

CHIRURGIE DES METASTASES OSSEUSES RACHIDIENNES

1. Introduction

Les métastases osseuses représentent la cause tumorale la plus fréquente des atteintes rachidiennes (90%), loin devant les tumeurs primitives ou les hémopathies. Dans le cancer du poumon métastatique osseux, l'atteinte rachidienne est extrêmement fréquente (85 % des patients avec au moins une localisation rachidienne dans la cohorte POU MOS). L'atteinte lombaire est la plus fréquente. Les métastases uniques du rachis sont rares. En revanche il n'est pas rare d'observer une ostéose diffuse touchant les trois segments du rachis. La prise en charge de ces métastases osseuses rachidiennes est difficile et non consensuelle. Parmi les objectifs thérapeutiques clés, on retiendra le bénéfice à attendre :

- sur la douleur ;
- sur la stabilité du rachis ;
- sur le retentissement neurologique ;
- sur l'action préventive anti-fracturaire ;
- et sur le diagnostic histologique.

La place de la neurochirurgie sera à discuter au cas par cas en tenant compte de la prise en charge globale du patient. Nous donnons ici les points clés qui fondent la décision neurochirurgicale dans le cancer du poumon.

Concernant spécifiquement le cancer du poumon, l'essentiel des métastases rachidiennes correspond à des adénocarcinomes. La réflexion neurochirurgicale a évolué avec les progrès scientifiques observés dans cette maladie. Le premier point est le démantèlement, grâce à la biologie moléculaire, des sous-types mutationnels de ces tumeurs. L'observation de l'histoire naturelle de ces sous-types a révélé un pronostic et une affinité osseuse variables. Par ailleurs, ces sous-types sont associés à des possibilités thérapeutiques nouvelles autres que la chimiothérapie en utilisant des thérapeutiques ciblées ou l'immunothérapie. Enfin il existe des réponses osseuses et des ré-ossifications parfois remarquables en associant certaines prises en charge locales et des traitements systémiques osseux (par exemple l'association d'un anti-EGFR et du dénosumab). La connaissance de ces nouvelles données est importante à prendre en compte pour la décision neurochirurgicale.

Concernant l'évaluation précise du risque fracturaire au niveau vertébral, la prédiction est mieux évaluée par le scanner en fenêtres osseuses avec reconstruction sagittale mais reste très qualitative et de mauvaise qualité pour les lésions ostéolytiques non massives d'une vertèbre. Des études sont nécessaires pour mieux évaluer la résistance biomécanique des vertèbres atteintes de métastases osseuses. Certaines classifications, comme le score SINS (voir infra), se développent.

2. Quel bilan est nécessaire pour caractériser localement la lésion du rachis en vue de déterminer son opérabilité ?

L'évaluation d'une métastase rachidienne commence par une évaluation de la douleur (type, trajet, intensité, localisation, etc.) et un examen clinique neurologique approfondi. Il est notamment nécessaire de préciser l'existence d'un déficit moteur, sensitif ou sphinctérien. On recherchera également un syndrome pyramidal.

Au plan paraclinique, la réalisation d'une I.R.M. du rachis complet est essentielle. Habituellement, les métastases apparaissent en hyposignal T1, hypersignal T2 et se réhaussent après injection de gadolinium (T1 gado). L'I.R.M. rachidienne permet le diagnostic d'extension des lésions rachidiennes. Elle permet également d'analyser l'extension dans les parties molles adjacentes et de rechercher une épidurite. Enfin, elle précise, en cas de recul du mur postérieur, l'existence d'une épidurite importante, la souffrance médullaire en regard (hypersignal T2 médullaire et interruption du LCR).

En complément du scanner TAP généralement déjà disponible, il est nécessaire d'obtenir à partir de ce scanner, au moins une reconstruction osseuse sagittale. Au mieux, on réalisera un scanner centré sur les vertèbres d'intérêt. Le scanner est essentiel pour analyser la structure osseuse et évaluer au mieux le risque fracturaire.

D'autres examens sont disponibles mais ne sont habituellement pas réalisés dans le cancer du poumon. C'est le cas de l'angiographie qui est un examen utile pour évaluer la vascularisation des tumeurs rachidiennes. L'angiographie trouve particulièrement sa place en cas de métastases hypervascularisées nécessitant une embolisation avant la prise en charge chirurgicale. C'est le cas notamment des métastases rénales et thyroïdiennes. La scintigraphie osseuse est particulièrement efficace pour détecter les lésions ostéocondensantes. Cependant, dans le cancer du poumon, les métastases osseuses sont habituellement très ostéolytiques et peuvent ne pas à être détectées sur la scintigraphie osseuse. Habituellement, le pet scan au 18-FDG est supérieur à la scintigraphie osseuse pour détecter des métastases osseuses rachidiennes.

3. Quelles sont les techniques neurochirurgicales disponibles pour prendre charge une métastase rachidienne ?

Les techniques neurochirurgicales des métastases osseuses rachidiennes sont essentiellement à visée palliative et n'obéissent donc pas aux règles chirurgicales d'exérèse large des tumeurs primitives osseuses avec comme objectif principal la résection complète (R0).

Les principes chirurgicaux qui guident la prise en charge chirurgicale d'une métastase osseuse rachidienne sont :

- la décompression des structures nerveuses (racine nerveuse, cordon médullaire) ;
- la stabilisation du foyer de fracture et du rachis avec si possible la correction ou la prévention de la déformation ;
- et la réduction du volume tumoral.

Dans tous les cas, la neurochirurgie sera complétée en post-opératoire d'une radiothérapie sur le lit chirurgical pour prévenir la récurrence et favoriser la consolidation osseuse.

Il existe différentes techniques chirurgicales. La voie d'abord est décidée suivant différents paramètres : la localisation tumorale (cervicale, thoracique ou lombaire), le nombre de vertèbres atteintes, l'existence ou non d'une compression médullaire, l'instabilité rachidienne éventuelle et l'état général du patient en incluant ses comorbidités.

La laminectomie est relativement peu utilisée. Lorsqu'elle l'est, elle n'est généralement pas isolée. La principale raison en est la rareté de la compression postérieure épidurale (< 10%). **Figure 11.** En effet, la plupart des compressions médullaires surviennent à partir de l'espace épidural antérieur. De plus, la laminectomie expose au risque de déstabilisation du rachis avec une majoration de l'attitude cyphotique. La laminectomie isolée sera donc réservée à l'existence d'une compression épidurale postérieure sans atteinte du corps vertébral antérieur. En conséquence, dans la majorité des cas de laminectomie, le geste est complété par une stabilisation postérieure.

