге поражения [4, 14]. При проведении РЧА используется эффект термического действия переменного тока частотой от 200 до 1200 КГц (радиочастоты). Аппаратура для их формирования сходна с генераторами переменного тока, применяемыми в хирургии для электрокоагуляции [4, 14]. Исходно РЧА начала применяться для гипертермо-цитотоксической и абляционной терапии отдаленных метастазов и опухолей печени, почек, поджелудочной железы, надпочечников, молочной железы, костей, легких [5–9]. В настоящее время сфера применения метода РЧА распространилась на объемные образования щитовидной железы [10–15]. Абляция проводится по принципу «свободной/блуждающей иглы» [4, 5].

В ряде исследований оценивали эффективность и безопасность описанного метода при лечении метастазов высокодифференцированного рака щитовидной железы по сравнению с другими традиционными методами, такими как чрескожные инъекции этанола. В итоге получили обнадеживающие результаты с пер-

спективной широкого применения РЧА для борьбы с рецидивами карциномы ЩЖ, что позволяло избежать повторного хирургического лечения и/или снизить в последующем дозу радиоiodа. В настоящее время рассматривается возможность применения метода для лечения микрокарцином щитовидной железы [4, 7, 8, 10, 11, 15].

Следует отметить, что среди побочных эффектов радиочастотной абляции у пациентов могут наблюдаться болевой синдром во время проведения процедуры, иногда требующий умеренной седации, отек или гематома в толще тиреоидной или окружающей ткани, транзиторные повреждения возвратного нерва [4, 13, 14, 16]. При этом проведение РЧА щитовидной железы у пациентов с узловыми образованиями более 10 мм в диаметре позволяет достичь постоянного уменьшения узла в объеме как минимум наполовину у 90 % пациентов уже в первые 12 месяцев после однократного сеанса [12, 15–17]. Это весомый положительный эффект при относительной дешевизне и безопасности процедуры по сравнению с хирургическим вмешательством и радиойодотерапией.

В нашем исследовании нами впервые применена методика биполярной РЧА на основе оригинально разработанного инструмента [13] в отличие от ранее описанной процедуры монополярной абляции [4]. Метод биполярной абляции дает возможность ограничить воздействие электрического тока только в «области интереса», а также существенно сократить время воздействия до 10–20 с, в отличие от 20 мин, до достижения желаемого результата (размера коагуляции) [13, 14]. Мы достигали зоны коагуляции за одну процедуру РЧА длительностью 20 с до 55–84 % от первоначального размера узла. При этом существенно больший объем пораженной ткани в процентном выражении выявлялся при узлах меньшего размера (менее 10 мм в диаметре). В то же время непосредственный эффект РЧА распространяется на 70 % опухолевых клеток, о чем свидетельствуют результаты окраски антителом ТТФ-1. Это означает, что с течением времени результаты процедуры биполярного РЧА будут охватывать большие площади из-за гибели клеток, находящихся в парабиозе (по

границе с макроскопически видимым термоэлектрическим поражением).

Несмотря на то что область применения методов РЧА в тиреологии ограничена на данный момент в большей мере доброкачественной узловой патологией, ведутся дальнейшие работы по совершенствованию и распространению терапевтического воздействия и на онкопатологию, в частности микрокарциномы щитовидной железы. Биполярная методика РЧА может быть применима в амбулаторной практике в процессе динамического наблюдения за ростом доброкачественных узлов щитовидной железы клинически значимого диаметра, уменьшая риск возможной будущей малигнизации длительно существующих образований. Мы продемонстрировали эффективность РЧА на макро- и микроскопических уровнях. В дальнейшем необходимы долгосрочные исследования и сравнительный анализ монополярной и биполярной процедуры РЧА, а также оценка их долговременной безопасности и эффективности.

#### MORPHOLOGICAL EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF BIPOLAR RADIOFREQUENCY ABLATION FOR THYROID NODULES

*I. Branovan, M. Fridman, M. Lushchyk, V. Drozd, O. Krasko, O. Nedzvedz, N. Shiglik, L. Danilova*

Project Chernobyl, New York, USA

E-mail: vm.drozd@gmail.com

Minsk City Clinical Oncologic Dispensary, Belarus  
Belarusian Medical Academy of Post-Graduate  
Education, Minsk

United Institute of Informatics Problems, Minsk, Belarus  
Belarusian State Medical University, Minsk

Recently, radiofrequency ablation has been increasingly used for the treatment of thyroid nodules. The widespread introduction of this method, however, hampered by the lack of data on efficacy and safety of different devices that are currently on the market, the selection of the optimal mode of procedure also remains to be elucidated. Experimental data obtained during the application of the original patented device is presented. The results make it possible to move from ex vivo experiments to clinical practice.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Pellegriti, G., Frasca, F., Regalbuto, C., Squatrito, S., and Vigneri, R., Worldwide increasing incidence

