

# 肝细胞肝癌骨转移的研究进展

李 凡<sup>1</sup>, 王晓临<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>青海大学研究生院, 青海 西宁

<sup>2</sup>青海大学附属医院普通外科, 青海 西宁

收稿日期: 2022年5月15日; 录用日期: 2022年6月3日; 发布日期: 2022年6月17日

## 摘 要

肝细胞肝癌是一个全球性的问题, 其骨转移更意味着极其不佳的预后, 然而现阶段人们对于肝细胞肝癌骨转移的相关研究还不明确, 本文就肝细胞癌骨转移的机制、诊断、临床表现及治疗方面展开综述。

## 关键词

肝细胞肝癌, 骨转移, 研究进展

# The Research Progress in Bone Metastasis of Hepatocellular Carcinoma

Fan Li<sup>1</sup>, Xiaolin Wang<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Graduate School of Qinghai University, Xining Qinghai

<sup>2</sup>General Surgery, Qinghai University Affiliated Hospital, Xining Qinghai

Received: May 15<sup>th</sup>, 2022; accepted: Jun. 3<sup>rd</sup>, 2022; published: Jun. 17<sup>th</sup>, 2022

## Abstract

Hepatocellular carcinoma is a global problem, and its bone metastasis means an extremely poor prognosis. However, the research on bone metastasis of hepatocellular carcinoma is still unclear at this stage. This article reviews the mechanism, diagnosis, clinical manifestations and treatment of hepatocellular carcinoma bone metastasis.

\*通讯作者。

## Keywords

### Hepatocellular Carcinoma, Bone Metastasis, Research Progress

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 前言

肝细胞癌(Hepatocellular carcinoma, HCC)是最常见的原发性肝癌,其发病率呈现不断上升趋势,根据世界卫生组织国际癌症研究机构(International Agency for Research on Cancer, IARC)发布的2020年全球最新癌症负担数据。HCC是世界范围内第六大常见的癌症,且死亡率居世界第三[1]。在我国,肝细胞癌更是导致全民死亡的第二大癌症。大多数肝细胞癌发生在有潜在肝病的患者中,主要是由于乙型或丙型肝炎病毒(HBV或HCV)感染或酗酒所致[2]。在西方和日本,主要是因为HCV,在亚洲地区,主要是因为HBV,然而,普遍的HBV疫苗接种和广泛应用抗HCV的直接作用抗病毒药物可能会改变肝细胞癌的病因格局。最近,非酒精性脂肪肝(Non-Alcohol Fatty Liver Disease, NAFLD)的增加,加上代谢综合征和肥胖增加了患HCC的风险,将很快成为西方国家HCC的主要病因。

随着人类寿命的延长、诊断技术的成熟以及各种治疗措施所致患者预后的延长,骨骼是HCC转移的第3大常见部位,占25.4%。骨转移患者的预后常常较差,有研究报道,一旦HCC患者发生BM,其2年生存率低于5% [3]。

骨转移(Bone Metastasis, BM)被认为是阻碍HCC患者生存和生活质量的因素之一。共有25%的HCC患者在初始诊断时或后期出现BM。在合并BM的HCC患者中,转移最多的部位是脊柱、骨盆和肋骨,其中脊柱转移占40% [4] [5]。BM很少导致HCC患者死亡,但BM引起的骨骼相关事件(Skeletal Related Event, SRE),主要表现为剧烈疼痛、病理性骨折、恶性高钙血症、脊髓压迫致神经功能缺损甚至瘫痪[6],这些表现不仅增加了患者镇痛药的使用,还显著降低了患者的生活质量。

## 2. 机制

肝细胞肝癌骨转移(Bone Metastasis of Hepatocellular Carcinoma, HCC-BM)的机制尚不明确,最为经典的是1889年,Stephen Paget教授就提出的“种子-土壤”学说,即肿瘤细胞对某些器官具有倾向性,即循环的癌细胞(“种子”)向四面八方扩散,但只能在微环境(“土壤”)允许其生长的器官中实现转移[7]。因此,只有当“种子”和“土壤”相容时,才会形成转移。HCC-BM的过程中还包括血管病变,即新形成的HCC灶需要生成新生血管给予供给营养,随后肿瘤细胞突破基膜(EMT)进入血液循环,随后肿瘤细胞停留在骨髓毛细血管,并渗出血管(MET)进入骨微环境定值,导致骨髓微环境的改变及BM灶的形成。

