

간세포암에서 유래한 골전이의 방사선치료

연세대학교 의과대학 방사선종양학교실, 연세암센터, 내과학교실*, 두뇌 한국 21 의과학 사업단

금웅섭 · 성진실 · 이민정 · 박희철 · 한광협* · 전재윤* · 문영명* · 서창욱

Abstract

Radiation Therapy for Bone Metastasis from Hepatocellular Carcinoma

Woong Sub Koom, M.D., Jinsil Seong, M.D., Min Jeong Lee, M.D.,
Hee Cheul Park, M.D., Kwang Hyub Han, M.D.*, Jae Yoon Chon, M.D.*,
Young Myoung Moon, M.D.*, and Chang Ok Suh, M.D.

Department of Radiation Oncology, Yonsei Cancer Center, Brain Korea 21 Project for Medical Science,
and Internal Medicine*, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Background/Aim: Recent advances in both diagnosis and treatment have markedly improved the prognosis in patients with hepatocellular carcinoma (HCC). Bone metastasis has become a clinical problem in the treatment of HCC patients. The purpose of this study was to evaluate the palliative effect of radiotherapy for painful bone metastasis from HCC. **Methods:** From January 1991 to June 2000, 51 patients (77 sites) with painful bone metastasis from HCC were retrospectively analyzed. Ages ranged from 21 to 80 years (median 55 years). The male:female ratio was 7.5:1. Synchronous or metachronous bone metastasis was seen in 20 (39%) and 31 patients (61%), respectively. The most common symptom of bone metastasis was pain (45 patients, 88%). Twenty-one patients (41%) had a solitary bone metastasis while 30 (59%) had multiple ones. The sites of bone metastasis, in order of frequency, were the vertebra (38), rib (20), and pelvis (19). The total radiation dose ranged from 12.5 to 50 Gy (median 30 Gy). The Wisconsin Brief Pain Questionnaire was used to evaluate pain response. **Results:** The overall 1 and 2 year survival rates from the time of bone metastasis were 15% and 4%, respectively. The median survival time was 5 months. Intrahepatic stage($p=0.014$), and metastasis to other organs($p=0.019$) were significant prognostic factor for survival by univariate analysis. There was, however, no independent prognostic factor on multivariate analysis. Pain relief after radiotherapy was achieved for 56 sites (73%). **Conclusion:** The expected life span (median 5 months) in this group of patients suggests a strong necessity for effective treatment for symptomatic palliation. Radiation therapy was effective in pain palliation for bone metastasis from HCC, and this could improve patients' quality of life. (*Korean J Hepatol* 2002;8:304-311)

서 론

국내 암통계에 의하면 간세포암은 연간 만 명 정도 발생하여 전체 암의 12%를 차지하는 다빈도 암

이다.¹ 최근 간세포암에 대한 진단과 치료법이 발전하여 장기 생존 예가 증가함에 따라 종래에 비하여 간의 장기로의 원격 전이 예가 증가하고 있는 추세이다.²⁻⁶ 간세포암의 골전이 빈도는 3-20%로 보고

Key Words: Radiotherapy, Bone metastasis, Neoplasim/Liver/Hepatocellular carcinoma

◇ 접수 2002년 7월 11일; 수정본 접수 2002년 8월 21일; 승인 2002년 8월 30일

◇ Abbreviations: AFP, alpha fetoprotein; BED, biological effective dose; HCC, hepatocellular carcinoma

◇ 책임저자 : 성진실 서울특별시 서대문구 신촌동 134, 연세대학교 의과대학 방사선종양학과 (우) 120-752
Phone: 02) 361-7656; Fax: 02) 312-9033; E-mail: jsseong@yumc.yonsei.ac.kr

되며,⁷⁻⁹ 때로는 골전이에 의한 증상을 추적하는 중에 간세포암이 진단되는 경우도 있다.^{10,11} 대체로 간세포암의 원격 전이 환자의 예후에 대한 임상 의사의 생각은 매우 부정적이어서 이에 대한 적절한 치료가 간과되고 있는 경우가 많다.

일반적으로 악성 종양의 골전이시에 방사선치료는 통증 등 증상의 완화에 좋은 효과를 보이는 것으로 알려져 있으나 간세포암에서 유래한 골전이 시 방사선치료의 효과에 대한 보고는 드물다. 따라서 본 연구에서는 간세포암에서 유래한 골전이 환자에서 방사선치료의 통증 조절 효과에 대하여 분석하여, 향후 이러한 환자들의 치료 방침에 참고가 되고자 한다.

