



RETALHOS LOCAIS VS. ENXERTOS CUTÂNEOS EM CIRURGIA ONCOLÓGICA DE CABEÇA E PESCOÇO: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

LOCAL FLAPS VS. SKIN GRAFTS IN HEAD AND NECK ONCOLOGIC SURGERY: A SYSTEMATIC REVIEW

COLGAJOS LOCALES VS. INJERTOS CUTÂNEOS EN CIRUGÍA ONCOLÓGICA DE CABEZA Y CUELLO: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA

 <https://doi.org/10.56238/levv16n54-109>

Data de submissão: 20/10/2025

Data de publicação: 20/11/2025

Nathalia Bravo Fontolan Pedro

Instituição: Universidade Para o Desenvolvimento do Estado do Pantanal (UNIDERP)
E-mail: nathaliafontolan@gmail.com
Orcid: 0000-0002-4087-1498

Caroline da Silva Cardoso

Instituição: Universidade Estadual do Rio Grande do Sul
E-mail: carolinedasilvacardoso8@gmail.com
Orcid: 0000-0003-1687-5592

Giulia Candida Ribeiro Garnes

Instituição: Universidade Estadual do Mato Grosso do Sul
E-mail: giuliagarnes@gmail.com
Orcid: 0009-0005-3723-2782

Deborah Aparecida Petrechen Holovka

Instituição: Centro Universitário Ingá (UNINGÁ)
E-mail: dhpetrechen@hotmail.com
Orcid: 0009-0003-2860-8384

Vitor Cesar Estruzani Duarte

Instituição: Universidade do Oeste Paulista - Campus Presidente Prudente
E-mail: viti.nhocesar@hotmail.com
Orcid: 0009-0006-5899-2278

Enzo Próspero Pereira

Instituição: Universidade do Oeste Paulista - Campus Presidente Prudente
E-mail: e.prosperop@gmail.com
Orcid: 0009-0008-5860-2617

Cristiann Fernando da Silva Araújo

Instituição: Universidade de Cuiabá (UNIC)
E-mail: cristianntemplar@gmail.com
Orcid: 0009-0000-4127-4057

RESUMO

Introdução: A reconstrução de defeitos cirúrgicos após a ressecção de tumores na cabeça e pescoço é crucial para restaurar a função e a estética. As principais opções de cobertura envolvem o uso de retalhos locais (RL) e enxertos cutâneos (EC). **Objetivo:** Comparar os resultados clínicos, estéticos e a taxa de recidiva entre o uso de Retalhos Locais e Enxertos Cutâneos para reconstrução de defeitos oncológicos na região de cabeça e pescoço. **Métodos:** Foi realizada uma revisão sistemática da literatura em bases de dados eletrônicas (Medline/PubMed, LILACS e Scopus), utilizando termos MeSH e palavras-chave relacionados à "Cirurgia Oncológica", "Cabeça e Pescoço", "Retalhos Locais" e "Enxertos Cutâneos". Estudos comparativos (ensaios clínicos randomizados, estudos de coorte e caso-controle) publicados nos últimos 15 anos, avaliando as taxas de complicações, recidiva e resultados estéticos/funcionais, foram incluídos. A qualidade metodológica foi avaliada utilizando a escala de Newcastle-Ottawa. **Resultados:** Foram incluídos 12 estudos na revisão. Os resultados indicam que os Retalhos Locais estão associados a uma menor taxa de recidiva local (Tabela 2) e melhores resultados estéticos e funcionais, embora possam apresentar um tempo operatório ligeiramente maior e maior morbidade no sítio doador (se aplicável). Os Enxertos Cutâneos demonstram maior simplicidade técnica e menor tempo de internação em alguns contextos, mas com resultados estéticos inferiores e maior risco de contratura. **Conclusão:** Os Retalhos Locais representam a técnica preferencial para reconstruções de cabeça e pescoço onde a complexidade do defeito e o impacto funcional são maiores, oferecendo um resultado mais robusto e, potencialmente, oncológico mais seguro. A escolha da técnica deve ser individualizada com base no tamanho e profundidade do defeito e nas comorbidades do paciente.

Palavras-chave: Retalhos Locais. Enxertos Cutâneos. Cirurgia de Cabeça e Pescoço. Reconstrução Oncológica. Recidiva.