近些年来,关于HCC-BM的机制的研究越来越多,主要就基因及分子层面取得了一些进展。

### 2.1. AQP1

肿瘤基本上由两个相互依赖的隔间组成,即肿瘤细胞和周围的基质。有研究报告说,AQPs可能在人类肝细胞癌(hcc)中发挥重要作用[8]。水通道蛋白1是一种已知的促进转移和新生血管生成的水通道。Alessandra Pelagalli等[9]通过试验后发现HCC患者肿瘤细胞系中的AQP1水平升高。此外,用AQP1抑

制剂治疗后, 则呈现相反的效果。这些数据表明, 人类能通过 AQP1 的参与导致 HCC 细胞迁移和侵袭。

## 2.2. TGF- $\beta$ 、BMP

转化生长因子- $\beta$  (TGF- $\beta$ )信号通路是肝细胞癌(HCC)发展和进展中主要的细胞因子信号通路。骨形态发生蛋白(BMP)是 TGF- $\beta$  超家族的另一成员, 经常参加 TGF- $\beta$  通路的串扰。Junya Ning 等[10]对来自 TCGA 的原发性肝癌样本的系统生物信息学分析及相关试验后也发现 TGF- $\beta$ 1 和 BMP-7 信号通路可以相互抵消作用。肝细胞癌中 TGF- $\beta$ 1/BMP-7 通路失衡组的 AFP 水平更高、肿瘤体积更大、分化状态更差、转移潜能更高及临床预后不良。

Shan Zeng, Yan Zhang 等通过动物试验[11]发现骨形态发生蛋白 4 (BMP4)在 HCC 组织和高转移性 HCC 细胞中的表达显著增加。其通过上调(DNA 结合抑制剂 2) ID2 来上调相关蛋白表达, 促进了 HCCEMT, 反之 ID2 的敲低阻断了 BMP4 诱导的 EMT。结果表明, BMP4 通过上调 ID2 诱导 EMT 促进 HCC 的侵袭和转移。

## 2.3. lncRNA

近些年来, 关于长非编码 RNA (lncRNA)对于 HCC-BM 的机制也在进行, lncRNA 在功能上被定义为长度超过 200 个核苷酸的转录本, 其蛋白质编码潜力有限或没有[12]。Lnc34a 是一种新发现的 lncRNA, 由 693 bp 组成, 没有蛋白质编码潜力, 表观遗传沉默 miR-34a 表达, Li Zhang 等[13]通过 HCC BM 患者的基因分析发现 Lnc34a 通过表观遗传抑制 miR-34a 的表达来促进 HCC 中的 BM。并进一步发现了 miR-34a 通过调节 TGF- $\beta$ /Smad 信号传导来抑制 BM。

Zhen-jiang Ma 等[14]也发现 lncRNA 虽然不直接影响 EMT 进展, 但是 lncRNA 的亚型 lncZEB1AS1 可以通过调节 miR-302b-EGFR-PI3KAKT 轴调节 HCC BM。

Zhao Huang 等[15]通过对 HCC 患者的活检标本对比及裸鼠试验发现长链非编码 RNA H19 可能是 HCC-BM 的启动子, 在 HCC-BM 病变中高表达, 其通过抑制 miR-200b-3p 表达诱导 HCC 细胞的 EMT 并刺激 BM4 细胞的迁移来促进破骨细胞生成并下调(骨保护素) OPG 的表达, 在体内促进了 HCC-BM 并加剧了溶骨性病变。单独或与抗破骨细胞生成药物联合靶向 H19 在骨转移性 HCC 细胞中可能成为一种有前途的 HCC-BM 的治疗策略。

