

Cáncer de hígado: ¿Antigua o nueva amenaza para los jóvenes de países en vía de desarrollo?

Juan Pablo Cerapio, Juan Contreras-Mancilla, Ramiro Fernández, Jean-Jacques Fournié, Eric Deharo, Stephane Bertani, Pascal Pineau, Sandro Casavilca-Zambrano, Eloy Ruiz

▶ **To cite this version:**

Juan Pablo Cerapio, Juan Contreras-Mancilla, Ramiro Fernández, Jean-Jacques Fournié, Eric Deharo, et al.. Cáncer de hígado: ¿Antigua o nueva amenaza para los jóvenes de países en vía de desarrollo?. Revista peruana de ciencias de la salud, 2022, 4 (1), pp.5-8. 10.37711/rpcs.2022.4.1.362 . hal-03549586

HAL Id: hal-03549586
https://hal.science/hal-03549586

Submitted on 31 Jan 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License

Revista Peruana de Ciencias de la Salud
https://doi.org/1
ISSN (Digital): 2707-6954

Cáncer de hígado: ¿Antigua o nueva amenaza para los jóvenes de países en vía de desarrollo?

Liver cancer: a new old threat for young people in developing countries?

Juan Pablo Cerapio[1,2,3], Juan Contreras-Mancilla[3,4], Ramiro Fernández[3,5], Jean-Jacques Fournié[1,2], Eric Deharo[6], Stéphane Bertani[3,7], Pascal Pineau[8], Sandro Casavilca-Zambrano[3,5,9], Eloy Ruiz[3,5]

Filiación y grado académico

[1] Université de Toulouse, UMR 1037 CRCT, INSERM, CNRS, UPS, Toulouse, Francia.
[2] Laboratorio de Excelencia Toulouse-Cáncer (TOUCAN), Toulouse, Francia.
[3] Laboratorio Mixto Internacional de Oncología Antropológica Molecular (LOAM), Lima, Perú.
[4] Universidad Peruana Cayetano Heredia, Laboratorio de Investigación Traslacional y Biología Computacional, Lima, Perú.
[5] Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, Lima, Perú.
[6] Université de Montpellier, UMR 224 MIVEGEC, CNRS, IRD, UM, Montpellier, Francia.
[7] Université de Toulouse, UMR 152 PHARMADEV, IRD, UPS, Toulouse, Francia
[8] Institut Pasteur, U 993, INSERM, París, Francia.
[9] Universidad de Huánuco, Facultad de Ciencias de la Salud, Huánuco, Perú.
* Coautores principales

ORCID iD de Juan Pablo Cerapio
https://orcid.org/0000-0002-3032-3180
ORCID iD de Juan Contreras-Mancilla
https://orcid.org/0000-0003-0447-0926
ORCID iD de Ramiro Fernández
https://orcid.org/0000-0002-2450-5447
ORCID iD de Jean-Jacques Fournié
https://orcid.org/0000-0001-6542-6908
ORCID iD de Eric Deharo
https://orcid.org/0000-0002-5664-9517
ORCID iD de Stéphane Bertani
https://orcid.org/0000-0002-0398-9745
ORCID iD de Pascal Pineau
https://orcid.org/0000-0002-9407-1592
ORCID iD de Eloy Ruiz
https://orcid.org/0000-0001-5561-0752
ORCID iD de Sandro Casavilca-Zambrano
https://orcid.org/0000-0001-8406-739X

Fuentes de financiamiento:
Esta publicación fue apoyada por el programa de Laboratorios Mixtos Internacionales (LMI) del Instituto francés de Investigación para el Desarrollo (IRD) y por las acciones Marie Skłodowska-Curie (MSCA) del programa H2020 de la Unión Europea, bajo convenio de subvención N° 823935.

Conflictos de interés:
Los autores declaran no tener conflicto de interés.