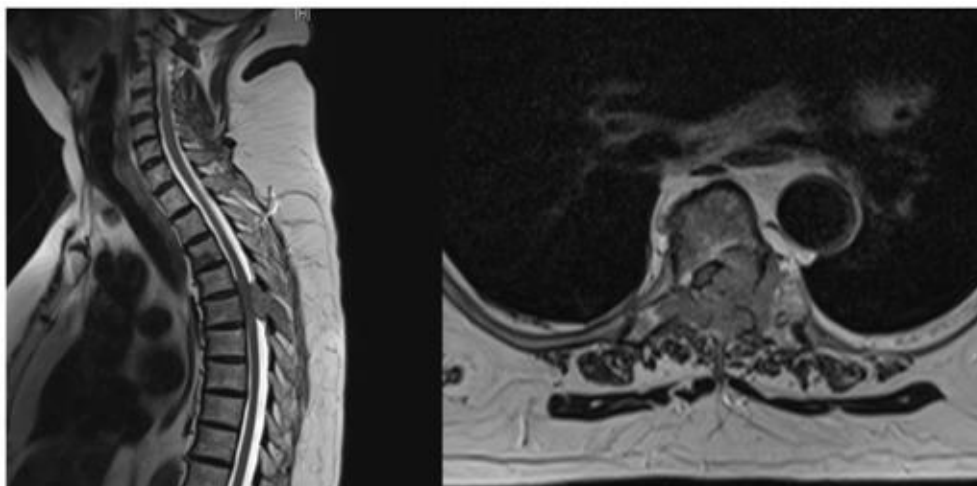
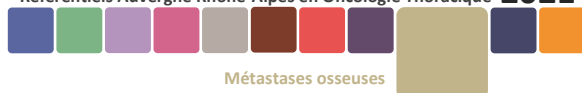


Figure 11 - Exemple d'indication de laminectomie isolée devant une épidurite sans instabilité ni atteinte osseuse corporelle (cancer du poumon) [Iconographie : Pr Barrey, Hospices Civils de Lyon-Centre des Métastases Osseuses (CEMOS)]

L'utilisation de la stabilisation postérieure est très fréquente pour prévenir les déformations en cyphose. Le titane à une place de choix car il diminue les artefacts observés en I.R.M.

La voie postéro-latérale est surtout utilisée à l'étage thoracique et lombaire pour obtenir une décompression optimale des structures neurologiques. Elle permet d'associer dans le même geste une reconstruction antérieure. Il n'est pas rare de réaliser cette approche à droite et à gauche de façon concomitante. Elle est particulièrement intéressante en cas de lésion située sur T3 et T4 qui sont d'un accès difficile par voie antérieure.

La voie antérieure offre un accès direct à la localisation tumorale lorsqu'elle est située dans le corps vertébral ce qui est la présentation la plus fréquente. En cas de résection située au niveau d'un corps vertébral, le geste est habituellement complété par un temps de reconstruction de la colonne antérieure avec souvent « une cage intervertébrale ». Il est aussi fréquent d'utiliser au cours du geste chirurgical du ciment de méthyl-méthacrylate (PMMA) pour reconstruire la colonne antérieure. En revanche l'utilisation de greffon osseux est de moins en moins fréquente. On notera enfin que la voie antérieure est souvent utilisée pour traiter une lésion du rachis cervical.



Figure 12 - exemple de chirurgie combinée antérieure + postérieure pour traiter une localisation métastatique de la charnière cervico-thoracique (vertèbre T1) d'origine pulmonaire (homme de 52 ans) [Iconographie : Pr Barrey, Hospices Civils de Lyon-Centre des Métastases Osseuses (CEMOS)].

Au total, en cas de pathologie maligne, il est rare qu'une seule voie d'abord soit utilisée mais, de plus en plus, le neurochirurgien tentera de combiner des approches notamment voie antérieure et voie postérieure (**Figure 12**). Étant donné le contexte de cancer du poumon métastatique osseux, la vertébréctomie totale n'est habituellement pas indiquée.

4. Quels sont les critères décisionnels de l'indication opératoire ?

Classiquement, la prise en charge neurochirurgicale des métastases osseuses rachidiennes est palliative. De plus, elle s'envisage dans un contexte global en intégrant les possibilités systémiques et locales comme la contention par corset rigide bivalve, la radiothérapie ou encore les possibilités de radiologie interventionnelle. Au plan systémique, se discute la chimiothérapie, l'immunothérapie, les thérapies ciblées et les traitements systémiques osseux (zoledronate, pamidronate et dénosumab). Habituellement, la neurochirurgie n'est pas utilisée isolément mais au sein d'un plan global de prise en charge locale et systémique du patient. La discussion neurochirurgicale dépendra donc de critères purement locaux, de critères associés à la maladie et à l'état global du patient.

4.1 Critères locaux

Comme nous l'avons vu précédemment, l'évaluation locale basée sur l'examen clinique, les résultats de l'I.R.M. et du scanner permettront de caractériser au mieux l'intensité douloureuse, le retentissement neurologique, la stabilité du foyer de fracture s'il en existe un, le nombre de lésions rachidiennes et le bénéfice attendu en prévention d'une fracture pathologique ou d'une accentuation de la déformation.

L'atteinte neurologique clinique est cotée selon la classification de Frankel ((138) ; **Tableau 9**).

La stabilité est évaluée par le score SINS (*Spinal Instability Neoplastic Score*) qui permet de déterminer le caractère stable ou instable de l'instabilité et le risque fracturaire (**Tableau 10**).

Le volume 3D de l'atteinte vertébrale a également été coté selon diverses classifications développées initialement pour les tumeurs rachidiennes primitives. C'est le cas du système de Weinstein-Boriani-Biagini (WBB) en coupe axiale (139) et de la classification de Tomita (axiale et sagittale) (140). Ces classifications s'intéressent plus à la résécabilité de la tumeur qu'au risque fracturaire.

