



## Cervical cancer: role of imaging

*Laura Grincevičiūtė<sup>1</sup>, Justė Gaižauskaitė<sup>1</sup>*

*<sup>1</sup>Lithuanian University of Health Sciences, Academy of Medicine, Faculty of Medicine, Kaunas,  
Lithuania*

### Abstract

Cervical cancer is a huge problem worldwide, including Lithuania. Squamous cell carcinoma accounts for approximately 75% of cervical carcinomas. The other 25% include adenocarcinomas and adenosquamous carcinomas (20%), as well as small cell neuroendocrine carcinomas (< 5%). Cervical carcinoma is the second most common malignancy among women worldwide. The mortality rates in developed countries are decreasing due to cervical cancer screening programs which help to detect premalignant lesions with Pap smears and HPV testing. Radiological imaging plays an important role in cervical cancer extent evaluation and treatment planning. In recent years, radiological imaging techniques are rapidly evolving and that expands research in this field. Now we can accurately detect where the tumor is, identify its origin, whether it is benign or malignant or to early depict metastases or residives.

Endometrial and ovarian cancer are staged surgically, but cervical cancer staging is only clinical. The new 2018 FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) staging system permits, where available, to incorporate Computed tomography (CT), magnetic resonance imaging (MRI) and positron emission tomography (PET) into cervical cancer staging. In this article we will review the role of these imaging techniques, as well as the role of ultrasound (US) diagnostics, as it is usually the first imaging tool for evaluation of various gynecological symptoms.

**Keywords:** cervical cancer; radiology; FIGO.

# Radiologinės diagnostikos reikšmė nustatant gimdos kaklelio vėžį

*Laura Grincevičiūtė<sup>1</sup>, Justė Gaižauskaitė<sup>1</sup>*

*<sup>1</sup>Lietuvos Sveikatos mokslų Universitetas, Medicinos akademija, Medicinos fakultetas, medicina,  
Kaunas, Lietuva*

## Santrauka

Gimdos kaklelio vėžys – opi problema Lietuvoje ir pasaulyje. Plokščiųjų ląstelių karcinoma sudaro apie 75% gimdos kaklelio vėžio atvejų, kitus 25% sudaro adenokarcinomos ir adenoplokščialąstelinės karcinomos (20%), taip pat mažųjų ląstelių neuroendokrininės karcinomos (<5%). Tai yra antras pagal dažnumą moterų piktybinis susirgimas pasaulyje. Išsivysčiusiose šalyse mirtingumas dėl šio vėžio ženkliai sumažėjo dėl aktyvaus priešvėžinių būklių stebėjimo PAP tepinėliais ir testų identifiuoti žmogaus papildomos virusui (HPV). Radiologiniai tyrimai atlieka svarbų vaidmenį įvertinant gimdos kaklelio vėžio išplitimą ir planuojant gydymą. Pastaraisiais metais, sparčiai tobulėja radiologinių ginekologinių tyrimų technika, gerėja vaizdo gavimo įrangos, o tai plečia šios srities mokslinius tyrimus. Jų pagalba galime nutatyti kurioje vietoje yra darinys, iš kokio organo jis kilęs, taip pat leidžia įtarti ar jis piktybinis, ar gėrybinis, anksti nustatyti metastazes ar recidyvus. Priešingai nei endometriumo ar kiaušidžių vėžio, kurių stadijavimas yra chirurginis, gimdos kaklelio karcinomos stadijavimas yra klinikinis. Nauja 2018 metų FIGO (Tarptautinė ginekologų ir akušerių federacija - International Federation of Gynecology and Obstetrics) stadijavimo sistema, esant galimybei, leidžia įtraukti į ištyrimo planą tokius tyrimus kaip kompiuterinę tomografiją (KT), magnetinio rezonanso tomografiją (MRT), pozitronų emisijos tomografiją (PET) bei naudoti jų gautus rezultatus stadijuojant gimdos kaklelio vėžį. Šiame straipsnyje apbendrintai bus pateikta šių tyrimų radiologinės diagnostikos reikšmė. Taip pat aptarsime ultragarsinės (UG) diagnostikos reikšmę, nes tai dažnai būna pirmasis radiologinis tyrimas skiriamas moterims su įvairiais nusiskundimais.