Recibido: 10-11-2021
Aceptado: 03-01-2022

Citar como
Cerapio JP, Contreras-Mancilla J, Fernández R, Fournié J-J, Deharo E, Bertani S, et al. Cáncer de hígado: ¿Antigua o nueva amenaza para los jóvenes de países en vía de desarrollo?. Rev Peru Cienc Salud. 2022; 4(1): 5-8. doi: https://doi.org

Correspondencia
Eloy Ruiz
Dirección: Avenida Angamos 2520, Surquillo
C.P.: 15038, Lima, Perú.
Email: eruiz@inen.sld.pe

Entre las neoplasias malignas más frecuentes del mundo, el carcinoma hepatocelular (CHC) es la segunda causa de muerte relacionada con el cáncer [1]. Su incidencia se ha duplicado durante las dos últimas décadas y la mayor carga se produce en los países de ingresos bajos y medianos. Los tumores hepáticos primarios malignos suelen describirse como una patología que afecta principalmente a hombres mayores de 40 años con un hígado cirrótico; rara vez se han registrado en personas más jóvenes y normalmente, en menores de 40, lo más común es el hepatoblastoma [2].

En efecto, Macnab y sus colegas describen dos grupos de tumores hepáticos en personas jóvenes: el blastoma en los lactantes y el carcinoma en los niños mayores [3]. El CHC en pacientes jóvenes se ha notificado en muchos países industrializados: a inicios del siglo XX en Inglaterra [4]; en la década de los 50 en Australia, Canadá y EE.UU. [5-7]; en la década de los 60 en Canadá y Taiwán [8,9]; en la década de los 70 en Japón [10]; en la década de los 80 en Hong Kong [11]; en la década de los 90 en Italia [12]; y recientemente, en 2012, en Alemania [13]. En todos estos reportes la incidencia es particularmente baja (por ejemplo, 2 % en el estudio alemán).

Las cifras son, no obstante, diferentes en los países de ingresos bajos y medianos. Berman y sus colegas destacaron en los años 1950 una alta incidencia de CHC entre los niños de Mozambique [14], lo que fue confirmado por el artículo de Higginson sobre su epidemiología global que corroboró el informe primario de Berman [15]. Se han notificado otros casos en África Oriental Portuguesa, en Senegal y Kenia, así como en el país vecino, Uganda, donde Anthony detalló los tumores hepáticos histopatológicos de 282 casos, de los cuales el 23 % correspondía a menores de 30 años [16-19]. Por último, Kew y sus colegas informaron que en Sudáfrica el 40 % de los pacientes tenían 30 años o menos [20].

Existen dos puntos que llaman la atención: en primer lugar, el número de casos de CHC en pacientes jóvenes es mucho más importante en los países de ingresos bajos y medianos que en los de ingresos más altos. En segundo lugar, el inesperado paréntesis de 30 años en los informes de investigación sobre el CHC en pacientes jóvenes en los países de ingresos bajos y medianos, como si la situación se hubiera normalizado en estas regiones del mundo. ¿Significa esto que el problema se ha resuelto? Sin duda y por desgracia: no.

En muchos países en vía de desarrollo, los servicios de salud son desiguales. Es probable que muchos casos de neoplasias queden sin diagnosticar y los datos disponibles no permiten una evaluación realista de las frecuencias en la población. Investigadores procedentes de un amplio consorcio de países africanos, entre los

Universidad de Huánuco, Huánuco, Perú
Este es un artículo bajo la licencia de Creative Commons, CC-BY 4.0

que se encuentran Ghana, Costa de Marfil, Malawi, Nigeria, Sudán, Tanzania y Uganda, han descrito que alrededor del 40 % de los individuos que desarrollan un CHC inducido por el virus de la hepatitis B (VHB) en África lo hacen antes de los 40 años [21].

