

# GENÉTICA E ONCOLOGIA: ABORDAGENS PERSONALIZADAS NO MANEJO DO CÂNCER COLORRETAL HEREDITÁRIO

*Data de aceite: 01/10/2024*

### **Ana Paula Stofel Fernandes**

Universidade Federal do Espírito Santo.  
Departamento de Ciências Biológicas.  
Vitória, ES, Brasil.

### **Yvana Patrícia Barbosa**

Universidade Federal do Espírito Santo.  
Departamento de Ciências Biológicas.  
Vitória, ES, Brasil.

### **Leonelys Isabel Rodríguez Jimenez**

Universidade Federal do Espírito Santo.  
Departamento de Ciências Biológicas.  
Vitória, ES, Brasil.

### **Vinicius Eduardo Daleprane**

Universidade Federal do Espírito Santo.  
Departamento de Ciências Biológicas.  
Vitória, ES, Brasil.

### **Taissa dos Santos Uchiya**

Universidade Federal do Espírito Santo.  
Departamento de Ciências Biológicas.  
Vitória, ES, Brasil.

### **Matheus Correia Casotti**

Universidade Federal do Espírito Santo.  
Departamento de Ciências Biológicas.  
Vitória, ES, Brasil.

### **Débora Dummer Meira**

Universidade Federal do Espírito Santo.  
Departamento de Ciências Biológicas.  
Vitória, ES, Brasil.

### **Iúri Drumond Louro**

Universidade Federal do Espírito Santo.  
Departamento de Ciências Biológicas.  
Vitória, ES, Brasil.

**RESUMO: INTRODUÇÃO:** A síndrome de Lynch está associada ao câncer colorretal, especialmente no cólon proximal, e ao câncer endometrial em mulheres, com predisposição a tumores extracolônicos. Os genes *MLH1* e *MSH2* são os mais frequentemente mutados, influenciando no diagnóstico e tratamento, que envolve avaliação clínica, histórico familiar, testes genéticos para mutações, e critérios como Amsterdã II e Bethesda Revisados.

**RELATO DE CASO:** Homem de 49 anos com adenocarcinoma de células em anel de sinete em sigmóide, e filha com variante patogênica para o gene *EPCAM*.

**RESULTADOS:** Paciente sem variante *EPCAM* conhecida, mas com risco de 42,79% de desenvolver câncer colorretal se for portador.

**DISCUSSÃO:** O caso sugere síndrome de Lynch, necessitando estadiamento preciso e tratamento personalizado, com testes genéticos e seguimento rigoroso.

**CONCLUSÃO:** O caso evidencia a complexidade do adenocarcinoma de células em anel de

sinete e a importância de uma abordagem multidisciplinar para otimizar os desfechos clínicos e a qualidade de vida.

**PALAVRAS-CHAVE:** Aconselhamento Genético 1. Câncer 2. Gene 3. Genética 4. Mutações 5. Síndrome de Lynch 6.

## GENETICS AND ONCOLOGY: PERSONALIZED APPROACHES IN THE MANAGEMENT OF HEREDITARY COLORECTAL CANCER

**ABSTRACT: INTRODUCTION:** Lynch syndrome is associated with colorectal cancer, especially in the proximal colon, and endometrial cancer in women, with a predisposition to extracolonic tumors. The *MLH1* and *MSH2* genes are the most frequently mutated, influencing diagnosis and treatment, which involves clinical assessment, family history, genetic testing for mutations, and criteria such as Amsterdam II and Bethesda Revised. **CASE REPORT:** A 49-year-old man with sigmoid signet ring cell adenocarcinoma and a daughter with a pathogenic variant for the *EPCAM* gene. **RESULTS:** Patient with no known *EPCAM* variant, but with a 42.79% risk of developing colorectal cancer if a carrier. **DISCUSSION:** The case suggests Lynch syndrome, requiring precise staging and personalized treatment, with genetic testing and close follow-up. **CONCLUSION:** The case highlights the complexity of signet ring cell adenocarcinoma and the importance of a multidisciplinary approach to optimize clinical outcomes and quality of life.