대상과 방법

1. 환자 특성

1991년 1월부터 2000년 6월까지 병리 혹은 임상적으로 간세포암에서 유래한 골전이로 진단받고 방사선치료를 받은 55명의 환자 중 계획된 방사선치료를 마친 51명을 대상으로 하였다. 제외된 환자는 치료를 거절하거나(2명) 원발 병소의 악화(2명)로 인해 치료가 중단된 경우였다. 간세포암의 골전이 진단은 혈청 AFP 검사와 단순촬영, 전신 골 스캔, 전산화 단층촬영, 자기공명영상 등의 영상적 진단 방법을 이용하였으며 필요시 조직병리학적 진단 방법을 동원하였다. 대상환자 중 남자가 45명, 여자가 6명으로 남녀비는 7.5 대 1 이었고 연령은 21세에서 80세였고 중앙값은 55세였다.

간세포암 진단 당시 원발성 종양의 형태학적 구분은 다결절형 37명(72%), 괴상형 9명(18%), 미만형 5명(10%)이었고 종양의 위치는 우엽 30명(59%), 좌엽 5명(10%), 양측엽 16명(31%)이었다.

2. 골전이의 치료 및 치료 반응 평가

방사선치료는 총 77 부위에 하루 1회 선량 2.5 - 4 Gy로 총선량 12.5 Gy - 50 Gy(중앙값 30 Gy)까지 조사하였다. 방사선치료의 분할선량(fraction size)이 다른 경우 이를 비교하고자 할 때, 생물학적

유효 선량(biological effective dose)을 계산하여 적용하였다.¹² 본 연구에서 생물학적 유효 선량은 15.6 - 62.5 Gy(중앙값 39 Gy)이었다. 방사선치료 용적은 육안적 종양체적(Gross Tumor Volume)에 1 cm 혹은 1.5 cm의 변연을 포함하여 치료하였으며 척추인 경우는 전이 병소 상 하 각각 한 개의 정상 척추까지를 포함하였다. 치료기간동안 치료자세의 정확성 및 재현성을 위해 Vac-Loc[®](전성물산, 한국), MeV-Green[®](전성물산, 한국), 혹은 Thermoplastic[®](전성물산, 한국) 등을 사용하여 치료부위, 특히 사지 등 자세 변동이 많은 부위를 고정하여 치료하였다. 방사선치료 이외에 수술이 5예, 경동맥 색전술이 2예에서 시행되었다.

치료에 대한 통증의 반응은 Wisconsin Brief Pain Questionnaire(BPQ)¹³를 이용하였다. 즉, 통증이 없을 때를 0, 최고점을 10으로 정하고, 치료 전 후에 통증의 경감을 환자 자신이 주관적 수치로 표현하여 통증이 감소된 경우, 변화없는 경우, 악화된 경우, 반응을 평가할 수 없는 경우로 나누었다.

3. 통계적 분석

생존율 분석은 Kaplan-Meier법을 이용하여 전체 생존율, 골전이 후 생존율을 분석하였다. 골전이 후 생존율의 예후 인자는 진단 당시 골전이의 여부, 골전이 진단시 간내 병기, 골 이외 다른 병소의 전이 여부, 골전이 병소의 단일성 여부에 따라 log rank test, Cox regression을 이용하여 분석하였다. 방사선 조사 선량에 따른 통증 경감의 차이 여부는 Fisher's exact test를 이용하여 분석하였다.

결 과

1. 골전이 양상

원발 병소 진단 당시 동시에 골전이가 있었던 경우가 20명(39%), 원발 병소 진단 이후에 골전이가 생긴 경우가 31명(61%)이었다. 골전이 진단 시 골 이외의 전이는 19명(27%)에서 관찰되었고 전이 병소는 폐 16예, 복강내 림프절 8예, 부신 2예, 그 외 장기 4예에서 나타났다. 골전이 진단 당시 간내 병

기는 원발 병소 치료 후 완치된 경우가 2명(4%), I기 1명(2%), II기 0명, III기 11명(21%), IVA기 37명(73%)으로 대부분이 IVA기였다. 골전이에 의한 증상은 통증이 주증상이었고(45명, 88%) 그 외 신경학적 이상을 동반한 경우가 13예, 외부에서 촉진되는 종괴가 7예, 병적 골절이 5예 있었다.

