

Cáncer de colon metastásico derecho vs izquierdo y su comportamiento clínico molecular

Right versus left metastatic colon cancer and its molecular clinical behavior

<https://doi.org/10.33262/rmc.v8i1.2856>

Melani Berenice Bayas Huilcapi¹

 <https://orcid.org/0000-0002-1717-4643>
jymlani_15@hotmail.com

Grace Vanessa Bayas Huilcapi²

Docente de la Universidad Técnica de Babahoyo
 <https://orcid.org/0000-0001-6210-7901>
gbayas@utb.edu.ec

DIRECCIÓN PARA CORRESPONDENCIA: jymlani_15@hotmail.com

Fecha de recepción: 28/08/2022

Fecha de aceptación: 10/12/2022

RESUMEN

El tercer lugar de los cánceres más frecuentes en varones lo ocupa el de colón, es el segundo en mujeres, posee una incidencia de 45 casos/100000 habitantes por año, surge entre la quinta y séptima década de la vida, en Ecuador dentro de todas las neoplasias se localiza en el quinto puesto y su comportamiento molecular varía si la patología es derecha siendo representada por tumores MSI alto y el oncogén BRAF mutado, mientras que a nivel izquierdo se encuentran variaciones CIN (oncogenes KRAS y NRAS). Cetuximab, panitumumab, bevacizumab y aflibercept. Son fármacos biológicos que permiten controlar las patologías colónicas de tipo avanzadas. Objetivo: Describir el comportamiento clínico molecular de esta patología tanto en su lado derecho como el izquierdo. Metodología: Se presenta una investigación con enfoque cuantitativo, de tipo observacional y descriptivo, diseño no experimental, corte transversal y retrospectivo, la población son pacientes del servicio de Oncología del HTMC. Resultados: De los 106 pacientes que cumplieron con criterios de inclusión el 57% fue de sexo masculino y el

43% femenino, de éstos el 55% tuvo neoplasia del colon derecho y el 45% del colón izquierdo. Conclusiones: La anorexia, astenia, náuseas/vómitos y anemia fueron los síntomas más frecuentes del cáncer de colon en estadio IV del lado derecho son, y del lado izquierdo fueron el dolor abdominal, rectorragia y distensión abdominal. Mientras que respecto mutación de oncogenes en ambos lados del colon en mayor proporción se encontró un KRAS no mutado.

PALABRAS CLAVE: Cáncer de colón, oncogén, comportamiento molecular.

ABSTRACT

The third place of the most frequent cancers in men is that of the colon, it is the second in women, it has an incidence of 45 cases/100,000 inhabitants per year, it arises between the fifth and seventh decade of life, in Ecuador within all neoplasms are located in fifth place and their molecular behavior varies if the pathology is on the right, being represented by high MSI tumors and the mutated BRAF oncogene, while on the left are CIN variations (KRAS and NRAS oncogenes). Cetuximab, panitumumab, bevacizumab, and aflibercept. They are biological drugs that make it possible to control advanced colonic pathologies. Objective: To describe the molecular clinical behavior of this pathology both on its right and left sides. Methodology: An investigation is presented with a quantitative, observational and descriptive approach, non-experimental design, cross-sectional and retrospective, the population are patients of the Oncology service of the HTMC. Results: Of the 106 patients who met the inclusion criteria, 57% were male and 43% female, of these 55% had neoplasia of the right colon and 45% of the left colon. Conclusions: Anorexia, asthenia, nausea/vomiting and anemia were the most frequent symptoms of stage IV colon cancer on the right side, and on the left side were abdominal pain, rectal bleeding and abdominal distension. While regarding mutation of oncogenes on both sides of the colon, a non-mutated KRAS was found in a greater proportion.

KEYWORDS: Colon cancer, oncogene, molecular behavior.

INTRODUCCIÓN

El término cáncer de colon refiere un crecimiento anormal de las células del cuerpo, cambiando sus características naturales por malignas, es entonces definido como una proliferación excesiva de células que se encuentran en todo el intestino grueso incluido

el recto, histológicamente podría originarse de sus tres capas: mucosa, muscular y serosa; el más frecuente en 90% es el adenocarcinoma procedente de las glándulas, otros tipos de neoplasias como linfomas, sarcomas, melanomas son infra diagnosticados (Gonzales 2020).

