

**VILNIAUS UNIVERSITETAS  
MEDICINOS FAKULTETAS**

Baigiamasis darbas

**Skydliaukės papilinės mikrokarcinomos gydymas lazeriu: eksperimentinis modelis**

**Laser Treatment of Thyroid Papillary Microcarcinoma: an Experimental Model**

Neda Gendvilaitė, VI kursas, 4 gr.

**Klinikinės medicinos institutas  
Gastroenterologijos, nefrourologijos ir chirurgijos klinika**

Darbo vadovas

Prof. dr. Tomas Poškus

(pedagoginis vardas, mokslo laipsnis, vardas, pavardė)

Klinikos vadovas

Prof. dr. Kęstutis Strupas

(pedagoginis vardas, mokslo laipsnis, vardas, pavardė)

2024-04-25

Studento elektroninio pašto adresas: [neda.gendvilaite@mf.stud.vu.lt](mailto:neda.gendvilaite@mf.stud.vu.lt)

## SANTRAUKA

Skydliaukės vėžys - tai labiausiai paplitęs endokrininės sistemos piktybinis susirgimas, kurio 30% atvejų sudaro papilinė mikrokarcinoma. Pagrindinis gydymas išlieka chirurginis. Tačiau pacientams, kuriems nustatius diagnozę siūlomas stebėjimas sukelia psichologinę įtampą bei tiems, kurie atsisako operacijos ar yra didelės chirurginės rizikos, yra galima minimaliai invazyvi perkutaninė lazerinė abliacija. Šio tyrimo tikslas yra ištirti lazerinės abliacijos poveikį kiaulės skydliaukės audiniui ir identifikuoti optimalius lazerio parametrus, kuriuos naudojant, koaguluotos zonos dydis atitiktų rekomenduojamą diametrą papilinei skydliaukės mikrokarcinomai gydyti. Tyrime buvo panaudotos 72 kiaulių skydliaukės. Leonardo Dual ir Leonardo Mini Dual lazeriai buvo panaudoti, atitinkamai kiekviename nustatant 1064 nm ir 980 nm bangų ilgius. Buvo išbandyta 12 skirtingų galios ir energijos kombinacijų: galia – 3W, 5W ir 7W, energija – 750J, 1000J, 1250J ir 1500J. Matavimai ir abliacijos įvertinimai buvo atlikti patologinės histologijos analizės metu. Iš viso, 69 iš 72 skydliaukių buvo tinkamos ir įtrauktos į tyrimą. Daugumoje preparatų naudojant 1064 nm ilgio bangą nebuvo stebima koaguliacijos zona. Šioje tiriamųjų grupėje nei viena matoma koaguliacijos zona nepasiekė 10 mm diametro su rekomenduojamu papildomu 2 mm kraštu – viso 14 mm diametro. Visi preparatai grupėje, kurioje buvo taikoma 980 nm ilgio banga, turėjo matomas koaguliacijos zonas. Didžiausiai papilinei skydliaukės mikrokarcinomai gydyti optimalūs lazerio parametrai buvo bangos ilgis 980 nm, galia 5W ir energija 1250J, kuriuos pritaikant buvo pasiektas vidutinis  $14.67 \pm 2.52$  mm diametras.

Raktažodžiai: lazerinė abliacija; minimaliai invazyvus gydymo metodas; papilinė skydliaukės mikrokarcinoma; terminis pažeidimas.

## ABSTRACT

To this day, thyroid cancer is the most common malignancy of the endocrine system, and about 30% consists of papillary thyroid microcarcinoma. The main treatment for thyroid cancer remains surgery. However, for patients who experience psychological stress after suggested monitoring of the disease, and for those who are unwilling to undergo open surgery

or are at high surgical risk, minimally invasive treatments such as laser ablation were proposed. The study aims to study the laser effect on thyroid tissue and to identify the optimal laser parameters for the size of the coagulated zone to meet the recommended diameter for the treatment of papillary thyroid microcarcinoma. Seventy-two swine thyroid glands were used in this study for laser ablation. Leonardo Dual and Leonardo Mini Dual lasers were used, emitting wavelengths of 1064 nm and 980 nm, respectively. Twelve different power and energy combinations were applied: power of 3W, 5W, and 7W, and energy of 750J, 1000J, 1250J, and 1500J. Measurements and ablation evaluations were conducted through gross and histopathological analysis. In total, 69 out of 72 thyroid glands were appropriate for the study. In most samples, no coagulation zone was observed with the use of a 1064 nm wavelength. In this group of samples, not one coagulated area reached 10 mm in diameter with recommended 2 mm margins, in total 14 mm in diameter. All samples in group of a wavelength of 980 nm had visible coagulation zones. For the largest papillary thyroid microcarcinoma, the optimal laser settings were a wavelength of 980 nm, power of 5W, and energy of 1250J, achieving an average diameter of  $14.67 \pm 2.52$  mm.

Keywords: laser ablation; minimally invasive; papillary thyroid microcarcinoma; thermal damage.

## ĮVADAS

Pirmą kartą lazerį medicinoje 1962 metais pritaikė Leonas Goldmanas dermatologijoje. Goldmanas medicinoje ir chirurgijoje dar yra žinomas kaip lazerių „tėvas“, kuris pradėjo naują minimaliai invazyvaus gydymo erą (1). Po daugiau nei trijų dešimtmečių Pacella et al. atliko pirmąjį skydliaukės audinio lazerinės abliacijos tyrimą. Jo metu skirtingų lazerio parametru poveikis buvo testuojamas ant 18 pacientų skydliaukių *ex vivo*, po visiškos tiroidektomijos dėl Graves ligos ar didelio gūžio, ir ant dviejų moteriškos lyties savanorių, kurie turėjo didelius (>40 ml) autonomiškai funkcionuojančius skydliaukės mazgus. Po tyrimo autoriai padarė išvadas, kad intersticinė lazerinė abliacija pasirodė įmanoma, nesukelia problemų ir gali būti naudojama kaip terapinė priemonė skydliaukės navikų gydyme (2). Skydliaukės vėžys yra dažniausias endokrininės sistemos piktybinis navikas (3). Per pastaruosius kelis dešimtmečius skydliaukės navikų dažnis labai padidėjo. Didžiausias sergamumas pasaulyje fiksuotas Pietų Korėjoje. Statistikos duomenimis, šioje šalyje sergamumo dažnis tarp 15-79 metų amžiaus asmenų išaugo nuo 12.2 atvejo 100 tūkst. gyventojų 1993-1997 metais iki 59.9 atvejo 100 tūkst. gyventojų 2003-2007 metais (4). Nacionalinio vėžio instituto Vėžio registro duomenimis, Lietuvoje 2017 metais vyrų sergamumas skydliaukės piktybiniais navikais siekė 4.3 atvejo 100 tūkst. gyventojų, moterų – 17.9 atvejo 100 tūkst. gyventojų (5). Europos vėžio registrų tinklo (ENCR) duomenimis, 2012 metais Lietuvoje sergamumas skydliaukės vėžiu iš visų Europos šalių buvo pats didžiausias – 15.5 atvejo 100 tūkst. gyventojų (6). Šiuo metu yra taikomi keli skirtingi skydliaukės navikų gydymui skirti metodai: chirurginis, skydliaukę stimuliuojančio hormono slopinimas, gydymas radioaktyviuoju jodu, perkutaninė etanolio abliacija, radiodažnuminė abliacija (RDA), mikrobangų abliacija (MBA), perkutaninė lazerinė abliacija (PLA) ir kiti metodai (7).

Papilinė skydliaukės mikrokarcinoma (PSMK) yra apibūdinama kaip piktybinis navikas, kurio diametras neviršija 1 cm, ir kuris sudaro nuo 20% iki 42.8% (vidutiniškai 30%) visų tipų skydliaukės vėžio atvejų (8). Minimaliai invazyvi PLA buvo pasiūlyta PSMK gydymui kaip saugesnė alternatyva chirurginiam gydymui, ypač pacientams, kurie turi didelę komplikacijų riziką ar atsisako atviros operacijos (9-11). Perkutaninė lazerinė abliacija yra panaši į radiodažnuminę ir mikrobangų abliacijas, dėl savo savybės vietiškai generuoti aukštą temperatūrą naudojant energiją ir sukelti negrįžtamą koaguliacinę nekrozę. Kita vertus, lyginant su MBA ir RDA, PLA generuoja tikslesnę bei labiau kontroliuojamą energijos sklaidą dėl mažo energijos poveikio audiniui per laiko vienetą ir smulkios lazerinio šviesolaidžio



adatos. Dėl savo tikslumo PLA turi pranašumą prieš kitus minimaliai invazyvaus gydymo metodus gydant kaklo srities ligas (12, 13). Šiai dienai literatūroje yra publikuota tik 13 mokslinių darbų, kuriuose perkutaninės lazerinės abliacijos poveikis buvo tirtas gydant papildinę skydliaukės mikrokarcinomą ir tik vienas tyrimas, kai lazeriu buvo abliuojama sveika kiaušės skydliaukė. Apibendrinti rezultatai pateikiami atitinkamai lentelėse Nr. 1 ir Nr. 2.