GRADE	DESCRIPTION
A	Déficit sensitivo-moteur complet
B	Déficit moteur complet. Sensitif préservé
C	Pas de déambulation. Fauteuil roulant, quelques fonctions motrices
D	Déambulation mais avec des signes neurologiques D1 avec déambulateur D2 avec canne D3 sans appareillage
E	Fonctions neurologiques normales

Tableau 9 - Classification fonctionnelle de Frankel (138)

ITEM	SCORE
LOCALISATION	Charnières (C0-C2, C7-T2, T11-L1, L5-S1)
	Rachis mobile (C3-C6, L2-L4)
	Rachis semi-rigide (T3-T10)
	Rachis rigide (S2-S5)
DOULEUR MECANIQUE	OUI
	Douleur non mécanique
	Indolore
LESION OSSEUSE	Lytique
	Mixte
	Condensant
ALIGNEMENT	Subluxation/translation
	Déformation harmonieuse
	Normal
TASSEMENT VERTEBRAL	> 50%
	< 50%
	Ostéolyse > 50% sans tassement
	Aucun
ATTEINTE DES ELEMENTS POSTERIEURS	Bilatérale
	Unilatérale
	Aucune
TOTAL	/ 18 pts
Interprétation du score	
0-6 points : stable / 7-12 points : potentiellement instable / 13-18 points : instable	

Tableau 10 - Score SINS

4.2 Critères liés à la maladie cancéreuse

Plusieurs points clés liés au cancer sont à vérifier avant d'envisager une intervention :

- la nature tumorale et son profil moléculaire avec l'existence ou non de thérapies ciblées disponibles ;
- l'extension tumorale avec notamment l'existence d'autres métastases osseuses, ainsi que des métastases viscérales (hépatiques, cérébrales, pulmonaires) ;
- l'évolutivité tumorale qui peut s'apprécier sur la réponse au traitement oncologique en cours et le nombre de lignes de traitement déjà reçues ;
- l'estimation de survie attendue (moins de 3 mois, de 3 à 12 mois, ou plus d'1 an).

4.3 Critères liés à l'état global du patient

L'état général du patient (*performance status*) et notamment l'existence de comorbidités (fonction rénale, fonction respiratoire, fonction hépatique, fonctions supérieures, fonction cardiaque, état nutritionnel) déterminent grandement les complications post-opératoires et les capacités de récupération fonctionnelle.

4.4 Stratégie décisionnelle

C'est de la synthèse de ces critères locaux, tumoraux et généraux et en fonction de l'avis du patient que se décide ou non l'intervention neurochirurgicale. Jusqu'à présent, l'algorithme utilisé pour synthétiser l'ensemble des critères et aider à la décision chirurgicale est l'échelle de Tokuhashi (99). Cette échelle a été montrée comme hautement corrélée avec la survie des patients. Dès lors, l'intervention chirurgicale est recommandée pour un score supérieur à 9 alors que le bénéfice d'une neurochirurgie semble très peu probable pour un score < 6. On notera cependant que cette classification confère un score de 0 pour la nature pulmonaire de la tumeur mais sans tenir compte des progrès réalisés dans la caractérisation moléculaire de ces tumeurs qui ont eu un impact pronostique et thérapeutique important. Ceci doit amener à nuancer le score de Tokuhashi dans le cas particulier des cancers du poumon non à petites cellules (**Tableau 11**).

CRITERES		Catégories	POINTS
1	Etat général	Médiocre	0
		Moyen	1
		Bon	2
2	Déficit neurologique	Complet (Frankel A, B)	0
		Incomplet (Frankel C, D)	1
		Aucun	2
3	Tumeur primitive	Poumon (à nuancer selon le statut mutationnel)	0/5
4	Nombre de vertèbres atteintes	≥ 3	0
		2	1
		1	2
5	Métastases osseuses extra-rachidiennes	≥ 3	0
		1-2	1
		0	2
6	Métastases viscérales	Non réséquable	0
		Réséquable	1
		Aucune	2
n=6	TOTAL		/15

Tableau 11 - Classification modifiée de Tokuhashi (99)

NB : D'après cette classification, la survie est de moins de 6 mois pour un score ≤ 8 et de plus de 1 an pour un score ≥ 12.

5. Quelles sont les contre-indications chirurgicales ?

Les patients qui présentent une ou plusieurs des caractéristiques suivantes sont à réfuter d'une éventuelle intervention neurochirurgicale :

- survie estimée < 3 mois ;
- profonde altération d'état général (Karnofsky $\leq$ 40%) ;
- immunodépression sévère ;
- métastases osseuses rachidiennes multiples touchant les 3 segments du rachis (cervical, dorsal, lombaire) ;
- tumeur disséminée avec des métastases viscérales (hépatiques, pulmonaires) ou cérébrales. Ce point est à nuancer en fonction du statut moléculaire du patient et des perspectives thérapeutiques.

L'existence d'une radiothérapie pré-opératoire de la vertèbre à opérer n'est pas une contre-indication formelle opératoire mais est un facteur de risque de complications.

6. Quelles sont les contraintes et effets secondaires d'une neurochirurgie rachidienne ?

Dans l'étude de Wise (141), le taux de complications est de 20% (40% en cas de localisation sacrée). La complication la plus fréquente est l'infection du site opératoire qui implique le plus souvent la reprise chirurgicale pour lavage et débridement. Les autres complications rapportées sont par ordre de fréquence décroissante : l'infection urinaire, la rupture de matériel, les complications thrombo-emboliques, la rechute locale, le décès, la CIVD (coagulation intra-vasculaire disséminée) et la détérioration du statut neurologique.

Les facteurs prédictifs de complication sont essentiellement l'état neurologique pré-opératoire, l'état général pré-opératoire et l'existence d'une radiothérapie pré-opératoire du site à traiter.