En Ecuador ocupa el quinto lugar en frecuencia, su tasa de incidencia estandarizada por edad en 2018 para ambos sexos y todas las edades fue del 11.3% (Bayas-Huilcapi 2020). Y al considerar ambos sexos es el tumor maligno más frecuente, con una incidencia de 40-50 casos por cada 100000 habitantes/año. Aparece con mayor frecuencia entre la quinta y séptima década de vida. Es raro diagnosticar antes de los 40 años, en el contexto de formas hereditarias según indica Castells A. en el año 2016 (Castells 2016).

Existe un convenio en la literatura sobre la mayor frecuencia de cáncer de colon del lado izquierdo. Una serie europea basada en 25 registros poblacionales y 16 países demuestra un 27 % para el lado derecho y 73 % para el izquierdo contrastando con los datos de The American Cancer Society de 51 % para el izquierdo y al 42 % para el derecho (Villegas-Mejía et al. 2018).

Comportamiento clínico

Las manifestaciones clínicas dependerán de su localización. Los síntomas del colón izquierdo son cambios a nivel del tránsito intestinal ya sea estreñimiento o diarrea, hemorragias y si la neoplasia obstruye la luz colónica generará un cuadro de obstrucción aguda caracterizado por dolor, vómito y distensión intestinal (Bayas-Huilcapi 2020).

Los síntomas del colón derecho son más discretos al igual que la hemorragia la cual genera anemia crónica, se observa obstrucción intestinal solo cuando se afecta la válvula ileocecal. Al examen físico se puede encontrar una masa que podría provocar una peritonitis, complicación infrecuente (Bayas-Huilcapi 2020).

La hemorragia y el cambio de la motilidad intestinal son los síntomas más comunes con el 71% y 51% respectivamente; la masa rectal representa un 24.5%, la masa abdominal el 12.5%, la deficiencia de hierro 9.6%, mientras que el síntoma con menor frecuencia es el dolor abdominal; además hay otra sintomatología no relacionada entre ellas como astenia, anorexia, pérdida de peso o fiebre. Al haber metástasis se añade otra

sintomatología y dependerá del órgano afectado esta puede ser ictericia, problemas neurológicos, dolor óseo, entre otros (Bayas-Huilcapi 2020).

Comportamiento molecular

Para el cáncer de colon coexisten 2 rutas moleculares, la vía de inestabilidad de microsátélites (MSI), con neoplasias hipermutadas de alta inestabilidad de microsátélites, ya que en su sistema de reparación de desajustes de ADN hay mutaciones. Por otra parte en la vía de inestabilidad cromosómica (CIN), acerca de tumores no hipermutados y número de copias de ADN consta una alta frecuencia de alteraciones (Baran et al. 2018). Tumores con MSI alto predominan en colon, aquí se encuentra el oncogén BRAF mutado, y en colon izquierdo los tumores son CIN, con mutación de los oncogenes KRAS y NRAS, todos ellos en relación con la proliferación y supervivencia celular, mientras que los dos últimos cuentan con mutaciones puntuales en los codones 12,13,61, y el primero en el codon 600. El estado mutacional del oncogén KRAS es importante a nivel predictivo en la terapia con receptor de factor de crecimiento epidérmico (EGFR) para tumores CIN o del lado izquierdo (Baran et al. 2018).

Los tumores MSI predominantemente los del lado derecho pertenecen a una vía considerada especial para la carcinogénesis en estadios avanzados en relación a mutaciones BRAF, la activina es otro componente de esta vía que favorece la metástasis, ambos hacen de dichos tumores más proliferativos e invasivos (Baran et al. 2018).

Según Jun Gong en 2017 en el contexto metastásico las mutaciones encontradas fueron KRAS prediciendo la falta de beneficio ante terapia anti-EGFR, por otro lado, las mutaciones NRAS halladas en menor cantidad involucraron resistencia anti-EGFR. Las mutaciones BRAF son relacionadas a resistencia a quimioterapia, menos supervivencia y pobre beneficio clínico con anti-EGFR, ya que molecularmente hablando se trata de una enfermedad heterogénea, es necesario un mayor análisis para llegar a un convenio sobre la lateralidad de las mutaciones (Gong et al. 2017).

Por otra parte Kenji Fujiyoshi en 2017 encontró aumentadas en 3.4% las mutaciones BRAF y las mutaciones en KRAS Y NRAS permanecieron casi sin cambios, ratificando la heterogeneidad de la patología y la importancia de estudiarla a nivel molecular para lograr una terapéutica dirigida y personalizada, a pesar de ser muy complicada la observación directa para el medico investigador en procesos metastásicos (Fujiyoshi et al. 2017).

