

Métastases osseuses des cancers du poumon

Ce référentiel, dont l'utilisation s'effectue sur le fondement des principes déontologiques d'exercice personnel de la médecine, a été élaboré par un groupe de travail pluridisciplinaire de professionnels des réseaux régionaux de cancérologie d'Alsace (CAROL), de Bourgogne (ONCOBOURGOGNE), de Champagne-Ardenne (ONCOCHA), de Franche-Comté (ONCOLIE) et de Lorraine (ONCOLOR), en tenant compte des recommandations nationales, et conformément aux données acquises de la science au **23 novembre 2016**.

1. Généralités

- 20 à 40 % des patients présentent des métastases osseuses au diagnostic ou au cours de l'évolution d'un cancer du poumon.
- Ce sont le plus souvent des métastases multiples (80 %) plutôt que solitaires (20 %).
- Elles peuvent atteindre tous les segments osseux mais les sites les plus concernés sont ([Kuchuk, 2015](#)) :
 - le rachis : 40 % dont le rachis dorsal (20 %) ou lombaire (15 %), les localisations cervicales (5 %)
 - les os longs : 32 % (prédominance sur le fémur)
 - le gril costal : 18 %
 - le bassin : 10 %
- Les métastases osseuses réduisent significativement la médiane de survie des cancers broncho-pulmonaires par rapport à des métastases extra-osseuses (à l'inverse des cancers du sein) ([Kuchuk, 2015](#)).
- Les patients atteints de métastases osseuses sont à risque élevé de survenue de **complications osseuses** (Skeletal Related Events (SRE) ou Evènements Osseux (EO)) :
 - recours à une radiothérapie palliative à visée antalgique ou décompressive (50 à 70 %)
 - survenue d'une fracture pathologique (7 à 35 %)
 - recours à une chirurgie orthopédique préventive ou pas (5 à 9 %)
 - survenue d'une compression médullaire (1 à 15 %).
La survenue d'une hypercalcémie ne fait plus partie de la définition des EO en raison de son étiologie parfois paranéoplasique et des possibilités thérapeutiques.
- Plus de 50 % des patients atteints de CBNPC métastatiques à l'os sont victimes d'un EO soit inaugural, soit au cours de l'évolution s'ils ne reçoivent pas un traitement spécifique à visée osseuse ([Costa, 2008](#)).
- La plupart des EO sont responsables d'une restriction de la mobilité voire d'un alitement et d'une impotence fonctionnelle avec les risques de complications de décubitus. Il s'ensuit une altération de la qualité de vie ([Di Maio, 2004](#)) et des surcoûts importants ([Delea, 2006](#) ; [Schulman, 2007](#)) et pouvant compromettre à court terme le pronostic vital ([Hirsh, 2004](#)).

2. Diagnostic

- La TEP-TDM est un bon examen pour cartographier les métastases osseuses ostéolytiques du cancer du poumon.
Les scanners doivent être lus en fenêtre osseuse au bilan initial et au cours des bilans programmés pour l'évaluation de la réponse.

- Pas de TEP-TDM au bilan initial pour une tumeur déjà connue comme étant métastatique.
- La scintigraphie osseuse est optionnelle au bilan initial.
 - Une lésion osseuse unique en TEP-TDM ou en scintigraphie osseuse doit faire l'objet d'une image centrée (IRM) et d'un avis spécialisé.

 - Les métastases osseuses peuvent être biopsiées (à la frontière de la lésion pour limiter le risque de biopsie de tissu nécrotique inutilisable) sous scanner en vue d'obtenir un diagnostic histologique et moléculaire ([Confavreux, 2014](#)).

3. Traitement

- Un traitement systémique est recommandé en cas de métastases multiples : inhibiteurs de la résorption osseuse.
- Si le nombre de sites métastatiques est ≤ 2 , des traitements locaux ayant pour buts de détruire la tumeur, stabiliser la fracture et de réduire la douleur sont utilisables :
 - la radiothérapie
 - la cimentoplastie et les techniques ablatives
 - la chirurgie.

3.1. Chimiothérapie et thérapies ciblées

- Il n'y a pas d'argument pour une différence d'efficacité des protocoles actuels de chimiothérapie sur les métastases osseuses des cancers bronchiques.
- Les tumeurs mutées EGFR ont une réponse aux inhibiteurs de tyrosine kinase (TKI), condensante (allongement du délai de survenue d'une complication osseuse) ([Suguru, 2008](#) ; [Zampa, 2008](#) ; [Furugaki, 2011](#)).

3.2. Inhibiteurs de la résorption osseuse

- L'utilisation d'un anti-résorptif osseux permet ([Coleman, 2010](#) ; [Coleman, 2012](#)) :
 - une diminution du risque de survenue d'EO
 - un allongement du délai de survenue d'EO
 - une amélioration de la survie.