- of thyroid cancer: update on epidemiology and risk factors, *J. Cancer Epidemiol.*, 2013, vol. 2013, Article ID 965212, 10 p. doi:10.1155/2013/965212.
2. *State of the science of endocrine disrupting chemicals-2012*. United nations environment programme, eds Bergman, A., Heindel, J.J., Jobling, S., Kidd, K.A., Zoeller, R.T., WHO-UNEP, 2013, 296 p.
  3. Vaccarella, S., Dal Maso, L., Laversanne, M., Bray, F., Plummer, M., and Franceschi, S., The impact of diagnostic changes on the rise in thyroid cancer incidence: A population-based study in selected high-resource countries, *Thyroid*, 2015, vol. 25, no. 10, pp. 1127–1136.
  4. Kim, Y.S., Rhim, H., Tae, K., Park, D.W., and Kim, S.T., Radiofrequency ablation of benign cold thyroid nodules: initial clinical experience, *Thyroid*, 2006, vol. 16, no. 4, pp. 361–367.
  5. Hansler, J., Harsch, I.A., Strobel, D., Hahn, E.G., and Becker, D., Treatment of a solitary adenoma of the parathyroid gland with ultrasound-guided percutaneous Radio-Frequency Tissue Ablation (RFTA), *Ultraschall Med.*, 2022, vol. 23, no. 3, pp. 203–206.
  6. Jain, S.K., Dupuy, D.E., and Jackson, I., Radiofrequency ablation for skeletal metastasis of papillary carcinoma of the thyroid: conjunct treatment with radioablative iodine, *Endocrinologist*, 2004, vol. 14, no. 1, pp. 5–11.
  7. Solbiati, L., Ierace, T., Dellanoce, M., Pravettoni, G., and Goldberg, S.N., Percutaneous US-guided radiofrequency ablation of metastatic lymph nodes from papillary cancer of the thyroid gland: initial experience in two cases, *Radiology*, 1998, vol. 209, p. 385.
  8. Gervais, D.A., McGovern, F.J., Wood, B.J., Goldberg, S.N., McDougal, W.S., and Mueller, P.R., Radio-frequency ablation of renal cell carcinoma: early clinical experience, *Radiology*, 2000, vol. 217, no. 3, pp. 665–672.
  9. Dupuy, D.E., Hong, R., Oliver, B., and Goldberg, S.N., Radiofrequency ablation of spinal tumors: temperature distribution in the spinal canal, *Am. J. Roentgenol.*, 2000, vol. 175, no. 5, pp. 1263–1266.
  10. Dupuy, D.E., Monchik, J.M., Decrea, C., and Pisharodi, L., Radiofrequency ablation of regional recurrence from well-differentiated thyroid malignancy, *Surgery*, 2001, vol. 130, no. 6, pp. 971–977.
  11. Dupuy, D.E., and Monchik, J.M., Radiofrequency ablation of recurrent thyroid cancer, *Radiofrequency Ablation of Cancer*, eds L.M. Ellis, S.A. Curley, K.K. Tanabe, New York, Springer-Verlag, 2003, pp. 213–223.
  12. Jeong, W.K., Baek, J.H., Rhim, H., Kim, Y.S., Kwak, M.S., Jeong H.J., and Lee, D., Radiofrequency ablation of benign thyroid nodules: safety and imaging follow-up in 236 patients, *Eur. Radiol.*, 2008, vol. 18, no. 6, pp. 1244–1250.
  13. Branovan, I., *Bipolar radio frequency ablation instrument*, (2012). WO2012014101 A2. www.google.com/patents/WO2012014101A2
  14. Holmer, C., Lehmann, K.S., Knappe, V., Zurbuchen, U., Frericks, B., Schumann, T., Buhr, H.J., and Ritz, J.P., Bipolar, radiofrequency ablation for nodular thyroid disease – ex vivo and in vivo evaluation of a dose-response relationship, *J. Surg. Res.*, 2011, vol. 169, no. 2, pp. 234–240.
  15. Papini, E., Pacella, C.M., Misischi, I., Guglielmi, R., Bizzarri, G., Dössing, H., and Hegedus, L., The advent of ultrasound-guided ablation techniques in nodular thyroid disease: Towards a patient-tailored approach, *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2014, vol. 28, no. 4, pp. 1–18.
  16. Na, D.G., Lee, J.H., Jung, S.L., Kim, J.H., Sung, J.Y., Shin, J.H., Kim, E.K., Lee, J.H., Kim, D.W., Park, J.S., Kim, K.S., Baek, S.M., Lee, Y., Chong, S., Sim, J.S., Huh, J.Y., Bae, J.I., Kim, K.T., Han, S.Y., Bae, M.Y., Kim, Y.S., Baek, J.H., Korean Society of Thyroid Radiology (KSThR), Korean Society of Radiology, Radiofrequency ablation of benign thyroid nodules and recurrent thyroid cancers: consensus statement and recommendations, *Korean J. Radiol.*, 2012, vol. 13, no. 2, pp. 117–125.
  17. Fuller, C., Nguyen, S., Lohia, S., and Gillespie, M.B., Radiofrequency ablation for treatment of benign thyroid nodules: systematic review, *Laryngoscope*, 2013, vol. 124, no. 1, pp. 346–353.

Поступила 31.03.16