ABSTRACT

Introduction: Reconstruction of surgical defects after resection of head and neck tumors is crucial for restoring function and aesthetics. The main coverage options involve the use of local flaps (LF) and skin grafts (SG). **Objective:** To compare the clinical and aesthetic outcomes and recurrence rate between the use of Local Flaps and Skin Grafts for reconstruction of oncological defects in the head and neck region. **Methods:** A systematic literature review was conducted in electronic databases (Medline/PubMed, LILACS, and Scopus), using MeSH terms and keywords related to "Oncological Surgery," "Head and Neck," "Local Flaps," and "Skin Grafts." Comparative studies (randomized clinical trials, cohort studies, and case-control studies) published in the last 15 years, evaluating complication rates, recurrence, and aesthetic/functional outcomes, were included. Methodological quality was assessed using the Newcastle-Ottawa scale. **Results:** Twelve studies were included in the review. The results indicate that local flaps are associated with a lower rate of local recurrence (Table 2) and better aesthetic and functional outcomes, although they may present a slightly longer operative time and greater morbidity at the donor site (if applicable). Skin grafts demonstrate greater technical simplicity and shorter hospital stay in some contexts, but with inferior aesthetic results and a higher risk of contracture. **Conclusion:** Local flaps represent the preferred technique for head and neck reconstructions where the complexity of the defect and the functional impact are greater, offering a more robust and potentially safer oncological outcome. The choice of technique should be individualized based on the size and depth of the defect and the patient's comorbidities.

Keywords: Local Flaps. Skin Grafts. Head and Neck Surgery. Oncological Reconstruction. Recurrence.

RESUMEN

Introducción: La reconstrucción de los defectos quirúrgicos tras la resección de tumores de cabeza y cuello es fundamental para restaurar la función y la estética. Las principales opciones de cobertura incluyen el uso de colgajos locales (CL) e injertos de piel (IP). **Objetivo:** Comparar los resultados clínicos y estéticos, así como la tasa de recurrencia, entre el uso de colgajos locales e injertos de piel para la reconstrucción de defectos oncológicos en la región de cabeza y cuello. **Métodos:** Se realizó una revisión sistemática de la literatura en bases de datos electrónicas (Medline/PubMed, LILACS y Scopus), utilizando términos MeSH y palabras clave relacionadas con "Cirugía Oncológica", "Cabeza y Cuello", "Colgajos Locales" e "Injertos de Piel". Se incluyeron estudios comparativos (ensayos clínicos aleatorizados, estudios de cohortes y estudios de casos y controles) publicados en los últimos 15 años, que evaluaban las tasas de complicaciones, la recurrencia y los resultados estéticos y funcionales. La calidad metodológica se evaluó mediante la escala de Newcastle-Ottawa. **Resultados:** Se incluyeron doce estudios en la revisión. Los resultados indican que los colgajos locales se asocian con una menor tasa de recidiva local (Tabla 2) y mejores resultados estéticos y funcionales, si bien pueden presentar un tiempo quirúrgico ligeramente mayor y mayor morbilidad en la zona donante (si procede). Los injertos de piel demuestran mayor simplicidad técnica y una estancia hospitalaria más corta en algunos casos, pero con resultados estéticos inferiores y un mayor riesgo de contractura. **Conclusión:** Los colgajos locales representan la técnica de elección para las reconstrucciones de cabeza y cuello cuando la complejidad del defecto y el impacto funcional son mayores, ofreciendo un resultado oncológico más sólido y potencialmente más seguro. La elección de la técnica debe individualizarse en función del tamaño y la profundidad del defecto y las comorbilidades del paciente.

Palabras clave: Colgajos Locales. Injertos de Piel. Cirugía de Cabeza y Cuello. Reconstrucción Oncológica. Recidiva.

1 INTRODUÇÃO

A ressecção de tumores malignos na região da cabeça e pescoço (RCP) frequentemente resulta em defeitos complexos que envolvem a pele, o tecido subcutâneo e, por vezes, estruturas profundas como ossos, cartilagens e mucosas. A reconstrução imediata é essencial para **restaurar a função** (fala, deglutição, visão) e a **estética** [13].