골전이 병소 부위는 단일 부위가 21명(41%), 다발성 골전이가 30명(59%)이었다. 총 107예의 골전이 중에서 가장 빈번한 전이 병소는 척추가 38예로 가장 많았다. 그 다음으로 늑골 20예, 골반 19예 순이었고 그 외 두개골 10예, 장골 9예, 쇄골 4예, 흉골 4예, 견갑골 3예였다. 총 107예 중 편평골 98예, 장골이 9예로써 편평골 전이가 현저하게 많았다(표 1).

2. 방사선치료 반응

골전이 병소에 따른 방사선치료 후 통증 변화는 총 77 전이 병소 중 56 병소(73%)에서 호전되어, 실질적인 통증 조절효과를 보였다. 14 병소(18%)는 변화가 없었고, 1 병소(1%)는 치료 후에도 통증이 악

화되었으며 6 병소(8%)에서는 치료 반응을 평가할 수 없었다(표 2).

통증의 반응 정도를 평가할 수 없는 6 병소를 제외한 71 병소에서 방사선 조사 선량과 통증 조절의 연관성을 생물학적 유효 선량에 따라 분석하였다(표 3). 통증 호전 군과 호전 없는 군(변화 없는 경우와 악화된 경우)으로 나누었을 때 생물학적 유효 선량이 43 Gy 이상, 43 Gy 이하인 경우 치료 후 통증 호전이 각각 96%, 70%로 유의한 차이를 볼 수 있었다 ($p=0.013$). 생물학적 유효 선량 43 Gy는 분할 선량 2.5 Gy로 치료 할 때 총선량 35 Gy에 해당되며, 분할 선량 3 Gy로 치료 시에는 총선량 33 Gy에 해당되는 방사선 조사 선량이다.

방사선치료 후 영상적 평가를 통한 객관적인 종양 크기의 감소는 15 병소에서만 평가할 수 있었다. 통증과 척수압박을 동반한 척추 전이가 있는 경우 3 Gy씩 총 39 Gy의 방사선치료는 통증 완화 뿐만 아니라 척수 압박을 초래하는 종양의 축소 효과를 유도할 수 있었다(그림 1). 흉막의 종괴를 형성한 늑골 전이 환자에서 2.5 Gy 분할선량으로 30 Gy의 방사선치료 후 늑골 전이 병소의 완전 관해를 유도할 수

Table 1. Clinical Features of Bone Metastasis from HCC (n=51)

	No. of pts.
Presentation	
Synchronous bone metastasis	20 (39%)
Metachronous bone metastasis	31 (61%)
Multiplicity	
Single	21 (41%)
Multiple	30 (59%)
Symptoms and Sign	
Pain	45 (88%)
Neurologic sign	13 (25%)
Palpable mass	7 (13%)
Pathologic fracture	5 (9%)
Sites	
Spine	38 (74%)
Rib	20 (39%)
Pelvis	19 (37%)
Skull	10 (19%)
Long bone	9 (17%)
Clavicle	4 (8%)
Sternum	4 (8%)
Scapula	3 (6%)

Table 2. Symptomatic Response to Palliative Radiotherapy for Bone Metastasis

Symptom Response*	No. of metastasis
Improved	56 (73%)
No change	14 (18%)
Progression	1 (1%)
Unevaluable	6 (8%)

*by Wisconsin Brief Pain Questionnaire

Table 3. Pain Response for Bone metastasis by Biological Effective Dose

BED* (Gy)	No. of improved	P value [†]
≤ 43	33/47 (70%)	
> 43	23/24 (96%)	0.013

*: Biological effective dose is total dose that would be required to produce a particular effect in fractionated radiotherapy.