**Raktažodžiai:** gimdos kaklelio vėžys; radiologija; FIGO.

## Įvadas

Gimdos kaklelio karcinoma yra antras pagal dažnumą moterų piktybinis susirgimas. Kiekvienais metais pasaulyje nustatoma apie 500,000 naujų atvejų ir apie 250,000 mirčių dėl šios priežasties daugiausia 20-39 metų amžiaus grupėje [1]. Higienos instituto 2017m. duomenimis, Lietuvoje mirtingumas nuo gimdos kaklelio vėžio siekia 13,1/100000 gyventojų moterų [2]. JAV ir kitose išsivysčiusiose šalyse šių atvejų skaičius ženkliai sumažėjo dėl aktyvaus priešvėžinių būklių skryningo PAP tepinėliais ir testų identifikuoti žmogaus papilomos virusui (HPV). Dėl to 80-90% gimdos kaklelio vėžio atvejų yra diagnozuojama besivystančiose šalyse, kur prevencinės programos neegzistuoja. Žmogaus papilomos virusas (HPV) priklauso lytiškai plintančių virusų grupei ir yra įrodyta, jog būtent 16 ir 18 šio viruso tipai labiausiai susiję su gimdos kaklelio

vėžiu [3]. Plokščiųjų ląstelių karcinoma sudaro apie 75% gimdos kaklelio vėžio atvejų, kitus 25% sudaro adenokarcinomos ir adenoplokščialąstelinės karcinomos (20%), taip pat mažųjų ląstelių neuroendokrininės karcinomos (<5%) [4].

Priešingai nei endometriumo ar kiaušidžių vėžio, gimdos kaklelio stadijavimas yra klinikinis. Praeityje, FIGO stadijavimo sistema leisdavo santykinai pigius tyrimo metodus, tokius kaip ištyrimą anestezijos metu (exam under anesthesia – EUA), patologinį tyrimą po gimdos kaklelio konizacijos, cistoskopiją, proktoskopiją, intraveninę urogramą ir krūtinės rentgenografijos tyrimą ligos stadijavimui.

Kompiuterinė tomografija (KT), magnetinio rezonanso tomografija (MRT) ir pozitronų emisijos tomografija (PET) nors ir dažnai naudojami gydymo taktikai spręsti, tačiau nebuvo senosios stadijavimo sistemos dalimi. Pastebėjus tai, nauja 2018 metų FIGO sistema stadijuojant gimdos kaklelio vėžį [5].

## Gimdos kaklelio anatomija

Apatinė siaura gimdos dalis yra gimdos kaklelis. Kaklelio forma gali būti įvairi, nuo cilindro iki kūgio. Jis sudarytas pagrinde iš jungiamojo audinio, priešingai nei raumeninis gimdos kūnas.

Gimdos kaklelio kanalas yra cilindras atvirais galais ir plačiausio diametro viduryje. Jo ilgis ir plotis varijuoja. Paprastai jis yra 2,5 – 3 cm ilgio ir 7 – 8 mm plačiausiam taške. Plotis kinta priklausomai nuo hormonų, o ilgis padidėja nėštumo metu, ypač antrame trimestre. Gimdos kaklelio kanalas atsiveria į makštį išorine gimdos kaklelio anga. Daugumos moterų išorinė gimdos kaklelio anga turi sąlytį su užpakaline makšties sienele. Išorinė anga yra maža ir apvali pas negimdžiusias moteris, o po gimdymo per makštį – platesnė ir atviresnė.

Nieko keisto, kad gimdos kaklelio ir gimdos aprūpinimas krauju yra glaudžiai susijęs. Arterinis kraujas gimdos kaklelį pasiekia per nusileidžiančią gimdos arterijos šaką. Gimdos kaklelio arterijos teka lateraliai jo ir suformuoja vainikinę arteriją, kuri apjuokia kaklelį. Lykinės arterijos teka vidurinėje dalyje, kaklelio bei makšties priekinėje ir nugarinėje pusėse. Venos eina kartu su šiomis arterijomis. Limfos drenažas yra sudėtingas, apimantis daug limfmazgių grupių. Pagrindiniai regioniniai limfmazgiai yra: užtvariniai, bendrieji, vidiniai ir išoriniai klubiniai ir parametriumo visceraliniai. Kitas galimas limfos drenažas galimas per šias limfmazgių grupes: viršutinius ir apatinius sėdmens, kryžkaulio, tiesiosios

žarnos, juosmens, aortos bei visceralinius mazgus esančius nugariniame šlapimo pūslės paviršiuje [6, 7].