- Il est souhaitable de débiter un traitement par anti-résorptif dès la découverte d'une métastase osseuse par :
 - **biphosphonates (acide zolédronique)** ([Rosen, 2004](#))
 - 4 mg par perfusion mensuelle intra-veineuse d'au moins 15 min
 - hydratation le jour et le lendemain de l'injection
 - posologie à adapter à la fonction rénale (contre-indication en cas de clairance <30 mL/min)
 - **anticorps monoclonal anti-RANK-ligand (dénozumab)** ([Henry, 2011](#))
 - 120 mg mensuel par voie sous-cutanée.
 - pas d'adaptation posologique à la fonction rénale.

- Sauf urgence, il est recommandé avant mise en route du traitement anti-résorptif de réaliser une évaluation bucco-dentaire par un spécialiste avec un orthopanthogramme. Un apport régulier en calcium (1 g/j) et vitamine D (100.00 UI/3 mois) et une évaluation

semestrielle de l'état bucco-dentaire sont recommandées (Cf. [Recommandations de la société Française de Stomatologie, Chirurgie Maxillo-Faciale et Chirurgie Orale, juillet 2013](#)).

- Le syndrome pseudo-grippal peut être prévenu par le paracétamol le jour et le lendemain de l'administration de l'inhibiteur de la résorption osseuse.
- Le traitement sera poursuivi pendant au moins 2 ans puis réévalué au cas par cas.

3.3. Radiothérapie

- Techniques utilisées :
 - radiothérapie conformationnelle en 3D
 - radiothérapie en conditions stéréotaxiques.

3.3.1. Traitement de la douleur

- La radiothérapie constitue le premier traitement des métastases osseuses douloureuses non compliquées, résistantes aux traitements antalgiques médicamenteux et non accessibles à un geste de radiologie interventionnelle ([Nielsen, 1991](#) ; [Body, 1992](#) ; [Agarawal, 2006](#) ; [Chow, 2007](#) ; [Lutz, 2011](#)).
- L'objectif est palliatif, l'efficacité attendue est de 3 à 6 mois.

- Plusieurs modalités peuvent être proposées : ([Lovelock, 2010](#) ; [Dennis, 2013](#) ; [Hartsell, 2005](#))
 - 30 Gy en 10 fractions
 - 24 Gy en 6 fractions
 - 20 Gy en 5 fractions
 - 8 Gy en séance unique.

La fraction unique permet une prise en charge rapide du patient tout en limitant les mobilisations douloureuses de ces patients fragiles et les coûts liés au traitement (nombre de séance, nombre de transport). Mais elle expose à des effets secondaires aigus potentiellement sévères (pneumopathie radique, diarrhée, œsophagite) et tardifs délétères (iléite radique, fistules...). L'étalement des doses améliore la survie sans progression et le contrôle local à 12 mois sans différence sur la fonction motrice.

3.3.2. Prévention de la morbidité de la métastase osseuse

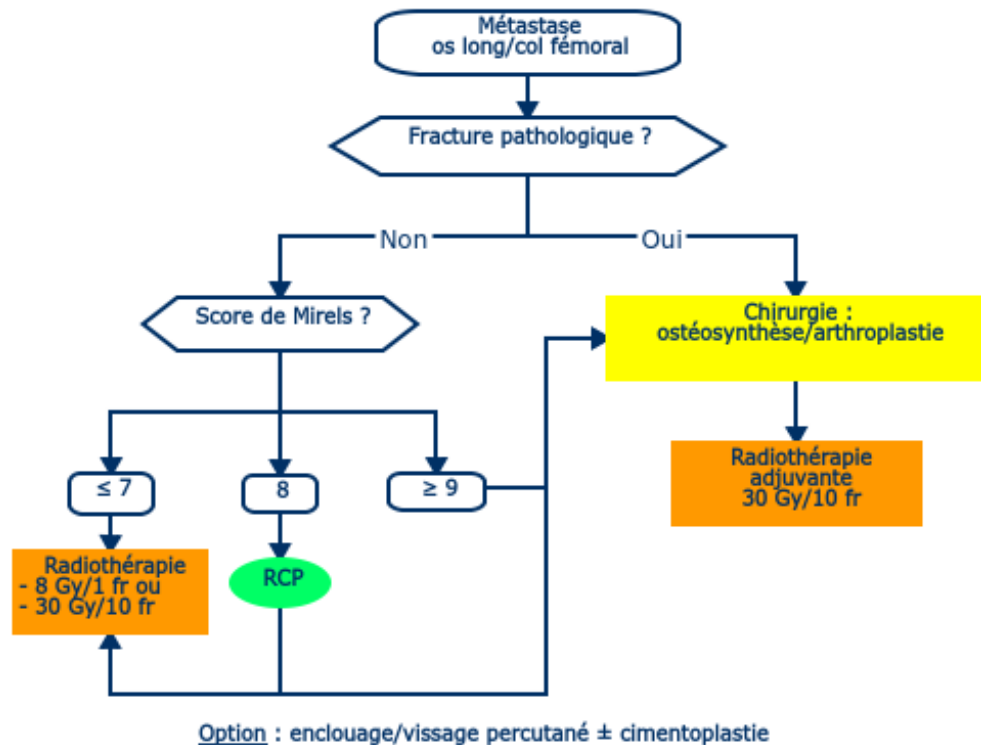
- Lorsqu'un os long présente un risque de fracture pathologique marqué, la radiothérapie et la chirurgie sont à discuter ([Hipp, 1995](#) ; [van der Linden, 2003](#)).