Este estudio coincide con nuestra observación de este fenómeno neoplásico hepático inusual que afecta a pacientes más jóvenes en el Perú. En el año 2013, describimos en 1541 pacientes atendidos en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) una presentación clínica persistente de CHC a menor edad, que mostraba un tumor enorme, una tasa de cirrosis muy baja, un patrón histopatológico trabecular, un nivel de alfa-fetoproteína sérica extremadamente alto y una invasividad limitada [22]. Este contexto clínico era claramente distinto a lo descrito comúnmente en la literatura científica mundial. Suponemos que esta presentación del cáncer de hígado ha pasado desapercibida en el Perú, por lo menos durante 30 años, principalmente porque los pacientes son calificados como no elegibles para tratamiento quirúrgico de acuerdo a los estándares clínicos terapéuticos actualmente disponibles [23,24]. Además, posteriormente hemos demostrado que este patrón fisiopatológico particular del CHC peruano coincide con una firma de expresión génica y un espectro de mutaciones únicas asociadas a una reprogramación epigénetica profunda, en contraste con la epidemiología molecular que domina el CHC en América del Norte, Asia y Europa [25,26]. Estos hallazgos sugieren una historia natural diferente del CHC a la que se observa normalmente en los pacientes mayores con hígado cirrótico [27,28].

Lo que aquí se plantea representa un grave problema para la salud pública mundial. El Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer de la OMS (IARC por sus siglas en ingles) ha indicado que la gran mayoría de los casos de cáncer de hígado (casi el 83 %) recae en los países de ingresos bajos y medianos [29]; y que esta carga seguirá aumentando durante las próximas décadas [30]. También hay consecuencias en cuanto al diagnóstico, la intervención y el tratamiento del CHC en esos países; sobre todo en lo que respecta a las directrices y los algoritmos terapéuticos que deben aplicarse in situ [31].

Nuestros hallazgos en Perú apoyan la hipótesis de que, más allá del papel instrumental del VHB encontrado en la mayoría de los pacientes peruanos [32], otros factores de riesgo potentes y específicos están impulsando la carcinogénesis hepática en una proporción significativa de individuos jóvenes en riesgo. Hasta la fecha, se desconocen las circunstancias ambientales, biogeográficas, etnoantropológicas o socioeconómicas que pueden explicar estas variaciones dramáticas en la presentación de los tumores.

Sin embargo, la ocurrencia del CHC a temprana edad sugiere que estamos típicamente frente a un proceso de carcinogénesis con posibles consecuencias etnoantropológicas de exposiciones a una infección oncogénica, a una sustancia química cancerígena o a un régimen nutricional deficiente [26,32]. La situación peruana actual es, de hecho, muy reminiscente de la observada en Mozambique durante las décadas de los 70 y 80, en donde la guerra civil estaba devastando el país y el CHC estaba afectando a una proporción considerable de niños en un contexto de alta prevalencia del VHB y la ingestión crónica de micotoxinas [33]. En el Perú, el valle del VRAEM, incluyendo los distritos de Apurímac, Ayacucho, Cuzco, Huancavelica y Junín, área de alta desnutrición infantil, de pobreza y de conflictos armados internos, representa el principal proveedor de pacientes jóvenes con CHC [22]. La hipótesis de una programación celular inadecuada debida a un déficit nutricional en un contexto de infección hepática crónica puede aparecer, por tanto, como una explicación plausible de la incidencia de CHC precoz en diversos lugares del mundo. En la actualidad, estamos tratando de proporcionar información sobre el agente o agentes causales responsables del desarrollo del CHC en pacientes juveniles peruanos, explorando su biología, así como los factores antropoambientales [34,35]. Aunque la amplia gama de factores inductores potenciales hace que sea un reto su manejo, el esclarecimiento de las causas de este tipo de cáncer de hígado proporcionará la clave para reescribir el escenario de prevención y manejo del CHC en los países de ingresos bajos y medianos. El desarrollo de un nuevo nomograma por los médicos del INEN, que mejora la toma de decisión de una intervención quirúrgica en los pacientes jóvenes con CHC gigante, ilustra un primer paso significativo en el campo [36].