Lentelė Nr. 1. Skydliaukių lazerinės abliacijos tyrimai.

Nr.	Autorius	Publikacijos metai	Pacientų skaičius	Lazeris	Vidutinis energijos kiekis ( $\pm$ SD) (J)	Galia (W)	Bangos ilgis (nm)	Vidutinis abliacijos laikas ( $\pm$ SD) (s)	Vidutinis abliuotos zonos diametras ( $\pm$ SD) (mm)	Histologinis įvertinimas
1	Papini et al. (10)	2011	1	EchoLaser (Nd:YAG)	3600	3	n. d.	n. d.	15	AB po 12 mėnesių
2	Valcavi et al. (14)	2013	3	n. d.	1800	3	1064	n. d.	9	Atliktas
3	Zhou et al. (15)	2017	30	EchoLaser X4 (Nd:YAG)	1097 $\pm$ 229	3-4*	1064	274 $\pm$ 57	14.6 $\pm$ 2.5	AB po 1, 6 ir 12 mėnesių
4	Zhang et al. (16)	2018	64	EchoLaser X4 (Nd:YAG)	994 $\pm$ 310.7	3-4*	1064	271.6 $\pm$ 86.7	13.7 $\pm$ 2.3	AB po 1, 6 ir 12 mėnesių
5	Zhou et al. (17)	2019	81	EchoLaser X4 (Nd:YAG)	1120.9 $\pm$ 301.8	3-4*	1064	284.4 $\pm$ 73.7	14.4 $\pm$ 2.4	AB po 1, 6 ir 12 mėnesių
6	Ji et al. (9)	2019	37	EchoLaser (Nd:YAG)	989.4 $\pm$ 417.6	3-4*	1064	165.9 $\pm$ 92.8	12.9 $\pm$ 4.1	n. d.
7	Zhou et al. (18)	2020	34	EchoLaser (Nd:YAG)	n. d.	3-4*	1064	n. d.	13.4 $\pm$ 2.3	AB po 1, 6 ir 12 mėnesių

Nr.	Autorius	Publikacijos metai	Pacientų skaičius	Lazeris	Vidutinis energijos kiekis ( $\pm$ SD) (J)	Galia (W)	Bangos ilgis (nm)	Vidutinis abliacijos laikas ( $\pm$ SD) (s)	Vidutinis abliuotos zonos diametras ( $\pm$ SD) (mm)	Histologinis įvertinimas
8	Mauri et al. (11)	2021	3	EchoLaser X4 (Nd:YAG)	1200-1800	3	1064	n. d.	n. d.	n. d.
9	Peng et al. (13)	2021	105	EchoLaser X4 (Nd:YAG)	505 $\pm$ 185	3	1064	166.8 $\pm$ 63	18.28 $\pm$ 4. 37	n. d.
10	Kim et al. (19)**	2021	90	-	-	-	-	-	-	-
11	Zhang et al. (20)	2022	72	EchoLaser X4 (Nd:YAG)	889.35 $\pm$ 559.3 5/1618.97 $\pm$ 86 4.72***	3.5/4***	1064	n. d.	n. d.	n. d.
12	Juan et al. (21)	2022	38	EchoLaser X4 (Nd:YAG)	1020.58 $\pm$ 109. 39	3	1064	340.19 $\pm$ 36. 46	n. d.	n. d.
13	Gu et al. (12)	2023	18	n. d.	n. d.	4-6*	n. d.	283.3 $\pm$ 115. 4	18.1 $\pm$ 3.9	n. d.

Visų perkutaninės lazerinės abliacijos studijų, aprašytų literatūroje, apibendrinimas. Lentelėje pateikiami pagrindiniai lazerio parametrai, naudoti abliacijos metu, ir pirmasis aprašytas išdegtos vietos diametras po PLA (prioritetas skiriamas histologinio tyrimo metu gautiems matavimams). AB - plonos adatos aspiracinė biopsija; n. d. - nėra duomenų; \* - naudota galia kito, priklausomai nuo atvejo; \*\* - nėra prieigos prie pilno straipsnio, su autoriumi bandyta susisiekti, tačiau jokio atsakymo negauta; \*\*\* - dvi skirtingos tyrimo grupės.

Lentelė Nr. 2. Kiaulių skydliaukių lazerinės abliacijos tyrimas.

Autorius	Publikacijos metai	Kiaulių skaičius	Lazeris	Vidutinis energijos kiekis ( $\pm$ SD) (J)	Galia (W)	Bangos ilgis (nm)	Vidutinis abliacijos laikas ( $\pm$ SD) (s)	Vidutinis abliuotos zonos diametras ( $\pm$ SD) (mm)	Histologinis įvertinimas
<b>Ridouani et al. (22)</b>	2021	10	EchoLaser X4 (Nd:YAG)	1400/1800*	3	1064	n. d.	11/14.6 $\pm$ 0.5*	Atliktas

Vienintelio literatūroje aprašyto PLA tyrimo ant kiaulių skydliaukių santrauka. Lentelėje pateikiami pagrindiniai lazerio parametrai, naudoti abliacijos metu, ir histologinio išdeginto skydliaukės audinio tyrimu gauti diametrai. n. d. - nėra duomenų; \* - dvi skirtingos tyrimo grupės.

**Tyrimo tikslas.** Ištirti lazerinės abliacijos poveikį kiaulės skydliaukės audiniui ir nustatyti optimalius lazerio šviesos sklidimo bangos ilgio, galios ir energijos parametrus, kuriuos naudojant, koaguluotos zonos dydis atitiktų rekomenduojamą diametrą papildinei skydliaukės mikrokarcinomai gydyti.

**Tyrimo uždaviniai:**

1. Ištirti ryšį tarp lazerio bangos ilgio ir koaguliacijos efekto.
2. Ištirti ryšį tarp galios ir koaguliacijos efekto.
3. Ištirti ryšį tarp energijos ir koaguliacijos efekto.
4. Nustatyti efektyviausios koaguliacijos, skirtos papildinei skydliaukės mikrokarcinomai abliuoti, lazerio bangos ilgio, galios ir energijos rodiklius.

## TIRIAMIEJI IR METODAI

Šis tyrime naudojamas metodas yra eksperimentinio pobūdžio, nes perkutaninė lazerinė abliacija PSMK gydymui Lietuvoje nėra oficialiai medicinos ir sveikatos priežiūros institucijų pripažintas gydymo metodas. Šiam tyrimui buvo panaudotos 72 negyvų kiaulių skydliaukės. Bendradarbiaujant su vietine gyvulių ferma, 72 dalinai pašalintos kiaulių skydliaukės, kartu su viršutinėmis trachėjos ir stemplės dalimis bei nedideliu kiekiu aplinkinių minkštųjų audinių, buvo atgabentos į Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikas, kur tyrimas ir buvo atliekamas. Skydliaukės buvo kruopščiai išpreparuotos ir paruoštos abliacijai.

Lazerinei abliacijai atlikti šiame tyrime buvo pasirinkti Leonardo Dual 45 ir Leonardo Mini Dual (CeramOptec GmbH, Vokietija) diodiniai lazeriai. Trisdešimt šešioms skydliaukėms abliuoti buvo naudotas Leonardo Dual 45 lazeris, jam pritaikant 1064 nm ilgio šviesos sklidimo bangą, o kitoms likusioms 36 skydliaukėms buvo naudotas Leonardo Mini Dual lazeris, kuriam buvo pritaikyta 980 nm ilgio banga. Į skydliaukės centrą, lygiagrečiai didžiausio liaukos diametro ašiai, buvo įvestas 360 μm skersmens lazerio šviesolaidis. Ultragarso kontrolė nebuvo taikyta įvedant šviesolaidį į skydliaukę. Biolitec kompanija parėmė šį darbą, nemokamai suteikdama lazerio prietaisus ir vienkartinius šviesolaidžius. Kompanija įsipareigojo nedaryti įtakos tyrimo rezultatams ir išvadoms.