REFERENCES

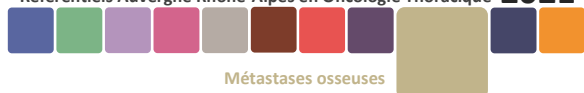
- Müller A, Homey B, Soto H, Ge N, Catron D, Buchanan ME, et al. Involvement of chemokine receptors in breast cancer metastasis. *Nature*. 2001 Mar 1;410(6824):50–6.
- Brenner S, Whiting-Theobald N, Kawai T, Linton GF, Rudikoff AG, Choi U, et al. CXCR4-transgene expression significantly improves marrow engraftment of cultured hematopoietic stem cells. *Stem Cells*. 2004;22(7):1128–33.
- Kahn J, Byk T, Jansson-Sjostrand L, Petit I, Shvitiel S, Nagler A, et al. Overexpression of CXCR4 on human CD34+ progenitors increases their proliferation, migration, and NOD/SCID repopulation. *Blood*. 2004 Apr 15;103(8):2942–9.
- Leone N, Voirin N, Roche L, Binder-Foucard F, Woronoff A-S, Delafosse P, et al. Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine en 2015 - Rapport technique. INVS-INCa; 2015. (Etat des lieux et des connaissances / Epidémiologie).
- Coleman RE. Clinical features of metastatic bone disease and risk of skeletal morbidity. *Clin Cancer Res*. 2006 Oct 15;12(20 Pt 2):6243s–9s.
- Nottebaert M, Exner GU, von Hochstetter AR, Schreiber A. Metastatic bone disease from occult carcinoma: a profile. *Int Orthop*. 1989;13(2):119–23.
- Zhang C, Mao M, Guo X, Cui P, Zhang L, Xu Y, et al. Nomogram based on homogeneous and heterogeneous associated factors for predicting bone metastases in patients with different histological types of lung cancer. *BMC Cancer*. 2019 Mar 15;19(1):238.
- Chambard L, Girard N, Ollier E, Rousseau J-C, Duboeuf F, Carlier M-C, et al. Bone, muscle, and metabolic parameters predict survival in patients with synchronous bone metastases from lung cancers. *Bone*. 2018;108:202–9.
- Pao W, Girard N. New driver mutations in non-small-cell lung cancer. *Lancet Oncol*. 2011 Feb;12(2):175–80.
- Confavreux CB, Girard N, Pialat J-B, Bringuier P-P, Devouassoux-Shisheboran M, Rousseau J-C, et al. Mutational profiling of bone metastases from lung adenocarcinoma: results of a prospective study (POUMOS-TEC). *Bonekey Rep*. 2014;3:580.
- Doebele RC, Lu X, Sumey C, Maxson DA, Weickhardt AJ, Oton AB, et al. Oncogene status predicts patterns of metastatic spread in treatment-naïve nonsmall cell lung cancer. *Cancer*. 2012 Sep 15;118(18):4502–11.
- Bi J, Han G, Wei X, Pi G, Zhang Y, Li Y, et al. The features and prognostic impact of extracranial metastases in patients with epidermal growth factor receptor-mutant lung adenocarcinoma. *J Cancer Res Ther*. 2018;14(4):799–806.
- Fujimoto D, Ueda H, Shimizu R, Kato R, Otoshi T, Kawamura T, et al. Features and prognostic impact of distant metastasis in patients with stage IV lung adenocarcinoma harboring EGFR mutations: importance of bone metastasis. *Clin Exp Metastasis*. 2014 Jun;31(5):543–51.
- Kuijpers CCHJ, Hendriks LEL, Derks JL, Dingemans A-MC, van Lindert ASR, van den Heuvel MM, et al. Association of molecular status and metastatic organs at diagnosis in patients with stage IV non-squamous non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2018 Jul;121:76–81.
- Lohinai Z, Kikovit T, Moldvay J, Ostoros G, Raso E, Timar J, et al. KRAS-mutation incidence and prognostic value are metastatic site-specific in lung adenocarcinoma: poor prognosis in patients with KRAS mutation and bone metastasis. *Sci Rep*. 2017 04;7:39721.
- Coleman RE, Rubens RD. The clinical course of bone metastases from breast cancer. *Br J Cancer*. 1987 Jan;55(1):61–6.
- Plunkett TA, Smith P, Rubens RD. Risk of complications from bone metastases in breast cancer. implications for management. *Eur J Cancer*. 2000 Mar;36(4):476–82.
- Coleman RE, Smith P, Rubens RD. Clinical course and prognostic factors following bone recurrence from breast cancer. *Br J Cancer*. 1998;77(2):336–40.
- Ando M, Ando Y, Sugiura S, Minami H, Saka H, Sakai S, et al. Prognostic factors for short-term survival in patients with stage IV non-small cell lung cancer. *Jpn J Cancer Res*. 1999 Feb;90(2):249–53.
- Brown JE, Cook RJ, Major P, Lipton A, Saad F, Smith M, et al. Bone turnover markers as predictors of skeletal complications in prostate cancer, lung cancer, and other solid tumors. *J Natl Cancer Inst*. 2005 Jan 5;97(1):59–69.
- Di Maio M, Gridelli C, Gallo C, Manzione L, Brancaccio L, Barbera S, et al. Prevalence and management of pain in Italian patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Br J Cancer*. 2004 Jun 14;90(12):2288–96.
- Costa L, Badia X, Chow E, Lipton A, Wardley A. Impact of skeletal complications on patients' quality of life, mobility, and functional independence. *Support Care Cancer*. 2008 Aug;16(8):879–89.
- Rosen LS, Gordon D, Tchekmedyian NS, Yanagihara R, Hirsh V, Krzakowski M, et al. Long-term efficacy and safety of zoledronic acid in the treatment of skeletal metastases in patients with nonsmall cell lung carcinoma and other solid tumors: a randomized, Phase III, double-blind, placebo-controlled trial. *Cancer*. 2004 Jun 15;100(12):2613–21.
- Sun J-M, Ahn JS, Lee S, Kim JA, Lee J, Park YH, et al. Predictors of skeletal-related events in non-small cell lung cancer patients with bone metastases. *Lung Cancer*. 2011 Jan;71(1):89–93.
- Delea TE, McKiernan J, Brandman J, Edelsberg J, Sung J, Raut M, et al. Impact of skeletal complications on total medical care costs among patients with bone metastases of lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2006 Jul;1(6):571–6.
- Hirsh V, Tchekmedyian NS, Rosen LS, Zheng M, Hei Y-J. 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 Nov;6(3):170–4.

