

การป้องกันก่อนจะเป็นมะเร็งตับ

สุวารี เจริญมุขยันทน์*

บทคัดย่อ

มะเร็งเซลล์ตับ (hepatocellular carcinoma: HCC) เป็นสาเหตุสำคัญของการเสียชีวิตจากมะเร็งเป็นอันดับ ๓ ของโลก และเป็นสาเหตุทำให้คนทั่วโลกเสียชีวิตประมาณ ๖๐๐,๐๐๐ คนต่อปี มีอุบัติการณ์สูงในประเทศแถบเอเชียและประเทศที่กำลังพัฒนา. ปัจจัยเสี่ยงที่เป็นสาเหตุหลักได้แก่ การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีและซี, โรคตับแข็งจากแอลกอฮอล์, การได้รับสารแอฟลาทอกซิน, การได้รับธาตุเหล็กมากเกินไปเกินความต้องการของร่างกาย, ภาวะอ้วน และโรคเบาหวาน. การป้องกันและควบคุมส่วนใหญ่ใช้วิธีการป้องกันการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีและซี และหลีกเลี่ยงปัจจัยเสี่ยง. บทความนี้ได้รวบรวมและสรุปโจทย์งานวิจัยที่ยังรอการค้นหาคำตอบ เพื่อเป็นประเด็นสำหรับการศึกษาในอนาคต.

คำสำคัญ: การป้องกัน, มะเร็งเซลล์ตับ

Abstract

Primary Prevention of Hepatocellular Carcinoma Suwaree Charoenmukayananta*

**Sappasitthiprasong Hospital, Ubon Ratchathani Province*

Hepatocellular carcinoma (HCC) is the third leading cause of cancer-related death in the world; it causes 600,000 deaths globally per year. Most cases of HCC occur in Asia and developing countries. The major risk factors for the development of HCC are viral infection (chronic hepatitis B and hepatitis C), cirrhosis from consumption of alcohol, and the intake of aflatoxin as well as iron overload, obesity and diabetes mellitus type II. Prevention of infection with hepatitis B and C viruses and avoidance of risk factors are the key strategy for reducing the incidence of HCC. This communication describes a summary of interrogatory questions frequently compiled for potential research study.

Key words: primary prevention, hepatocellular carcinoma

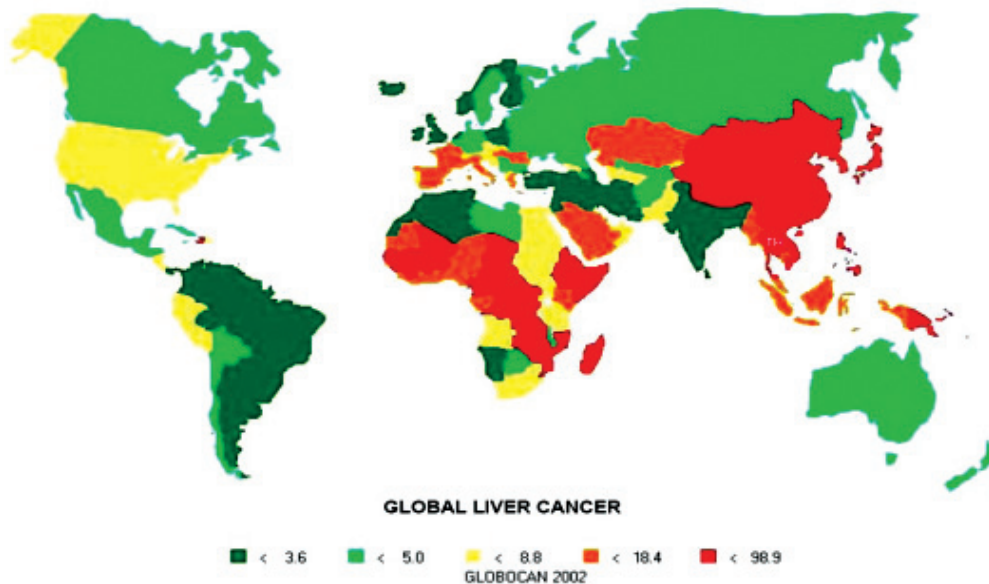
วิทยากรระบอด

มะเร็งเซลล์ตับ (hepatocellular carcinoma; HCC) เป็นมะเร็งที่พบว่าเป็นสาเหตุสำคัญของการเสียชีวิตจากมะเร็งเป็นอันดับ 3 ของโลก. อุบัติการณ์ผู้เป็นมะเร็งตับปฐมภูมิชนิด HCC รายใหม่ประมาณ ๕๐๐,๐๐๐ - ๑,๐๐๐,๐๐๐ คนต่อปี และเป็นสาเหตุทำให้คนทั่วโลกเสียชีวิตประมาณ ๖๐๐,๐๐๐ คนต่อปี. อุบัติการณ์จะแตกต่างกันในแต่ละประเทศ แต่พบ

มากในประเทศแถบเอเชีย (รูปที่ ๑).