- Le **score de Mirels** ([Mirels, 1989](#)) permet d'orienter la décision de prise en charge :

Score	Localisation de la lésion	Taille de la lésion	Type de lésion	Douleur
1	membre supérieur	<1/3 de la corticale	condensante	légère
2	membre inférieur	1/3 à 2/3 de la corticale	mixte	modérée
3	région trochantérienne	>2/3 de la corticale	lytique	handicapante

- L'addition de point (1 à 3) pour les 4 items définit un score compris entre 3 et 12 points. 3 attitudes thérapeutiques sont proposées :

- score ≤ 7 : radiothérapie
- score = 8 : discussion en RCP
- score ≥ 9 : chirurgie prophylactique.



3.3.3. Métastase vertébrale avec compression médullaire

- La prise en charge repose sur une irradiation exclusive en urgence ou adjuvante après geste neurochirurgical (Schultheiss, 2010).
- Une aide à la décision peut être apportée par le **score de Rades** (Rades, 2011) en définissant 3 groupes pronostiques du taux de maintien ambulatoire après radiothérapie :

Facteurs pronostiques du statut ambulatoire après radiothérapie Score

Type de primitif	Sein	8
	Prostate	7
	Myélome/lymphome	9
	CBNPC	5
	CBPC	6
	Cancer de primitif inconnu	5
	Rein	6
	Colorectal	6
	Autres	6
	Intervalle entre le diagnostic de la tumeur et la compression médullaire	<15 mois
>15 mois		8
Métastases viscérales lors de la radiothérapie	Oui	5
	Non	8

	Ambulatoire, sans aide	10
Fonction motrice avant la radiothérapie	Ambulatoire, avec aide	9
	Non ambulatoire	3
	Paraplégique	1
Délai de survenue du déficit moteur avant la radiothérapie	1-7 jours	4
	8-14 jours	7
	>14 jours	9

- La somme des facteurs pronostiques permet de définir **3 groupes pronostiques** :
 - **de 21 à 28 points : groupe I**
 - faible taux de maintien ambulatoire
 - pas de bénéfice de la chirurgie
 - dose recommandée de 8 Gy en 1 fraction.
 - **de 29 à 37 points : groupe II**
 - taux de maintien ambulatoire intermédiaire
 - pas de bénéfice significatif de la laminectomie
 - dose recommandée : 20 Gy en 5 fractions ou 30 Gy en 10 fractions, avec ou sans chirurgie.
 - **de 38 à 44 points : groupe III**
 - fort taux de maintien ambulatoire
 - excellent résultat sans chirurgie
 - dose recommandée : 20 Gy en 5 fractions ou 30 Gy en 10 fractions.

3.3.4. Traitement adjuvant post-opératoire

- A réaliser en traitement de la maladie microscopique et sur le syndrome algique, à débuter entre 15 jours et 3 semaines après le geste opératoire, sur peau cicatrisée ([Townsend, 1995](#)).
- Le schéma habituellement recommandé en situation postopératoire est de 30 Gy en 10 fractions.
- Le traitement par dose unique de 8 Gy est une option à discuter, pour les os longs ou lorsque les organes à risque peuvent être exclus des champs de traitement, pour des sujets à faible espérance de vie ou difficile à mobiliser.

3.4. Radiologie interventionnelle

- Le traitement local percutané fait partie de l'arsenal thérapeutique des métastases osseuses du cancer broncho-pulmonaire au côté du traitement médical, de la radiothérapie et/ou de la chirurgie ([Iannessi, 2013](#)).

3.4.1. La cimentoplastie

- La cimentoplastie est la mise en place d'un polymère de polyméthylméthacrylate qui va se solidifier en quelques minutes au sein de la lyse tumorale intra-osseuse. Il est injecté à l'aide d'une aiguille positionnée par voie percutanée sous contrôle radioscopique et/ou scannographique.
- Presque toutes les localisations douloureuses du squelette peuvent être traitées. Les **indications les plus fréquentes** concernent les localisations vertébrales selon 3 méthodes :
 - la **vertébroplastie** : consolidation par injection de ciment