## Ultragarsinė diagnostika

Iki 2015 metų ultragarsinis (UG) tyrimas šalia modernių tyrimų turėjo labai ribotą panaudojimą, tačiau UG, per paskutinį dešimtmetį, techniškai labai patobulėjo. Visų pirma, didelės skiriamosios gebos endovaginaliniai davikliai (TV-UG) vaizduoja išsamų dubens anatomijos vaizdą, kurį net būtų galima palyginti su MRT. Tai lėmė UG panaudojimą kasdienėje ginekologinėje praktikoje [8]. Transabdominaliniai vaizdai suteikia detalią informaciją apie parenchiminių organų, limfmazgių bei pilvaplėvės būklę. UG taip pat turi kitų privalumų. Šis tyrimas pigus, lengvai prieinamas bei nesukelia jokios žalos ir diskomforto pacientui [9]. Gimdos kaklelį UG tiriama arba per makštį – transvagininis UG, arba per tiesiąją žarną – transrektinis UG. Tyrimas per priekinę pilvo sieną naudingas tuomet, kai navikinis procesas išplitęs – metastazėms limfmazgiuose, kepenyse bei inkstų hidronefrozei nustatyti [8].

UG tyrimas nėra rekomenduojamas skryningui ar gimdos kaklelio vėžio stadijavimui, tačiau kaip dažnas pirmasis tyrimo metodas įvertinant įvairius moterų ginekologinius nusiskundimus, gali būti ir pirmasis tyrimas, kuris aptinka pakitimus [10].

Ankstyvos stadijos gimdos kaklelio

karcinomos gali būti blogai vizualizuojamos UG dėl mažo dydžio ir panašaus kaip normali gleivinė echogeniškumo. Labiau tikėtina, jog pažengęs gimdos kaklelio vėžys bus matomas ultragarsu. Jis gali būti matomas įvairiu pavidalu: nuo nedidelės, pakitusios echostruktūros zonos ar normalios gimdos kaklelio anatomijos praradimo dėl jo formos iškreipimo, iki visiško gimdos kaklelio pakeitimo izoechogenine ar hipoechogenine mase [10].

### **Kompiuterinė tomografija**

KT tyrimas yra dažniausiai naudojamas stadijavimui, kai diagnozė yra įtariama. Idealiu atveju KT turėtų būti atliekamas su peroraline ar intravenine kontrastine medžiaga (K/M) veninėje fazėje. Teigiamas K/M kaupimas yra naudingas išplitimui ant žarnų sienelių nustatyti, o neigiamas – kalcifikuotiems navikams. Mažas, <1 cm, pilvaplėvės metastazės yra sunku nustatyti, ypač, jei nėra ascito požymių. Piktybinį susirgimą galima įtarti ir kai limfmazgių ilgis yra nustatomas >1 cm arba fiksuojama pakitusi jų morfologija, pavyzdžiui apvali forma arba stebima nekrozė [11].

KT metodu nustatant gimdos kaklelio vėžio vietinį išplitimą bei naviko metastazes, pasitaiko ir diagnostikos klaidų, pvz. hiperdiagnostika galima, kai padidėję dėl uždegimo limfmazgiai ar minkštieji parametriumo audiniai interpretuojami kaip naviko masės, o hipodiagnostika pasitaiko, kai KT skiriamoji geba būna per maža diagnozuoti pakitimus ankstyvose stadijose ar nedideles metastazes limfmazgiuose [12]. Taip pat KT

tyrimo naudojimas yra susijęs su didele radiacijos doze pacientui, galimas nepageidaujamos reakcijos į jodo kontrastinę medžiagą. Taip pat jis ne taip gerai vizualizuoja minkštuosius audinius, palyginus su MRT [11].