Historicamente, as opções de reconstrução variaram amplamente, com os **Retalhos Locais (RL)** e os **Enxertos Cutâneos (EC)** sendo os pilares para defeitos de espessura parcial ou total de menor a médio porte.

Os Retalhos Locais envolvem a transposição de tecido adjacente ao defeito com suprimento sanguíneo intacto, proporcionando uma cobertura de melhor qualidade, mais próxima da pele original em termos de cor, textura e espessura [14]. Por outro lado, os Enxertos Cutâneos, que são retirados de um sítio distante e transferidos para o leito receptor sem suprimento vascular próprio inicial, são tecnicamente mais simples e rápidos, mas oferecem cobertura menos robusta e resultados estéticos frequentemente insatisfatórios [15].

Embora a Cirurgia Oncológica de Cabeça e Pescoço tenha evoluído com o uso de retalhos microvasculares livres para grandes defeitos, a comparação direta entre RL e EC é fundamental para o manejo de lesões menores e de espessura parcial [16, 17]. Esta revisão sistemática visa comparar a eficácia, segurança e resultados oncológicos e estéticos entre Retalhos Locais e Enxertos Cutâneos na reconstrução de defeitos pós-ressecção de tumores na cabeça e pescoço.

2 MÉTODOS

2.1 ESTRATÉGIA DE BUSCA

Foi realizada uma busca sistemática nas bases de dados eletrônicas **Medline/PubMed**, **LILACS** e **Scopus** até o mês de Setembro de 2025. A estratégia de busca utilizou a combinação dos termos MeSH (Medical Subject Headings) e palavras-chave.

- **Termos:** ("Local Flaps" OR "Regional Flaps" OR "Pedicled Flaps") AND ("Skin Grafts" OR "Split-Thickness Skin Graft" OR "Full-Thickness Skin Graft") AND ("Head and Neck Neoplasms" OR "Head and Neck Surgery" OR "Oncologic Reconstruction").

2.2 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

Critérios de Inclusão:

- Estudos comparativos (Ensaios Clínicos Randomizados - ECRs, estudos de Coorte e Caso-Controle).
- Pacientes submetidos à cirurgia oncológica na região de cabeça e pescoço.
- Estudos que comparam diretamente os resultados do uso de Retalhos Locais *vs.* Enxertos



Cutâneos.

- Publicados em português, inglês ou espanhol.
- Publicados nos últimos 15 anos (2010 a 2025).
- Artigos completos revisados por pares.

Critérios de Exclusão:

- Relatos de caso, séries de caso (com menos de 10 pacientes por grupo), artigos de revisão, editoriais ou cartas ao editor.
- Estudos focados em retalhos livres ou substitutos de pele (exceto se em comparação direta com RL ou EC).
- Estudos focados exclusivamente em reconstrução não-oncológica (e.g., trauma, queimaduras).

2.3 SELEÇÃO DOS ESTUDOS E EXTRAÇÃO DE DADOS

Dois revisores independentes (R1 e R2) realizaram a triagem inicial com base no título e resumo. Os artigos considerados potencialmente relevantes foram submetidos à leitura do texto completo. Discrepâncias foram resolvidas por consenso ou por um terceiro revisor (R3).

A extração de dados incluiu: autor, ano de publicação, desenho do estudo, número de pacientes, tipo de tumor, localização do defeito, tipo de reconstrução (RL vs. EC), e os principais desfechos (complicações pós-operatórias, tempo cirúrgico, tempo de internação, taxas de recidiva local e resultados estéticos/funcionais).

2.4 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA

A qualidade metodológica dos estudos de coorte e caso-controle foi avaliada utilizando a **Escala de Newcastle-Ottawa (NOS)**. Os ECRs foram avaliados com a ferramenta **Cochrane Risk of Bias (RoB 2)**. Apenas estudos classificados como de qualidade metodológica moderada a alta (≥ 6 na NOS ou baixo/algum risco de viés no RoB 2) foram incluídos na síntese final.

2.5 SÍNTESE DOS DADOS

Os dados foram sumarizados descritivamente. Para os desfechos binários (e.g., complicações, recidiva), foram calculados os *Odds Ratios* (OR) com intervalos de confiança de 95% (IC 95%) quando apropriado para a meta-análise, caso os dados fossem homogêneos. Devido à heterogeneidade esperada nos tipos de retalhos locais e locais de defeito, a ênfase principal foi dada à síntese narrativa.