†: Statistical significance by Fisher's exact test

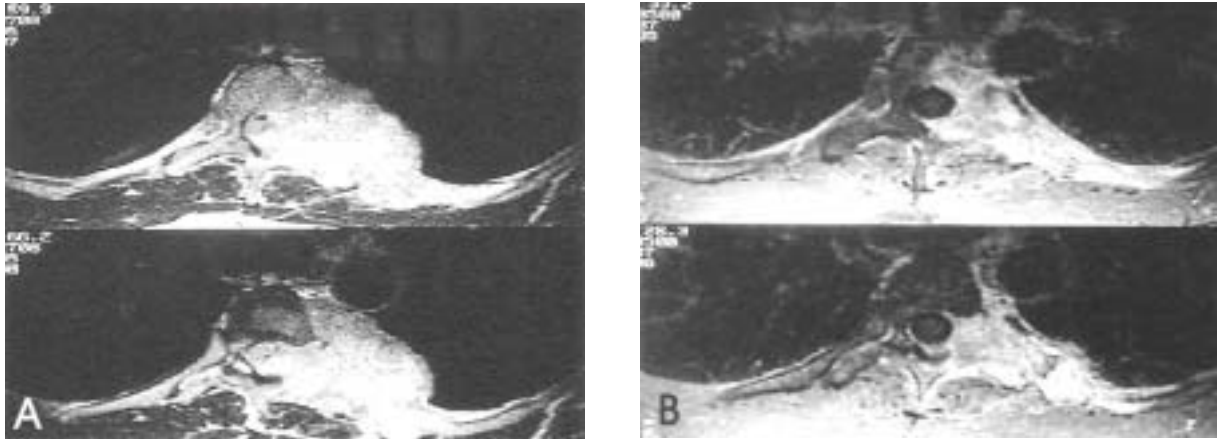


Figure 1. Case illustration of a thoracic vertebral metastasis; CT scan demonstrates a soft tissue tumor that invades the spinal canal and compresses the cord (A). After radiotherapy, the size of tumor decreased and cord compression was relieved (B).

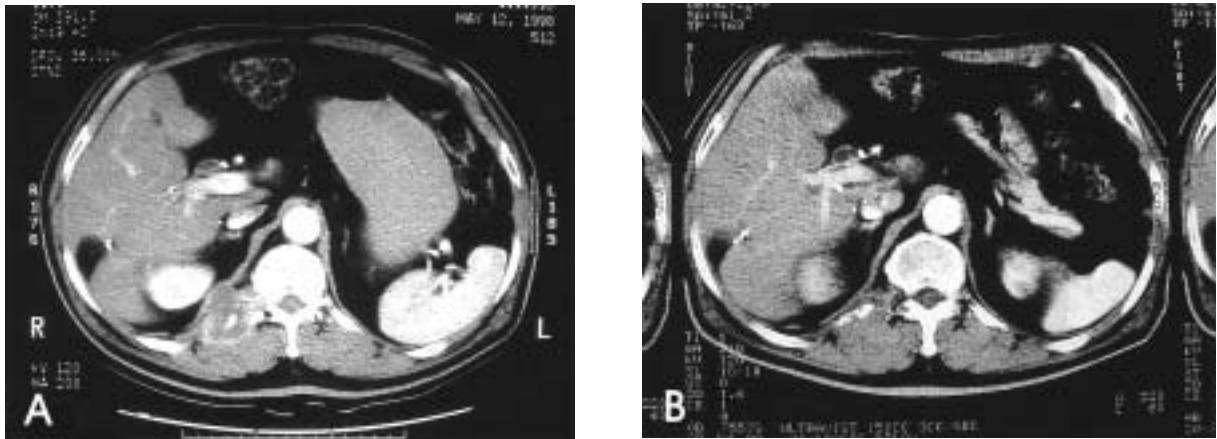


Figure 2. Case illustration of a rib metastasis; CT scan demonstrates an expansile soft tissue mass on extrapleural space (A). After radiotherapy, a complete regression of the tumor was seen (B).

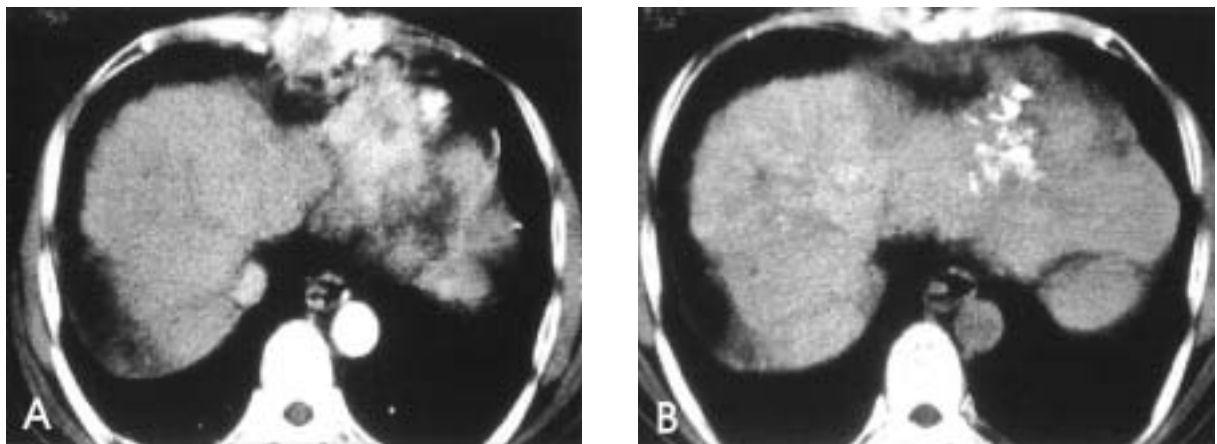


Figure 3. Case illustration of a sternal metastasis; CT scan demonstrates an expansile soft tissue mass (A). A complete regression of the tumor was seen (B).