Galios ir energijos sklaidai buvo panaudoti keli skirtingi variantai, atitinkamai 3W, 5W ir 7W bei 750J, 1000J, 1250J ir 1500J. Keičiant lazerio parametrus buvo sugeneruota 12 skirtingų galios ir energijos kombinacijų. Kiekviena kombinacija, naudojant nepertraukiamo bangų apdorojimo režimą, buvo pritaikyta ir panaudota po tris kartus su kiekvienu lazerio įrenginiu. Abliacijos pabaigos kriterijus - pasiektas tikslinis panaudotos energijos kiekis. Abliacijos trukmė nebuvo fiksuota. Jokie vaizdiniai tyrimai nebuvo naudoti koaguluotos zonos stebėjimui abliacijos metu ir po jos.

Po abliacijos lazerio šviesolaidis buvo ištrauktas iš skydliaukės. Šviesolaidžio penetracijos zona buvo pažymėta viena chirurgine siūle. Po to, abliuotas mėginys buvo įdėtas į individualų indelį, kuris pripildytas 10% formalino tirpalo. Kiekvienas indelis buvo atitinkamai pažymėtas ir išsiųstas histopatologiniam ištyrimui.

## Bendras ir histologinis įvertinimas

Kiekviena skydliaukė buvo plonai supjaustyta griežinėliais (2-5 mm) ir pjūvio vaizdas nufotografuotas kartu šalia padėjus liniuotę. Šviesolaidžio penetracijos kanalas, apanglėjimas, didžiausio pažeidimo zonoje atsiradusi ertmė, koaguliacijos zona ir pereinamoji zona buvo identifikuoti. Po to, griežinėliai fiksuoti parafine ir nuosekliai supjaustyti. Gauti mėginiai buvo nudažyti hematoksilino ir eozino dažais, nufotografuoti ir išmatuoti. Patyręs patologas peržiūrėjęs kiekvieną griežinėlių histologiškai įvertino matomą skydliaukės audinio terminį pažeidimą.

## Statistinė analizė

Duomenų analizei buvo naudojama statistikos programą "R studio", versija 2023.12.0+369. Normaliai pasiskirsčiusių matmenų reikšmės apibendrintos kaip vidurkis  $\pm$  standartinis nuokrypis (SD). Nenormaliai pasiskirsčiusių matmenų reikšmės apibendrintos kaip mediana (pirma kvartilė, trečia kvartilė). Nubraižytos skirtingų lazerio parametrų ir abliacijos rezultatų stačiakampės diagramos. Statistiniam reikšmingumai buvo pasirinkta  $p$ -reikšmė  $< 0.05$ .

## REZULTATAI

Kiaulių skydliaukės buvo kruopščiai atskirtos nuo viršutinių trachėjos ir stemplės dalių ir aplinkinių minkštųjų audinių komplekso, kad visas organas būtų gerai matomas iš visų pusių lazerinės abliacijos metu. Lazeryje nustacius mažesnius jo galios ir panaudojamos energijos parametrus, abliacijos metu ir po jos jokių išorinių terminio audinio pažeidimo požymių nebuvo stebėta. Tačiau, nustacius didesnę galią ir panaudojamos energijos kiekį, išoriniai skydliaukės audinio pažeidimo požymiai pasireiškė, ypač mažesnio diametro skydliaukėse. Išorinė viršutinė skydliaukės dalis virš šviesolaidžio galo pajuodavo, apanglėjo ir sukietėjo, naudojant didžiausius parametrus atsiradavo ir skylutė. (Paveikslas Nr. 1)

Patologijos makroskopinio tyrimo metu kai kuriose skydliaukėse nebuvo stebėta koaguliacijos zona. Mėginiuose, kuriuose buvo vizualizuota koaguliacijos zona, ji buvo išmatuota per didžiausią diametrą. (Lentelė Nr. 3) Taip pat, buvo identifikuotos kitos zonos ir radiniai (jei jie buvo rasti), tokie kaip šviesolaidžio penetracijos kanalas, apanglėjimas, didžiausio pažeidimo zonoje atsiradusi ertmė ir pereinamoji zona. (Paveikslas Nr. 2) Trys mėginiai nebuvo tinkami tyrimui, nes patologijos tyrimo metu išaiškinta, kad tai per klaidą pašalintas ir abliuotas raumuo. Šie mėginiai nevertinti histologiškai ir neįtraukti į bendrą statistiką. Tyrime viso buvo panaudotos 69 skydliaukės iš planuotų 72.

Histologinio tyrimo metu buvo vizualizuotos aiškių ribų koaguliacijos zonos (jei jos buvo stebimos) su skirtingais terminio pažeidimo lygiais. Kuo toliau nuo ertmės (didžiausios pažeidimo vietos, kurioje buvo šviesolaidžio galas), tuo buvo stebimas mažesnis terminis pažeidimas ir mažiau pažeistų audinio folikulų. (Paveikslas Nr. 3) Ertmė buvo apsupta suanglėjusio audinio ir jo atplaišų. (Paveikslas Nr. 4) Tolimiausioje nuo ertmės koaguliacijos vietoje buvo stebima pereinamoji zona, kurioje termiškai pažeistas skydliaukės audinys laipsniškai pereina į sveiką. (Paveikslas Nr. 5)

Beveik pusė gautų rezultatų nebuvo tinkami koaguliacijos diametro vidutinės reikšmės ar medianos įvertinimui, dėl mėginių, abliuotų nustacius atitinkamus lazerio parametrus, trūkumo ar nevizualizuotos koaguliacijos zonos. (Lentelė Nr. 4) Lazerio bangos ilgį nustacius 980 nm, gauti rezultatai parodė didesnę abliacijos efektyvumą nei 1064 nm bangos ilgį. Naudojant 1064 nm bangos ilgį reikėjo panaudoti didesnę galios ir energijos kiekį, norint pasiekti tokį patį terminį efektą, kaip su 980 nm banga; tik pritaikius 7W galią ir panaudojus 1250J ar 1500J energijos buvo pasiekta 10 mm ar didesnio diametro koaguliacijos zona. Tuo tarpu naudojant 980 nm ilgio bangą prireikė mažesnių galios ir energijos parinkčių pasiekti 10

mm diametro koaguliacijos zoną, atitinkamai 3W ir 1500J. Kuo didesnė galia buvo pasirinkta ir daugiau energijos panaudota, tuo pasiekta didesnė koaguliacijos zona. Koreliacija tarp skirtingų lazerio parametų ir koaguliacijos zonų diametru pavaizduota stačiakampėmis diagramomis paveiksle Nr. 6.