27. Lipton A. Clinical features of metastatic bone disease. In: Handbook of cancer related bone disease [Internet]. R. E. RE Coleman, P-A Abrahamsson and P Hadji. Bristol, UK: BioScientifica; 2010. p. 55–67. Available from: <http://www.bruland.info/PDF/2010/Chapter%2011%20from%20CRBD.pdf>
28. Paycha F, Richard B. EMC - Radiologie et imagerie médicale : Musculosquelettique, Neurologique, Maxillofaciale. Paris: Elsevier Masson SAS; 2001.
29. Bunyaviroch T, Coleman RE. PET evaluation of lung cancer. J Nucl Med. 2006 Mar;47(3):451–69.
30. Talbot J-N, Kerrou K, Grahek D, Balogova S, Gounant V, Lavole A, et al. [PET in primary pulmonary or pleural cancer]. Presse Med. 2006 Sep;35(9 Pt 2):1387–400.
31. Krüger S, Buck AK, Mottaghy FM, Hasenkamp E, Pauls S, Schumann C, et al. Detection of bone metastases in patients with lung cancer: 99mTc-MDP planar bone scintigraphy, 18F-fluoride PET or 18F-FDG PET/CT. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2009 Nov;36(11):1807–12.
32. HAS. Guide du Parcours de Soins : Cancers broncho-pulmonaires. HAS/INCa; 2013.
33. INCa. Recommandations Professionnelles : Cancer du poumon - Bilan initial [Internet]. SPLF-INCa; 2011. Available from: [file:///Users/AGM/Downloads/RECOPOUM11%20\(1\).pdf](file:///Users/AGM/Downloads/RECOPOUM11%20(1).pdf)
34. Pluquet E, Cadranet J, Legendre A, Faller MB, Souquet PJ, Zalman G, et al. Osteoblastic reaction in non-small cell lung carcinoma and its association to epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors response and prolonged survival. J Thorac Oncol. 2010 Apr;5(4):491–6.
35. Sugiura H, Yamada K, Sugiura T, Hida T, Mitsudomi T. Predictors of survival in patients with bone metastasis of lung cancer. Clin Orthop Relat Res. 2008 Mar;466(3):729–36.
36. Zampa G, Moscato M, Brannigan BW, Morabito A, Bell DW, Normanno N. Prolonged control of bone metastases in non-small-cell lung cancer patients treated with gefitinib. Lung Cancer. 2008 Jun;60(3):452–4.
37. Furugaki K, Moriya Y, Iwai T, Yorozi K, Yanagisawa M, Kondoh K, et al. Erlotinib inhibits osteolytic bone invasion of human non-small-cell lung cancer cell line NCI-H292. Clin Exp Metastasis. 2011 Oct;28(7):649–59.
38. Zhang G, Cheng R, Zhang Z, Jiang T, Ren S, Ma Z, et al. Bisphosphonates enhance antitumor effect of EGFR-TKIs in patients with advanced EGFR mutant NSCLC and bone metastases. Sci Rep. 2017 17;7:42979.
39. Chen D, Chu T, Chang Q, Zhang Y, Xiong L, Qiao R, et al. The relationship between preliminary efficacy and prognosis after first-line EGFR tyrosine kinase inhibitor (EGFR-TKI) treatment of advanced non-small cell lung cancer. Ann Transl Med. 2019 May;7(9):195.
40. Tamiya M, Tamiya A, Inoue T, Kimura M, Kunimasa K, Nakahama K, et al. Metastatic site as a predictor of nivolumab efficacy in patients with advanced non-small cell lung cancer: A retrospective multicenter trial. PLoS ONE. 2018;13(2):e0192227.
41. Schmid S, Diem S, Li Q, Krapf M, Flatz L, Leschka S, et al. Organ-specific response to nivolumab in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC). Cancer Immunol Immunother. 2018 Dec;67(12):1825–32.
42. Facchinetti F, Veneziani M, Buti S, Gelsomino F, Squadrilli A, Bordi P, et al. Clinical and hematologic parameters address the outcomes of non-small-cell lung cancer patients treated with nivolumab. Immunotherapy. 2018 Jun;10(8):681–94.
43. Hellmann MD, Paz-Ares L, Bernabe Caro R, Zurawski B, Kim S-W, Carcereny Costa E, et al. Nivolumab plus Ipilimumab in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2019 21;381(21):2020–31.
44. Decroisette C, Monnet I, Berard H, Quere G, Le Caer H, Bota S, et al. Epidemiology and treatment costs of bone metastases from lung cancer: a French prospective, observational, multicenter study (GFPC 0601). J Thorac Oncol. 2011 Mar;6(3):576–82.
45. Benhamou C-L, Souberbielle J-C, Cortet B, Fardellone P, Gauvain J-B, Thomas T. La vitamine D chez l'adulte : recommandations du GRIO. 2011;40(7–8):673–682.
46. Coleman RE, Lipton A, Roodman GD, Guise TA, Boyce BF, Brufsky AM, et al. Metastasis and bone loss: advancing treatment and prevention. Cancer Treat Rev. 2010 Dec;36(8):615–20.
47. Coleman R, Gnani M, Morgan G, Clezardin P. Effects of bone-targeted agents on cancer progression and mortality. J Natl Cancer Inst. 2012 Jul 18;104(14):1059–67.
48. Lipton A, Cook R, Saad F, Major P, Garnero P, Terpos E, et al. Normalization of bone markers is associated with improved survival in patients with bone metastases from solid tumors and elevated bone resorption receiving zoledronic acid. Cancer. 2008 Jul 1;113(1):193–201.
49. Rosen LS, Gordon D, Tchekmedyian S, Yanagihara R, Hirsh V, Krzakowski M, 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 Aug 15;21(16):3150–7.
50. Henry DH, Costa L, Goldwasser F, Hirsh V, Hungria V, Prausova J, 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 Mar 20;29(9):1125–32.
51. Scagliotti GV, Hirsh V, Siena S, Henry DH, Woll PJ, Manegold C, et al. Overall survival improvement in patients with lung cancer and bone metastases treated with denosumab versus zoledronic acid: subgroup analysis from a randomized phase 3 study. J Thorac Oncol. 2012 Dec;7(12):1823–9.
52. Peters S, Clézardin P, Márquez-Rodas I, Niepel D, Gedye C. The RANK-RANKL axis: an opportunity for drug repurposing in cancer? Clin Transl Oncol. 2019 Aug;21(8):977–91.