**KEYWORDS:** Genetic Counseling 1. Cancer 2. Gene 3. Genetics 4. Mutations 5. Lynch Syndrome 6.

## INTRODUÇÃO

Em 1967, o médico norte-americano Henry Lynch, descreve pela primeira vez a relação entre câncer colorretal e genética familiar.<sup>1</sup> A síndrome de Lynch, assim nomeada em homenagem ao seu descritor, é uma condição clínica hereditária que predispõe o organismo afetado ao desenvolvimento de cânceres, em especial aos tipos colorretal e endometrial.<sup>2</sup> A síndrome de Lynch é causada por mutações em genes responsáveis pela reparação de erros de emparelhamento do DNA, conhecidos como genes *MMR* (do inglês *mismatch repair*).<sup>3,4</sup>

Durante a fase de replicação do DNA, erros no emparelhamento de nucleotídeos ocorrem de forma natural, do mesmo modo, também estão presentes mecanismos de controle e reparo deste processo em indivíduos saudáveis. Os genes *MMR* participam deste processo através da inserção ou remoção de nucleotídeos quando identificado o emparelhamento errôneo das fitas.<sup>4</sup> Quando estes genes falham, a expressão de proteínas que atuam na correção destes erros fica debilitada, os erros de emparelhamento se acumulam, o que eventualmente leva ao desenvolvimento de cânceres.<sup>3,4</sup> Portadores da síndrome possuem ao menos um alelo inativado em um dos genes *MMR*. Este atributo tem origem hereditária autossômica dominante, na qual os filhos de um portador da mutação têm uma probabilidade de 50% de herdá-la.<sup>3,5</sup>

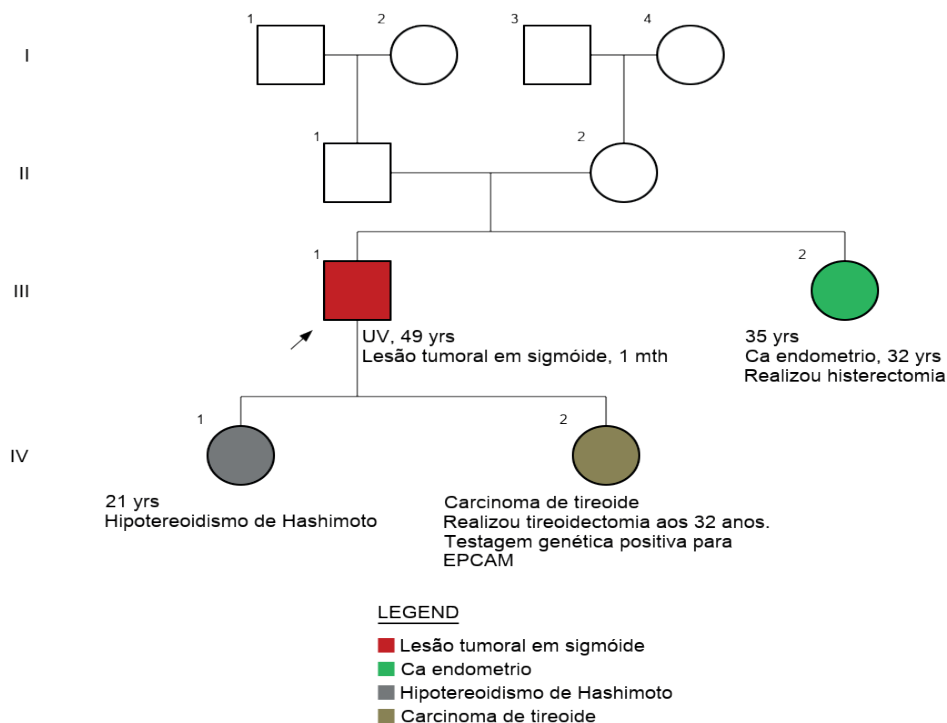
Os genes associados a aproximadamente 70% dos casos da síndrome de Lynch são o *MLH1* e o *MSH2*. A ocorrência de mutações no gene *MSH2*, predispõe os indivíduos afetados ao desenvolvimento de tumores extra colônicos (por exemplo ovariano, endometrial, pancreático, entre outros) e em menor grau ao câncer colorretal quando comparado ao gene *MLH1*. Mutações nos genes reparadores *MSH6* e *PMS2* também podem ser encontradas em indivíduos com a síndrome. O gene *MSH6* está associado aos cânceres endometrial e gastrointestinal, bem como à manifestação tardia da doença. O *EPCAM* também é um gene associado com o aparecimento da síndrome, embora não esteja associado ao reparo de DNA, deleções em sua estrutura levam ao silenciamento do gene *MHS2*, envolvido diretamente no processo de reparo.<sup>3, 5</sup>