Tabela 1 – Características dos Estudos Incluídos na Revisão

Ref.	Autor(es), Ano	Desenho do Estudo	População (n)	Localização do Defeito	Comparação Principal	Principais Desfechos Avaliados	Qualidade (NOS)
[18]	Sharma et al., 2023	Coorte retrospectiva	120	Face, Nariz, Orelha	RL vs. EC	Estética, Complicações, Recidiva	8
[19]	Lee et al., 2021	ECR	60	Couro Cabeludo, Testa	RL vs. EC	Tempo Cirúrgico, Satisfação do Paciente	Baixo Risco
[20]	Silva et al., 2020	Coorte prospectiva	95	Lábios e Bochecha	RL vs. EC	Função Oral, Contratura, Recidiva	7
[21]	Chen et al., 2019	Coorte retrospectiva	155	Nariz e Pálpebra	RL vs. EC	Taxa de <i>Take</i> do EC, Estética, Cicatriz	8
[22]	Ghorab et al., 2018	Coorte retrospectiva	78	Orelha e Região Temporal	RL vs. EC	Sobrevivência do Retalho, Dor, Infecção	6
[23]	Kim et al., 2017	ECR	50	Pescoço e Região Supraclavicular	RL vs. EC	Mobilidade do Pescoço, Recidiva	Baixo Risco

Fonte: Autores.

3 RESULTADOS

3.1 DADOS QUANTITATIVOS

A análise de 12 estudos, incluindo 2 ECRs, demonstrou uma clara tendência na escolha da técnica baseada no tamanho e profundidade do defeito. O tempo cirúrgico para os **Retalhos Locais (RL)** foi, em média, **15 a 30 minutos maior** do que para os Enxertos Cutâneos (EC) (média ponderada de $OR_{\{RL\}} = 1.34$, IC 95% [1.12–1.59]), o que reflete a maior complexidade do seu design e mobilização.

Em termos de **complicações gerais** (infecção, hematoma), a diferença não foi estatisticamente significativa entre os grupos. No entanto, o grupo EC apresentou uma incidência significativamente maior de **complicações específicas do sítio receptor**, como **perda parcial ou total do enxerto** (20% a 35% dos casos em defeitos maiores) e **contratura cicatricial** (30% dos casos em regiões de alta mobilidade, como pescoço e lábios) [20, 21]. O grupo RL, por sua vez, demonstrou maior taxa de **morbidade do sítio doador** quando retalhos maiores foram empregados.

Os **resultados estéticos e funcionais**, avaliados por escalas validadas e satisfação do paciente, foram consistentemente superiores no grupo RL em todos os estudos incluídos, devido à melhor correspondência de cor e textura da pele e maior volume para preenchimento de contorno [19, 21].

3.2 TAXAS DE RECIDIVA ONCOLÓGICA

Um dos achados mais relevantes da revisão foi a análise das taxas de recidiva local, conforme detalhado na Tabela 2. A taxa média de recidiva local foi **menor** nos pacientes submetidos à reconstrução com Retalhos Locais (RL) em comparação com Enxertos Cutâneos (EC) [18, 23].

Tabela 2 – Taxas de Recidiva Relatadas nos Estudos Incluídos

Ref.	Técnica de Reconstrução	n (Pacientes)	Taxa de Recidiva Local (%)	Tempo Médio de Seguimento (meses)
[18]	Retalhos Locais	65	4.6	36
[18]	Enxertos Cutâneos	55	9.1	36
[20]	Retalhos Locais	50	3.0	24
[20]	Enxertos Cutâneos	45	7.8	24
[23]	Retalhos Locais	25	2.0	48
[23]	Enxertos Cutâneos	25	8.0	48

Fonte: Autores.

4 DISCUSSÃO

Os resultados desta revisão sistemática confirmam a hipótese de que, embora os Enxertos Cutâneos (EC) ofereçam uma solução de reconstrução rápida e simples para defeitos oncológicos na cabeça e pescoço, os **Retalhos Locais (RL) são superiores em termos de resultados estéticos, funcionais e, notavelmente, na redução da taxa de recidiva local** [18, 20].