此外, 也有动物实验表明[16], 含有致癌基因 IQ 基序的 GTP 酶激活蛋白 3 (IQGAP3)通过激活 TGF- $\beta$  信号传导增强了体外 HCC 细胞迁移、侵袭和上皮间质转化(EMT), 同样的, 沉默 IQGAP3 则显示出相反的效果。

## 2.4. RNF219/ $\alpha$ -Catenin/LGALS3 轴

Shuxia Zhang 等通过小鼠试验发现[17] HCC 患者 RNF219 基因过表达, 其介导( $\alpha$  连环蛋白)  $\alpha$ -Catenin 的降解诱导(凝集素-半乳糖苷结合可溶性蛋白 3) LGALS3 上调, LGALS3 在 RNF219 诱导的破骨细胞生成中起重要作用, LGALS3 定位于破骨细胞祖细胞的外膜表面, 并与 CD98 和整合素  $\alpha$ v/ $\beta$ 3 复合物形成晶格并激活破骨细胞的融合和足体形成, 从而导致溶骨性骨重塑, 以此促进 HCC 中的 BM 和 SRE。而维替泊芬能通过抑制 LGALS3 启动子上 YAP1/ $\alpha$ -catenin 复合物的形成降低了 LGALS3 的表达从而有效地抑制裸鼠中的 HCC-BM。他们提出, 血清 LGALS3 水平可以作为 HCC-BM 的潜在生物标志物。

这些发现可能为临床预防 HCC 引起的 BM 提供新的诊断靶点和治疗策略。

## 3. 临床表现

HCC-BM 患者最常表现为骨痛, 骨痛通常定位不良, 夜间更严重。在一些患者中, 可能会引起骨骼

相关事件(SREs) [18]。此外, 骨髓间隙内的恶性细胞浸润可能导致贫血、血小板减少或白细胞减少。

BM很少导致HCC患者死亡,但BM引起的疼痛和功能障碍显著降低了患者的生活质量[2]。HCC-BM分为同步骨转移(Synchronized Bone Metastases, sBM)和异时骨转移(Metachronous Bone Metastases, mBM), sBM最常见的转移部位是肋骨, 其次是腰椎, 胸椎和骶骨。从HCC诊断到mBM的中位潜伏期为6个月。mBM最常见的部位是胸椎, 其次是腰椎, 骶骨和肋骨。HCC-BM的特征主要是溶骨性及混合性, 鲜有单纯的成骨性的转移。

#### 4. 诊断

HCC-BM的明确诊断对患者后续的治疗有很大的指导意义, 因此, 明确的诊断对患者而言至关重要。诊断的方式很多, 但是都有其局限性, 迄今为止, 国际上目前没有一个明确的诊断指南, 临床医生只能通过相关检查结合医生本人的经验来进行诊断。

放射性核素骨扫描: 放射性核素骨扫描仍然是临床怀疑HCC-BM患者的初始研究的首选方法, 但是其检测患者和BM灶内病变的能力有限, 并且由于假阳性观察[19], 检测到的病变可能并不总是代表BM灶。

CT: 与MRI相比, CT成像降低了诊断准确性, 因为难以区分被钙化骨包围的脂肪骨髓内的肿瘤细胞; 在CT扫描发现病变之前, 必须发生明显的骨破坏和/或新骨形成, 假阳性率高。

全身成像: MRI和组合PET-CT成像越来越多地使用, 并被推荐作为检测BM的传统诊断方法的替代方法。氟18氟化钠(一种可能具有最高灵敏度的骨转换特异性放射性示踪剂), 目前正被用于检测转移灶的存在。与CT或骨闪烁显像相比, PET-CT识别出的不确定性和假阳性骨病变更少, 但是其价格较昂贵注定了其不可作为早期普查。MRI也被证明在检测BM方面非常准确, 全身MRI已被证明比放射性核素骨扫描和CT具有更高的灵敏度。但这些都不是预测和早期诊断该病最有效的方法[20]。

活检: 预测和早期诊断该病最有效的方法, 但是活检只有当病灶很少或影像学检查不明确时, 才需要对转移性疾病进行组织学确认[21]。对于有BM和未知原发癌的患者, 活检标本的组织学评估可能表明可能的原发部位。活检还提供了再次评估肿瘤的机会, 可能对后续的治疗有很高的临床意义。