## RELATO DE CASO

U.V., homem negro de 49 anos, medindo 1,84 m e pesando 68 kg. Queixa-se de dor abdominal, constipação, hematoquesia e adinamia há 6 meses, associadas a alopecia androgênica e perda ponderal não intencional de 5 kg. Hemograma recente mostra anemia e plaquetopenia. Em colonoscopia realizada há 1 mês, foi encontrada uma lesão tumoral em sigmóide, sugestiva de adenocarcinoma em células de anel de sinete. Na história familiar, sua irmã de 35 anos foi diagnosticada com câncer de endométrio aos 32 anos, tendo realizado histerectomia. Sua filha mais nova, de 21 anos, tem hipotireoidismo de Hashimoto, enquanto a mais velha foi submetida à tireoidectomia aos 32 anos para tratamento de carcinoma de tireoide, com testagem genética positiva para *EPCAM*.

## RESULTADOS

Com as informações contidas no relato de caso, foi possível desenhar um heredograma familiar do paciente U.V (Figura 1), e da mesma forma calcular com ajuda de diferentes plataformas, os possíveis riscos de desenvolver alguns tipos de câncer baseado nas informações do histórico familiar e hábitos de vida.<sup>8</sup>



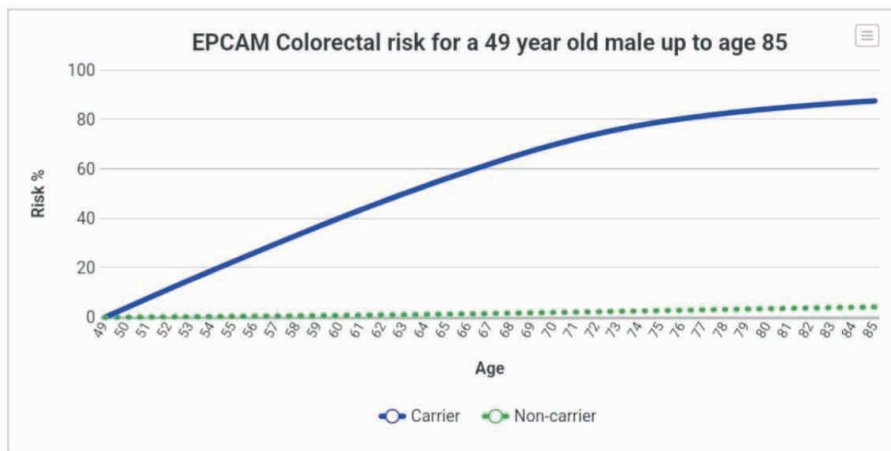
**Figura 1:** Heredograma familiar do paciente U.V. O paciente em cor vermelha é afetado por lesão tumoral em sigmóide descobertas há 1 mês; a irmã do paciente em cor verde, com 35 anos e câncer de endométrio diagnosticado aos 32 anos, realizou histerectomia. As filhas do paciente sendo a geração IV; a filha de 21 anos com hipotireoidismo de hashimoto e outra filha (idade não especificada) com carcinoma de tireoide e tireoidectomia aos 32 anos. Fonte: Plataforma Family History Tool - INVITAE. <sup>8</sup>

Baseado nos dados sintomatológicos apresentados pelo paciente; sendo eles, dor abdominal, constipação, perda ponderal de peso e hematoquesia, foi feita uma estimativa da probabilidade do paciente ter um câncer não diagnosticado através da plataforma QCâncer e os resultados estão descritos abaixo (Quadro 1). <sup>9</sup>