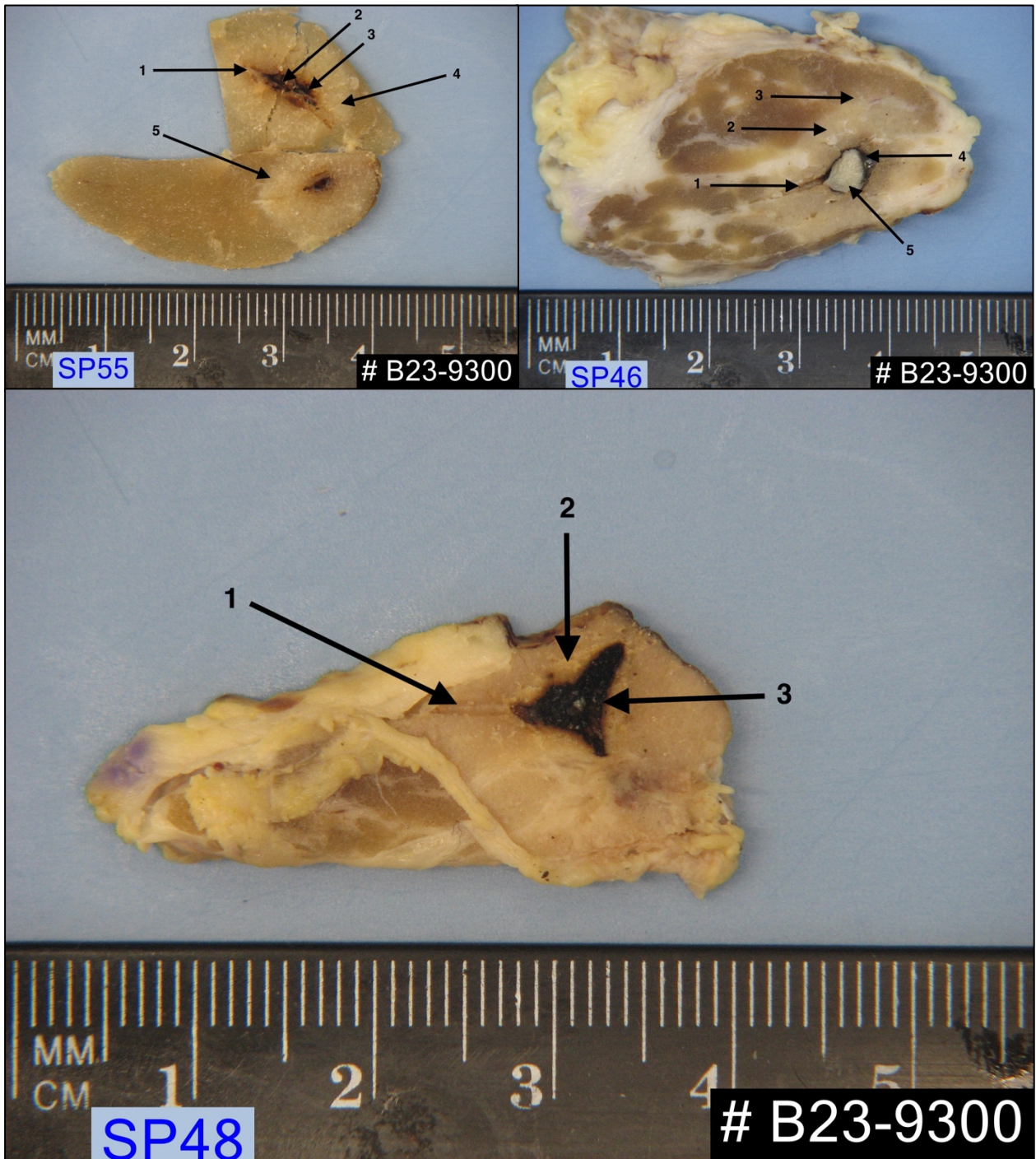


Paveikslas Nr. 1. Skydliaukės išvaizda po lazerinės abliacijos pritaikius 980 nm ilgio bangą, 5W galią ir panaudojus 1500J energijos.

Lentelė Nr. 3. Didžiausi koaguliotos zonos diametrai (mm), išmatuoti patologijos makroskopinio tyrimo metu.

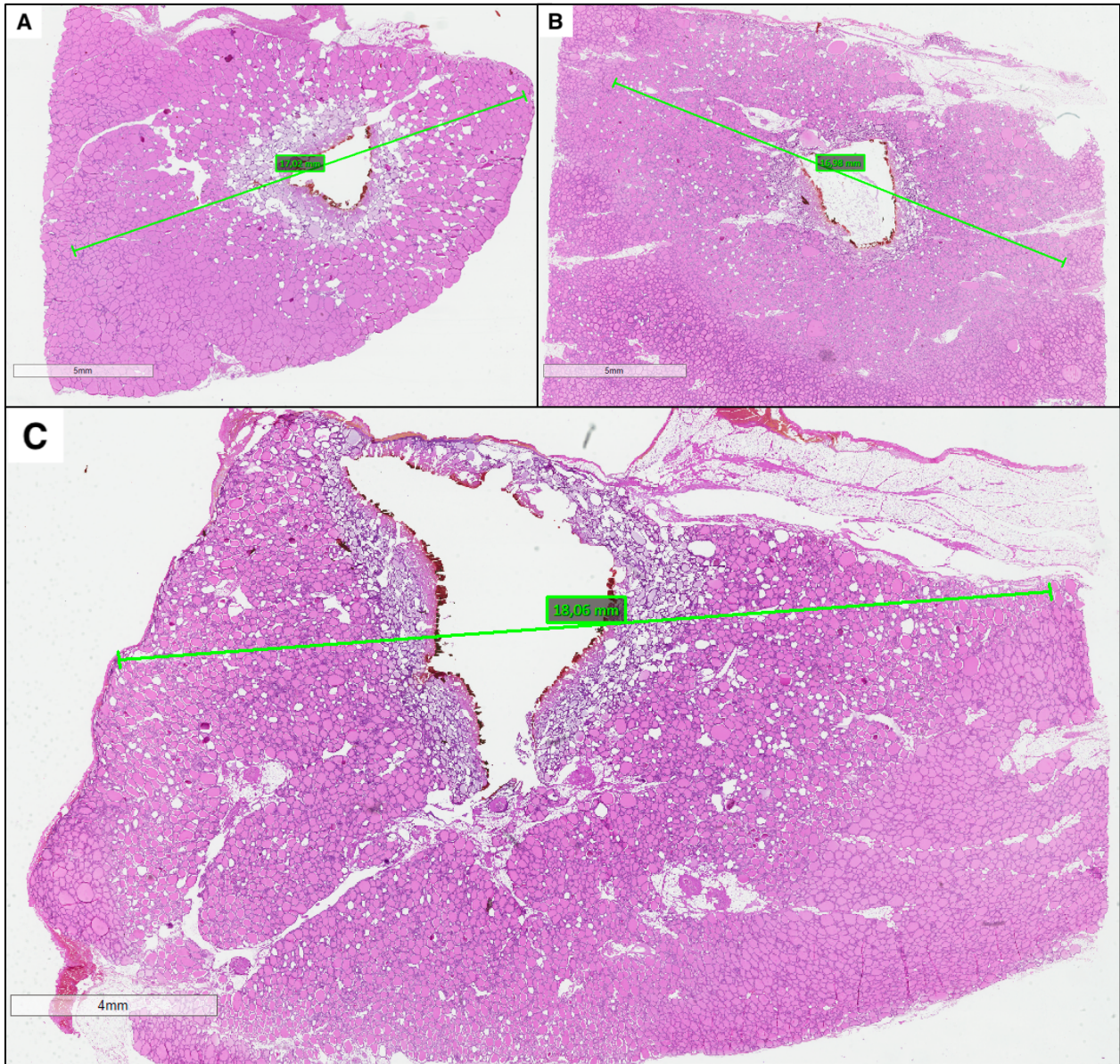
<b>Galia (W)</b>	<b>Energija (J)</b>	<b>Bangos ilgis – 1064 nm</b>			<b>Bangos ilgis – 980 nm</b>		
<b>3</b>	<b>750</b>	0	0	0	7	n. d.	8
	<b>1000</b>	0	0	0	8	5	7
	<b>1250</b>	0	0	5	7	7	10
	<b>1500</b>	0	0	0	5	16	12
<b>5</b>	<b>750</b>	0	0	0	10	12	12
	<b>1000</b>	0	0	0	11	17	11
	<b>1250</b>	0	0	8	15	17	12
	<b>1500</b>	0	0	9	13	15	18
<b>7</b>	<b>750</b>	0	0	6	10	15	14
	<b>1000</b>	8	0	7	17	20	12
	<b>1250</b>	10	n. d.	10	15	20	15
	<b>1500</b>	10	n. d.	12	18	25	15

n. d. – nėra duomenų – raumens preparatas.