### **Magnetinio rezonanso tomografija**

Moterims, kurios serga gimdos kaklelio vėžiu, MRT yra vienintėlis ir svarbiausias radiologinis tyrimas, kuris gali nurodyti naviko lokaciją ir dydį, parametriumo, šoninės pilvo sienos pažeidimus, išplitimą į gretimus organus ar regioninius limfmazgius [13], o šio tyrimo tikslumas siekia 95% IB ar aukštesnei stadijai [12]. MRT padeda tiksliau parinkti tinkamiausia gydymą kiekvienai pacientei, o tai ypač svarbu jaunoms, vaisingumą norinčioms išsaugoti pacientėms, kad būtų galima atlikti tausojančias operacijas [5].

Pacienčių paruošimas prieš gimdos kaklelio MRT tyrimą yra labai svarbus, kad būtų išvengta artefaktų ir būtų geresnė gimdos kaklelio vizualizacija. Pacientėms rekomenduojama 4-6 val. prieš tyrimą nevalgyti, kad tyrimo metu būtų kuo mažesnė žarnų peristaltika. Kai kurios institucijos pasiruošimui taip pat skiria peristaltiką mažinančių medikamentų ar į makštį suleidžia specialaus sterilaus gelio [14].

Aukštos rezoliucijos T2W skenavimo seka yra pagrindinė nustatant gimdos kaklelio navikus, nes ji geriausiai vaizduoja patį naviką bei jo išplitimą į gimdą, parametriumą ar kitus gretimus organus. Gimdos kaklelio karcinoma dažniausiai matosi kaip aukštesnio signalo intensyvumo T2 masė nei aplinkinė žemo signalo intensyvumo T2 stroma. Dažniausiai,

matomi pakitimai ant gimdos kaklelio, jau indikuoja IB ar aukštesnę stadiją. Matomos masės išvaizda gali varijuoti nuo egzofitinės iki infiltracinės ar statinės formos. Tikslus MRT protokolus galima plačiau apžvelgti straipsniuose [5, 12].

Konvencinio MRT diagnostinis tikslumas yra 88,3-94%, jautrumas 38-100%, o specifiškumas iki 92% nustatant invaziją ir parametriumą [7]. Nustatant metastazes ir limfmazgius, MRT jautrumas siekia 73%, o specifiškumas 96% [12].

Difuzinė magnetinio rezonanso tomografija (DW-MRT) vaizduoja vandens molekulių difuziją, kurios biologiniuose audiniuose, sąveikaudamos su ląstelių membranomis ir makromolekulėmis juda pagal Brauno dėsnį. Šis tyrimas plačiai naudojamas onkologijoje navikų vaizdavimui ir charakterizavimui, gerybinių darinių diferenciacijai nuo piktybinių [5]. Šis tyrimas gali dar geriau charakterizuoti navikus bei pagerinti jų stadijavimą, taip pat nustatyti nedidelius parametriumo pakitimus [11]. Jung Jae Park ir kiti bendraautorai [15], nustatė, jog DW-MRT diagnostinis tikslumas yra statistiškai reikšmingai didesnis ( $<0,05$ ), palyginus, kai atliekama tik T2W sekos.

### **Pozitronų emisijos tomografija**

Pozitronų emisijos tomografija (PET), ypač 18F-fluorodeoksigliukozė (18F-FDG) kaip ląstelių metabolizmą atspindintis žymuo, gali turėti savo vietą kasdienėje klinikinėje praktikoje šalia tokių tyrimų kaip UG, KT ir MRT [16]. 18F-FDG PET parodo naviko metabolinį aktyvumą nepaisant koks yra židinio dydis ar sąsaja su anatomicinėmis struktūromis. Taip pat šis tyrimas pasižymi aukštu jautrumu ir specifiškumu nustatant tolimąsias metastazes.

Gimos kaklelio vėžio diagnostikoje yra taikomas ir kombinuotas PET/KT tyrimas – šie du tyrimai atliekami vienu metu ir papildo vienas kitą [13]. Šio tyrimo jautrumas 75% - 100%, o specifiškumas 87% - 100%, nustatant pakitimus limfmazgiuose [12]. Nepaisant šio tyrimo nuostabaus gebėjimo aptikti metastazes, 18F-FDG PET/KT nėra rutiniškai naudojamas pirminiam gimdos kaklelio karcinomos stadijavimui. Nevisiškai tikslus ligos stadijavimas gali lemti neefektyvų gydymą, didesnę mirtingumą bei gydymo išlaidas.