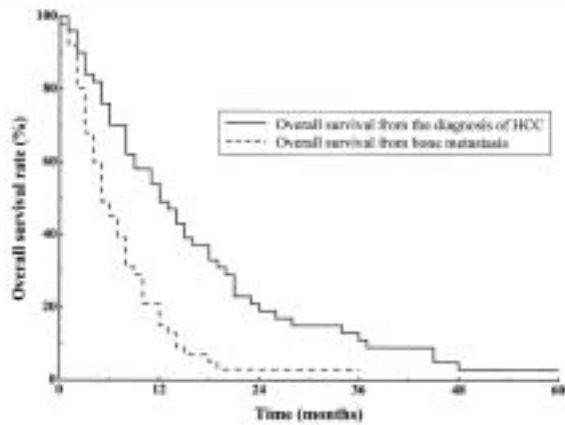


Figure 4. Overall survival from the diagnosis of HCC (solid line) or from bone metastasis (broken line).

있었으며(그림 2), 팽창성 흉골 전이 환자에서 3 Gy 분할선량으로 30 Gy의 방사선치료 후 완전 관해를 유도하였다(그림 3).

3. 생존율과 예후 인자

1년, 2년 전체생존율은 각각 50%, 20%로 나타났다. 생존기간은 2개월에서 113개월까지로 중앙생존기간이 12개월이었다(그림 4). 처음 간세포암 진단 이후 골전이까지 기간의 중앙값은 5개월이었고 골전이 진단 이후의 생존율은 1년, 2년이 각각 15%, 4%였고 중앙생존기간은 5개월이었다(그림 4).

골전이 이후의 생존 기간에 대한 예후 인자를 분석하였다. 단변량 분석시, 골전이 진단 당시 간내 병기가 III기, IVA기의 1년 생존율이 각각 27%, 8%로 유의한 차이를 보였다($p=0.014$). 골전이 진단 당시 골 이외 다른 부위 전이의 유무에 따라 1년 생존율이 각각 0%, 25%로 유의한 차이를 보였다($p=0.019$). 그러나 다변량 분석 시에는 유의한 독립적 예후 인자는 없었다. 총 51명 중 49명이 사망하였고 2명의 환자는 무병으로 추적 관찰되고 있다. 첫째 예는 55세 남자로서 우측엽에 국한된 간세포암에 대한 수술 후 간내 병소는 없는 상태로 골반에 단일부위 골전이를 보인 예였다. 이 병소에 대하여 경동맥 색전술과 방사선치료를 시행하였으며 현재 113개월 무병상태로 추적 관찰되고 있다. 둘째 예는 66세 남자환자로 역시 수술 후 간내 병소 없는 상태로 늑골에

단일부위 골전이를 보인 경우였다. 방사선 단독 치료를 시행하였으며 62개월 무병상태로 추적 관찰되고 있다.

고 찰

간세포암의 원격 전이는 폐, 복강내 림프절, 골 등의 순으로 나타나며 골전이는 간세포암 환자의 3%에서 20%를 차지한다.⁶⁻⁹ 약 5%에서는 골전이에 의한 증상으로 간세포암이 진단되기도 한다.⁴ 간세포암의 골전이 경로는 간정맥을 통한 폐순환과 체순환에 의해 발생하며, 또한 척추정맥동을 통해서도 발생한다.¹⁴ 간세포암의 골전이는 척추와 늑골에서 호발하며 척추에서는 골용해성 병변이 주로 나타나며 늑골은 주로 흉막의 종괴를 형성한다.⁴ 간세포암에서 유래한 골전이는 다른 악성종양에서 유래한 골전이와 마찬가지로 통증, 골절, 척수신경압박 등의 심각한 증상을 유발한다. 골전이 이후의 1년 생존율은 약 20%, 중앙생존기간은 5개월에서 6개월로 보고되고 있다.^{4,15} 따라서 이 기간 동안 적절한 보존적 치료를 하여 환자의 삶의 질을 향상시키는데에 관심을 기울일 필요가 있다.