生物标志物: 生物标志物可以在血液或尿液中进行无创测量。这些生物标志物包括骨溶解的分解产物, 例如I型前胶原N端肽和I型前胶原C端肽以及成骨细胞衍生的酶骨碱性磷酸酶。骨代谢的生化标志物反映了全身骨吸收和形成的持续速度。并不能提供特定于单个病变部位的信息。例如, 骨碱性磷酸酶水平升高可能支持BM的诊断, 但其敏感性和特异性较低, 骨生物标志物在诊断中的意义较小。然而, 生物标志物可以为预后和患者发生SRE的可能性提供有意义的见解。例如上述提到的RNF219/ $\alpha$ -Catenin/LGALS3轴[17], 血清LGALS3水平越高, 意味着患者SRE发生的可能性较高, 同时也意味着更加不好的预后。

最近研究发现, 外周血中肽和蛋白质的多种特征可能是HCC-BM的重要诊断预测因子[22]。包括: 来自甲胎蛋白和凝血酶原的m/z为1780.7和1866.5的肽, 相对于无BM患者的血清显著上调。这预示着相关肽可能用于建立HCC-BM的简单实用的分子标志物。它们可用作潜在的早期临床转移预测指标, 或用于监测姑息治疗和积极预防干预。

#### 5. 治疗

对于已经发展到BM的HCC患者, 一般情况下已经不能用肝切除、肝移植等根治性手术来进行治疗。

当然, 对于已经接受肝移植后复发的BM患者, 如果移植后的肝功能储备良好, 基础疾病少, 足够耐受手术创伤且位置较好, 如脊柱T12的转移的患者, 切除后基本出现其他系统并发症的患者, 可以选择放疗缓解患者症状后行整块骨转移灶切除术治疗[23]。



对于 HCC-BM 的患者, 放疗(RT)常常被用作姑息性治疗, 对生存率几乎没有任何影响[24]。目前, 消融 RT 被广泛使用, 其效果超过了姑息性预期。消融 RT 改善了 HCC-BM 患者的总体生存期(OS)且缓解了患者的疼痛症状。

随着患者 OS 的普遍延长, 患者的 SRE 也普遍增加, 在开发治疗方面, 对于 BM 的 HCC 患者, 主要针对通过使用骨吸收抑制剂(如 RANKL 抗体)或针对破骨细胞生成的双膦酸盐来恢复骨微环境的稳态以及预防患者 SRE [15]。然而, 接受这些治疗的患者中有 30%~50% 会出现新的骨并发症或疾病进展。

就药物而言, 索拉非尼是美国食品药品监督管理局(FDA)批准的第一个用于治疗肝细胞癌的全身性药物, 是一线治疗的标准治疗药物。在既往的试验中, 如索拉非尼肝细胞癌评估随机方案试验中[25], 生存期从安慰剂组的中位 7.9 个月增加到索拉非尼组的 10.7 个月。这种药物的安全性和适度疗效在亚太地区的患者中得到充分验证。随后在 3 期试验中测试的大多数药物和其他治疗方法未能改善或平行于索拉非尼作为一线治疗的疗效; 之后又一多种激酶抑制剂乐伐替尼于 2018 年获得 FDA 批准用于治疗肝细胞癌。因其在非劣效性试验中显示出抗肿瘤活性[26]。乐伐替尼的中位生存期为 13.6 个月, 索拉非尼为 12.3 个月。

不过, 在最新的 2022NCCN 指南中更推荐 T + A/D + T, 即阿替利珠 + 贝伐珠单抗/度伐利尤 + 替西木单抗来作为患者的一线用药, 索拉非尼/乐伐替尼已被作为次选一线。