Dado que estamos convencidos de que el problema se resolverá con una gestión holística del CHC, nos dirigimos a todos los equipos interesados en unirse a nosotros. El requisito previo más relevante es la necesidad de establecer una cooperación regional con Bolivia, Brasil, Chile y Ecuador, que tendría como objetivo principal identificar grupos locales de pacientes con una presentación clínica similar al cáncer de hígado observado en y alrededor del VRAEM. De hecho, existen reportes de la vulnerabilidad a formas clínicas particulares de patologías hepáticas en ciertas comunidades sudamericanas, como lo

descrito para la provincia de Antofagasta en Chile (intoxicación por arsénico) y en el Estado de Acre en Brasil (hepatitis espongiforme delta) [37,38], lo cual indica que un esfuerzo internacional en el campo de las enfermedades hepáticas es más que necesario.

Con la creación del Banco Nacional de Tumores del Perú y de la Red de Biobancos de Latinoamérica y del Caribe (REBLAC) contamos, de aquí en adelante, con las infraestructuras permitiendo la investigación básica y traslacional contra el cáncer de alto nivel en nuestra región. Juntos esperamos encontrar la manera de impedir la propagación de esta amenaza para la población joven vulnerable de los países de ingresos bajos y medianos, integrando estudios ambientales, biológicos y sociocomportamentales para construir un lugar más seguro para la próxima generación.