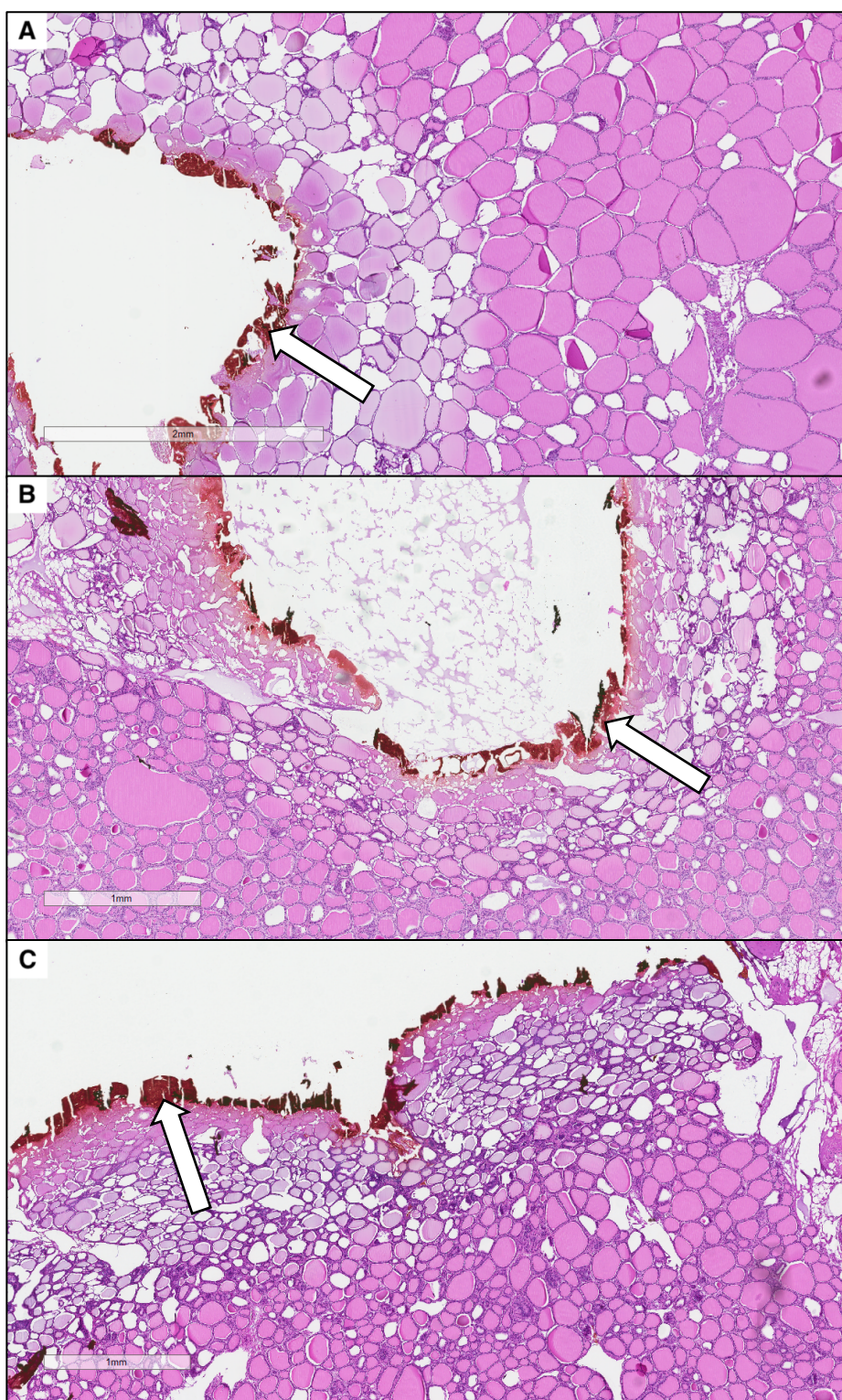
Paveikslas Nr. 2. Makroskopinio patologijos tyrimo radiniai po lazerinės abliacijos. SP55 – bangos ilgis 980 nm, galia 5W, energija 1250 J - 1) šviesolaidžio penetracijos kanalas, 2) ertmė, atsiradusi didžiausio pažeidimo vietoje 3) apanglėjimas, 4) koaguliacijos zona, 5) pereinamoji zona; SP46 – bangos ilgis 980 nm, galia 7W, energija 1000J - 1) šviesolaidžio penetracijos kanalas, 2) koaguliacijos zona, 3) pereinamoji zona, 4) apanglėjimas, 5) koaguluotas audinys; SP48 – bangos ilgis 980 nm, galia 7W, energija 1500J - 1) šviesolaidžio penetracijos kanalas, 2) koaguliacijos zona, 3) apanglėjimas.





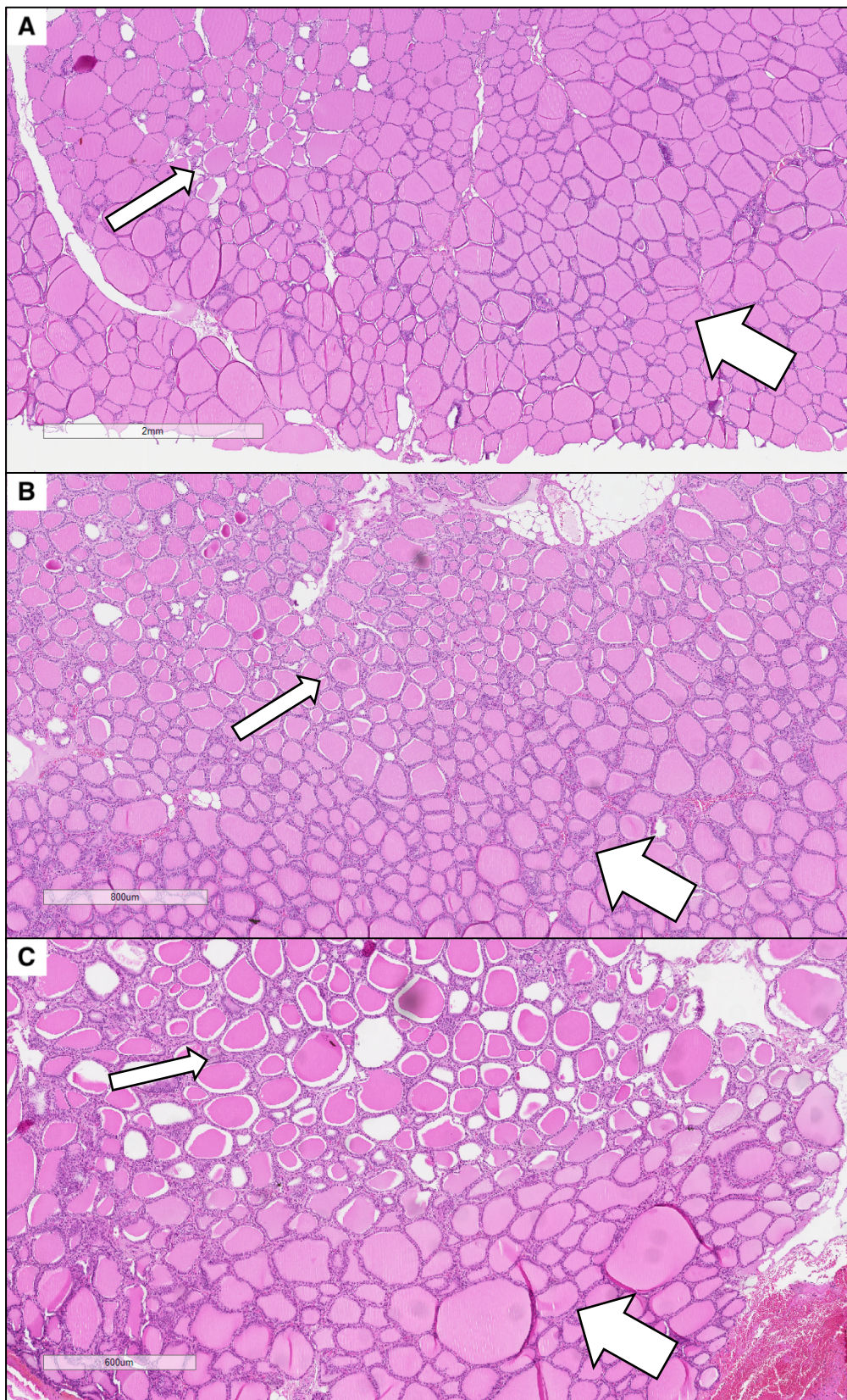
Paveikslas Nr. 3. Histologinio tyrimo radiniai po lazerinės abliacijos su koaguliacijos zonos didžiausio diametro išmatavimais. Ertmės, apanglėjimai ir koaguliacijos sluoksniai yra aiškiai matomi visuose pavaizduotuose preparatuose. A – bangos ilgis 980 nm, galia 5W, energija 1250J; B – bangos ilgis 980 nm, galia 7W, energija 1000J; C – bangos ilgis 980 nm, galia 7W, energija 1500J.





Paveikslas Nr. 4. Didžiausios koaguliacijos zona. Balta rodyklė žymi audinio suanglėjimą. Žiūrint tolyn nuo suanglėjimo, matomi skirtingas skydliaukės audinio terminis pažeidimas – kuo toliau nuo suanglėjimo, tuo mažesnis pažeidimas. A - bangos ilgis 980 nm, galia 5W, energija 1250J; B – bangos ilgis 980 nm, galia 7W, energija 1000J; C – bangos ilgis 980 nm, galia 7W, energija 1500J.