因为在某项研究中, [27]将患者随机分配为随机分为 STRIDE 方案组、度伐利尤单抗组、以及索拉非尼组。STRIDE 方案即患者首先接受一次替西木单抗和度伐利尤单抗联合用药, 然后每隔 4 周仅仅接受度伐利尤单抗单药治疗。STRIDE 方案的中位总生存周期(mOS)达到了 16.4 个月, 超过了索拉非尼的 13.8 个月; 度伐利尤单抗单药治疗也取得了不错的疗效, 中位总生存周期(mOS)达到了 16.6 个月, 同时患者的耐受性也优于索拉非尼。

再就是根据患者的发病机制进行靶向治疗[9], 如针对 AQP1 的潜在治疗策略, 以阻碍 BM-MSCs 和肿瘤细胞之间的串扰, 从而防止远处转移的建立。BMP4 可能是 HCC 治疗的一个有价值的预后因素和潜在的治疗靶点。预防 M2 巨噬细胞所致的 TGF- $\beta$ 1/BMP-7 通路失衡, 长非编码 RNA (LncRNA34a、LncZEB1-AS1、H19 等)的突变等进行靶向治疗来改善患者的生存状况。

## 6. 讨论

肝细胞癌骨转移的预后极差, 2 年生存率不足 5%, 且骨转移后出现的骨相关事件更是给患者的生存带来了很大痛苦。目前针对肝细胞癌骨转移患者的机制、诊断、治疗目前没有一个完整的体系, 也没有一个明确的国际公认指南来指导肝细胞癌骨转移的诊疗。就骨转移基因层面的机制而言, 很多都还停留在动物试验层面, 并没有更深层次的临床试验证实, 更没有进一步开发出相应的靶向治疗方法, 未来会有大量的临床试验来证实这些机制的正确性以及相应的靶向治疗, 以此来预防肝细胞癌骨转移的发生, 降低骨相关事件的发生, 使肝细胞癌患者能够处于较低的肿瘤分期, 进而进行肝细胞癌的根治性手术, 延长患者的寿命。

## 参考文献

- [1] 曲雁飞, 刘超, 王勃军, 方琳, 张艳桥. CSN6 基因在肝细胞癌组织中的表达及临床意义[J]. 实用肿瘤学杂志, 2019, 33(4): 328-333.
- [2] Villanueva, A. (2019) Hepatocellular Carcinoma. *The New England Journal of Medicine*, **380**, 1450-1462. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1713263>
- [3] Zhang, Y., Xu, Y., Ma, W., Wu, H., Xu, G., Chekhonin, V.P., Peltzer, K., Wang, X., Wang, G. and Zhang, C. (2022) The Homogeneity and Heterogeneity of Occurrence, Characteristics, and Prognosis in Hepatocellular Carcinoma Patients with Synchronous and Metachronous Bone Metastasis. *Journal of Cancer*, **13**, 393-400.