REFERENCIAS

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel L, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin [Internet]. 2018 Nov [Consultado 2022 Ene 26]; 68(6): 394-424. doi: 10.3322/caac.21492
2. Kuo CY, Liu HC, Chang MH, Wu MZ, Lin DT, Li YW, Hung WT, Chen WJ, Chen CC. Hepatoblastoma in infancy and childhood: a clinical and pathological study of 32 cases. Zhonghua Min Guo Xiao Er Ke Yi Xue Hui Za Zhi [Internet]. 1991 Mar-Apr [Consultado 2022 Ene 26]; 32(2): 79-87. PMID: 1648297
3. MacNab GH, Moncrieff AA, Bodian M. Primary malignant hepatic tumours in childhood. In British Empire Cancer Campaign, 30th Annual Report. Eastbourne, Sussex, Sumfield & Day, Ltd., 1952, pp 168-176.
4. Keeling JW. Liver tumours in infancy and childhood. J Pathol [Internet]. 1971 Feb [Consultado 2022 Ene 26]; 103(2): 69-85. doi: 10.1002/path.1711030202
5. Edmondson HA, Steiner PE. Primary carcinoma of the liver: a study of 100 cases among 48,900 necropsies. Cancer [Internet]. 1954 May [Consultado 2022 Ene 26]; 7(3): 462-503. doi: 10.1002/1097-0142(195405)7:3<462::aid-cncr2820070308>3.0.co;2-e
6. Ein SH, Stephens CA. Malignant liver tumors in children. J Pediatr Surg [Internet]. 1974 Aug [Consultado 2022 Ene 26]; 9(4): 491-494. doi: 10.1016/s0022-3468(74)80011-4
7. Sinniah D, Campbell PE, Colebatch JH. Proceedings: primary hepatic cancer in childhood. Arch Dis Child [Internet]. 1974 Jun [Consultado 2022 Ene 26]; 49(6): 496. doi: 10.1136/adc.49.6.496-a.
8. Misugi K, Okajima H, Misugi N, Newton Jr WA. Classification of primary malignant tumors of liver in infancy and childhood. Cancer [Internet]. 1967 Oct [Consultado 2022 Ene 26]; 20(10): 1760-1771. doi: 10.1002/1097-0142(196710)20:10<1760::aid-cncr2820201026>3.0.co;2-c
9. Sung JL, Wang TH, Yu JY. Clinical study on primary carcinoma of the liver in Taiwan. Am J Dig Dis [Internet]. 1967 Oct [Consultado 2022 Ene 26]; 12(10): 1036-1049. doi: 10.1007/BF02233264
10. Kasai M, Watanabe I. Histologic classification of liver-cell carcinoma in infancy and childhood and its clinical evaluation. A study of 70 cases collected in Japan. Cancer [Internet]. 1970 Mar [Consultado 2022 Ene 26]; 25(3): 551–563. doi: 10.1002/1097-0142(197003)25:3<551::aid-cncr2820250309>3.0.co;2-5
11. Lai CL, Lam KC, Wong KP, Wu PC, Todd D. Clinical features of hepatocellular carcinoma: review of 211 patients in Hong Kong. Cancer [Internet]. 1981 Jun [Consultado 2022 Ene 26]; 47(11): 2746-2755. doi: 10.1002/1097-0142(19810601)47:11<2746::aid-cncr2820471134>3.0.co;2-k
12. Trevisani F, D'intino PE, Caraceni P, Pizzo M, Stefanini GF, Mazziotti A, Grazi GL, Gozzetti G, Gasbarrini G, Bernardi M. Etiologic factors and clinical presentation of hepatocellular carcinoma. Differences between cirrhotic and noncirrhotic Italian patients. Cancer [Internet]. 1995 May [Consultado 2022 Ene 26]; 75(9): 2220-2232. doi: 10.1002/1097-0142(19950501)75:9<2220::aid-cncr2820750906>3.0.co;2-4
13. Niederle IM, Wörns M-A, Koch S, Nguyen-Tat M, Düber C, Otto G, Schuchmann M, Galle PR, Weinmann A. Clinicopathologic features and prognosis of young patients with hepatocellular carcinoma in a large German cohort. J Clin Gastroenterol [Internet]. 2021 Oct [Consultado 2022 Ene 26]; 46(9): 775-778. doi: 10.1097/MCG.0b013e31826102cc
14. Berman C. Primary carcinoma of the liver in the Bantu races of South Africa. Sem Hop [Internet]. 1951 Apr [Consultado 2022 Ene 26]; 27(25): 1034–1042. PMID: 14845747
15. Higginson J. Primary carcinoma of the liver in Africa. Br J Cancer [Internet]. 1956 Dec [Consultado 2022 Ene 26]; 10(4): 609-622. doi: 10.1038/bjc.1956.73
16. Prates MD. Cancer and cirrhosis of the liver in the Portuguese East African with special reference to the specific age and sex rates in Lourenco Marques. Acta Unio Int Contra Cancrum [Internet]. 1961 [Consultado 2022 Ene 26]; 17: 718-739. PMID: 14488516
17. Prince AM, Szmuness W, Michon J, Demaille J, Diebolt G, Linhard J, Quenum C, Sankale M. A case/control study of the association between primary liver cancer and hepatitis B infection in Senegal. Int J Cancer [Internet]. 1975 Sep [Consultado 2022 Ene 26]; 16(3): 376-383. doi: 10.1002/ijc.2910160304
18. Anthony PP. Primary carcinoma of the liver: a study of 282 cases in Ugandan Africans. J Pathol [Internet]. 1973 May [Consultado 2022 Ene 26]; 110(1): 37-48. doi: 10.1002/path.1711100105
19. Cameron HM, Warwick GP. Primary cancer of the liver in Kenyan children. Br J Cancer [Internet]. 1977 Dec [Consultado 2022 Ene 26]; 36(6): 793–803. doi: 10.1038/bjc.1977.264
20. Kew MC, Geddes EW. Hepatocellular carcinoma in rural Southern African blacks. Medicine (Baltimore) [Internet]. 1982 Mar [Consultado 2022 Ene 26]; 61(2): 98-108. doi: 10.1097/00005792-198203000-00004
21. Yang JD, Gyedu A , Afihene MY, Duduyemi BM , Micah E, Kingham TP, Nyirenda M, Nkansah AA, Bandoh S, Duguru MJ, Okeke EN, Kouakou-Lohoues M-J, Abdo A, Awuku YA, Ajayi AO, Omonisi AE, Ocama P, Malu AO, Mustapha S, Okonkwo U, Kooffreh-Ada M, Debes JD, Onyekwere C, Ekere F, Rufina I, Roberts LR, Africa Network