일반적으로 악성종양의 골전이 시 치료의 첫 번째 선택은 방사선치료이다. 방사선치료는 통증 조절과 척수신경압박에 의한 운동장애에 효과적인 치료법으로 알려져 있다.¹⁶⁻¹⁸ 그 외의 골전이 치료로는 수술, 경동맥 색전술 등을 들 수 있다. 수술은 척수신경압박에 대한 감압이 필요할 때 혹은 상완골, 대퇴골과 같은 장골 골절시 주로 추천되는 치료법이다.¹⁹⁻²¹ 경동맥 색전술은 간세포암의 골전이처럼 혈관 생성이 많은 병변에 이용되며 방사선치료와 비교시 방사선치료는 94%, 경동맥 색전술은 86%로 비슷한 성적의 통증 호전 효과를 보이고 있다. 치료 후 통증 호전 속도의 측면에서도 경동맥 색전술이 5에서 7일로 방사선치료보다 빠른 반응을 보이나 경동맥 색전술은 침습적인 방법이며 동맥경화증 환자나 신기능 저하 환자에서 사용하기 힘들며 여러 개의 공급 혈관이 있는 전이 병소인 경우에는 효과가 미흡하여 방사선치료의 적응증이 더 광범위하다.^{22,23}

간세포암의 골전이시 방사선치료의 효과에 대한 보고는 매우 적다. Taki 등²⁴이 7명의 환자에서 방사선치료 후 모든 환자가 통증 및 신경학적 증상의 호전이 있었음을 보고하였고, Chen 등²⁵은 9명의 골전이 환자에서 8명이 통증의 호전이 있었음을 보고하였다. 최근 Kaizu 등¹⁵은 57명의 환자를 대상으로 총 99 골전이 병소 중 83 병소에서(83%) 통증의 호전을 보고하였고 통증 호전은 환자의 사망 때까지 지속된다고 하였다. 본 연구에서도 77 골전이 병소 중 56 병소(73%)에서 통증이 호전되었다.

간세포암의 골전이 이후 생존율의 예후 인자에 대한 분석은 Kaizu 등¹⁵에 의해 처음으로 분석되었다. 단일 부위 골전이와 다발성 골전이의 1년 생존율이 각각 43%, 8.3%로 보고하였고($p<0.05$), 골전이만 있는 경우와 골 이외의 장기에 전이가 있는 경우의 1년 생존율이 각각 24.8%, 0%로($p<0.05$) 골전이의 다발성 여부와 골 이외의 장기로의 전이가 중요한 예후 인자로 보고하였다. 본 연구에서는 골전이 이후의 생존 기간에 대한 예후 인자 단변량 분석에서 골전이 진단 당시 간내 병기가 III기, IVA기의 1년 생존율이 각각 27%, 8%로 유의한 차이를 보였고($p=0.014$), 골전이 진단 당시 골 이외 다른 부위 전이가 없는 경우, 있는 경우의 1년 생존율이 각각 25%, 0%로 유의한 차이를 보였다($p=0.019$). 그러나 다변량 분석에서 유의한 독립적 예후 인자를 찾을 수 없었으며, 본 연구의 결과와 Kaizu 등의 결과의 차이점은 증례 수를 축적한 좀 더 많은 연구가 필요함을 시사한다.

Chen 등²⁵은 원발 병소가 효과적으로 치료되었을 때, 골전이 환자에서 23개월 동안 장기간 생존하는 경우를 보고하였다. 본 연구에서도 간의 원발 병소가 완전 관해되고 단일 부위 골전이만 있었던 2명의 환자에서 경동맥 색전술의 병행 혹은 방사선 단독 치료로 각각 110개월, 62개월의 장기 생존을 볼 수 있었다. 이와 같이 골전이 후에도 장기 생존이 기대되는 환자에 대한 선별을 통해 방사선 단독 치료 뿐만 아니라 경동맥 색전술의 병행 등 적극적인 치료가 고려되어야 할 것이다.