Ismaeel O. Lawal ir kitų bendraautorių atliktame retrospektyviniame tyrime buvo nustatyta, jog 18F-FDG PET/KT tyrimo įtraukimas prieš skiriant gydymą, pagerino ligos stadijavimo tikslumą apie 50% pacienčių [17].

## 1. 2018m FIGO gimdos kaklelio vėžio stadijavimas

STADIJA	POŽYMAI
<b>I</b>	Karcinoma tik gimdos kaklelio ribose (turi būti įsitikinta, kad nėra išplitimo į gimdos kūną)
IA	Invazinė karcinoma apribota tik mikroskopiškai, maksimalus invazijos gylis <5 mm
IA1	Invazijos gylis į stromą <3 mm
IA2	Invazijos gylis į stromą nuo ≥3 mm iki <5 mm.
IB	Invazinė karcinoma, kurios invazijos gylis į stromą ≥5 mm (daugiau nei IA stadijoje), gimdos kaklelio ribose
IB1	Invazinė karcinoma, kurios invazijos gylis į stromą nuo ≥5 mm iki <2 cm
IB2	Invazinė karcinoma, kurios invazijos gylis į stromą nuo ≥2 cm iki <4 cm
IB3	Invazinė karcinoma, kurios invazijos gylis į stromą ≥4 cm
<b>II</b>	Karcinoma išplitusi už gimdos kaklelio ribų, tačiau nesiekia apatinio makšties trečdaliao ar mažojo dubens sienos
IIA	Karcinoma išplitusi iki makšties viršutinių dviejų trečdalių, tačiau neapima parametriumo
IIA1	Invazinė karcinoma, kurios invazijos gylis į stromą <4 cm
IIA2	Invazinė karcinoma, kurios invazijos gylis į stromą ≥4 cm
IIB	Yra invazija į parametriumą, bet nėra invazijos į mažojo dubens sieną
<b>III</b>	Navikas išplitęs iki mažojo dubens sienos ir/arba pažeidęs apatinį makšties trečdalį ir/arba sukėlęs hidronefrozę arba inksto afunkciją ir/arba yra invazija į mažojo dubens ir/arba paraaortinius limfmazgius
IIIA	Karcinoma pažeidusi apatinį makšties trečdalį, bet nesiekia mažojo dubens sienos
IIIB	Navikas išplitęs iki mažojo dubens sienos ir/arba sukėlęs hidronefrozę ar inksto afunkciją (nebent yra žinoma kita to priežastis)
IIIC	Išplitimas į mažojo dubens ir/arba paraaortinius limfmazgius, nepriklausomai nuo naviko dydžio ar išplitimo (prie stadijos turi būti pažymima <i>r(nustatyta radiologiškai)</i> arba <i>p(patologinio tyrimo išvada)</i> )
IIIC1	Tik mažojo dubens metastazės
IIIC2	Paraaortinių limfmazgių metastazės
<b>IV</b>	Karcinoma yra išplitęs už mažojo dubens ribų arba išplitęs (įrodyta biopsija) į šlapimo pūslės ar tiesiosios žarnos gleivinę. (Buliozinė edema nėra pakankamas požymis, kad naviką būtų galima klasifikuoti kaip T4)
IVA	Išplitimas į gretimus organus
IVB	Išplitimas į tolimesnius organus

## Apibendrinimas

Radiologiniai tyrimai atlieka svarbų vaidmenį įvertinant gimdos kaklelio vėžio išplitimą ir planuojant gydymą. UG dažnai būna pirmasis tyrimas vertinant ginekologinę patologiją, todėl kartais tampa ir pirmuoju tyrimu, kuris aptinka pakitimus, tačiau jis nepagerina ligos stadijavimo kokybės. KT tyrimas dėl ganėtinai prasto minkštųjų audinių vaizdavimo turi ribotas panaudojimo galimybes gimdos kaklelio vėžio lokaliai išplitimui vertinti, tačiau jis tiksliai gali nustatyti padidėjusius limfmazgius, šlaplės obstrukciją, plaučių ar kepenų metastazes. 18FDG-PET/KT yra naudingas stadijuojant gimdos kaklelio karcinomą ar atkryčio stebėjimams, nes gali parodyti padidėjusį metabolinį aktyvumą limfmazgiuose ar aptikti anksčiau neįtartas tolimąsias metastazes. Pati svarbiausia rolė radiologinėje gimdos kaklelio diagnostikoje tenka MRT tyrimui. Jis gali nurodyti naviko lokaciją ir dydį, parametriumo, šoninės pilvo sienos pažeidimus, išplitimą į gretimus organus ar regioninius limfmazgius bei pasižymi dideliu jautrumu ir specifiškumu.