for Gastrointestinal and Liver Diseases. Hepatocellular carcinoma occurs at an earlier age in Africans, particularly in association with chronic hepatitis B. Am J Gastroenterol [Internet]. 2015 Nov [Consultado 2022 Ene 26]; 110(11): 1629–1631. doi: 10.1038/ajg.2015.289
22. Bertani S, Pineau P, Loli S, Moura J, Zimic M, Deharo E, Ruiz E. An atypical age-specific pattern of hepatocellular carcinoma in Peru: a threat for Andean populations. PLoS One [Internet]. 2013 Jun [Consultado 2022 Ene 26]; 8(6): e67756. doi: 10.1371/journal.pone.0067756
23. Galle PR, Forner A, Llovet JM, Mazzaferro V, Piscaglia D, Raoul J-L, Schirmacher P, Vilgrain V. EASL clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. J Hepatol [Internet]. 2018 Jul [Consultado 2022 Ene 26]; 69(1): 182-236. doi: 10.1016/j.jhep.2018.03.019
24. Heimbach JK, Kulik LM, Finn RS, Sirlin CB, Abecassis MM, Roberts LR, Zhu AX, Murad MH, Marrero JA. AASLD guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma. Hepatology [Internet]. 2018 Jan [Consultado 2022 Ene 26]; 67(1): 358-380. doi: 10.1002/hep.29086
25. Marchio A, Bertani S, Rojas Rojas T, Doimi F, Terris B, Deharo E, Dejean A, Ruiz E, Pineau P. A peculiar mutation spectrum emerging from young Peruvian patients with hepatocellular carcinoma. PLoS One [Internet]. 2014 Dec [Consultado 2022 Ene 26]; 9(12): e114912. doi: 10.1371/journal.pone.0114912
26. Cerapio JP, Marchio A, Cano L, López I, Fournié J-J, Régnault B, Casavilca-Zambrano S, Ruiz E, Dejean A, Bertani S, Pineau P. Global DNA hypermethylation pattern and unique gene expression signature in liver cancer from patients with Indigenous American ancestry. Oncotarget [Internet]. 2021 Mar [Consultado 2022 Ene 26]; 12(5): 475-492. doi: 10.18632/oncotarget.27890
27. Cano L, Cerapio JP, Ruiz E, Marchio A, Turlin B, Casavilca S, Taxa L, Marti G, Deharo E, Pineau P, Bertani S. Liver clear cell foci and viral infection are associated with non-cirrhotic, non-fibrolamellar hepatocellular carcinoma in young patients from South America. Sci Rep [Internet]. 2018 Jul [Consultado 2022 Ene 26]; 8(1): 9945. doi: 10.1038/s41598-018-28286-0
28. Marchio A, Cerapio JP, Ruiz E, Cano L, Casavilca S, Terris N, Deharo E, Dejean A, Bertani S, Pineau P. Early-onset liver cancer in South America associates with low hepatitis B virus DNA burden. Sci Rep [Internet]. 2018 Aug [Consultado 2022 Ene 26]; 8(1): 12031. doi: 10.1038/s41598-018-30229-8
29. Petrick JL, Florio AA, Znaor A, Ruggieri D, Laversanne M, Alvarez CS, Ferlay J, Valery PC, Bray F, McGlynn KA. International trends in hepatocellular carcinoma incidence, 1978-2012. Int J Cancer [Internet]. 2020 Jul [Consultado 2022 Ene 26]; 147(2): 317-330. doi: 10.1002/ijc.32723