Tratamiento

Los anticuerpos monoclonales y una proteína de fusión recombinante parte de los fármacos biológicos con gran prospecto en cáncer colorrectal avanzado son Cetuximab, panitumumab, bevacizumab y aflibercept, cuya vía de administración es intravenosa, con actividad dirigida contra una diana celular (factor de crecimiento o su(s) receptor(es)) (Gonzales 2020).

Contra el receptor del factor de crecimiento epidérmico se cuenta con cetuximab y panitumumab, con gran potencial para RAS no mutado y Bevacizumab el cual se caracteriza por que sólo es útil en pacientes RAS no mutado siendo un anticuerpo anti-VEGF A (contra el factor de crecimiento endotelial vascular A). Aflibercept se obtuvo a través de una proteína de fusión recombinante (que actuaba contra VEGF-A, VEGF-B y el factor de crecimiento placentario (Gonzales 2020).

También se encuentran los inhibidores tirosina quinasa (TKI), que interactúan a nivel de las dianas celulares, mientras que contra el cáncer colorrectal metastásico refractario se tiene Regorafenib (Gonzales 2020). Dicho fármaco, aprobado en todo el mundo es indicado en pacientes no aptos para otras terapias o que no han obtenido resultados favorables con anteriores tratamientos (Dhillon 2018).

Otros fármacos de tipo citostáticos son: Capecitabina, Utefos, UFT, 5 fluorouracilo que pertenecen al grupo de las fluoropirimidinas, y otros como el irinotecan, cetuximab, oxaliplatino, raltitrexed, panitumumab, aflibercept, y regorafenib; mientras que fármacos aún en etapa de ensayo mostraron cierta actividad como el ramucirumab y el TAS-102 (Gonzales 2020).

METODOLOGÍA

La investigación tiene un enfoque cuantitativo, observacional y descriptivo; diseño no experimental; corte transversal; y retrospectivo. El método de investigación en este campo de estudio es la observación indirecta, debido a que reúne datos mediante la revisión y recopilación de información preexistente en la base de datos del sistema AS-400 como historias clínicas de pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión y que contaron con diagnósticos dentro de los códigos CIE-10 C180 al C189, atendidos en consulta externa del servicio de oncología del IESS HTMC en el periodo

julio 2015 – junio 2020. El análisis estadístico se realiza en el programa Microsoft Excel por medio de la elaboración de tablas que representan la información recopilada mediante frecuencias y porcentajes para la obtención de resultados (Bayas 2021).

RESULTADOS

El grupo más afectado fue el género masculino con 57% según (Bayas 2021) predominando la neoplasia del lado derecho con 31%, mientras que el lado izquierdo tuvo un 25%; el género femenino tuvo un 43% divididos en 24% para neoplasia de colon derecho y 20% para colon izquierdo. Evidenciando el predominio de neoplasia derecha en un 55% sobre la izquierda con un 45% como se muestra en la Tabla 1.

SEXO	DERECHO		IZQUIERDO		FRECUENCIA TOTAL	% TOTAL
	Nº	%	Nº	%		
MASCULINO	33	31	27	25	60	57
FEMENINO	25	24	21	20	46	43

Tabla 1. División de género en el cáncer de colon metastásico derecho vs izquierdo
Fuente: (Bayas 2021)

El mayor porcentaje respecto a cáncer de colon se encontró entre los 55 y los 69 años (42%), tanto en afección del lado derecho (43%) como izquierdo (42%), seguido del grupo de 70 a 84 años (34%), con un porcentaje de 33% para el lado derecho, y del 35% del lado izquierdo. Evidenciando que la patología predomina en la quinta década de vida. (Bayas 2021). Tal como se muestra en la tabla 2, a continuación:

GRUPO ETARIO	DERECHO		IZQUIERDO		FRECUENCIA TOTAL	% TOTAL
	Nº	%	Nº	%		
10 a 24	0	0	0	0	0	0
25 a 39	2	3	1	2	3	3
40 a 54	10	17	7	15	17	16
55 a 69	25	43	20	42	45	42
70 a 84	19	33	17	35	36	34
MAYOR a 84	2	3	3	6	5	5

Tabla 2. División etaria en el cáncer de colon metastásico derecho vs izquierdo
Fuente: (bayas 2021)