ในประเทศจีนพบอุบัติการณ์ ๓๕ คนต่อประชากร ๑๐๐,๐๐๐ คน, ประเทศเกาหลีใต้พบ ๔๙ คนต่อแสนคน, ประเทศญี่ปุ่นพบ ๒๙ คนต่อแสนคน. ประเทศในแถบแอฟริกาที่มีอุบัติการณ์สูงเช่นกัน ในขณะที่ประเทศแถบตะวันตกมีอุบัติการณ์ต่ำกว่า กลุ่มที่มีความเสี่ยงสูง ได้แก่ ประเทศอิตาลี, สเปน และกลุ่มประเทศลาตินอเมริกา มีอุบัติการณ์ ๑๑-๒๐ คนต่อแสนคน.

*โรงพยาบาลสรรพสิทธิประสงค์, จังหวัดอุบลราชธานี



รูปที่ ๑ แผนภาพแสดงอุบัติการณ์มะเร็งตับตามเกณฑ์อายุในชาย ต่อแสนประชากร (ดัดแปลงจาก GLOBOCAN 2002 with permission)

กลุ่มที่มีความเสี่ยงระดับปานกลาง ได้แก่ ประเทศฝรั่งเศส, สหราชอาณาจักร และเยอรมนี มีอุบัติการณ์ ๕-๑๐ คน ต่อแสนคน. ส่วนกลุ่มที่มีความเสี่ยงอยู่ในระดับต่ำ ได้แก่ สหรัฐอเมริกา, คานาดา และกลุ่มประเทศสแกนดิเนเวีย มีอุบัติการณ์ต่ำกว่า ๕ คนต่อแสนคน ซึ่งมีความสัมพันธ์กับแอฟริกัน-อเมริกา มากกว่าในกลุ่มคนผิวขาว และมีความสอดคล้องกับการพบการติดเชื้อจากไวรัสตับอักเสบบีและซีจากผู้อพยพเพิ่มมากขึ้นในช่วงเวลาเดียวกัน อุบัติการณ์มักจะสูงในชายมากกว่าหญิง (ตารางที่ ๑)^(๑).

ตารางที่ ๑ การพบผู้ป่วยมะเร็งเซลล์ตับรายใหม่ในโลก

พ.ศ.	จำนวนทั้งหมด	ชาย	หญิง
๒๔๔๓	๔๓๗,๔๐๘	๓๑๖,๓๐๐	๑๒๑,๑๐๐
๒๕๔๓	๕๖๔,๓๐๐	๓๕๖,๓๖๔	๑๖๕,๙๓๖
๒๕๔๕ (The world health report, 2003)	๗๑๔,๖๐๐	๕๐๔,๖๐๐	๒๑๐,๐๐๐

ปัจจัยเสี่ยง

สาเหตุหลักที่เป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญคือ การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีและซี^(๑-๖), โรคตับแข็งจากการดื่มแอลกอฮอล์^(๕,๗,๘), การได้รับสารแอฟลาทอกซิน^(๑,๙-๑๓), การได้รับธาตุเหล็กมากเกินไปเกินความต้องการของร่างกาย^(๑๔), ภาวะอ้วนและเบาหวาน^(๑๕-๑๘). นอกจากนี้ยังมีรายงานปัจจัยเสี่ยงอื่นที่ไม่สามารถสรุปได้อย่างชัดเจนถึงความสัมพันธ์กับการเกิดมะเร็งตับปฐมภูมิ เช่นการติดเชื้อ *H. pylori* เนื่องจาก เชื้อนี้มีความสัมพันธ์ใกล้ชิดกับไวรัสตับอักเสบบีและซี จึงยังสรุปไม่ได้แน่ชัด ต้องทำการศึกษาพิสูจน์ต่อไป^(๑๙). การสูบบุหรี่ก็เช่นเดียวกัน เนื่องจากการสูบบุหรี่สัมพันธ์กับการดื่มแอลกอฮอล์ ทำให้ไม่สามารถสรุปได้ชัดเจนว่า การสูบบุหรี่เป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งตับปฐมภูมิโดยตรง^(๒๐). สำหรับผู้ที่สัมผัสหรือได้รับสาร ฆ่าแมลงเป็นเวลานานพบว่าเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งตับปฐมภูมิมากกว่าผู้ไม่สัมผัส^(๑) หรือแม้กระทั่งการดื่มกาแฟก็อาจเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งตับปฐมภูมิมากกว่าไม่ดื่ม^(๒๐) ซึ่งปัจจัยเสี่ยงข้อนี้ยังมีข้อขัดแย้งกับผลการศึกษาของอินูเอะและคณะที่แสดงถึงการดื่มกาแฟกับผลในการป้องกันหรือลดปัจจัยเสี่ยง