53. Rao S, Sigl V, Wimmer RA, Novatchkova M, Jais A, Wagner G, et al. RANK rewires energy homeostasis in lung cancer cells and drives primary lung cancer. *Genes Dev.* 2017 15;31(20):2099–112.
54. Peng X, Guo W, Ren T, Lou Z, Lu X, Zhang S, et al. Differential expression of the RANKL/RANK/OPG system is associated with bone metastasis in human non-small cell lung cancer. *PLoS ONE.* 2013;8(3):e58361.
55. Faget J, Contat C, Zangger N, Peters S, Meylan E. RANKL Signaling Sustains Primary Tumor Growth in Genetically Engineered Mouse Models of Lung Adenocarcinoma. *J Thorac Oncol.* 2018;13(3):387–98.
56. Liede A, Hernandez RK, Wade SW, Bo R, Nussbaum NC, Ahern E, et al. An observational study of concomitant immunotherapies and denosumab in patients with advanced melanoma or lung cancer. *Oncoimmunology.* 2018;7(12):e1480301.
57. LeVasseur N, Clemons M, Hutton B, Shorr R, Jacobs C. Bone-targeted therapy use in patients with bone metastases from lung cancer: A systematic review of randomized controlled trials. *Cancer Treat Rev.* 2016 Nov;50:183–93.
58. Lipton A, Fizazi K, Stopeck AT, Henry DH, Brown JE, Yardley DA, et al. Superiority of denosumab to zoledronic acid for prevention of skeletal-related events: a combined analysis of 3 pivotal, randomised, phase 3 trials. *Eur J Cancer.* 2012 Nov;48(16):3082–92.
59. Coleman R, Body JJ, Aapro M, Hadji P, Herrstedt J, ESMO Guidelines Working Group. Bone health in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* 2014 Sep;25 Suppl 3:iii124–137.
60. Owosho AA, Liang STY, Sax AZ, Wu K, Yom SK, Huryn JM, et al. Medication-related osteonecrosis of the jaw: An update on the memorial sloan kettering cancer center experience and the role of premedication dental evaluation in prevention. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2018;125(5):440–5.
61. Khosla S, Burr D, Cauley J, Dempster DW, Ebeling PR, Felsenberg D, et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res.* 2007 Oct;22(10):1479–91.
62. Facon T, Bensadoun R-J, Blanc J-L, Confavreux C, Gourmet R, Maes J-M, et al. [Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonates in oncology]. *Bull Cancer.* 2008 Apr;95(4):413–8.
63. Aapro M, Abrahamsson PA, Body JJ, Coleman RE, Colomer R, Costa L, et al. Guidance on the use of bisphosphonates in solid tumours: recommendations of an international expert panel. *Ann Oncol.* 2008 Mar;19(3):420–32.
64. Brantus JF, Roemer-Becuwe C, Cony-Makhoul P, Salino S, Fontana A, Debourdeau P, et al. [Practice guidelines of the use of bisphosphonates in solid tumours with bone metastases and in multiple myeloma]. *Rev Med Interne.* 2011 Aug;32(8):494–505.
65. Stopeck AT, Fizazi K, Body J-J, Brown JE, Carducci M, Diel I, et al. Safety of long-term denosumab therapy: results from the open label extension phase of two phase 3 studies in patients with metastatic breast and prostate cancer. *Support Care Cancer.* 2016 Jan;24(1):447–55.
66. Stopeck AT, Fizazi K, Body J-J, Brown JE, Carducci M, Diel I, et al. Erratum to: Safety of long-term denosumab therapy: results from the open label extension phase of two phase 3 studies in patients with metastatic breast and prostate cancer. *Support Care Cancer.* 2015 Oct 19;
67. Bone HG, Bolognese MA, Yuen CK, Kendler DL, Miller PD, Yang Y-C, et al. Effects of denosumab treatment and discontinuation on bone mineral density and bone turnover markers in postmenopausal women with low bone mass. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Apr;96(4):972–80.
68. Nielsen OS, Munro AJ, Tannock IF. Bone metastases: pathophysiology and management policy. *J Clin Oncol.* 1991 Mar;9(3):509–24.
69. Body JJ. Metastatic bone disease: clinical and therapeutic aspects. *Bone.* 1992;13 Suppl 1:S57–62.
70. Agarawal JP, Swangsila T, van der Linden Y, Rades D, Jeremic B, Hoskin PJ. The role of external beam radiotherapy in the management of bone metastases. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2006 Dec;18(10):747–60.
71. Chow E, Harris K, Fan G, Tsao M, Sze WM. Palliative radiotherapy trials for bone metastases: a systematic review. *J Clin Oncol.* 2007 Apr 10;25(11):1423–36.
72. Lutz S, Berk L, Chang E, Chow E, Hahn C, Hoskin P, et al. Palliative radiotherapy for bone metastases: an ASTRO evidence-based guideline. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011 Mar 15;79(4):965–76.
73. Damron TA, Nazarian A, Entezari V, Brown C, Grant W, Calderon N, et al. CT-based Structural Rigidity Analysis Is More Accurate Than Mirels Scoring for Fracture Prediction in Metastatic Femoral Lesions. *Clin Orthop Relat Res.* 2016 Mar;474(3):643–51.
74. Hipp JA, Springfield DS, Hayes WC. Predicting pathologic fracture risk in the management of metastatic bone defects. *Clin Orthop Relat Res.* 1995 Mar;312:120–35.
75. van der Linden YM, Kroon HM, Dijkstra SPDS, Lok JJ, Noordijk EM, Leer JWH, et al. Simple radiographic parameter predicts fracturing in metastatic femoral bone lesions: results from a randomised trial. *Radiother Oncol.* 2003 Oct;69(1):21–31.
76. Mirels H. Metastatic disease in long bones. A proposed scoring system for diagnosing impending pathologic fractures. *Clin Orthop Relat Res.* 1989 Dec;(249):256–64.
77. Schultheiss TE. The radiation dose-response of the human spinal cord. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008 Aug 1;71(5):1455–9.
78. Rades D, Huttenlocher S, Bajrovic A, Karstens JH, Adamietz IA, Kazic N, et al. Surgery followed by radiotherapy versus radiotherapy alone for metastatic spinal cord compression from unfavorable tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011 Dec 1;81(5):e861–868.