La sintomatología más frecuente fue el dolor abdominal con el 78% tanto del lado derecho 46%, como del izquierdo 54%, le sigue la constipación con el 56% divididos en 61% del lado derecho y 39% del lado izquierdo, como se muestra en la Tabla 3. La sintomatología que presentó mayor porcentaje el lado derecho fue: Constipación 61%, diarrea crónica 58%, pérdida de peso 68%, anorexia 100%, melena 75% mientras que del lado izquierdo predominó Dolor abdominal 78% y Distensibilidad abdominal 69%.(Bayas 2021)

SINTOMAS	DERECHO		IZQUIERDO		FRECUENCIA TOTAL	% TOTAL
	Nº	%	Nº	%		
DOLOR ABDOMINAL	38	46	45	54	83	78
PERDIDA DE PESO	15	68	7	32	22	21
ANEMIA	16	70	7	30	23	22
NAUSEAS/VÓMITOS	12	86	2	14	14	13
ASTENIA	11	79	3	21	14	13
FIEBRE	1	50	1	50	2	2
OBSTRUCCION INTESTINAL	7	47	8	53	15	14
RECTORRAGIA	3	27	8	73	11	10
DISTENSIÓN ABDOMINAL	9	31	20	69	29	27
MELENA	3	75	1	25	4	4
DIARREA CRÓNICA	11	58	8	42	19	18
CONSTIPACIÓN	36	61	23	39	59	56
ANOREXIA	4	100	0	0	4	4

Tabla 3. División de sintomatología en el cáncer de colon metastásico derecho vs izquierdo

Fuente: (bayas 2021)

La mutación más frecuente fue el KRAS NO MUTADO con 68% de los casos, 67% para el lado derecho y 69% para el lado izquierdo, luego le sigue el KRAS MUTADO con el 25%, donde el lado derecho predominó con el 29%, y el lado izquierdo un 21%, el BRAF MUTADO tuvo un 7%, 3% para el lado derecho y 10% para el izquierdo, como se muestra en la Tabla 4. De manera general en el lado izquierdo predomina el KRAS NO MUTADO y el BRAF MUTADO; y del lado derecho el KRAS MUTADO(Bayas 2021)

ONCOGENES	DERECHO		IZQUIERDO		FRECUENCIA TOTAL	%TOTAL
	N°	%	N°	%		
BRAF MUTADO	2	3	5	10	7	7
KRAS MUTADO	17	29	10	21	27	25
KRAS NO MUTADO	39	67	33	69	72	68
NRAS	0	0	0	0	0	0

Tabla 4. Mutaciones génicas en el cáncer de colon metastásico derecho vs izquierdo

Fuente: (bayas 2021)

El esquema quimioterapéutico monoclonal más usado fue el cetuximab 57% según (Bayas 2021), con el 30% a favor del lado izquierdo, y 26% del lado derecho, seguido por bevacizumab 36% con el 25% del lado derecho y 10% del lado izquierdo y en menor proporción el regorafenib 8%, con 5% para el lado izquierdo y el 3% para el derecho, como se muestra en la Tabla 5

FARMACOS	DERECHO		IZQUIERDO		FRECUENCIA TOTAL	% TOTAL
	N°	%	N°	%		
CETUXIMAB	28	26	32	30	60	57
BEVACIZUMAB	27	25	11	10	38	36
REGORAFENIB	3	3	5	5	8	8

Tabla 5. Esquema de quimioterapia instaurado en el cáncer de colon metastásico derecho vs izquierdo

Fuente: (bayas 2021)

En la Tabla 6 según (Bayas 2021) respecto al número de metástasis el mayor porcentaje para 1 metástasis fue del 38% dividido en 40% para el lado derecho y el 35% para el lado izquierdo, seguido de 2 metástasis con el 17% tanto para el lado derecho como el izquierdo, en tercer lugar 11 metástasis identificadas en el 12% de la población siendo el lado derecho el más frecuente.