ต่อมะเร็งตับปฐมภูมิ^(๒๑).

การป้องกันและควบคุม

รายงานการศึกษาด้านการป้องกันปฐมภูมิสำหรับมะเร็งเซลล์ตับ ส่วนใหญ่เป็นการป้องกันการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีและซี ที่เป็นปัจจัยเสี่ยงหลักของการเกิดมะเร็งเซลล์ตับ โดยการฉีดวัคซีนป้องกันการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี^(๒๒) ซึ่งสามารถลดปัจจัยเสี่ยงได้อย่างชัดเจน^(๔,๒๓-๒๕). การบริโภควัคซีนป้องกันไวรัสตับอักเสบบีนั้น ส่วนใหญ่ทำในประเทศที่พัฒนาแล้วหรือประเทศที่มีฐานะทางเศรษฐกิจดี^(๒๖). สำหรับประเทศที่ยังเข้าไม่ถึงบริการการฉีดวัคซีน หรือแม้แต่ผู้ที่ฉีดวัคซีนแล้วก็ตาม ยังต้องใช้หลักการหลีกเลี่ยงปัจจัยเสี่ยงเพื่อป้องกันมะเร็งตับปฐมภูมิ^(๒๗). นอกจากนี้ มีรายงานการศึกษาที่ใช้วิตามินเค๒ เพื่อป้องกันการเกิดมะเร็งตับปฐมภูมิ ซึ่งมีผลการศึกษาแสดงว่าสามารถลดอุบัติการณ์มะเร็งตับปฐมภูมิได้^(๒๘). ส่วนการใช้ยาสารเคมีในการป้องกัน (chemoprevention) ยังไม่มีการศึกษายืนยันผลการลดอุบัติการณ์ได้^(๒๙). สำหรับการออกกำลังกายนั้นยังไม่พบรายงานเพื่อใช้ในการป้องกันการเกิดมะเร็งปฐมภูมิ แต่มีการรายงานการออกกำลังกายที่ใช้เพื่อการรักษาโรคตับไขมันที่ไม่ได้เกิดจากแอลกอฮอล์^(๓๐).

การออกกำลังกายหรือกิจกรรมทางกายเป็นกลวิธีที่ใช้รักษาสมดุลระหว่างน้ำหนักตัวกับกระบวนการเผาผลาญอาหารในร่างกาย^(๓๑) และเพื่อสร้างความแข็งแรงจากกระบวนการสร้างภูมิต้านทานโรค^(๓๒) ซึ่งกลวิธีทั้งสองอย่างสัมพันธ์กับการทำงานของตับในการเผาผลาญอาหาร, เปลี่ยนกลูโคสให้เป็นพลังงานหรือให้เป็นไขมันในร่างกาย และการสร้างเม็ดเลือดขาวเพื่อกำจัดเชื้อโรค. มีรายงานการศึกษาถึงการออกกำลังกายเพื่อป้องกันการเกิดโรคเบาหวานชนิดที่ ๒^(๓๓,๓๔), ป้องกันภาวะอ้วนหรือน้ำหนักเกิน^(๓๕) และสร้างภูมิคุ้มกันต่อต้านเชื้อโรค^(๓๖) ซึ่งเป็นปัจจัยเสี่ยงหลักต่อการเกิดมะเร็งตับปฐมภูมิ. นอกจากนี้ยังมีรายงานการศึกษาที่แสดงว่าการออกกำลังกายสามารถป้องกันการเกิดมะเร็งบางชนิดได้ เช่น มะเร็งเต้านม, มะเร็งต่อมลูกหมาก และมะเร็ง

ลำไส้ใหญ่^(๓๖-๔๒) แต่ยังไม่มีการศึกษาการออกกำลังกายเพื่อป้องกันการเกิดมะเร็งตับปฐมภูมิ.