골전이를 포함한 전이성 종양에 대한 증상 완화

적 방사선치료에 대하여 치료 기간, 조사선량, 분할 선량 등에 대한 다양한 견해가 있다. Kaizu 등¹⁵은 2 Gy 분할 선량으로 48 Gy 이상, 혹은 3 Gy 분할 선량으로 39 Gy 이상에서 치료 반응이 좋았다고 보고하였다($p<0.05$). Spanos²⁶등은 골반내 악성종양의 보존적 방사선치료 시 하루에 2번, 1회당 3.7 Gy로 일주일에 2일 동안 14.8 Gy의 방사선치료를 3주 간격으로 시행하여 총 44.4 Gy를 치료하였을 때 41%에서 반응이 있음을 보고하였다. 본 연구에서는 분할 선량 2.5 Gy로 치료 시 총선량 35 Gy 이상, 분할 선량 3 Gy로 치료 시 총선량 33 Gy 이상의 환자에서 통증 조절의 효과가 우수하였다. 그러나 환자 개인별 상태에 따라 적절한 방사선치료 방법이 선택되어야 하며, 수술 혹은 경동맥 색전술의 병행 여부도 환자에 따라 개별화하여 최적의 치료 방법을 선택해야 한다.

본 연구에서 골전이 이후의 중앙생존기간이 5개월로 나타났으며, 이는 적극적 치료를 통해 삶의 질적 향상을 도모해야 함을 시사한다. 방사선치료는 73%에서 통증의 호전을 보인 것처럼 골전이를 보이는 간세포암 환자의 여명동안 삶의 질 향상에 기여할 수 있다.

요 약

목적: 간세포암의 골전이가 증가됨에 따라 이에 대한 치료의 중요성이 증가되고 있으며 본 연구는 간세포암에서 유래한 골전이 환자에서 방사선치료의 통증 조절 효과에 대하여 분석하였다. **대상과 방법:** 1991년 1월부터 2000년 6월까지 간세포암에서 유래한 골전이로 방사선치료를 받은 55명의 환자 중 계획된 방사선치료를 마친 51명(77 골전이 병소)을 대상으로 하였다. 대상환자 중 남자가 45명, 여자가 6명으로 남녀 비는 7.5 대 1 이었고 연령은 21세에서 80세였고 중앙값은 55세였다. 방사선치료는 하루 1회 선량 2.5 Gy에서 4 Gy로 총선량 12.5 Gy에서 50 Gy(중앙값 30 Gy)까지 시행되었다. 방사선치료에 대한 반응은 Wisconsin Brief Pain Questionnaire 검사로 분석하였으며 생존을 분석은 Kaplan-

Meier법을 이용하였고 통계적 검증은 log rank test, Cox regression을 이용하였다. **결과:** 원발 병소의 진단 당시 동시에 골전이기가 있었던 경우가 20명 (39%), 원발 병소 진단 이후에 생긴 골전이는 31명 (61%)이었다. 골전이 진단시 골 이외의 전이 병소는 19명에서 관찰되었고 폐, 복강내 림프절, 부신 등이었다. 골전이 진단 당시 간내 병기는 IVA기가 37명 (73%)으로 대부분이었다. 골전이에 의한 증상은 통증이 주증상이었고(45명), 신경학적 이상을 동반한 경우가 13예, 축지되는 종괴가 7예, 병적 골절이 5예 이었다. 단일 부위 골전이가 21명(41%), 다발성 골전이가 30명(59%)이었으며 병소 수는 척추가 38예로 가장 많았고 늑골 20예, 골반 19예 순 이었다. 골전이 진단시로부터 생존율은 1년, 2년이 각각 15%, 4%였고 중앙생존기간은 5개월이었다. 예후 인자 단변량 분석에서 골전이 진단 당시 간내 병기 ($p=0.014$)와 골 이외 다른 부위 전이 유무($p=0.019$)가 유의하였으나 다변량 분석에서는 독립적 예후 인자는 없었다. 총 51명 중 49명이 사망하였고 2명의 환자는 무병으로 추적 관찰되고 있다. 방사선치료 후 통증의 변화는 56 병소(73%)에서 호전되었으며, 14 병소(18%)에서는 변화가 없었고, 1 병소(1%)는 치료 후에도 통증이 악화되었으며 6 병소(8%)는 평가할 수 없었다. **결론:** 간세포암의 골전이 이후에도 중앙생존기간은 약 5개월에 이르고 있다. 따라서 효과적인 증상완화 치료를 필요로 하며, 방사선 치료는 73%에서 통증의 호전을 보이는 유용한 치료로 생각된다