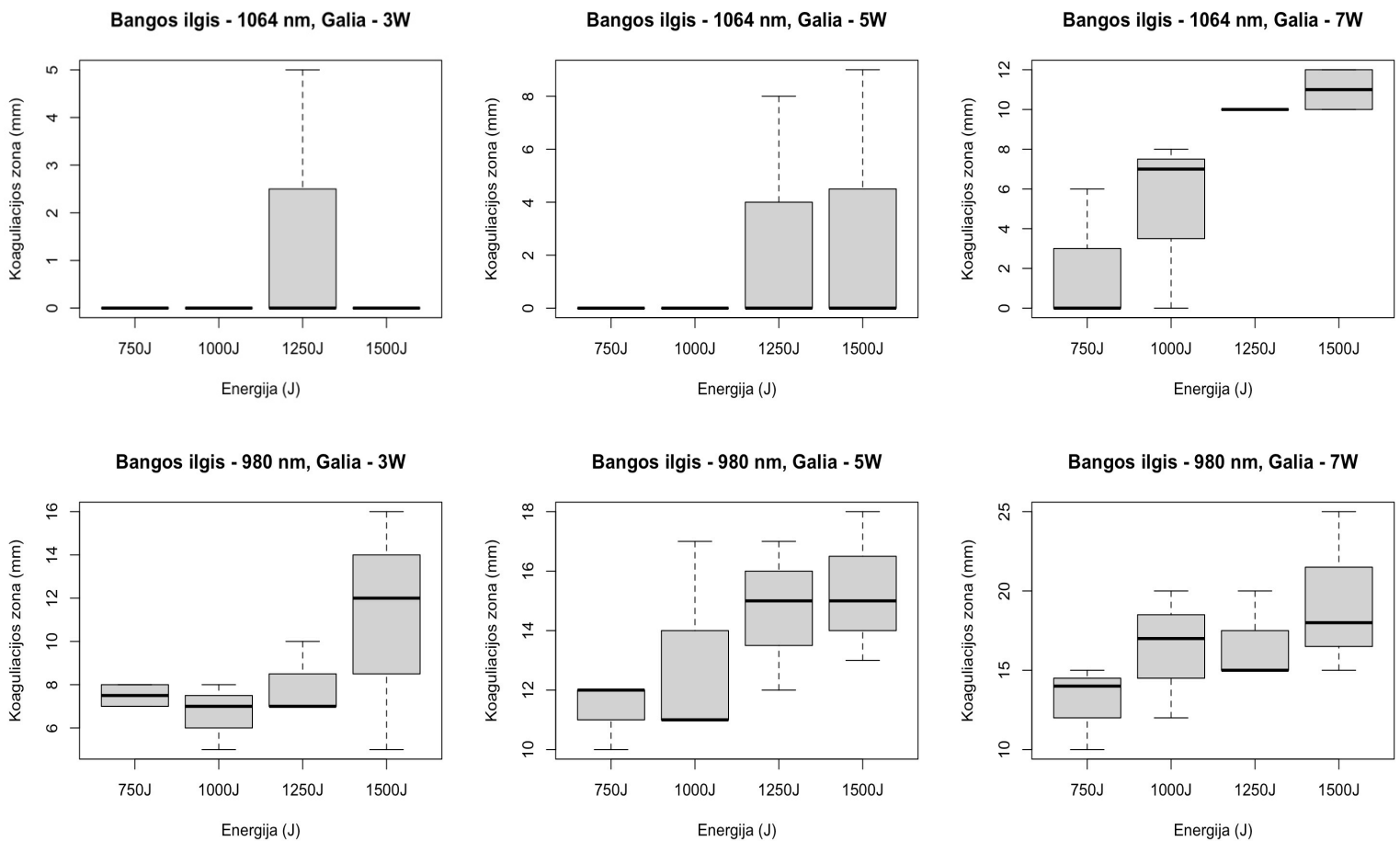


Paveikslas Nr. 5. Pereinamoji zona tarp skydliaukės koaguliuito (siaura balta rodyklė) ir sveiko audinio (stora balta rodyklė). A - bangos ilgis 980 nm, galia 5W, energija 1250J; B – bangos ilgis 980 nm, galia 7W, energija 1000J; C – bangos ilgis 980 nm, galia 7W, energija 1500J.

Lentelė Nr. 4. Koaguliotos zonos didžiausių diametrų vidutinės reikšmės ir medianos (mm), atitinkamai apskaičiuotos pagal normalų ar nenormalų duomenų pasiskirstymą.

Galia (W)	Energija (J)	Bangos ilgis – 1064 nm	Bangos ilgis – 980 nm
3	750	n. d.	n. d.
	1000	n. d.	$6.67 \pm 1.53$
	1250	n. d.	7 (7, 8.5)
	1500	n. d.	$11 \pm 5.57$
5	750	n. d.	12 (11, 12)
	1000	n. d.	11 (11, 14)
	1250	n. d.	$14.67 \pm 2.52$
	1500	n. d.	$15.33 \pm 2.52$
7	750	n. d.	$13 \pm 2.65$
	1000	n. d.	$16.33 \pm 4.04$
	1250	n. d.	15 (15, 17.5)
	1500	n. d.	$19.33 \pm 5.13$

Diametrų vidutinės reikšmės išreikštos kartu su standartiniais nuokrypiais, o medianos – pirmos ir trečios kvartilės reikšmėmis. n. d. – nepakanka duomenų.



Paveikslas Nr. 6. Koaguliotų zonų didžiausių diametrų stačiakampės diagramos, keičiant lazerio parametrus.

## APTARIMAS

Šiuo tyrimu siekta įvertinti skydliaukės audinio koaguliotos zonos dydžio priklausomybę nuo skirtingų lazerio parametrų. Lazerinė abliacija skydliaukės ligoms gydyti dar nėra Lietuvos medicinos institucijų pripažinta oficialiu gydymu, todėl šis metodas yra eksperimentinėje stadijoje. Skydliaukės šiam tyrimui buvo paimtos iš jau negyvų 72 kiaulių, todėl jokios papildomos žalos gyvuliams nebuvo padaryta. Tyrimo eigoje buvo vertinti abliuotos skydliaukės patologiniai ir histologiniai pokyčiai, pasireiškę taikant įvairius lazerio parametrus abliacijų metu. Pokyčių stebėjimas ultragarsu (UG) ar/ir kompiuterinės tomografijos (KT) metu nebuvo įtrauktas į tyrimo planą.

PSMK yra apibūdinama kaip maža papilinė skydliaukės karcinoma, ne didesnė nei 10 mm diametro (23). „2022 m. ekspertų sutarime dėl lazerinės abliacijos panaudojimo papilinei skydliaukės mikrokarcinomai“ (2022 Expert consensus on the use of laser ablation for papillary thyroid microcarcinoma) nurodoma, kad lazerinės PSMK abliacijos metu galutinis koaguliotos zonos kraštas 2 mm turėtų viršyti naviką (24). Kai kurie tyrėjai naudojo šį kriterijų lazerinės abliacijos užbaigimui (9, 20, 22). Taigi, 10 mm diametro PSMK lazerio parametrai turėtų būti nustatyti taip, kad būtų pasiekta koaguliacijos zona, kurios didžiausias bendras diametras būtų 14 mm (po papildomus 2 mm iš abiejų ilgiausio naviko diametro ašies galų). Remiantis atlikto tyrimo rezultatais, šis diametras gali būti pasiekiamas pasirenkant 980 nm lazerio bangos ilgį, 5W galią ir panaudojant 1250J energijos – taikant šiuos parametrus, koagulioto audinio diametras siekia  $14.67 \pm 2.52$  mm. Mažesniems navikams yra tinkamas mažesnis galios ir energijos kiekis. Taip pat svarbu atkreipti dėmesį, kad naudojant 1064 nm ilgio bangą, nei viename mėginyje nebuvo pasiektas bendras 14 mm koaguliotos zonos diametras. Taikant didžiausius parametrus – 7W galią ir 1500J energiją – buvo pasiektas 12 mm plotis. Remiantis šiais duomenimis galima daryti prielaidą, kad šie lazerio parametrai gali būti naudojami navikų, ne didesnių nei 8 mm, abliacijai. Atsižvelgiant į rekomendacijas, kurios nurodo, kad viena iš indikacijų atlikti lazerinę abliaciją yra PSMK atstumas nuo skydliaukės kapsulės >1-2 mm, atlikto tyrimo rezultatus ir siekiant išvengti skydliaukės kapsulės bei aplinkinių audinių pažeidimo galima teigti, kad lazerinei abliacijai, kai navikas yra arti kapsulės, turėtų būti naudojamas didesnis bangos ilgis ir mažesnė galia bei energija.

Modernių technologijų pritaikymas medicinoje leidžia vystyti įvairių esamų ir naujų gydymo metodų pažangai. Skydliaukės abliacija lazeriu - ne išimtis. Lietuvoje šis gydymo metodas kol kas nėra medicinos ir sveikatos priežiūros institucijų pripažintas tinkamu

skydliaukės ligoms gydyti. Norint patvirtinti tam tikrą gydymą, turi būti atlikti įvairūs ikiklinikiniai tyrimai, kurie apima bandymus su gyvūnais ar jų audiniais. Šis lazerinės kiaulių skydliaukių abliacijos tyrimas yra pirmasis Lietuvoje. Jo metu gauti rezultatai duoda kelią tolimesniems tyrimams ir naujo gydymo metodo įvedimui šalies ligoninėse. Tyrimas išsiskiria ir tuo, kad buvo pasirinkta sąlyginai didelė tiriamųjų imtis bei pritaikyta daug įvairių lazerio parametrų kombinacijų. Taip pat, iš karto po abliacijos buvo atliktas histopatologinis įvertinimas, kurio metu stebėtas ir išmatuotas maksimalus tam tikros parametrų kombinacijos poveikis skydliaukės audiniui. Pasirinkto koaguluotos zonos matavimo būdu gauti rezultatai yra tikslūs bei matoma aiški audinio reakciją ląsteliniu lygiu į terminį pažeidimą. Tai leidžia pasirinkti tikslesnius lazerio parametrus atitinkamo dydžio naviko abliacijai.