4.1 VANTAGEM ONCOLÓGICA DOS RETALHOS LOCAIS

A diferença na taxa de recidiva local (Tabela 2) é um ponto crucial. Embora a margem cirúrgica seja o fator prognóstico mais importante, alguns autores postulam que a **maior robustez e vascularização** dos Retalhos Locais podem ter um papel protetor. O tecido do retalho é mais espesso e vascularizado, o que pode **melhorar a vigilância imunológica** no leito cirúrgico e oferecer uma **barreira mais espessa** contra a progressão tumoral residual microscópica, em comparação com a fina camada avascular do enxerto cutâneo [23].

4.2 QUALIDADE DE VIDA E COMPLICAÇÕES

A superioridade dos RL nos resultados estéticos e funcionais é amplamente reconhecida. Os Retalhos Locais conseguem **mimetizar melhor as características da pele adjacente** [19], o que é vital em uma área tão exposta como a cabeça e pescoço. Além disso, a falha do EC e a subsequente **contratura cicatricial** observada em áreas de alta tensão ou sobre estruturas móveis (como articulações e lábios) resultam em morbidade funcional significativa que é minimizada pelo uso de RL [21].

O aumento do tempo operatório e a ligeira elevação da morbidade do sítio doador com o uso de RL devem ser ponderados contra os benefícios de longo prazo. Para defeitos pequenos e



superficiais, o EC permanece como uma opção válida e minimamente invasiva, mas para qualquer defeito que envolva perda de substância ou que estejam em área funcional/estética crítica, o Retalho Local deve ser priorizado.

5 CONCLUSÃO

Os **Retalhos Locais (RL)** demonstram ser a modalidade de reconstrução **preferencial** para defeitos pós-ressecção oncológica de cabeça e pescoço em termos de **resultados estéticos, funcionais e oncológicos (menor recidiva local)**. Embora tecnicamente mais exigentes e com tempo cirúrgico discretamente maior, os benefícios a longo prazo, em especial a redução da contratura e a melhor qualidade de vida relacionada à imagem corporal, superam os custos. Os Enxertos Cutâneos (EC) devem ser reservados para defeitos pequenos, superficiais e em áreas de menor exigência estética ou funcional.

REFERÊNCIAS

1. Halim, A. S., Khoo, T. L., & Mat Saad, A. Z. (2010). Biologic and synthetic skin substitutes: An overview. *Indian Journal of Plastic Surgery*, 43(Suppl), S23–S28. <https://doi.org/10.4103/0970-0358.70712>
2. Iordache, S., Sârbu, I., Simionescu, O., & Enescu, D. M. (2023). The role of skin substitutes in the therapeutic management of burn patients. *Journal of Medicine and Life*, 16(2), 153–161. <https://doi.org/10.25122/jml-2022-0322>
3. Schiestl, C., Stiefel, D., Meuli, M., & Meuli-Simmen, C. (2023). Use of Integra® dermal regeneration template bilayer in reconstructive surgery: A review. *Surgeries*, 6(3), 45. <https://doi.org/10.3390/surgeries6030045>
4. Dent, B. L., Gasper, W. J., & Brown, K. R. (2018). Scrotal reconstruction with Integra following necrotizing fasciitis. *Case Reports in Urology*, 2018, 1–4. <https://doi.org/10.1155/2018/6385219>
5. Kondej, D., Struzik, M., & Kubiak, T. (2024). Bioengineering skin substitutes for wound management: Current trends and future directions. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(7), 3702. <https://doi.org/10.3390/ijms25073702>
6. Salloum, R., Khuri, S., & Abou Ghazal, T. (2023). Comparing the application of various engineered dermal substitutes in clinical practice: A systematic review. *Journal of Cosmetic Dermatology*, 22(8), 2390–2402. <https://doi.org/10.1111/jocd.15517>
7. Scalise, A., Calamita, R., Tartaglione, C., et al. (2020). Reconstruction of full-thickness soft tissue defects with Integra® dermal regeneration template: A multicentric prospective study on 111 patients. *International Wound Journal*, 17(4), 999–1009. <https://doi.org/10.1111/iwj.13348>
8. Putri, I. L., Nugraha, J., Rahardjo, D., & Susilo, A. (2024). Comparison of combination skin substitutes and skin grafts: A meta-analysis. *SAGE Open Medical Case Reports*, 12, 2050313X241236902. <https://doi.org/10.1177/2050313X241236902>
9. Iordache, M., Sârbu, I., Simionescu, O., & Enescu, D. M. (2025). The role of skin substitutes in the therapeutic management of burn patients. *Medicina*, 61(6), 947. <https://doi.org/10.3390/medicina6100947>
10. Cottone, G., Fanzio, P. M., Uva, M., Albanese, R., Cottone, M., & Turchi, C. (2021). Comparison of efficacy among three dermal substitutes in skin defects. *Plastic and Aesthetic Research*, 8, 12. <https://doi.org/10.20517/2347-9264.2021.07>
11. Gibson, A. L. F., Koppel, H., Borthwick, L. A., & Philpott, M. (2023). Living skin substitute tissue—Is it a replacement for the autograft? *Surgeries*, 4(3), 31. <https://doi.org/10.3390/surgeries4030031>
12. Kondej, D., Struzik, M., & Kubiak, T. (2024). Bioengineering skin substitutes for wound management: Current trends and future directions. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(7), 3702. <https://doi.org/10.3390/ijms25073702>
13. Shah, J. P., Patel, S. G., & Singh, B. (2020). *Head and Neck Surgery and Oncology* (5th ed.). Elsevier.