- la **kyphoplastie** : restauration de la hauteur vertébrale par gonflement d'un ballon dans lequel le ciment est injecté
- la **vertébroplastie** avec implant (type stent ou ballon poreux) : meilleur ancrage du ciment.
- La décision de réaliser un geste de radiologie interventionnelle sera prise en RCP. La lésion osseuse devra avoir été authentifiée comme responsable des signes cliniques par la conjonction de l'interrogatoire, de l'examen clinique et des données de l'imagerie.
- Principales **indications** de la cimentoplastie :
 - mauvais contrôle de la douleur par le traitement antalgique médicamenteux
 - complication ou mauvaise tolérance du traitement par opiacés
 - alternative à d'autres techniques inefficaces ou non indiquées dans la prise en charge palliative (contre-indication opératoire, impossibilité de ré-irradiation)
 - visée antalgique et de stabilisation en alternative à un traitement chirurgical beaucoup plus lourd ou en association à une radiothérapie antalgique.
- Une **diminution significative des douleurs** est observée dans environ 80 % des cas ([Jakobs, 2007](#)) et la **stabilisation de la lésion** peut être obtenue même si le comblement de la lésion n'est pas complet ([Schulte, 2013](#)).
- La principale complication redoutée est la fuite de ciment ([Laredo, 2004](#)), les complications hémorragiques et infectieuses sont rares.
- La cimentoplastie n'a pas pour objectif le contrôle local de la tumeur, même s'il existe un effet exothermique local lors de la polymérisation du ciment.
- Elle peut être combinée aux autres techniques d'ablation percutanées, suivant la nécessité ou non de consolidation.

3.4.2. Le vissage percutané

- Le vissage percutané sous guidage scanner et/ou scopique reprend les mêmes principes que l'ostéosynthèse percutanée faite au bloc opératoire : insertion dans l'os à travers le foyer de fracture pathologique d'une (ou plusieurs) broche(s) guide(s) puis d'une (ou plusieurs) vis cannulée(s) sous contrôle radiologique.
- Il peut être utilisé au niveau du bassin pour stabiliser certaines fractures pathologiques non accessibles à une cimentoplastie, et pour lesquelles une chirurgie serait trop invasive ([Deschamps, 2016](#)).

3.4.3. Autres techniques d'ablation

- Plusieurs techniques peuvent être proposées ([Palussière, 2013](#)) :
 - **techniques d'ablation percutanée dites "mini-invasives"** : mise en place sous contrôle de l'imagerie d'une ou plusieurs sondes au centre de la tumeur. Les techniques thermiques (radiofréquence, micro-ondes et cryo-ablation) sont plus utilisées que les techniques non thermiques (électroporation irréversible)
 - **techniques dites "non-invasives"** (ultrasons focalisés).
- Elles s'effectuent sous sédation, anesthésie générale ou péri-durale, au cours d'une hospitalisation de 24h, pour les patients dont le score de douleur persiste >4/10 sous traitement antalgique.
- Les techniques de thermo-ablation ont un effet antalgique rapide ([Dupuy, 2010](#) ; [Gangi, 2010](#) ; [Kastler, 2014](#)) et un effet anti-tumoral intéressant dans le traitement des oligo-métastases.

3.5. Chirurgie des métastases osseuses

- La décision d'un traitement chirurgical sera prise en RCP et doit tenir compte :
 - de l'indication théorique de chirurgie
 - de l'espérance de vie :
 - inférieure à 6 semaines : aucun bénéfice d'une intervention chirurgicale
 - entre 6 semaines et 1 an : techniques d'ostéosynthèses et de stabilisation moins agressives potentiellement moins durables
 - prolongée (supérieure à 1 an) : chirurgie de type "résection -reconstruction" : stabilisation durable et un contrôle tumoral local prolongé.
 - de l'état général, de besoins fonctionnels du malade
 - du bénéfice attendu
 - des risques de l'intervention
 - du programme oncologique global.

Le but étant un retour rapide à l'autonomie, avec une remise en charge précoce et une qualité de vie satisfaisante.

- Le traitement chirurgical est :
 - soit préventif lorsque le risque fracturaire est trop élevé (Cf. [Score de Mirels](#))
 - soit curatif d'un symptôme en cas de fracture avérée sur lésion pathologique ou de douleurs invalidantes.

- Le traitement chirurgical a 2 objectifs :
 - la récupération fonctionnelle d'un membre
 - l'antalgie.

- La chirurgie est toujours plus aisée en territoire non-irradié mais reste possible.
- Une radiothérapie postopératoire sur l'ensemble de la pièce osseuse est recommandée.

3.5.1. Examens à réaliser pour la prise de décision thérapeutique

- Bilan d'imagerie complet comprenant :
 - des **radiographies** (lésions métastatiques, os concerné et les articulations adjacentes)
 - un **scanner** en fenêtre osseuse non injecté, centré sur la lésion
- Un **angioscanner ou un artériographie** en cas de suspicion d'hyper vascularisation de la lésion tumorale
- **IRM du rachis entier** réalisé en pré-opératoire en cas d'atteinte rachidienne
- Lorsque l'indication chirurgicale urgente/rapide est posée, la **biopsie en préopératoire** peut être indiquée en cas de doute sur le diagnostic étiologique.

3.5.2. Techniques chirurgicales

3.5.2.1. Ostéosynthèse

- Localisations préférentielles :
 - atteintes diaphysaires des os longs (fémur, humérus, tibia)
 - lésions métaphyso-diaphysaires.
- Différentes techniques sont utilisées :
 - l'enclouage centromédullaire
 - ostéosynthèse par plaque à vis verrouillées.
- Un curetage-cimentation de la lésion peut être associé en cas de perte osseuse importante ou de radiothérapie associée.