Kita vertus, šis tyrimas turi tam tikrų apribojimų. Pirma, konkrečios lazerio parametrų kombinacijos poveikiui įvertinti buvo panaudotas mažas skydliaukių kiekis, todėl rezultatus galima apibrėžti kaip apytikslius, dėl įrodymų stokos. Antra, abliacija buvo atlikta negyvame kiaulės skydliaukės audinyje, todėl nebuvo įmanoma stebėti organizmo reakcijos į procedūrą. Trečia, kambario temperatūros skydliaukė galėjo turėti įtakos lazerinės abliacijos terminiam efektui. Ketvirta, nei UG, nei KT nebuvo atlikta koaguluotos zonos dydžiui ir tūriui įvertinti.

Kiti tyrėjai, aiškindamiesi lazerinės abliacijos poveikį PSMK, naudojo EchoLaser X4 lazerius, pritaikydami 1064 nm šviesos perdavimo bangos ilgį. Jų rezultatai parodė, kad didesnis energijos ir galios panaudojimas lemia didesnę koaguliacijos zoną (9, 10, 13-18, 22). Tačiau šiame tyrime buvo naudoti du skirtingi to pačio gamintojo sukurti lazeriai, Leonardo Dual ir Leonardo Mini Dual, atitinkamai kiekvienam nustatant 1064 nm ir 980 nm ilgio bangas. Gauti rezultatai parodė 980 nm ilgio bangos pranašumą prieš 1064 nm ilgio bangą. Daugumoje skydliaukių preparatų, po abliacijos su 1064 nm ilgio banga, patologijos makroskopinio tyrimo metu nebuvo stebėta koaguluoto audinio. Tačiau, pritaikius 980 nm ilgio bangą, visuose abliuotose skydliaukėse buvo matoma koaguluota zona, kuri, didėjant galiai ir panaudotos energijos kiekiui, palaipsniui taip pat didėjo. Panašų reiškinį aprašė ir Nikfarjam et al. (25), kai skirtingus bangų ilgius pritaikė lazerinėje kepenų abliacijoje. Rezultatai gali būti paaiškinti bangų dažnių skirtumais – kuo didesnis lazerio bangos ilgis, tuo mažesnis dažnis, todėl tai lemia mažesnę pažeidimo plotą per tą patį laiko vienetą (26). Iš visų literatūroje aprašytų skydliaukės lazerinės abliacijos tyrimų atrinkus panašiausius į šiame tyrime taikytus lazerio energijos ir galios nustatymus, koaguluotų zonų diametrai gana reikšmingai skyrėsi. Zhang et al. (16) pritaikė 1064 nm bangos ilgį, vidutinis panaudotos energijos kiekis siekė  $994 \pm 310.7$  J, o vidutinis galios dydis buvo nustatytas 3-4 W. Po abliacijos išmatuotas vidutinis koaguluotos



zonos diametras buvo  $13.7 \pm 2.3$  mm. Tuo tarpu, šiame tyrime pritaikius 3W galią ir 1064 nm bangos ilgį bei panaudojus 1000J energijos, abliuotuose preparatuose nebuvo stebėta jokios koaguliacijos zonos. Tačiau pakeitus tik bangos ilgį į 980 nm, vidutinis koaguliotos zonos diametras siekė  $6.67 \pm 1.53$  mm. Skirtumas tarp abiejų tyrimų yra tai, kad Zhang et al. (16) tiriamųjų grupę sudarė 64 pacientai ir skydliaukės koaguliotos zonos diametras buvo išmatuotas ultragarsinio tyrimo metu, o šiame tyrime konkrečiam lazerio parametrų rinkiniui buvo skirti tik trys rezekuotų kiaulių skydliaukių preparatai, kurie po abliacijos buvo įvertinti histopatologinio tyrimo metu. Šis kiaulių skydliaukių abliacijos tyrimas pasižymi pranašumu tuo, kad buvo pritaikyti skirtingi šviesos perdavimo bangos ilgiai, kuomet kiti tyrėjai naudojo tik vieną konkretų dydį. Tačiau tyrimas nusileidžia kitiems tiriamųjų imties dydžiu. Tam tikra lazerio parametrų kombinacija buvo panaudota kelis ar net keliasdešimt kartu mažiau nei tą padarė kiti tyrėjai.

Progresuojant medicinos pažangai atsiranda vis daugiau naujų skydliaukės piktybinių patologijų gydymo metodų. Pirmenybė teikiama minimaliai invazyviems gydymo metodams, kuo labiau išsaugantiems gerą paciento gyvenimo kokybę. Nors lobektomija ar tiroidektomija išlieka pagrindiniu skydliaukės ligų gydymo metodu, ne visiems pacientams jis yra tinkamas (10). Rimtos pooperacinės komplikacijos, pavyzdžiui, prieskydinių liaukų ar *n. laryngeus recurrens* pažeidimas, paciento nesutikimas operacijai bei kiti gretutiniai paciento susirgimai, didinantys riziką, skatina ieškoti alternatyvų operacijai (13). Šiai dienai, minimaliai invazyvios procedūros, tokios kaip perkutaninė etanolio injekcija (PEI), RDA, lazerinė abliacija (LA), MBA ir aukšto intensyvumo fokusuoto ultragarso (HIFU) procedūra, yra galimi gydymo variantai. Visi šie metodai sukelia terminę koaguliacinę audinio nekrozę, išskyrus PEI, kuris inicijuoja ląstelės citoplazmos baltymų dehidrataciją, koaguliacinę nekrozę ir fibrozę. Iš visų anksčiau paminėtų minimaliai invazyvių gydymo metodų, RDA, LA ir MBA yra efektyviausi mažinant skydliaukės naviko dydį (27). Vienas iš siūlomų gydymo metodų, lazerinė abliacija, yra palyginti nauja papildinės skydliaukės mikrokarcinomos gydymo būdas, kurį pirmą kartą pritaikė Papini et al. (10).

Prieš pradėdant taikyti lazerinę abliaciją praktikoje, svarbu suprasti, kaip ji veikia. Audinio molekulės sugeria fotono energiją, išsiskiriančią iš lazerio optinio šviesolaidžio galo, ir sukuria šiluminį efektą. Dėl vietiškai padidėjusios temperatūros yra negrįžtamai denatūruojamos ląstelės, esančios šalia šviesolaidžio galo (12). Lazerio energijos plitimą lėtina vietinė koaguliacinė nekrozė. Viršijus tam tikrą panaudotos energijos kiekį, abliacijos zona progresyviai didėja dėl aplinkinių audinių kavitacijos ir koaguliacijos proceso, kurie tiesiogiai

koreliuoja su laiku ir temperatūros ekspozicija. Abluoto ploto didėjimas koreliuoja su panaudotos lazerio energijos didėjimu. Tačiau, kai bendra energija viršija 1800J, nekrozės plotas aplink šviesolaidžio galą reikšmingai nebedidėja. Taigi, lazerinė abliacija yra gana tiksli ir gerai kontroliuojama procedūra (24). Dėl šių veiksnių lazerinė abliacija yra pranašesnė už kitus minimaliai invazyvaus gydymo metodus.

Dėl mažos tiriamųjų imties ir konkretaus lazerio parametrų rinkinio pritaikymo šio tyrimo rezultatai nėra tikslūs ir patikimi. Toliau tiriant lazerinės abliacijos poveikį skydliaukės audiniui, reikėtų didinti konkretaus parametro rinkinio panaudojimo dažnį. Tikslesniems rezultatams gauti būtų pravartu naudoti bent vieną iš vaizdinių tyrimų abliacijos metu. Tokiu būdu būtų galima stebėti koaguluotos zonos plitimo greitį ir kryptį. Taip pat, įvedus šviesolaidžio galą ne į skydliaukės centrą, o link kapsulės, galima vertinti, kuris parametrų rinkinys keltų mažiausiai rizikos kapsulės ir aplinkinių audinių pažeidimui, gydant PSMK, esančias arčiau organo kapsulės.