การวินิจฉัยและการคัดกรอง

การวินิจฉัยโรคมะเร็งตับปฐมภูมิ ทำได้ตั้งแต่การตรวจร่างกายเพื่อตรวจสอบขนาดและรูปร่างของตับและอวัยวะใกล้เคียงที่เปลี่ยนไป, การตรวจเลือดหาปริมาณอัลฟา-ฟีโธโปรตีน (AFP) ซึ่งใช้ปริมาณอ้างอิงการเป็นมะเร็งตับปฐมภูมิคือ มากกว่า 400 นก./มล., การตรวจด้วยเอกซเรย์คอมพิวเตอร์(CT scan), การตรวจด้วยเครื่อง MRI และการตรวจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูง. นอกจากนี้ ยังมีเครื่องมือที่ใช้ในการคัดกรองมะเร็งตับปฐมภูมิ เช่น Okada classification, The Pathologic Tumor Node Metastasis classification (TNM), Cancer of the Liver of Italian Program (CLIP), The Barcelona Clinic Liver Staging (BCLC) classification system, Child-Pugh score^(๔๓-๔๕).

การรักษา

การรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งตับปฐมภูมิ มีหลายวิธี. การผ่าตัดมักจะได้ผลดีถ้าก้อนมะเร็งขนาดเล็ก แต่มีโอกาที่จะกลับเป็นใหม่ได้^(๔๖-๕๐). การเปลี่ยนตับ^(๕๑), การตัดออก^(๕๒), การอุดหลอดเลือดที่เลี้ยงก้อนมะเร็งและการอุดแช่ด้วยสารเคมี^(๕๓,๕๔), การบำบัดเป้า (target therapy)^(๕๕), รังสีบำบัด^(๕๖), ยาเคมีบำบัด^(๕๗) ซึ่งมีรายงานการศึกษาที่ยืนยันว่าอายุไม่ได้เป็นปัจจัยสำคัญต่อการรักษาและอัตราการรอดชีวิต. ปัจจัยสำคัญคือสภาพและการทำงานของตับที่ยังมีสมรรถภาพดีอยู่ หากยังสามารถทำหน้าที่ต่างๆ ได้ดี อัตราการรอดชีวิตจะสูงแม้จะมีอายุมากก็ตาม^(๕๘).

ข้อเสนอแนะ

จากการทบทวนวรรณกรรมพบว่า แม้จะมีการศึกษามะเร็งเซลล์ตับทางด้านต่าง ๆ ไว้มากไม่ว่าจะเป็นด้านวิทยาการระบาด, ปัจจัยเสี่ยง, การรักษา หรือการป้องกันก็ตาม แต่ยังมีคำถามอีกมากมายที่รอการค้นคว้าวิจัย, โดยเฉพาะ

ปัจจัยเสี่ยงที่ยังเป็นข้อถกเถียงหรือยังไม่สามารถพิสูจน์ได้อย่างแน่ชัด ได้แก่ ประเด็นการสูบบุหรี่, การติดเชื้อ *H. pylori*, หรือแม้แต่การดื่มกาแฟว่าเป็นปัจจัยเสี่ยงหรือเป็นปัจจัยป้องกัน รวมไปถึงปริมาณของกาแฟที่จะส่งผลต่อมะเร็งตับปฐมภูมิ. สำหรับกลุ่มเสี่ยงที่ควรให้ความสนใจและยังต้องมีการศึกษาค้นคว้าอีกมากได้แก่ กลุ่มผู้ป่วยที่มีภาวะเลือดจางหรือธาลัสซีเมียที่ต้องได้รับธาตุเหล็กเพื่อให้เพียงพอต่อความต้องการของร่างกาย แต่จากภาวะของร่างกายทำให้การนำธาตุเหล็กไปใช้ได้น้อยจึงสะสมธาตุเหล็กไว้ในร่างกายมาก ซึ่งยังไม่มีการศึกษาว่าผู้ป่วยกลุ่มนี้มีความเสี่ยงหรือมีอัตราการเกิดมะเร็งตับปฐมภูมิต่ำเพียงใด. ประเด็นสุดท้ายที่สำคัญคือด้านการป้องกัน โดยเฉพาะการศึกษาผลหรือปริมาณการออกกำลังกายหรือกิจกรรมทางกายกับการป้องกันมะเร็งตับปฐมภูมิ เนื่องจากเป็นวิธีการที่มีค่าใช้จ่ายน้อยและยังไม่มีผู้ศึกษาให้เห็นความเชื่อมโยงได้อย่างชัดเจน. สำหรับในประเทศไทยประเด็นด้านวิทยาการระบาดที่ต้องศึกษาต่อไปคือ อัตราการเกิดมะเร็งตับปฐมภูมิและปัจจัยเสี่ยงที่เป็นสาเหตุหลักภายหลังจากฉีดวัคซีนไวรัสตับอักเสบบีเป็นอย่างไร และมากน้อยเพียงใด.