3.5.2.2. Arthroplasties

- Toutes les atteintes articulaires peuvent être traitées par arthroplasties mais localisations préférentielles : lésions de la tête et du col du fémur.
- Elles sont indiquées chez des patients ayant un pronostic vital supérieur à 6 mois.
- Les prothèses seront toujours cimentées.

3.5.3. Complications spécifiques

- Ces patients ont un risque plus élevé que la moyenne de faire une complication thrombo-embolique ou infectieuse :
 - protocoles d'antibioprophylaxie (prolongés pendant 48 h)
 - protocoles d'anticoagulation.

3.6. Cas particulier des métastases rachidiennes et de la compression médullaire

- L'atteinte rachidienne entraîne un risque de compression médullaire.
- La chirurgie est le plus souvent palliative (préventive avant l'apparition des signes neurologiques ou décompressive dès qu'apparaît le déficit), mais rarement curatrice.

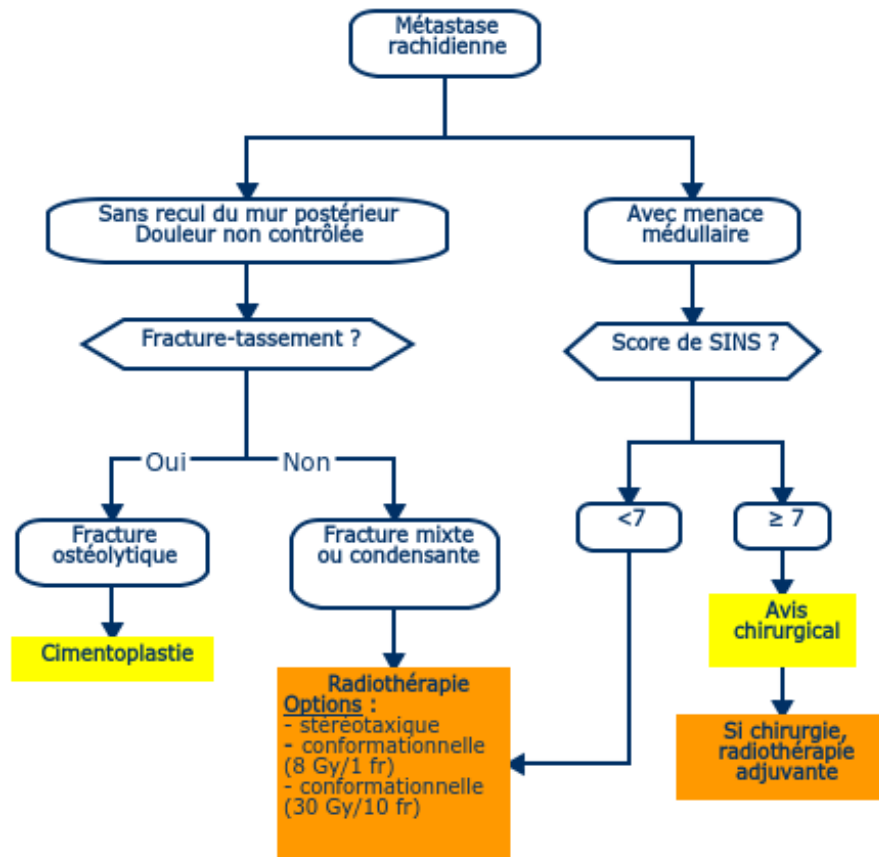
3.6.1. Spinal Instability Neoplastic Score ou SINS

(Fisher, 2014)

- Permet d'évaluer objectivement l'**instabilité rachidienne** :

Localisation	
Jonctionnelle (C1-C2, C7-T2, T11-L1, L5-S1)	3
Rachis mobile (C3-C6, L2-L4)	2
Semi-rigide (T3-T10)	1
Rigide (S2-S5)	0
Douleur	
Oui	3
Occasionnelle mais non mécanique	1
Non	0
Lésion osseuse	
Lytique	2
Mixte	1
Condensante	0
Alignement spinal	
Subluxation-recul du mur postérieur	4
Déformation nouvelle (cyphose, scoliose)	2
Normal	0
Collapsus du corps vertébral	
>50 %	3
<50 %	2
Absence de collapsus avec atteinte du corps vertébral >50 %	1
Aucune des situations ci-dessus	0
Envahissement postéro-latéral du rachis	
Bilatéral	3
Unilatéral	1

- Ce score de 0 à 18 permet de classer la lésion en 3 stades :
 - stable de 0 à 6
 - potentiellement instable de 7 à 12
 - instable de 13 à 18
 Solliciter un avis chirurgical est recommandé à partir de 7.