Câncer	Tipo	Risco
Sem câncer		57,21%
Qualquer câncer		42,79%
	colorretal	36,45%
	outro	2,65%
	sangue	1,79%
	pancreático	0,96%
	gastroesofágico	0,56%
	pulmão	0,2%
	próstata	0,12%
	trato renal	0,05%
	testicular	0,01%

**Quadro 1:** Probabilidade do paciente ter câncer baseado nos dados sintomatológicos. Segundo a plataforma QCancer. Devido aos poucos sintomas descritos no relato de caso, o paciente tem uma probabilidade de 57,21% de não ter câncer; por outra parte o 42,79% poderia indicar a presença de câncer, sendo o câncer colorretal quem teve uma porcentagem de 36,45%, e a probabilidade de apresentar outros cânceres como pancreático, gastroesofágicos, entre outros, não supera o 2,65%. Fonte Plataforma QCâncer.org <sup>9</sup>

Considerando que a filha do paciente com tireoidectomia,apresentou testagem positivo para *EPCAM*, levamos a hipótese de que o paciente provavelmente tivesse também uma testagem positiva para o mesmo gene; foi feita uma estimativa de o paciente desenvolver câncer até os 85 anos (Figura 2), sendo os resultados apresentados abaixo (Quadro 2). <sup>9</sup>



**Figura 2:** Risco de um paciente de 49 anos, com ou sem testagem positiva para o gene *EPCAM* de desenvolver câncer colorretal. Podemos observar na linha azul (Carrier, quer dizer portador) que um paciente com testagem positiva para o *EPCAM*, apresenta um risco de desenvolver câncer colorretal de mais de 40% depois dos 60 anos, e o risco aumenta com a idade (age no inglês), chegando a ter um risco de mais de 80% depois dos 75 anos. Por outra parte, um paciente sem mutação do gene *EPCAM* (Non-carrier, quer dizer não portador) até os 85 anos o risco não chega a 10%. Fonte: Plataforma ASK2ME.org <sup>10</sup>

Age	Carrier %	Non-carrier %
54	18.84	0.29
59	36.77	0.66
64	53.16	1.15
69	67.36	1.79
74	77.59	2.54
79	83.39	3.31
84	86.97	4.02
85	87.54	4.14

**Quadro 2.** Risco de desenvolver câncer colorretal para um homem portador (Carrier) ou não portador (Non-carrier) de mutação para o gene *EPCAM*, desde os 49 anos até os 85 anos. Podemos ver que para um portador da mutação com idade de 54 anos, o risco de desenvolver a doença vai para 18,84%, no entanto que para uma pessoa da mesma idade, não portadora da mutação, o risco vai apenas para um 0,29%. Na medida que a idade (Age) aumenta, o risco aumenta; podendo ser evidenciado pelo fato de que para uma idade de 74 anos, o risco subiu para 77,59% e para uma pessoa não portadora da mutação é de 2,54%. Fonte: Plataforma ASK2ME.org <sup>10</sup>

Pressupondo uma possível mutação do gene *EPCAM* pelo fato da filha do paciente ser positiva na testagem genética para tal gene, foram analisados os critérios para avaliação da síndrome de Lynch com base na história pessoal ou familiar de câncer nas diretrizes do NCCN, que são as seguintes:<sup>11</sup>

1. Variante patogênica conhecida de LS na família;
2. Um indivíduo com um câncer relacionado à LS e qualquer um dos seguintes itens:
  - 2.1. Diagnosticado <50 anos;
  - 2.2. Um câncer relacionado à LS síncrono ou metacrônico, independentemente da idade;
  - 2.3. 1 parente de primeiro ou segundo grau com um câncer relacionado à LS diagnosticado <50 anos.
  - 2.4.  $\geq 2$  parentes de primeiro ou segundo grau com um câncer relacionado a LS, independentemente da idade.
3. Histórico familiar de qualquer um dos itens a seguir:
  - 3.1.  $\geq 1$  parente de primeiro grau com câncer colorretal ou endometrial diagnosticado <50 anos;  $\geq 1$  parente de primeiro grau com câncer colorretal ou endometrial e um câncer síncrono ou metacrônico relacionado ao LS independentemente da idade;
  - 3.2.  $\geq 2$  parentes de primeiro grau ou de segundo grau com cânceres relacionados à LS, e incluindo  $\geq 1$  diagnosticado <50 anos;
  - 3.3.  $\geq 3$  parentes de primeiro grau ou de segundo grau com cânceres relacionados à LS independentemente da idade;