30. Bray F, Jemal A, Grey N, Ferlay J, Forman D. Global cancer transitions according to the Human Development Index (2008-2030): a population-based study. Lancet Oncol [Internet]. 2012 Aug [Consultado 2022 Ene 26]; 13(8): 790–801. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70211-5
31. Ruiz E, Rojas Rojas T, Berrospi F, Chávez I, Luque C, Cano L, Doimi F, Pineau P, Deharo E, Bertani S. Hepatocellular carcinoma surgery outcomes in the developing world: a 20-year retrospective cohort study at the National Cancer Institute of Peru. Heliyon [Internet]. 2016 Jan [Consultado 2022 Ene 26]; 2(1): e00052. doi: 10.1016/j.heliyon.2015.e00052
32. Pineau P, Ruiz E, Deharo E, Bertani S. On hepatocellular carcinoma in South America and early-age onset of the disease. Clin Res Hepatol Gastroenterol [Internet]. 2019. Oct [Consultado 2022 Ene 26]; 43(5): 522-526. doi: 10.1016/j.clinre.2018.10.019
33. Van Rensburg SJ, Cook-Mozaffari P, Van Schalkwyk DJ, Van der Watt JJ, Vincent TJ, Purchase IF. Hepatocelular carcinoma and dietary aflatoxin in Mozambique and Transkei. Br J Cancer [Internet]. 1985 May [Consultado 2022 Ene 26]; 51(5): 713-726. doi: 10.1038/bjc.1985.107
34. Rojas Rojas T, Bourdy G, Ruiz E, Cerapio J-P, Pineau P, Gardon J, Doimi F, Deparis X, Deharo E, Bertani S. Herbal medicine practices of patients with liver cancer in Peru: a comprehensive study toward integrative cancer management. Integr Cancer Ther [Internet]. 2018 Mar [Consultado 2022 Ene 26]; 17(1): 52-64. doi: 10.1177/1534735416681642
35. Ducos C, Pinson-Gadais L, Chereau S, Richard-Forget F, Vásquez-Ocmín P, Cerapio JP, Casavilca-Zambrano S, Ruiz E, Pineau P, Bertani S, Ponts P. Natural occurence of mycotoxin-producing Fusaria in market-bought Peruvian cereals: a food safety threat for Andean populations. Toxins (Basel) [Internet]. 2021 Feb [Consultado 2022 Ene 26]; 13(2): 172. doi: 10.3390/toxins13020172
36. Ruiz E, Pineau P, Flores C, Fernández R, Cano L, Cerapio JP, Casavilca-Zambrano S, Berrospi F, Chávez I, Roche B, Bertani S. A preoperative nomogram for predicting long-term survival after resection of large hepatocellular carcinoma (>10 cm). HPB (Oxford) [Internet]. 2021 Jun [Consultado 2022 Ene 26]; S1365-182X(21)00177-5. doi: 10.1016/j.hpb.2021.06.006
37. Liaw J, Marshall G, Yuan Y, Ferreccio C, Steinmaus C, Smith AH. Increased childhood liver cancer mortality and arsenic in drinking water in norther Chile. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev [Internet]. 2008 Aug [Consultado 2022 Ene 26]; 17(8): 1982-1987. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-07-2816
38. Lobato C, Tavares-Neto J, Rios-Leite M, Trepo C, Vitvitski L, Parvaz P, Zoulim F, D'Oliveira Jr A, Paraná R. Intrafamilial prevalence of hepatitis B virus in Western Brazilian Amazon region: epidemiologic and biomolecular study. J Gastroenterol Hepatol [Internet]. 2006 May [Consultado 2022 Ene 26]; 21(5): 863-868. doi: 10.1111/j.1440-1746.2006.04298.x