79. Rades D, Douglas S, Huttenlocher S, Rudat V, Veninga T, Stalpers IJA, 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 Apr 1;79(5):1503–6.
80. Confavreux CB, Pialat J-B, Bellière A, Brevet M, Decroisette C, Tescaru A, et al. Bone metastases from lung cancer: A paradigm for multidisciplinary onco-rheumatology management. *Joint Bone Spine*. 2018 Apr 6;
81. Townsend PW, Smalley SR, Cozad SC, Rosenthal HG, Hassanein RE. Role of postoperative radiation therapy after stabilization of fractures caused by metastatic disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1995 Jan 1;31(1):43–9.
82. Wolanczyk MJ, Fakhrian K, Adamietz IA. Radiotherapy, Bisphosphonates and Surgical Stabilization of Complete or Impending Pathologic Fractures in Patients with Metastatic Bone Disease. *J Cancer*. 2016;7(1):121–4.
83. Rasmussen B, Vejborg I, Jensen AB, Andersson M, Banning AM, Hoffmann T, et al. Irradiation of bone metastases in breast cancer patients: a randomized study with 1 year follow-up. *Radiother Oncol*. 1995 Mar;34(3):179–84.
84. Thariat J, Leysalle A, Vignot S, Marcy P-Y, Lacout A, Bera G, et al. [Oligometastatic bone disease. Can limited metastatic bone disease be cured? Is there room for local ablative treatments?]. *Cancer Radiother*. 2012 Sep;16(5–6):330–8.
85. Thariat J, Leysalle A, Vignot S, Marcy P-Y, Lacout A, Bera G, et al. [Oligometastatic bone disease. Can limited metastatic bone disease be cured? Is there room for local ablative treatments?]. *Cancer Radiother*. 2012 Sep;16(5–6):330–8.
86. Thariat J, Vignot S, Bensadoun R-J, Mornex F. [Improvements of ablative local treatments modify the management of the oligometastatic disease]. *Cancer Radiother*. 2012 Sep;16(5–6):325–9.
87. Lovelock DM, Zhang Z, Jackson A, Keam J, Bekelman J, Bilsky M, 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 Jul 15;77(4):1282–7.
88. Dennis K, Makhani L, Zeng L, Lam H, Chow E. Single fraction conventional external beam radiation therapy for bone metastases: a systematic review of randomised controlled trials. *Radiother Oncol*. 2013 Jan;106(1):5–14.
89. Thureau S, Leysalle A, Faivre J-C, Lagrange J-L. [Radiotherapy of bone metastases: Which fractionations?]. *Cancer Radiother*. 2015 Oct;19(6–7):437–41.
90. Rich SE, Chow R, Raman S, Liang Zeng K, Lutz S, Lam H, et al. Update of the systematic review of palliative radiation therapy fractionation for bone metastases. *Radiother Oncol*. 2018;126(3):547–57.
91. Koswig S, Budach V. [Remineralization and pain relief in bone metastases after different radiotherapy fractions (10 times 3 Gy vs. 1 time 8 Gy). A prospective study]. *Strahlenther Onkol*. 1999 Oct;175(10):500–8.
92. Conway JL, Yurkowski E, Glazier J, Gentles Q, Walter A, Bowering G, et al. Comparison of patient-reported outcomes with single versus multiple fraction palliative radiotherapy for bone metastasis in a population-based cohort. *Radiother Oncol*. 2016 May;119(2):202–7.
93. Barillot I, Antoni D, Bellec J, Biau J, Giraud P, Jenny C, et al. [Reference bases of radiotherapy under stereotactic conditions for bronchopulmonary, hepatic, prostatic, upper aero-digestive, cerebral and bone tumors or metastases]. *Cancer Radiother*. 2018 Oct;22(6–7):660–81.
94. Gerszten PC, Ozhasoglu C, Burton SA, Welch WC, Vogel WJ, Atkins BA, et al. CyberKnife frameless single-fraction stereotactic radiosurgery for tumors of the sacrum. *Neurosurg Focus*. 2003 Aug 15;15(2):E7.
95. Bilsky MH, Yamada Y, Yenice KM, Lovelock M, Hunt M, Gutin PH, et al. Intensity-modulated stereotactic radiotherapy of paraspinal tumors: a preliminary report. *Neurosurgery*. 2004 Apr;54(4):823–30; discussion 830–831.
96. Tseng C-L, Eppinga W, Charest-Morin R, Soliman H, Myrehaug S, Maralani PJ, et al. Spine Stereotactic Body Radiotherapy: Indications, Outcomes, and Points of Caution. *Global Spine J*. 2017 Apr;7(2):179–97.
97. Alghamdi M, Sahgal A, Soliman H, Myrehaug S, Yang VXD, Das S, et al. Postoperative Stereotactic Body Radiotherapy for Spinal Metastases and the Impact of Epidural Disease Grade. *Neurosurgery*. 2019 01;85(6):E1111–8.
98. Cox BW, Spratt DE, Lovelock M, Bilsky MH, Lis E, Ryu S, et al. International Spine Radiosurgery Consortium consensus guidelines for target volume definition in spinal stereotactic radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012 Aug 1;83(5):e597–605.
99. Tokuhashi Y, Matsuzaki H, Oda H, Oshima M, Ryu J. A revised scoring system for preoperative evaluation of metastatic spine tumor prognosis. *Spine*. 2005 Oct 1;30(19):2186–91.
100. Husain ZA, Sahgal A, De Salles A, Funaro M, Glover J, Hayashi M, et al. Stereotactic body radiotherapy for de novo spinal metastases: systematic review. *J Neurosurg Spine*. 2017 Sep;27(3):295–302.
101. Zeng KL, Tseng C-L, Soliman H, Weiss Y, Sahgal A, Myrehaug S. Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT) for Oligometastatic Spine Metastases: An Overview. *Front Oncol*. 2019;9:337.
102. Ito K, Shimizuguchi T, Nihei K, Furuya T, Ogawa H, Tanaka H, et al. Patterns of Intraosseous Recurrence After Stereotactic Body Radiation Therapy for Coxal Bone Metastasis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2018 01;100(1):159–61.
103. Sprave T, Verma V, Förster R, Schlapp I, Hees K, Bruckner T, et al. Local response and pathologic fractures following stereotactic body radiotherapy versus three-dimensional conformal radiotherapy for spinal metastases - a randomized controlled trial. *BMC Cancer*. 2018 Aug 31;18(1):859.
104. Erler D, Brotherston D, Sahgal A, Cheung P, Loblaw A, Chu W, et al. Local control and fracture risk following stereotactic body radiation therapy for non-spine bone metastases. *Radiother Oncol*. 2018;127(2):304–9.
105. Jawad MS, Fahim DK, Gerszten PC, Flickinger JC, Sahgal A, Grills IS, et al. Vertebral compression fractures after stereotactic body radiation therapy: a large, multi-institutional, multinational evaluation. *J Neurosurg Spine*. 2016 Jun;24(6):928–36.