#### 4. Aumento do risco previsto pelo modelo para LS

4.1. Um indivíduo com um risco  $\geq 5\%$  de ter uma variante patogênica do gene *MMR* com base em modelos preditivos (ou seja, *PREMM5*, *MMRpro*, *MMRpredict*);

4.1.1. Indivíduos com histórico pessoal de CCR e/ou câncer endometrial com uma pontuação *PREMM5* de  $\geq 2,5\%$  devem ser considerados para o MGPT.

4.1.2. Para indivíduos sem histórico pessoal de CCR e/ou câncer endometrial, alguns dados sugerem o uso de um *PREMM5* de  $\geq 2,5\%$  em vez de  $\geq 5\%$  para selecionar indivíduos para o teste genético de *MMR*. Com base nesses dados, é razoável que o teste seja feito com base no resultado da pontuação  $\geq 2,5\%$  e no julgamento clínico. É importante observar que, com o limite mais baixo, há um aumento na sensibilidade, mas uma diminuição na especificidade.

5. Histórico pessoal de um tumor com deficiência de *MMR* determinado por PCR, NGS ou IHC diagnosticado em qualquer idade.<sup>11</sup>

Havendo analisado os critérios podemos dizer que o paciente atende a vários critérios da LS, sendo eles:<sup>11</sup>

1. Variante patogênica conhecida de LS na família.

Isto é, porque a filha (parente de primeiro grau) é positiva para a testagem do gene *EPCAM*.

2. Um indivíduo com um câncer relacionado à LS e qualquer um dos seguintes itens:

2.1. Diagnosticado <50 anos;

2.2. 1 parente de primeiro ou segundo grau com um câncer relacionado à LS diagnosticado <50 anos.

O paciente tem <50 anos e possui um parente de primeiro grau, com câncer relacionado a LS (câncer de endométrio) diagnosticado com 32 anos.

3. Histórico familiar de qualquer um dos itens a seguir:

3.1.  $\geq 1$  parente de primeiro grau com câncer colorretal ou endometrial diagnosticado <50 anos;<sup>11</sup>

## DISCUSSÃO

A análise do caso clínico do paciente U.V. revela uma complexidade intrínseca relacionada aos aspectos da doença, hereditariedade/genética, testes genéticos, heredograma, seguimento e opções terapêuticas.<sup>11,12</sup>

No que tange aos aspectos da doença, o quadro clínico apresentado sugere um adenocarcinoma em células de anel de sinete, uma forma agressiva de câncer colorretal. Este tipo de neoplasia é resultado de alterações genéticas e epigenéticas que culminam na transformação maligna das células do cólon ou reto.<sup>14</sup>

A síndrome de Lynch, é uma síndrome causada por mutações em genes que afetam proteínas de reparo de incompatibilidade *MHL1*, *MSH2*, *MSH6* ou *PMS2*; levando como consequência suscetibilidade a vários tipos de câncer sendo o câncer colorretal um dos mais característicos. Em um subconjunto de pacientes com síndrome de Lynch, descobriu-se que *MSH2* era especificamente inativado em linhagens celulares que exibiam expressão de *EPCAM*, carregando deleções da extremidade 3', incluindo também o sinal de poliadenilação.<sup>13</sup>

O *EPCAM*, descoberto há quatro décadas como antígeno tumoral em carcinoma colorretal, serve como marcador prognóstico, antígeno em células tumorais circulantes e disseminadas (principal fonte de células cancerígenas metastáticas) assim também como alvo terapêutico. É uma proteína transmembrana multifuncional envolvida na regulação da adesão celular, proliferação, migração e transição epitelial mesenquimal de células de carcinoma.<sup>12</sup>