N° METASTASIS	DERECHO		IZQUIERDO		FRECUENCIA TOTAL	% TOTAL
	N°	%	N°	%		
1	23	40	17	35	40	38
2	10	17	8	17	18	17
3	4	7	5	10	9	8
4	4	7	4	8	8	8
5	2	3	8	17	10	9
6	2	3	0	0	2	2
7	1	2	0	0	1	1

10	1	2	0	0	1	1
11	11	19	2	4	13	12
14	0	0	3	6	3	3
19	0	0	1	2	1	1

Tabla 6. Número de metastasis en el cáncer de colon metastásico derecho vs izquierdo

Fuente: (bayas 2021)

En la tabla 7 se considera a los órganos de destino metastásicos siendo el más frecuente los ganglios con el 70%, divididos en 66% derecho y 75% izquierdo, luego el hígado con el 29%, 26% para el lado derecho y 33% para el lado izquierdo; en tercer lugar, el pulmón con el 17%, mientras que peritoneo y otros igual con el 14%, hueso 4% y cerebro 0% (Bayas 2021)

ORGANOS	DERECHO		IZQUIERDO		FRECUENCIA TOTAL	% TOTAL
	N°	%	N°	%		
HÍGADO	15	26	16	33	31	29
PULMÓN	11	19	7	15	18	17
PERITONEO	9	16	6	13	15	14
GANGLIOS	38	66	36	75	74	70
HUESO	0	0	4	8	4	4
CEREBRO	0	0	0	0	0	0
OTROS	7	12	8	17	15	14

Tabla 7. Órganos de destino metastásico post-tratamiento en el cáncer de colon

metastásico derecho vs izquierdo

Fuente: (bayas 2021)

DISCUSION

En esta investigación el 57% de la población correspondía al sexo masculino, y el 43% al sexo femenino lo que difiere de Gibert et al en 2018 en cuyo estudio con una muestra de 61 pacientes obtuvo para el sexo femenino el 59.01% mientras que el sexo masculino el 40,98%, además obtuvo que en el sexo masculino se afectó el colon derecho en 31% y el colon izquierdo en 25%, por otra parte en el sexo femenino se afectó el colon derecho en 24% y el colon izquierdo en 20% por lo que coincide en parte con el estudio de Violo et al sobre características clínicas, anatomopatológicas y moleculares en casos de cáncer de colon metastásico según localización tumoral y grado de diferenciación en 408 pacientes

donde el lado derecho predomina en los hombres con 55,6% al igual que en este estudio (Bayas 2021).

Guibert et al. 2018 menciona que el grupo etario de predominó fueron los mayores de 60 años con una media entre 70 y 79 años, por otro lado en el estudio de Vilorio et al. en el colon derecho la media fue entre 60 y 79 años, y en colon izquierdo 50 y 69 años; contrastando con el presente estudio donde predominó el grupo etario entre 55 y 69 años con el 42% difiriendo con Guibert, por otro lado en el colon derecho predominó el grupo etario de 55 a 69 años con el 43%, mientras que en el colon izquierdo predominó el mismo grupo etario con el 42%. (Bayas 2021)

Los síntomas de mayor relevancia en el cáncer de colon metastásico del lado derecho de acuerdo a Machicado et al en su estudio en el hospital Arzobispo Loayza de Perú, fueron dolor abdominal, astenia, anemia y pérdida de peso, mientras que en el lado izquierdo fueron dolor abdominal, síntomas obstructivos y hematoquecia, además González et al en su estudio de 2016 en el hospital de Cienfuegos obtuvo que las manifestaciones colónicas derechas engloban cambios del hábito intestinal, palidez mucocutánea, anemia, y síndrome general, mientras que del lado izquierdo se encontraron manifestaciones hemorrágicas, por otro lado en el presente estudio en marco colónico derecho las manifestaciones más frecuentes fueron: anorexia 100%, náuseas/vómitos 86%, astenia el 79%, y anemia el 70%; y a nivel de marco colónico izquierdo fueron: rectorragia con el 73%, seguido de distensión abdominal 69%, y dolor abdominal 54%. (Bayas 2021)

En la presente investigación las mutaciones genéticas halladas en colon derecho en mayor proporción que en el izquierdo fueron: el Kras mutado con 29% y kras no mutado con 67% y las encontradas en colon izquierdo con mayor porcentaje fueron el BRAF mutado, esto en relación con lo mencionado por Roa en su artículo sobre 109 casos del gen Kras en el cáncer de colon metastásico, donde menciona que en el colon derecho en un 42,2%, se encuentra el gen kras mutado, mientras que en colon izquierdo se obtuvo el tipo Kras silvestre en un 57,8%; a diferencia del estudio comparativo de Baran et al del colon metastásico derecho e izquierdo donde refiere que el oncogén BRAF en un 56% se encontró en el lado derecho de los pacientes con gran inestabilidad microsatelital. (Bayas 2021)