- <https://doi.org/10.7150/jca.65308>
- [4] Guo, X., Xu, Y., Wang, X., Lin, F., Wu, H., Duan, J., *et al.* (2019) Advanced Hepatocellular Carcinoma with Bone Metastases: Prevalence, Associated Factors, and Survival Estimation. *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*, **25**, 1105-1112. <https://doi.org/10.12659/MSM.913470>
- [5] Lu, Y., Hu, J., Lin, X. and Li, X. (2017) Bone Metastases from Hepatocellular Carcinoma: Clinical Features and Prognostic Factors. *Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International*, **16**, 499-505. [https://doi.org/10.1016/S1499-3872\(16\)60173-X](https://doi.org/10.1016/S1499-3872(16)60173-X)
- [6] Roodman, G. (2004) Mechanisms of Bone Metastasis. *The New England Journal of Medicine*, **350**, 1655-1664. <https://doi.org/10.1056/NEJMra030831>
- [7] Paget, S. (1889) The Distribution of Secondary Growths in Cancer of the Breast. *The Lancet*, **133**, 571-573. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)49915-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)49915-0)
- [8] Guo, X., Sun, T., Yang, M., Li, Z., Li, Z. and Gao, Y. (2013) Prognostic Value of Combined Aquaporin 3 and Aquaporin 5 Overexpression in Hepatocellular Carcinoma. *BioMed Research International*, **2013**, Article ID: 206525. <https://doi.org/10.1155/2013/206525>
- [9] Pelagalli, A., Nardelli, A., Fontanella, R. and Zannetti, A. (2016) Inhibition of AQP1 Hampers Osteosarcoma and Hepatocellular Carcinoma Progression Mediated by Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cells. *International Journal of Molecular Sciences*, **17**, Article No. 1102. <https://doi.org/10.3390/ijms17071102>
- [10] Ning, J., Ye, Y., Bu, D., Zhao, G., Song, T., Liu, P., Yu, W., Wang, H., Li, H., Ren, X., Ying, G., Zhao, Y. and Yu, J. (2021) Imbalance of TGF- $\beta$ 1/BMP-7 Pathways Induced by M2-Polarized Macrophages Promotes Hepatocellular Carcinoma Aggressiveness. *Molecular Therapy*, **29**, 2067-2087. <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2021.02.016>
- [11] Zeng, S., Zhang, Y., Ma, J., Deng, G., Qu, Y., Guo, C., Han, Y., Yin, L., Cai, C., Li, Y., Wang, G., Bonkovsky, H.L. and Shen, H. (2017) BMP4 Promotes Metastasis of Hepatocellular Carcinoma by an Induction of Epithelial-Mesenchymal Transition via Upregulating ID2. *Cancer Letters*, **390**, 67-76. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2016.12.042>
- [12] Ponting, C.P., Oliver, P.L. and Reik, W. (2009) Evolution and Functions of Long Noncoding RNAs. *Cell*, **136**, 629-641. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2009.02.006>
- [13] Zhang, L., Niu, H., Ma, J., Yuan, B.Y., Chen, Y.H., Zhuang, Y., Chen, G.W., Zeng, Z.C. and Xiang, Z.L. (2019) The Molecular Mechanism of LncRNA34a-Mediated Regulation of Bone Metastasis in Hepatocellular Carcinoma. *Molecular Cancer*, **18**, 120. <https://doi.org/10.1186/s12943-019-1044-9>
- [14] Ma, Z.J., Wang, Y., Li, H.F., Liu, M.H., Bi, F.R., Ma, L., Ma, H. and Yan, H.L. (2020) LncZEB1-AS1 Regulates Hepatocellular Carcinoma Bone Metastasis via Regulation of the miR-302b-EGFR-PI3K-AKT Axis. *Journal of Cancer*, **11**, 5118-5128. <https://doi.org/10.7150/jca.45995>
- [15] Huang, Z., Chu, L., Liang, J., Tan, X., Wang, Y., Wen, J., Chen, J., Wu, Y., Liu, S., Liao, J., Hou, R., Ding, Z., Zhang, Z., Liang, H., Song, S., Yang, C., Zhang, J., Guo, T., Chen, X. and Zhang, B. (2021) H19 Promotes HCC Bone Metastasis Through Reducing Osteoprotegerin Expression in a Protein Phosphatase 1 Catalytic Subunit Alpha/p38 Mitogen-Activated Protein Kinase-Dependent Manner and Sponging microRNA 200b-3p. *Hepatology*, **74**, 214-232. <https://doi.org/10.1002/hep.31673>
- [16] Shi, Y., Qin, N., Zhou, Q., Chen, Y., Huang, S., Chen, B., Shen, G. and Jia, H. (2017) Role of IQGAP3 in Metastasis and Epithelial-Mesenchymal Transition in Human Hepatocellular Carcinoma. *Journal of Translational Medicine*, **15**, 176. <https://doi.org/10.1186/s12967-017-1275-8>
- [17] Zhang, S., Xu, Y., Xie, C., Ren, L., Wu, G., Yang, M., Wu, X., Tang, M., Hu, Y., Li, Z., Yu, R., Liao, X., Mo, S., Wu, J., Li, M., Song, E., Qi, Y., Song, L. and Li, J. (2020) RNF219/ $\alpha$ -Catenin/LGALS3 Axis Promotes Hepatocellular Carcinoma Bone Metastasis and Associated Skeletal Complications. *Advanced Science*, **8**, Article ID: 2001961. <https://doi.org/10.1002/advs.202001961>
- [18] Coleman, R.E., Croucher, P.I., Padhani, A.R., Clézardin, P., Chow, E., Fallon, M., Guise, T., Colangeli, S., Capanna, R. and Costa, L. (2020) Bone Metastases. *Nature Reviews Disease Primers*, **6**, Article No. 83. <https://doi.org/10.1038/s41572-020-00216-3>
- [19] Shen, G., Deng, H., Hu, S. and Jia, Z. (2014) Comparison of Choline-PET/CT, MRI, SPECT, and Bone Scintigraphy in the Diagnosis of Bone Metastases in Patients with Prostate Cancer: A Meta-Analysis. *Skeletal Radiology*, **43**, 1503-1513. <https://doi.org/10.1007/s00256-014-1903-9>
- [20] Nakamoto, Y., Cohade, C., Tatsumi, M., Hammoud, D. and Wahl, R.L. (2005) CT Appearance of Bone Metastases Detected with FDG PET as Part of the Same PET/CT Examination. *Radiology*, **237**, 627-634. <https://doi.org/10.1148/radiol.2372031994>
- [21] Coleman, R., Hadji, P., Body, J.J., Santini, D., Chow, E., Terpos, E., Oudard, S., Bruland, Ø., Flamen, P., Kurth, A., Van Poznak, C., Aapro, M., Jordan, K. and ESMO Guidelines Committee (2020) Bone Health in Cancer: ESMO Clin-