A presença de deleções de diferentes tamanhos e localizações na extremidade 3' de *EPCAM* são muito comuns, e isso carrega grande importância; devido a que o risco de desenvolver câncer colorretal em pessoas que apresentam estas deleções é comparado a aquele que tem as pessoas portadoras da mutação *MSH2*.<sup>13</sup>

Os indivíduos afetados ainda possuem maior predisposição para cânceres extra colônicos como câncer de estômago, de ovário, de vias urinárias, de intestino delgado, pancreático, cerebral (gliomas) e câncer de pele (carcinoma sebáceo e queratoacantoma). De modo geral, pacientes com a síndrome de Lynch apresentam estas doenças precocemente em relação ao restante da população, por volta dos 44 aos 60 anos. Não existe até o momento consenso sobre o diagnóstico da síndrome de Lynch, embora existam diretrizes internacionais, estas não utilizam necessariamente os mesmo critérios de avaliação. De modo geral, entende-se que o diagnóstico envolve uma combinação entre avaliação clínica do paciente, análise de seu histórico familiar e testes laboratoriais para identificar mutações nos genes *MMR*.<sup>3,7</sup>

O estadiamento preciso é crucial para determinar a extensão da doença e direcionar a abordagem terapêutica mais adequada. No caso do câncer colorretal é baseado no sistema TNM, que considera a extensão do tumor primário (T), a presença de metástases em linfonodos regionais (N) e a presença de metástases à distância (M). Ademais, o monitoramento dos indivíduos acometidos pela síndrome de Lynch deve ser constante, com aconselhamento e acompanhamento psicológico dos pacientes e seus familiares. Recomenda-se a triagem regular, com colonoscopia, a partir dos 20 a 25 anos ou 2 a 5 anos antes da idade mais baixa na qual um familiar tenha sido diagnosticado com câncer colorretal, além de exames ginecológicos para as mulheres. Os familiares diretos devem ser investigados quanto à presença de mutações nos genes *MMR*, para que caso identificada a síndrome, possam realizar acompanhamento de sua saúde com identificação precoce de cânceres. Os indivíduos afetados devem ainda precaver-se, evitando o consumo de



tabaco, controlando sua alimentação e realizando exercícios a fim de evitar ganho de peso, desenvolvimento de diabetes, colesterol alto, entre outras condições que predispõem ao surgimento de cânceres.<sup>6</sup>

No contexto da hereditariedade e aspectos genéticos, a presença de um histórico familiar significativo, incluindo câncer de endométrio e tireoide, juntamente com a testagem genética positiva para *EPCAM* em um parente direto, sugere fortemente a possibilidade de uma síndrome de Lynch. A condição de adenocarcinoma em células de anel de sinete está associada a mutações nos genes de reparo de *mismatch (MMR)*, o que aumenta a suscetibilidade a vários tipos de câncer, incluindo o colorretal e o endometrial. A individualização do tratamento é crucial, levando em consideração a predisposição genética do paciente e a importância de um acompanhamento personalizado.<sup>15</sup>

Em síntese, a abordagem multidisciplinar e personalizada no manejo de pacientes com predisposição genética ao câncer colorretal, como exemplificado no caso do paciente U.V., destaca a importância da integração de conhecimentos científicos, aconselhamento genético adequado e estratégias de prevenção e tratamento individualizadas para otimizar os desfechos clínicos e a qualidade de vida dos pacientes.<sup>13-15</sup>

## CONCLUSÃO

Após aprofundar no caso clínico do paciente U.V, ficou exposto a importância de realizar uma abordagem médica detalhada considerando diversos aspectos da doença, testes genéticos, opções terapêuticas; assim também hereditariedade e acompanhamento.

O adenocarcinoma em células de anel de sinete é uma forma agressiva de câncer colorretal, cujo estadiamento preciso é essencial para guiar a abordagem terapêutica adequada. A história familiar significativa e a testagem genética positiva para *EPCAM* indicam fortemente a possibilidade de síndrome de Lynch, exigindo uma individualização do tratamento e um acompanhamento rigoroso.