เอกสารอ้างอิง

๑. Gomaa AI, Khan SA, Toledano MB, Waked I, Taylor-Robinson SD. Hepatocellular carcinoma: epidemiology, risk factors and pathogenesis. *World J Gastroenterol* 2008;14:4300-8.
๒. Wu CF, Yu MW, Lin CL, Liu CJ, Shih WL, Tsai KS, et al. Long-term tracking of hepatitis B viral load and the relationship with risk for hepatocellular carcinoma in men. *Carcinogenesis* 2008;29:106-12.
๓. Liu CJ, Kao JH. Hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma: epidemiology and pathogenic role of viral factors. *J Chin Med Assoc* 2007;70(4):141-5.
๔. But DY, Lai CL, Yuen MF. Natural history of hepatitis-related hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2008;14:1652-6.
๕. Ohishi W, Fujiwara S, Cologne JB, Suzuki G, Akahoshi M, Nishi N, et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma in a Japanese population: a nested case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008;17:846-54.
๖. Kumar R, Saraswat MK, Sharma BC, Sakhuja P, Sarin SK. Characteristics of hepatocellular carcinoma in India: a retrospective analysis of 191 cases. *Quart J Med* 2008;101:479-85.
๗. Franceschi S, Montella M, Polesel J, La Vecchia C, Crispo A, Dal Maso L, et al. Hepatitis viruses, alcohol, and tobacco in the etiology of hepatocellular carcinoma in Italy. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15:683-9.
๘. Jee SH, Ohrr H, Sull JW, Samet JM. Cigarette smoking, alcohol drinking, hepatitis B, and risk for hepatocellular carcinoma in Korea. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:1851-6.
๙. Wang LY, Hatch M, Chen CJ, Levin B, You SL, Lu SN, et al. Aflatoxin exposure and risk of hepatocellular carcinoma in Taiwan. *Int J Cancer* 1996;67:620-5.
๑๐. Chao TC, Lo DS, Bloodworth BC, Gunasegaram R, Koh TH, Ng HS. Aflatoxin exposure in Singapore: blood aflatoxin levels in normal subjects, hepatitis B virus carriers and primary hepatocellular carcinoma patients. *Med Sci Law* 1994;34:289-98.
๑๑. Hifnawy MS, Mangoud AM, Eissa MH, Nor Edin E, Mostafa Y, Abouel-Magd Y, et al. The role of aflatoxin-contaminated food materials and HCV in developing hepatocellular carcinoma in Al-Sharkia Governorate, Egypt. *J Egypt Soc Parasitol* 2004;34 (Suppl):479-88.
๑๒. Wu HC, Wang Q, Yang HI, Ahsan H, Tsai WY, Wang LY, et al. Aflatoxin B1 exposure, hepatitis B virus infection, and hepatocellular carcinoma in Taiwan. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18:846-53.
๑๓. Wang JS, Huang T, Su J, Liang F, Wei Z, Liang Y, et al. Hepatocellular carcinoma and aflatoxin exposure in Zhuqing Village, Fusui County, People's Republic of China. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001;10:143-6.
๑๔. Gangaidzo IT, Gordeuk VR. Hepatocellular carcinoma and African iron overload. *Gut* 1995;37:727-30.
๑๕. Donadon V, Balbi M, Casarin P, Vario A, Alberti A. Association between hepatocellular carcinoma and type 2 diabetes mellitus in Italy: potential role of insulin. *World J Gastroenterol* 2008;14:5695-700.
๑๖. Davila JA, Morgan RO, Shaib Y, McGlynn KA, El-Serag HB. Diabetes increases the risk of hepatocellular carcinoma in the United States: a population based case control study. *Gut* 2005;54:533-9.
๑๗. Qian Y, Fan JG. Obesity, fatty liver and liver cancer. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2005;4:173-7.
๑๘. Larsson SC, Wolk A. Overweight, obesity and risk of liver cancer: a meta-analysis of cohort studies. *Br J Cancer* 2007;97:1005-8.
๑๙. Xuan SY, Xin YN, Chen AJ, Dong QJ, Qiang X, Li N, et al. Association between the presence of *H pylori* in the liver and hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2008;14:307-12.
๒๐. Kurozawa Y, Ogimoto I, Shibata A, Nose T, Yoshimura T, Suzuki