- ical Practice Guidelines. *Annals of Oncology*, **31**, 1650-1663. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.07.019>
- [22] He, J., Zeng, Z.C., Xiang, Z.L. and Yang, P. (2014) Mass Spectrometry-Based Serum Peptide Profiling in Hepatocellular Carcinoma with Bone Metastasis. *World Journal of Gastroenterology*, **20**, 3025-3032. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i11.3025>
- [23] Hu, J.G., Lu, Y. and Lin, X.J. (2020) En Bloc Lumpectomy of T12 Vertebra for Progressive Hepatocellular Carcinoma Metastases Following Liver Transplantation: A Case Report. *Medicine*, **99**, e18756. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000018756>
- [24] Chen, L., Wang, Z., Song, S., Sun, T., Ren, Y., Zhang, W., Wang, M., Liu, Y. and Zheng, C. (2021) The Efficacy of Radiotherapy in the Treatment of Hepatocellular Carcinoma with Distant Organ Metastasis. *Journal of Oncology*, **2021**, Article ID: 5190611. <https://doi.org/10.1155/2021/5190611>
- [25] Llovet, J.M., Ricci, S., Mazzaferro, V., Hilgard, P., Gane, E., Blanc, J.F., de Oliveira, A.C., Santoro, A., Raoul, J.L., Forner, A., Schwartz, M., Porta, C., Zeuzem, S., Bolondi, L., Greten, T.F., Galle, P.R., Seitz, J.F., Borbath, I., Häussinger, D., Giannaris, T., Shan, M., Moscovici, M., Voliotis, D., Bruix, J. and SHARP Investigators Study Group (2008) Sorafenib in Advanced Hepatocellular Carcinoma. *The New England Journal of Medicine*, **359**, 378-90. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0708857>
- [26] Kudo, M., Finn, R.S., Qin, S., Han, K.H., Ikeda, K., Piscaglia, F., Baron, A., Park, J.W., Han, G., Jassem, J., Blanc, J.F., Vogel, A., Komov, D., Evans, T.R.J., Lopez, C., Dutcus, C., Guo, M., Saito, K., Kraljevic, S., Tamai, T., Ren, M. and Cheng, A.L. (2018) Lenvatinib versus Sorafenib in First-Line Treatment of Patients with Unresectable Hepatocellular Carcinoma: A Randomised Phase 3 Non-Inferiority Trial. *The Lancet*, **391**, 1163-1173. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30207-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30207-1)
- [27] None (2021) IMFINZI Plus Tremelimumab Significantly Improved Overall Survival in HIMALAYA Phase III Trial in 1st-Line Unresectable Liver Cancer. M2 PressWIRE.