A realização do heredograma familiar, testes genéticos, acompanhado de aconselhamento genético, e seguimento rigoroso do paciente com exames regulares de rastreamento, são importantes ferramentas da oncogenética, e fundamentais para determinar a susceptibilidade do paciente e orientar decisões informadas. Por outra parte, também são essenciais e de grande utilidade para monitorar a evolução da doença e implementar intervenções precoces. No caso do paciente U.V, estas ferramentas são importantes para direcionar a conduta uma vez apontada a forte possibilidade da síndrome de Lynch, conduta não só para o paciente se não também para seus familiares.

Uma abordagem multidisciplinar e personalizada, integrando conhecimentos científicos, estratégias preventivas e tratamentos individualizados, é crucial para otimizar os desfechos clínicos e a qualidade de vida dos pacientes com predisposição genética ao câncer colorretal. O caso de U.V. ilustra a importância dessa integração para o manejo

eficaz de condições complexas, destacando a necessidade de uma medicina centrada no paciente e baseada em evidências.

## POTENCIAL CONFLITO DE INTERESSES

Não há conflito de interesses envolvidos na pesquisa em questão.

## VINCULAÇÃO ACADÊMICA

Esta pesquisa não possui vinculação a nenhum programa de pós-graduação.

## REFERÊNCIAS

1. Wolf AI, Buchanan AH, Farkas LM. Revisão histórica da síndrome de Lynch. *J Coloproctol* (Rio J). 2013;33:95–110.
2. Costa LF, Caixeta LVV, Carvalho LOR de, Barbosa CO, Ferreira IB, Reis VHS, et al. Síndrome de Lynch: uma abordagem diagnóstica, evolução clínica e revisão. *Brazilian Journal of Health Review*. 2023;6(5):21402–9.
3. Bhattacharya P, Leslie SW, McHugh TW. Lynch Syndrome (Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer). Em: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [citado 2024 Ago 12]. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK431096/>
4. Li GM. Mechanisms and functions of DNA mismatch repair. *Cell Res*. 2008;18(1):85–98.
5. Sehgal R, Sheahan K, O'Connell PR, Hanly AM, Martin ST, Winter DC. Lynch Syndrome: An Updated Review. *Genes*. 2014;5(3):497–507.
6. Idos G, Valle L. Lynch Syndrome. Em: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJ, et al., organizadores. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993 [citado 2024 Ago 12]. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1211/>
7. Valadão M, Castro L dos S. Câncer colo-retal hereditário. *Rev Col Bras Cir*. 2007;34:193–200.
8. Invitae Family History Tool [Internet]. [familyhistory.invitae.com](http://familyhistory.invitae.com/pedigrees/pedigree/). Disponível em: <https://familyhistory.invitae.com/pedigrees/pedigree/> [citado 2024 Ago 12].
9. QCCancer(male) [Internet]. [www.qccancer.org](http://www.qccancer.org). Disponível em: <https://www.qccancer.org/male/index.php> [citado 2024 Ago 12].
10. ASK2METM - All Syndromes Known to Man EvaluatorTM [Internet]. [ask2me.org](http://ask2me.org). Disponível em: <https://ask2me.org/show.php> [citado 2024 Ago 12].
11. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal. 30 de outubro de 2023. Versão 2.2023. Página 23.
12. Gires O, Min P, Schinke H, Canis M, Baeuerle PA. Expressão e função da molécula de adesão de células epiteliais EpCAM: onde estamos depois de 40 anos? *Cancer Res*. 2020;39:969–987.

13. Ligtenberg MJL, Kuiper RP, van Kessel AG, Hoogerbrugge N. Os portadores da deleção EPCAM constituem um subgrupo único de pacientes com síndrome de Lynch. *Cancer Cell*. 2013;12:169–174.
14. Smith J, Silva A, Santos B. Adenocarcinoma em células de anel de sinete: uma revisão abrangente. *Rev Bras Cancer*. 2021;10(2):87-94.
15. Silva C, Oliveira D, Pereira E. Mutations in mismatch repair genes and their association with aggressive colorectal cancer: a systematic review. *J Genet Oncol*. 2020;5(3):112-120.