Lazerinės abliacijos atlikimas ant gyvų kiaulių skydliaukių suteiktų tikslesnius rezultatus. Tokių būdų būtų įmanoma stebėti organizmo reakciją į procedūrą, iširti kraują dėl uždegiminių rodiklių pokyčio ir stebėti koaguluotą zoną dinamikoje. Be to, skydliaukė abliacijos metu būtų artimesnei žmogaus temperatūros, o ne kambario, todėl tai turėtų minimalios arba neturėtų jokios įtakos abliacijos terminiam efektui. Tačiau tokio masto tyrimo atlikimui reiktų kur kas didesnio finansavimo, patalpų, pritaikytų kiaulių stebėjimui bei prieigos prie medicininių vaizdinių tyrimo prietaisų. Tai galėtų būti įmanoma įgyvendinti bendradarbiaujant su veterinarijos klinikomis.



## IŠVADOS IR PASIŪLYMAI

1. Yra ryšys tarp lazerio šviesos sklaidimo bangos ilgio ir koaguliacijos efekto. Pritaikius trumpesnį, 980 nm, bangos ilgį, pasiektas didesnis koaguliacijos efektas, nei ilgesnį, 1064 nm.
2. Yra ryšys tarp galios ir koaguliacijos efekto. Kuo didesnė galia buvo panaudota, tuo didesnis koaguliacijos efektas pasiektas.
3. Yra ryšys tarp energijos ir koaguliacijos efekto. Kuo daugiau energijos buvo panaudota, tuo didesnis koaguliacijos efektas pasiektas.
4. Efektyviausia koaguliacija, skirta skydliaukės audiniu abliuoti, pasiekama naudojant 980 nm lazerio bangos ilgį, 5W galios ir 1250J energijos rodiklius. Naudojant šią parametų kombinaciją gaunama  $14.67 \pm 2.52$  mm diametro koaguliacijos zona, kuri atitinka rekomenduojamą papilinei skydliaukės mikrokarcinomai gydyti.

Praktinė rekomendacija: šiame darbe yra pateikiami ikiklinikinio tyrimo rezultatai, kurie bus panaudoti perkutaninės lazerinės abliacijos pritaikymui histologiškai patvirtintiems papilinei skydliaukės mikrokarcinomos atvejams klinikiniame tyrime su pacientais.

## ŠALTINIAI

1. Choy DSJ. History of Lasers in Medicine. *Thorac Cardiovasc Surg.* 1988 Jun;36(S 2):114–7.
2. Pacella CM, Bizzarri G, Guglielmi R, Anelli V, Bianchini A, Crescenzi A, et al. Thyroid Tissue: US-guided Percutaneous Interstitial Laser Ablation—A Feasibility Study. *Radiology.* 2000 Dec;217(3):673–7.
3. Nguyen QT, Lee EJ, Huang MG, Park YI, Khullar A, Plodkowski RA. Diagnosis and Treatment of Patients with Thyroid Cancer. *Am Health Drug Benefits.* 2015 Feb;8(1):30–40.
4. Vaccarella S, Dal Maso L, Laversanne M, Bray F, Plummer M, 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 Oct;25(10):1127–36.
5. Atviri statistiniai duomenys - Nacionalinis vėžio institutas. Internetinė prieiga: <https://www.nvi.lt/naujausi-duomenys/>
6. European Network of Cancer Registries. Internetinė prieiga: <https://www.enrcr.eu/factsheets>
7. Shahrzad MK. Laser Thermal Ablation of Thyroid Benign Nodules. *J Lasers Med Sci.* 2015;6(4):151–6.
8. Lin JD. Increased incidence of papillary thyroid microcarcinoma with decreased tumor size of thyroid cancer. *Med Oncol.* 2010 Jun 1;27(2):510–8.
9. Ji L, Wu Q, Gu J, Deng X, Zhou W, Fan X, et al. Ultrasound-guided percutaneous laser ablation for papillary thyroid microcarcinoma: a retrospective analysis of 37 patients. *Cancer Imaging.* 2019 Mar 20;19:16.
10. Papini E, Guglielmi R, Hosseim G, Misischi I, Graziano F, Chianelli M, et al. Ultrasound-Guided Laser Ablation of Incidental Papillary Thyroid Microcarcinoma: A Potential Therapeutic Approach in Patients at Surgical Risk. *Thyroid.* 2011 Aug;21(8):917–20.
11. Mauri G, Orsi F, Carriero S, Della Vigna P, De Fiori E, Monzani D, et al. Image-Guided Thermal Ablation as an Alternative to Surgery for Papillary Thyroid Microcarcinoma: Preliminary Results of an Italian Experience. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021 Jan 8;11:575152.

12. Gu J, Fan X, Sun X, Yu Z, Zhu X. Efficacy and safety of ultrasound-guided percutaneous laser ablation in the treatment of unifocal papillary thyroid microcarcinoma. *International Journal of Radiation Research*. 2023 Jun 10;21(3):577–84.
13. Peng K, Zhou P, Liu W. Long-Term Efficacy of Ultrasound-Guided Percutaneous Laser Ablation for Low-Risk Papillary Thyroid Microcarcinoma: A 5-Year Follow-Up Study. *Biomed Res Int*. 2021 Jul 23;2021:6616826.
14. Valcavi R, Piana S, Bortolan GS, Lai R, Barbieri V, Negro R. Ultrasound-Guided Percutaneous Laser Ablation of Papillary Thyroid Microcarcinoma: A Feasibility Study on Three Cases with Pathological and Immunohistochemical Evaluation. *Thyroid®*. 2013 Dec;23(12):1578–82.
15. Zhou W, Jiang S, Zhan W, Zhou J, Xu S, Zhang L. Ultrasound-guided percutaneous laser ablation of unifocal T1N0M0 papillary thyroid microcarcinoma: Preliminary results. *Eur Radiol*. 2017 Jul 1;27(7):2934–40.
16. Zhang L, Zhou W, Zhan W, Peng Y, Jiang S, Xu S. Percutaneous Laser Ablation of Unifocal Papillary Thyroid Microcarcinoma: Utility of Conventional Ultrasound and Contrast-Enhanced Ultrasound in Assessing Local Therapeutic Response. *World Journal of Surgery*. 2018;42(8):1.
17. Zhou W, Ni X, Xu S, Zhang L, Chen Y, Zhan W. Ultrasound-guided laser ablation versus surgery for solitary papillary thyroid microcarcinoma: a retrospective study. *International Journal of Hyperthermia*. 2019 Jan 1;36(1):896–903.
18. Zhou W, Ni X, Xu S, Zhang L, Chen Y, Zhan W. Ultrasound-Guided Laser Ablation Versus Microwave Ablation for Patients With Unifocal Papillary Thyroid Microcarcinoma: A Retrospective Study. *Lasers in Surgery and Medicine*. 2020;52(9):855–62.
19. Kim HJ, Chung SM, Kim H, Jang JY, Yang JH, Moon JS, et al. Long-Term Efficacy of Ultrasound-Guided Laser Ablation for Papillary Thyroid Microcarcinoma: Results of a 10-Year Retrospective Study. *Thyroid®*. 2021 Nov;31(11):1723–9.
20. Zhang L, Zhang GP, Zhan WW, Zhou W. The feasibility and efficacy of ultrasound-guided percutaneous laser ablation for multifocal papillary thyroid microcarcinoma. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Aug 17;13:921812.
21. Juan Z, Yongping L, Han X, Wang Z, Liu J, Zhao Y, et al. A 5-year follow-up study on the efficacy and safety of ultrasound-guided laser ablation in elderly patients with papillary thyroid microcarcinoma: A retrospective, single-center study from China. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:972589.

22. Ridouani F, Tuttle RM, Ghosn M, Li D, Wong RJ, Fagin JA, et al. Ultrasound-Guided Percutaneous Laser Ablation of the Thyroid Gland in a Swine Model: Comparison of Ablation Parameters and Ablation Zone Dimensions. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2021 Nov 1;44(11):1798–806.
23. Sutherland R, Tsang V, Clifton-Bligh RJ, Gild ML. Papillary thyroid microcarcinoma: Is active surveillance always enough? *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2021 Dec;95(6):811–7.
24. Zhang L, Zhou W, Zhou JQ, Shi Q, Rago T, Gambelunghe G, et al. 2022 Expert consensus on the use of laser ablation for papillary thyroid microcarcinoma. *International Journal of Hyperthermia*. 2022 Dec 31;39(1):1254–63.
25. Nikfarjam M, Malcontenti-Wilson C, Christophi C. Comparison of 980- and 1064-nm wavelengths for interstitial laser thermotherapy of the liver. *Photomed Laser Surg*. 2005 Jun;23(3):284–8.
26. Margaritondo G, Rebernik Ribic P. A simplified description of X-ray free-electron lasers. *J Synchrotron Radiat*. 2011 Mar 1;18(Pt 2):101–8.
27. Grani G, Sponziello M, Pecce V, Ramundo V, Durante C. Contemporary Thyroid Nodule Evaluation and Management. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020 Jun 3;105(9):2869–83.