3.6.2. Score de Tokuhashi révisé

(Tokuhashi, 2005)

- Pour l'aide à la décision thérapeutique, de nombreux scores pronostiques existent mais aucun même révisé, ne se montre assez fiable dans l'évaluation de la survie restante pour alimenter de façon pertinente la discussion chirurgicale :

Etat général	Karnofsky 10-40	0
	Karnofsky 50-70	1
	Karnofsky 80-100	2
Nombre de métastases extra-spinales	>3	0
	1-2	1
	0	2
Métastases viscérales	Non résécables	0
	Résécables	1
	Aucune	2
Poumon, ostéosarcome, estomac, œsophage,		

Cancer primitif	pancréas, vessie	0
	Foie, vésicule biliaire, non identifié	1
	Autres	2
	Rein, utérus	3
	Rectum	4
	Thyroïde, prostate, sein, tumeur carcinoïde	5
Déficit neurologique	Complet Frankel A B	0
	Incomplet Frankel C D	1
	Aucun Frankel E	2

- Ce score de 0 à 15 permet d'identifier 3 stades :
 - score de 0 à 8 : espérance de vie <6 mois
 - score de 9 à 11 : espérance de vie >6 mois
 - score de 12 à 15 : espérance de vie >1 an.

3.6.3. Score de Tomita

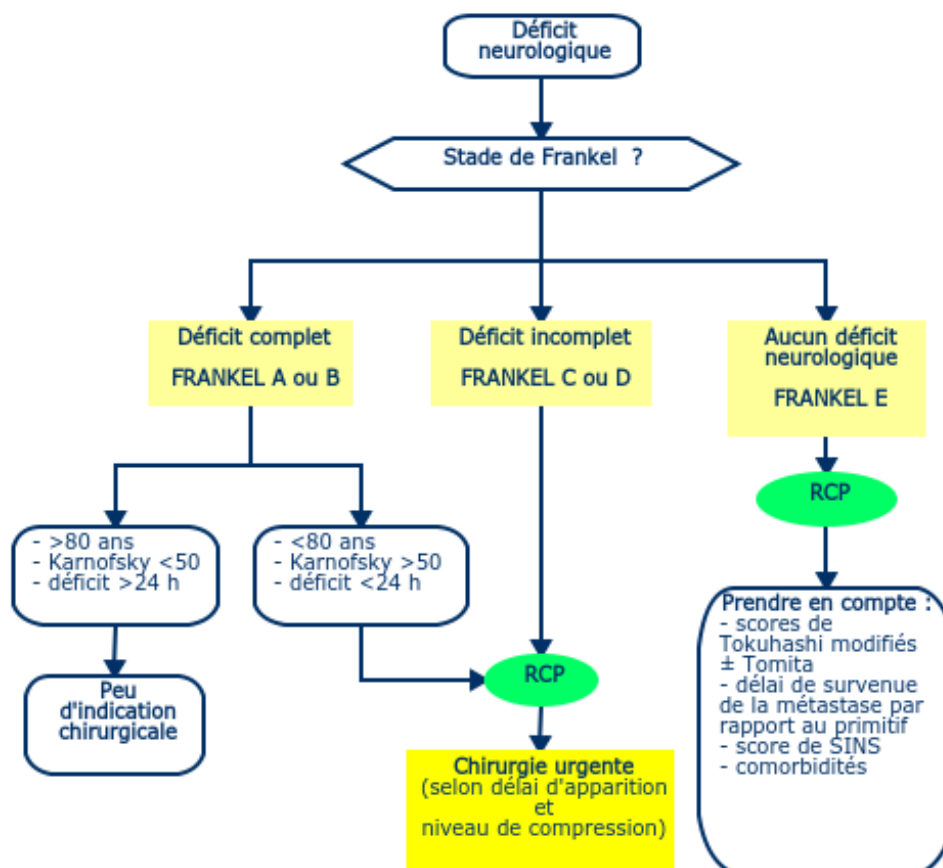
(Tomita, 2001)

Vitesse de croissance tumorale	
Lente	1
Modérée	2
Rapide	4
Métastases viscérales	
Aucune	0
Curable(s)	2
Non curable(s)	4
Métastases osseuses	
Unique	1
Multiples	2

3.6.4. Indications chirurgicales selon les scores de Tokuhashi et Tomita

Score Tokuhashi	Stratégie thérapeutique	Score Tomita	Stratégie thérapeutique
12-15	Chirurgie ablative	2-3	Résection en bloc
		4-5	Résection intra-lésionnelle
9-11	Chirurgie palliative	6-7	Chirurgie palliative
0-8	Traitement conservateur	8-10	Soins de support

- La prise en considération combinée des scores de Tokuhashi et de Tomita permettrait de porter des indications chirurgicales plus adaptées.
- La chirurgie lourde à visée curatrice est réservée aux patients dont l'espérance de survie est prolongée.
- Les décisions doivent être prises en concertation pluridisciplinaire et tenir compte des données individuelles, en privilégiant toujours la qualité fonctionnelle de la survie même si cette dernière s'annonce courte.



- Meilleur pronostic fonctionnel après chirurgie :
 - score de Tokuhashi ≥ 6
 - Score de Tomita ≤ 8
 - Age inférieur à 70 ans
 - Pas d'atteinte locale extra-cérébrale
 - Découverte précoce
 - Peu de comorbidité (score ASA).