- H, et al. Coffee and risk of death from hepatocellular carcinoma in a large cohort study in Japan. *Br J Cancer* 2005;93:607-10.
๒๑. Inoue M, Yoshimi I, Sobue T, Tsugane S. Influence of coffee drinking on subsequent risk of hepatocellular carcinoma: a prospective study in Japan. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:293-300.
๒๒. Lau WY, Lai EC. Hepatocellular carcinoma: current management and recent advances. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2008;7:237-57.
๒๓. Chang MH, Shau WY, Chen CJ, Wu TC, Kong MS, Liang DC, et al. Hepatitis B vaccination and hepatocellular carcinoma rates in boys and girls. *JAMA* 2000;284:3040-2.
๒๔. Lee CL, Hsieh KS, Ko YC. Trends in the incidence of hepatocellular carcinoma in boys and girls in Taiwan after large-scale hepatitis B vaccination. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003;12:57-9.
๒๕. Kane MA. Global control of primary hepatocellular carcinoma with hepatitis B vaccine: the contributions of research in Taiwan. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003;12:2-3.
๒๖. Lodato F, Mazzella G, Festi D, Azzaroli F, Colecchia A, Roda E. Hepatocellular carcinoma prevention: a worldwide emergence between the opulence of developed countries and the economic constraints of developing nations. *World J Gastroenterol* 2006;12:7239-49.
๒๗. Riley TR, Smith JP. Preventive care in chronic liver disease. *J Gen Intern Med* 1999;14:699-704.
๒๘. Habu D, Shiomi S, Tamori A, Takeda T, Tanaka T, Kubo S, et al. Role of vitamin K2 in the development of hepatocellular carcinoma in women with viral cirrhosis of the liver. *JAMA* 2004;292:358-61.
๒๙. Qu CX, Kamangar F, Fan JH, Yu B, Sun XD, Taylor PR, et al. Chemoprevention of primary liver cancer: a randomized, double-blind trial in Linxian, China. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:1240-7.
๓๐. Adams LA, Angulo P, Lindor KD. Nonalcoholic fatty liver disease. *CMAJ* 2005;172:899-905.
๓๑. Kitada K, Kubota K, Nagatomi R, Itoh M, Tashiro M, Fukuda H, et al. Effect of exercise intensities on free fatty acid uptake in whole-body organs measured with (123)I-BMIPP-SPECT. *Eur J Appl Physiol* 2008;104:769-75.
๓๒. Brines R, Hoffman-Goetz L, Pedersen BK. Can you exercise to make your immune system fitter? *Immunol Today* 1996;17:252-4.
๓๓. Snitker S, Mitchell BD, Shuldiner AR. Physical activity and prevention of type 2 diabetes. *Lancet* 2003;361:87-8.
๓๔. LaMonte MJ, Blair SN, Church TS. Physical activity and diabetes prevention. *J Appl Physiol* 2005;99:1205-13.
๓๕. Skidmore PM, Yarnell JW. The obesity epidemic: prospects for prevention. *Quart J Med* 2004;97:817-25.
๓๖. Wolin KY, Yan Y, Colditz GA, Lee IM. Physical activity and colon cancer prevention: a meta-analysis. *Br J Cancer* 2009;100:611-6.
๓๗. Friedenreich CM. Physical activity and cancer prevention: from observational to intervention research. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001;10:287-301.
๓๘. Friedenreich CM, Orenstein MR. Physical activity and cancer prevention: etiologic evidence and biological mechanisms. *J Nutr* 2002;132(Suppl):3456S-64S.
๓๙. Colditz GA, Cannuscio CC, Frazier AL. Physical activity and reduced risk of colon cancer: implications for prevention. *Cancer Causes Control* 1997;8:649-67.
๔๐. Newton RU, Galvao DA. Exercise in prevention and management of cancer. *Curr Treat Options Oncol* 2008;9:135-46.
๔๑. Colditz GA, Frazier AL. Models of breast cancer show that risk is set by events of early life: prevention efforts must shift focus. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1995;4:567-71.
๔๒. Lee IM. Physical activity and cancer prevention-data from epidemiologic studies. *Med Sci Sports Exerc* 2003;35:1823-7.
๔๓. Yan P, Yan LN. Staging of hepatocellular carcinoma. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2003;2:491-5.
๔๔. Levy I, Sherman M. Staging of hepatocellular carcinoma: assessment of the CLIP, Okuda, and Child-Pugh staging systems in a cohort of 257 patients in Toronto. *Gut* 2002;50:881-5.
๔๕. Alacacioglu A, Somali I, Simsek I, Astarcioglu I, Ozkan M, Camci C, et al. Epidemiology and survival of hepatocellular carcinoma in Turkey: outcome of multicenter study. *Jpn J Clin Oncol* 2008;38:683-8.
๔๖. Lee NH, Chau GY, Lui WY, King KL, Tsay SH, Wu CW. Surgical treatment and outcome in patients with a hepatocellular carcinoma greater than 10 cm in diameter. *Br J Surg* 1998;85:1654-7.
๔๗. Lee WC, Jeng LB, Chen MF. Estimation of prognosis after hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *Br J Surg* 2002;89:311-6.
๔๘. Otto G, Heuschen U, Hofmann WJ, Krumm G, Hinz U, Herfarth C. Survival and recurrence after liver transplantation versus liver resection for hepatocellular carcinoma: a retrospective analysis. *Ann Surg* 1998;227:424-32.
๔๙. Zhou XD, Tang ZY, Ma ZC, Wu ZQ, Fan J, Qin LX, et al. Surgery for large primary liver cancer more than 10 cm in diameter. *J Cancer Res Clin Oncol* 2003;129:543-8.
๕๐. Jaeck D, Bachellier P, Oussoultzoglou E, Weber JC, Wolf P. Surgical resection of hepatocellular carcinoma. Post-operative outcome and long-term results in Europe: an overview. *Liver Transpl* 2004;10(Suppl 1):S58-63.
๕๑. Ho MC, Wu YM, Hu RH, Ko WJ, Yang PM, Lai MY, et al. Liver transplantation for patients with hepatocellular carcinoma. *Transplant Proc* 2004;36:2291-2.
๕๒. Yamashiki N, Tateishi R, Yoshida H, Shiina S, Teratani T, Sato S, et al. Ablation therapy in containing extension of hepatocellular carcinoma: a simulative analysis of dropout from the waiting list for liver transplantation. *Liver Transpl* 2005;11:508-14.