색인단어: 방사선치료, 골전이, 신생물/간/간세포암

참 고 문 헌

1. 보건복지부 한국중앙암등록본부, 한국중앙암등록 사업 연례 보고서 (2000. 1. - 2000. 12.), 2002
2. Okuda K, Ohtsuki T, Obata H, et al. Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment: Study of 850 patients. *Cancer* 1985;56:918-928.
3. The Liver Cancer Study Group of Japan. Primary liver cancer in Japan: Sixth report. *Cancer* 1987;60:1400-1411.
4. Liaw C, Ng KT, Chen TJ, Liaw YF. Hepatocellular carcinoma presenting as bone metastasis. *Cancer* 1989;64:1753-1757.
5. Takayasu K, Muramatsu Y, Moriyama N, Yamazaki S, Kishi K. Surgical treatment of adrenal metastasis following hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *Jpn J Clin Oncol* 1989;19:62-66.
6. Lee YT, Geer DA. Primary liver cancer: Pattern of metastasis. *J Surg Oncol* 1987;36:26-31.
7. The Liver Cancer Study Group of Japan. Primary liver cancer in Japan. *Cancer* 1984;54:1747-1755.
8. Nakashima T, Okuda K, Kojiro M, et al. Pathology of hepatocellular Carcinoma in Japan: 232 consecutive cases autopsied in ten years. *Cancer* 1983;51:863-877.
9. Katyal S, Oliver III JH, Peterson MS, Ferris JV, Carr BS, Baron RL. Extrahepatic metastases of hepatocellular carcinoma. *Radiology* 2000;216:698-703.
10. Robinson DL, Davaiah KA, Lawton RL. Hepatocellular carcinoma presenting as bone pain. *J Surg Oncol* 1986;31:100-103.
11. Zeller JL, Ireland ML. Hepatocellular carcinoma presenting as a solitary metastasis to the scapula: Case report and review of the literature. *Orthopedics* 1986;9:983-986.
12. Hall EJ. *Radiobiology for the radiologist*. Fifth ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins Press, 2000: 411-415.
13. Daut RL, Cleeland CS, Flanery RC. Development of the Wisconsin Brief Pain Questionnaire to assess pain in cancer and other diseases. *Pain* 1983;17:197-210.
14. Batson OV. The function of the vertebral veins and their role in the spread of metastases. *Ann Surg* 1940;112:138-149
15. Kaizu T, Karasawa K, Tanaka Y, et al. Radiotherapy for osseous metastases from hepatocellular carcinoma: A retrospective study of 57 patients. *Am J Gastroenterology* 1998;93:2167-2171.
16. Tong D, Gillick L, Hendrickson FR. The palliation of symptomatic osseous metastases: Final results of the study by the Radiation Therapy Oncology Group. *Cancer* 1982;50:893-899.
17. Schocker JD, Brady LW. Radiation therapy for bone metastasis. *Clin Ortho* 1982;169:38-43.
18. Salazar OM, Rubin P, Hendrickson FR, et al. Single-dose half-body irradiation for palliation of multiple bone metastases from solid tumors: Final Radiation Therapy Oncology Group report. *Cancer* 1986;58:29-36.
19. Byrne MJ, Scheinberg MA, Mavligit G, Dawkins RL. Hepatocellular carcinoma: Presentation with vertebral metastases and radicular compression. *Cancer* 1972;30:202-205.
20. Lee CK, Rosa R, Fernand R. Surgical treatment of tumors of the spine. *Spine* 1986;11:201-208.
21. Yazawa Y, Frassica FJ, Chao EY, Pritchard DJ, Sim FH, Shives TC. Metastatic bone disease: A study of the surgical treatment of 116 pathologic humeral and femoral fractures. *Clin Orthop* 1990;251:213-219.
22. Murakami R, Baba Y, Furusawa M, et al. Short communication: The value of embolization therapy in painful osseous metastases from hepatocellular carcinomas:

- Comparative study with radiation therapy. *Br J Radiol* 1996;69:1042-1044.
23. Nagata Y, Nakano Y, Abe M, Takahashi M, Kohno S. Osseous metastases from hepatocellular carcinoma: Embolization for pain control. *Cardiovasc Intervent Radiol* 1989;12:149-153.
24. Taki Y, Yamaoka Y, Takayasu T, et al. Bone metastases of hepatocellular carcinoma after liver resection. *J Surg Oncol* 1992;50:12-18.
25. Chen SC, Lian SL, Chuang WL, et al. Radiotherapy in the treatment of hepatocellular carcinoma and its metastases. *Cancer Chemother Pharmacol* 1992;31(Suppl):103-105.
26. Spanos W Jr, Guse C, Perez C, Grigsby P, Doggett RLS, Poulter C. Phase II study of multiple daily fractionations in the palliation of advanced pelvic malignancies: Preliminary report of RTOG 8502. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;17:659-661.