4. Bibliographie

- Agarawal JP, Swangsilpa T, van der Linden Y, Rades D *et al.*
The role of external beam radiotherapy in the management of bone metastases.
[Clin Oncol \(R Coll Radiol\). 2006;18:747-60.](#)
- Amelot A, Balabaud L, Choi D, Fox Z *et al.*
Surgery for metastatic spine tumors in the elderly. Advanced age is not a contraindication to surgery!
[Spine J. 2015 Jul . \[Epub ahead of print.\]](#)
- Body JJ.
Metastatic bone disease: clinical and therapeutic aspects.
[Bone. 1992;13 Suppl 1:S57-62.](#)
- Campos M, Urrutia J, Zamora T, Román J *et al.*
The Spine Instability Neoplastic Score: an independent reliability and reproducibility analysis.

[Spine J. 2014;14:1466-9.](#)

- Chow E, Harris K, Fan G, Tsao M *et al.*
Palliative radiotherapy trials for bone metastases: a systematic review.
[J Clin Oncol. 2007 ;25:1423-36.](#)
- Coleman RE, Lipton A, Roodman GD, Guise TA *et al.*
Metastasis and bone loss: advancing treatment and prevention.
[Cancer Treat Rev. 2010 ;36:615-20.](#)
- Coleman R, Gnant M, Morgan G, Clezardin P.
Effects of bone-targeted agents on cancer progression and mortality.
[J Natl Cancer Inst. 2012 ;104:1059-67.](#)
- Confavreux CB, Girard N, Pialat JB, Bringuier PP *et al.*
Mutational profiling of bone metastases from lung adenocarcinoma: results of a prospective study (POUMOS-TEC).
[Bonekey Rep. 2014;3:580.](#)
- Costa L, Badia X, Chow E, Lipton A *et al.*
Impact of skeletal complications on patients' quality of life, mobility, and functional independence.
[Support Care Cancer. 2008 ;16:879-89.](#)
- Delea TE, McKiernan J, Brandman J, Edelsberg J *et al.*
Impact of skeletal complications on total medical care costs among patients with bone metastases of lung cancer.
[J Thorac Oncol. 2006;1:571-6.](#)
- Dennis K, Makhani L, Zeng L, Lam H *et al.*
Single fraction conventional external beam radiation therapy for bone metastases: a systematic review of randomised controlled trials.
[Radiother Oncol. 2013 ;106:5-14.](#)
- Deschamps F, de Baere T, Hakime A, Pearson E *et al.*
Percutaneous osteosynthesis in the pelvis in cancer patients.
[Eur Radiol. 2016 ;26:1631-9.](#)
- Di Maio M, Gridelli C, Gallo C, Manzione L *et al.*
Prevalence and management of pain in Italian patients with advanced non-small-cell lung cancer.
[Br J Cancer. 2004;90:2288-96.](#)

- Dupuy DE, Shulman M.
Current status of thermal ablation treatments for lung malignancies.
[Semin Intervent Radiol. 2010 ;27:268-75.](#)
- Fisher CG, Schouten R, Versteeg AL, Boriani S *et al.*
Reliability of the Spinal Instability Neoplastic Score (SINS) among radiation oncologists: an assessment of instability secondary to spinal metastases.
[Radiat Oncol. 2014;9:69.](#)
- Frankel HL, Hancock DO, Hyslop G, Melzak J *et al.*
The value of postural reduction in the initial management of closed injuries of the spine with paraplegia and tetraplegia.
[Paraplegia. 1969 ;7:179-92](#)
- Furugaki K, Moriya Y, Iwai T, Yorozu K *et al.*
Erlotinib inhibits osteolytic bone invasion of human non-small-cell lung cancer cell line NCI-H292.
[Clin Exp Metastasis. 2011;28:649-59.](#)
- Gangi A, Buy X.
Percutaneous bone tumor management.
[Semin Intervent Radiol. 2010;27:124-36.](#)
- Ha KY, Kim YH, Ahn JH, Park HY.
Factors Affecting Survival in Patients Undergoing Palliative Spine Surgery for Metastatic Lung and Hepatocellular Cancer: Dose the Type of Surgery Influence the Surgical Results for Metastatic Spine Disease?
[Clin Orthop Surg. 2015 ;7:344-50.](#)
- Hartsell WF, Scott CB, Bruner DW, Scarantino CW *et al.*
Randomized trial of short- versus long-course radiotherapy for palliation of painful bone metastases.
[J Natl Cancer Inst. 2005 ;97:798-804.](#)
- Henry DH, Costa L, Goldwasser F, Hirsh V *et al.*
Randomized, double-blind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma.
[J Clin Oncol. 2011 ;29:1125-32.](#)
- Hipp JA, Springfield DS, Hayes WC.
Predicting pathologic fracture risk in the management of metastatic bone defects.
[Clin Orthop Relat Res. 1995 ;312:120-35.](#)