106. Sahgal A, Chang JH, Ma L, Marks LB, Milano MT, Medin P, et al. Spinal Cord Dose Tolerance to Stereotactic Body Radiation Therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2019 Oct 10;
107. Balagamwala EH, Naik M, Reddy CA, Angelov L, Suh JH, Djemil T, et al. Pain flare after stereotactic radiosurgery for spine metastases. *J Radiosurg SBRT*. 2018;5(2):99–105.
108. Khan L, Chiang A, Zhang L, Thibault I, Bedard G, Wong E, et al. Prophylactic dexamethasone effectively reduces the incidence of pain flare following spine stereotactic body radiotherapy (SBRT): a prospective observational study. *Support Care Cancer*. 2015 Oct;23(10):2937–43.
109. Camidge R, Price A. Characterizing the phenomenon of radiation recall dermatitis. *Radiother Oncol*. 2001 Jun;59(3):237–45.
110. Ducassou A, David I, Delannes M, Chevreau C, Sibaud V. [Radiosensitization induced by vemurafenib]. *Cancer Radiother*. 2013 Aug;17(4):304–7.
111. Antoni D, Bockel S, Deutsch E, Mornex F. [Radiotherapy and targeted therapy/immunotherapy]. *Cancer Radiother*. 2016 Oct;20(6–7):434–41.
112. Nieder C, Gaspar LE, Ruysscher DD, Guckenberger M, Mehta MP, Rusthoven CG, et al. Repeat reirradiation of the spinal cord: multi-national expert treatment recommendations. *Strahlenther Onkol*. 2018;194(5):365–74.
113. S. Thureau M-HV S Supiot, JL Lagrange. Radiothérapie des métastases osseuses. *Cancer/Radiothérapie* 20S (2016) S227–S234 [Internet]. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/journal/12783218/20/suppl/S>
114. Pasquier D, Martinage G, Mirabel X, Lacornerie T, Makhoulfi S, Faivre J-C, et al. [Stereotactic body radiation therapy for spinal metastases]. *Cancer Radiother*. 2016 Oct;20(6–7):500–7.
115. Timmerman RD, Kavanagh BD, Cho LC, Papiez L, Xing L. Stereotactic body radiation therapy in multiple organ sites. *J Clin Oncol*. 2007 Mar 10;25(8):947–52.
116. Thariat J, Kirova Y, Milano G, Mornex F. [Combination of stereotactic irradiation and chemotherapy or targeted therapies: state of the art and preliminary recommendations]. *Cancer Radiother*. 2014 Aug;18(4):270–9.
117. Iannessi A, Garnon J, Cormier É, Clarençon F, Chiras J. [Interventional radiology for bone metastases]. *Bull Cancer*. 2013 Nov;100(11):1163–73.
118. Jakobs TF, Trumm C, Reiser M, Hoffmann RT. Percutaneous vertebroplasty in tumoral osteolysis. *Eur Radiol*. 2007 Aug;17(8):2166–75.
119. Schulte TL, Keiler A, Riechelmann F, Lange T, Schmoelz W. Biomechanical comparison of vertebral augmentation with silicone and PMMA cement and two filling grades. *Eur Spine J*. 2013 Dec;22(12):2695–701.
120. Iannessi A, Amoretti N, Marcy P-Y, Sedat J. Percutaneous cementoplasty for the treatment of extraspinal painful bone lesion, a prospective study. *Diagn Interv Imaging*. 2012 Nov;93(11):859–70.
121. Buy X, Cazzato RL, Catena V, Roubaud G, Kind M, Palussière J. [Image-guided bone consolidation in oncology: Cementoplasty and percutaneous screw fixation]. *Bull Cancer*. 2017 May;104(5):423–32.
122. Jaffe TA, Raiff D, Ho LM, Kim CY. Management of Anticoagulant and Antiplatelet Medications in Adults Undergoing Percutaneous Interventions. *AJR Am J Roentgenol*. 2015 Aug;205(2):421–8.
123. Foremny GB, Pretell-Mazzini J, Jose J, Subhawong TK. Risk of bleeding associated with interventional musculoskeletal radiology procedures. A comprehensive review of the literature. *Skeletal Radiol*. 2015 May;44(5):619–27.
124. Laredo JD, Hamze B. Complications of percutaneous vertebroplasty and their prevention. *Skeletal Radiol*. 2004 Sep;33(9):493–505.
125. Mavrovi E, Pialat J-B, Beji H, Kalendarian A-C, Vaz G, Richioud B. Percutaneous osteosynthesis and cementoplasty for stabilization of malignant pathologic fractures of the proximal femur. *Diagn Interv Imaging*. 2017 Jun;98(6):483–9.
126. Premat K, Clarençon F, Bonaccorsi R, Degos V, Cormier É, Chiras J. Reinforced cementoplasty using dedicated spindles in the management of unstable malignant lesions of the cervicetrochanteric region. *Eur Radiol*. 2017 Sep;27(9):3973–82.
127. Palussière J, Dixmieras F, Buy X, Descat E, Bonichon F, Debled M, et al. [Interventional radiology procedures in the treatment of bone metastasis]. *Bull Cancer*. 2009 Nov;96(11):1117–26.
128. Palussière J, Buy X, Fonck M. [Percutaneous ablation of metastases: where are we and new techniques]. *Bull Cancer*. 2013 Apr 1;100(4):373–9.
129. Gangi A, Tsoumakidou G, Buy X, Quoix E. Quality improvement guidelines for bone tumour management. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2010 Aug;33(4):706–13.
130. Di Staso M, Gravina GL, Zugaro L, Bonfili P, Gregori L, Franzese P, et al. Treatment of Solitary Painful Osseous Metastases with Radiotherapy, Cryoablation or Combined Therapy: Propensity Matching Analysis in 175 Patients. *PLoS ONE*. 2015;10(6):e0129021.
131. Swanson KC, Pritchard DJ, Sim FH. Surgical treatment of metastatic disease of the femur. *J Am Acad Orthop Surg*. 2000 Feb;8(1):56–65.
132. Frassica FJ, Frassica DA. Metastatic bone disease of the humerus. *J Am Acad Orthop Surg*. 2003 Aug;11(4):282–8.
133. Jawad MU, Scully SP. In brief: classifications in brief: Mirels' classification: metastatic disease in long bones and impending pathologic fracture. *Clin Orthop Relat Res*. 2010 Oct;468(10):2825–7.
134. Rose PS, Buchowski JM. Metastatic disease in the thoracic and lumbar spine: evaluation and management. *J Am Acad Orthop Surg*. 2011 Jan;19(1):37–48.
135. Issack PS, Kotwal SY, Lane JM. Management of metastatic bone disease of the acetabulum. *J Am Acad Orthop Surg*. 2013 Nov;21(11):685–95.



136. Scolaro JA, Lackman RD. Surgical management of metastatic long bone fractures: principles and techniques. J Am Acad Orthop Surg. 2014 Feb;22(2):90–100.
137. Wegrzyn J, Malatray M, Al-Qahtani T, Pibarot V, Confavreux C, Freyer G. Total Hip Arthroplasty for Periacetabular Metastatic Disease. An Original Technique of Reconstruction According to the Harrington Classification. J Arthroplasty. 2018;33(8):2546–55.
138. Frankel HL, Hancock DO, Hyslop G, Melzak J, Michaelis LS, Ungar GH, et al. The value of postural reduction in the initial management of closed injuries of the spine with paraplegia and tetraplegia. I. Paraplegia. 1969 Nov;7(3):179–92.
139. Weinstein J. The adult Spine – Principles and practices. In: differential diagnosis and treatment of primary benign and malignant neoplasms. Frymoyer JW, ed. New York: Raven Press; 1991.
140. Tomita K, Kawahara N, Kobayashi T, Yoshida A, Murakami H, Akamaru T. Surgical strategy for spinal metastases. Spine. 2001 Feb 1;26(3):298–306.
141. Wise JJ, Fischgrund JS, Herkowitz HN, Montgomery D, Kurz LT. Complication, survival rates, and risk factors of surgery for metastatic disease of the spine. Spine. 1999 Sep 15;24(18):1943–51.