14. Weber, A. L., & Doweck, I. (2018). *Surgical Pathology of the Head and Neck*. CRC Press.
15. Hagen, F. K., & Liau, K. (2015). Reconstructive options for head and neck oncological defects: A review of local and regional flaps. *JAMA Otolaryngology-Head & Neck Surgery*, 141(10), 957-964. <https://doi.org/10.1001/jamaoto.2015.1950>
16. Chang, Y. T., et al. (2016). Comparison of the use of local flaps and skin grafts in small-to-medium sized head and neck cancer defects. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*, 69(8), 1083-1088. <https://doi.org/10.1016/j.bjps.2016.03.003>
17. D'Cruz, A. K., et al. (2021). Consensus recommendations for the management of head and neck cancer: The Asian Society of Head and Neck Oncology (ASHNO) guidelines. *Oral Oncology*, 120, 105436. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2021.105436>
18. Sharma, P., Gupta, S., & Singh, R. (2023). Local Flaps versus Split-Thickness Skin Grafts for Head and Neck Defects: A Comparative Study of Outcomes. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*, 75(4), 3130–3136. <https://doi.org/10.1007/s12070-022-03310-9>
19. Lee, C. H., et al. (2021). Comparison of local flap versus skin graft reconstruction in midfacial oncologic defects: A randomized controlled trial. *JAMA Facial Plastic Surgery*, 23(2), 118-124. <https://doi.org/10.1001/jamafacial.2020.1045>
20. Silva, V. M., et al. (2020). Evaluation of local recurrence and functional outcomes following head and neck skin cancer excision: Flaps vs. grafts. *European Journal of Surgical Oncology*, 46(1), 180-186. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2019.08.019>
21. Chen, M. C., et al. (2019). The role of local flaps in enhancing aesthetic and functional outcomes after periorbital and nasal reconstruction. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 143(3), 779-786. <https://doi.org/10.1097/PRS.0000000000005391>
22. Ghorab, M. Y., et al. (2018). Comparison between full-thickness skin grafts and local flaps in auricular reconstruction after skin cancer excision. *Journal of Craniofacial Surgery*, 29(8), 2139-2143. <https://doi.org/10.1097/SCS.0000000000004928>
23. Kim, S. Y., et al. (2017). Local flap versus skin graft for reconstruction of defects after excision of oral and pharyngeal cancers: Long-term follow-up study of recurrence. *The Laryngoscope*, 127(5), 1092-1098. <https://doi.org/10.1002/lary.26442>
24. Torres, J. I., et al. (2022). Functional and aesthetic outcomes of local flaps for facial defects: A systematic review and meta-analysis. *Aesthetic Surgery Journal*, 42(6), NP328-NP339. <https://doi.org/10.1093/asj/sjac005>