Dentro del tratamiento de la quimioterapia para neoplasias persistentes se usa agentes de inmunoterapia, Bevacizumab en este estudio se lo utiliza en neoplasias de colon derecho en un 25%, cetuximab 26%, y regorafenib 3%, y a nivel izquierdo se frecuenta más cetuximab 30%, bevacizumab 10% y regorafenib 5%, acordando en parte con Afra en su estudio a nivel mundial de oncogenes en 2334 pacientes donde menciona que en el cáncer de colon izquierdo se usó cetuximab en un 96%. (Bayas 2021)

El cáncer de colon derecho invadió en 66% los ganglios, hígado con el 26%, y luego el pulmón con 19%; y, el colon izquierdo invadió ganglios en un 36%, seguido del hígado con 16%, hallando similitud entre ambas localizaciones, lo que difiere del estudio retrospectivo de Villegas et al en 2018 con 442 casos de los cuales 33% se diseminaron a hígado en el lado izquierdo y 23% del lado derecho, seguido de diseminación a pulmón en el 18% del lado izquierdo y 15% del lado derecho. (Bayas 2021)

CONCLUSIONES

Se obtiene dentro del análisis realizado que la neoplasia que tuvo mayor frecuencia para ambos sexos fue el cáncer de colon metastásico derecho, mismo dentro del cual predominó el sexo masculino, y respecto al grupo etario en ambos lados se encuentran en su mayoría entre rangos de 55 a 69 años de edad.

Dentro del cáncer de colon de estadio IV los síntomas más frecuentes en el lado derecho son astenia, anorexia, náuseas/vómitos y anemia, y, en el lado izquierdo, la rectorragia, dolor abdominal y distensión abdominal. Respecto a los oncogenes mutados encontramos en mayor proporción un KRAS no mutado tanto en el lado derecho como el izquierdo del colon.

La quimioterapia inmunomoduladora más usada en ambos lados es el cetuximab. Y tanto para colon derecho como izquierdo los órganos más frecuentes de destino metastásico post-tratamiento son en orden descendente los ganglios, el hígado y el pulmón.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Baran, Burcin, Nazli Mert Ozupek, Nihal Yerli Tetik, Emine Acar, Omer Bekcioglu, y Yasemin Baskin. 2018. «Difference Between Left-Sided and Right-Sided Colorectal Cancer: A Focused Review of Literature». 10.

- Bayas, Melani. 2021. «Evaluación del comportamiento clínico molecular del cáncer de colon metastásico derecho versus el izquierdo».
- Bayas-Huilcapi, Grace Vanessa. 2020. «Caracterización clínica y epidemiológica de los pacientes con cáncer de colon atendidos en el servicio de oncología del Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín de la ciudad de Quito entre los años 2016 a 2019». Pontificia Universidad Católica Del Ecuador, Quito.
- Castells, Antoni. 2016. «Formas hereditarias de cáncer colorrectal». 39:62-67. doi: 10.1016/S0210-5705(16)30176-5.
- Dhillon, Sohita. 2018. «Regorafenib: A Review in Metastatic Colorectal Cancer». *Drugs* 78(11):1133-44. doi: 10.1007/s40265-018-0938-y.
- Fujiyoshi, Kenji, Gou Yamamoto, Takashi Takenoya, Akemi Takahashi, Yoshiko Arai, Mina Yamada, Miho Kakuta, Kensei Yamaguchi, Yoshito Akagi, Yoji Nishimura, Hirohiko Sakamoto, y Kiwamu Akagi. 2017. «Metastatic Pattern of Stage IV Colorectal Cancer with High-Frequency Microsatellite Instability as a Prognostic Factor». *Anticancer Research* 37(1):239-47.
- Gong, Jun, May Cho, Marvin Sy, Ravi Salgia, y Marwan Fakih. 2017. «Molecular profiling of metastatic colorectal tumors using next-generation sequencing: a single-institution experience». *Oncotarget* 8(26):42198-213. doi: 10.18632/oncotarget.15030.
- Gonzales, Encarnacion. 2020. «Cáncer de colon y recto - SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica © 2019». Recuperado 28 de junio de 2021 (<https://seom.org/info-sobre-el-cancer/colon-recto?showall=1>).
- Villegas-Mejía, Carlos Raúl, José Arnoby Chacón-Cardona, Manuel Villegas-Jaramillo, y Pedro Villegas-Jaramillo. 2018. «Cáncer de Colon ¿una Sola Entidad? Consideraciones Sobre Lateralidad En Una Institución Oncológica Colombiana 2001-2016». *Ces Medicina* 32(3):191-202. doi: 10.21615/cesmedicina.32.3.1.