၃၈. El Khaddari S, Gaudin JL, Abidi H, Picaud G, Rode A, Souquet JC. [Chemoembolization in hepatocellular carcinoma: multivariate analysis of survival prognostic factors after the first session]. *Gastroenterol Clin Biol* 2002;26:728-34.
၃၉. Ryder SD, Rizzi PM, Metivier E, Karani J, Williams R. Chemoembolisation with lipiodol and doxorubicin: applicability in British patients with hepatocellular carcinoma. *Gut* 1996;38:125-8.
၄၀. Takayasu K, Muramatsu Y, Maeda T, Iwata R, Furukawa H, Moriyama N, et al. Targeted transarterial oily chemoembolization for small foci of hepatocellular carcinoma using a unified helical CT and angiography system: analysis of factors affecting local recurrence and survival rates. *AJR Am J Roentgenol* 2001;176:681-8.
၄၁. Park YJ, Lim do H, Paik SW, Koh KC, Lee JH, Choi MS, et al. Radiation therapy for abdominal lymph node metastasis from hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol* 2006;41:1099-106.
၄၂. Zeng ZC, Tang ZY, Fan J, Zhou J, Qin LX, Ye SL, et al. Radiation therapy for adrenal gland metastases from hepatocellular carcinoma. *Jpn J Clin Oncol* 2005;35:61-7.
၄၃. Tsukioka G, Kakizaki S, Sohara N, Sato K, Takagi H, Arai H, et al. Hepatocellular carcinoma in extremely elderly patients: an analysis of clinical characteristics, prognosis and patient survival. *World J Gastroenterol* 2006;12:48-53.