- Hirsh V, Tchekmedjian NS, Rosen LS, Zheng M *et al.*
Clinical benefit of zoledronic acid in patients with lung cancer and other solid tumors: analysis based on history of skeletal complications.
[Clin Lung Cancer. 2004 ;6:170-4.](#)
- Iannesi A, Garnon J, Cormier É, Clarencon F *et al.*
Interventional radiology for bone metastases.
[Bull Cancer. 2013 ;100:1163-73.](#)
- Jakobs TF, Trumm C, Reiser M, Hoffmann RT.
Percutaneous vertebroplasty in tumoral osteolysis.
[Eur Radiol. 2007 ;17:2166-75.](#)
- Kastler A, Alnassan H, Aubry S, Kastler B.
Microwave thermal ablation of spinal metastatic bone tumors.
[J Vasc Interv Radiol. 2014 ;25:1470-5.](#)
- Kim J, Lee SH, Park SJ, Chung SS *et al.*
Analysis of the predictive role and new proposal for surgical strategies based on the modified Tomita and Tokuhashi scoring systems for spinal metastasis.
[World J Surg Oncol. 2014 ;12:245.](#)
- Kuchuk M, Kuchuk I, Sabri E, Hutton B *et al.*
The incidence and clinical impact of bone metastases in non-small cell lung cancer.
[Lung Cancer. 2015 ;89:197-202.](#)
- Laredo JD, Hamze B.
Complications of percutaneous vertebroplasty and their prevention.
[Skeletal Radiol. 2004 ;33:493-505.](#)
- Lovelock DM, Zhang Z, Jackson A, Keam J *et al.*
Correlation of local failure with measures of dose insufficiency in the high-dose single-fraction treatment of bony metastases.
[Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2010 ;77:1282-7.](#)
- Lutz S, Berk L, Chang E, Chow E *et al.*
Palliative radiotherapy for bone metastases: an ASTRO evidence-based guideline.
[Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2011 ;79:965-76.](#)
- Mirels H.
Metastatic disease in long bones. A proposed scoring system for diagnosing impending pathologic fractures.
[Clin Orthop Relat Res. 1989 ;249:256-64.](#)

- Nielsen OS, Munro AJ, Tannock IF.
Bone metastases: pathophysiology and management policy.
[J Clin Oncol. 1991 ;9:509-24.](#)
- Palussière J, Buy X, Fonck M.
Percutaneous ablation of metastases: where are we and new techniques
[Bull Cancer. 2013;100:373-9.](#)
- Rades D, Douglas S, Huttenlocher S, Rudat V *et al.*
Validation of a score predicting post-treatment ambulatory status after radiotherapy for metastatic spinal cord compression.
[Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2011;79:1503-6.](#)
- Rosen LS, Gordon D, Tchekmedyian S, Yanagihara R *et al.*
Zoledronic acid versus placebo in the treatment of skeletal metastases in patients with lung cancer and other solid tumors: a phase III, double-blind, randomized trial--the Zoledronic Acid Lung Cancer and Other Solid Tumors Study Group.
[J Clin Oncol. 2003 ;21:3150-7.](#)
- Schulman KL, Kohles J.
Economic burden of metastatic bone disease in the U.S.
[Cancer. 2007 ;109:2334-42.](#)
- Schulte TL, Keiler A, Riechelmann F, Lange T *et al.*
Biomechanical comparison of vertebral augmentation with silicone and PMMA cement and two filling grades.
[Eur Spine J. 2013 ;22:2695-701.](#)
- Schultheiss TE.
The radiation dose-response of the human spinal cord.
[Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2008 1;71:1455-9.](#)
- Sugiura H, Yamada K, Sugiura T, Hida T *et al.*
Predictors of survival in patients with bone metastasis of lung cancer.
[Clin Orthop Relat Res. 2008;466:729-36.](#)
- Tokuhashi Y, Matsuzaki H, Oda H, Oshima M *et al.*
A revised scoring system for preoperative evaluation of metastatic spine tumor prognosis.
[Spine \(Phila Pa 1976\). 2005;30:2186-91.](#)
- Tomita K, Kawahara N, Kobayashi T, Yoshida A *et al.*
Surgical strategy for spinal metastases.
[Spine \(Phila Pa 1976\). 2001 ;26:298-306.](#)

- Townsend PW, Smalley SR, Cozad SC, Rosenthal HG *et al.*
Role of postoperative radiation therapy after stabilization of fractures caused by metastatic disease.
[Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1995;31:43-9.](#)
- van der Linden YM, Kroon HM, Dijkstra SP, Lok JJ *et al.*
Simple radiographic parameter predicts fracturing in metastatic femoral bone lesions: results from a randomised trial.
[Radiother Oncol. 2003 ;69:21-31.](#)
- Yücel B, Celasun MG, Öztoprak B, Hasbek Z *et al.*
The negative prognostic impact of bone metastasis with a tumor mass.
[Clinics \(Sao Paulo\). 2015 ;70:535-40.](#)
- Zairi F, D'Houtaud S, Assaker R.
Traitement chirurgical des métastases vertébrales.
[Bull Cancer. 2013 ;100:1141-51.](#)
- Zampa G, Moscato M, Brannigan BW, Morabito A *et al.*
Prolonged control of bone metastases in non-small-cell lung cancer patients treated with gefitinib.
[Lung Cancer. 2008 ;60:452-4.](#)