## Literatūra

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2017. *CA Cancer J Clin* 2017 Jan;67(1):7-30.
2. 2018 - Higienos institutas [Internet]. [cited 2019Mar30]. Available from: <http://www.hi.lt/news/1350/1132/Skelbiami-galutiniai-duomenys-apie-2017-m-Lietuvos-gyventoju-mirties-priezastis.html>
3. Comparetto C, Borruto F. Cervical cancer screening: A never-ending developing program. *World J Clin Cases* 2015 Jul 16;3(7):614-624.
4. Small W,Jr, Bacon MA, Bajaj A, Chuang LT, Fisher BJ, Harkenrider MM, et al. Cervical cancer: A global health crisis. *Cancer* 2017 Jul 1;123(13):2404-2412.
5. Balcacer P, Shergill A, Litkouhi B. MRI of cervical cancer with a surgical perspective: staging, prognostic implications and pitfalls. *Abdom Radiol (NY)* 2019 Mar 22.
6. Bhatla N, Aoki D, Sharma DN, Sankaranarayanan R. Cancer of the cervix uteri. *Int J Gynaecol Obstet* 2018 Oct;143 Suppl 2:22-36.
7. Dappa E, Elger T, Hasenburg A, Duber C, Battista MJ, Hotker AM. The value of advanced MRI techniques in the assessment of cervical cancer: a review. *Insights Imaging* 2017 Oct;8(5):471-481
8. Fischerova D, Cibula D. Ultrasound in gynecological cancer: is it time for re-evaluation of its uses? *Curr Oncol Rep* 2015 Jun;17(6):28-015-0449-x.
9. Moloney F, Ryan D, Twomey M, Hewitt M, Barry J. Comparison of MRI and high-resolution transvaginal sonography for the local staging of cervical cancer. *J Clin Ultrasound* 2016 Feb;44(2):78-84.
10. Woodfield CA. The Usefulness of Ultrasound Imaging in Gynecologic Oncology. *PET Clin* 2018 Apr;13(2):143-163.



11. Laifer-Narin SL, Genestine WF, Okechukwu NC, Hecht EM, Newhouse JH. The Role of Computed Tomography and Magnetic Resonance Imaging in Gynecologic Oncology. *PET Clin* 2018 Apr;13(2):127-141.
12. Sala E, Rockall AG, Freeman SJ, Mitchell DG, Reinhold C. The added role of MR imaging in treatment stratification of patients with gynecologic malignancies: what the radiologist needs to know. *Radiology* 2013 Mar;266(3):717-740.
13. Tsuyoshi H, Yoshida Y. Diagnostic imaging using positron emission tomography for gynecological malignancy. *J Obstet Gynaecol Res* 2017 Nov;43(11):1687-1699.
14. Patel-Lippmann K, Robbins JB, Barroilhet L, Anderson B, Sadowski EA, Boyum J. MR Imaging of Cervical Cancer. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2017 Aug;25(3):635-649.
15. Park JJ, Kim CK, Park SY, Park BK. Parametrial invasion in cervical cancer: fused T2-weighted imaging and high-b-value diffusion-weighted imaging with background body signal suppression at 3 T. *Radiology* 2015 Mar;274(3):734-741.
16. Liu B, Gao S, Li S. A Comprehensive Comparison of CT, MRI, Positron Emission Tomography or Positron Emission Tomography/CT, and Diffusion Weighted Imaging-MRI for Detecting the Lymph Nodes Metastases in Patients with Cervical Cancer: A Meta-Analysis Based on 67 Studies. *Gynecol Obstet Invest* 2017;82(3):209-222.
17. Lawal IO, Lengana T, Janse van Rensburg C, Reyneke F, Popoola GO, Ankrah AO, et al. Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography integrated with computed tomography in carcinoma of the cervix: Its impact on accurate staging and the predictive role of its metabolic parameters. *PLoS One* 2019 Apr 18;14(4):e0215412.