

TRAITEMENT OSSEUX SYSTEMIQUE DES METASTASES OSSEUSES

1. Quelle est la place de la vitamine D et des apports phosphocalciques ?

La vitamine D est un élément essentiel nécessaire à la bonne santé osseuse. Elle est présente à l'état de stock dans le corps sous forme de 25OH-vitamine D inactive. Elle provient essentiellement de la synthèse cutanée sous l'influence des rayons UV. Elle est quasiment absente de l'alimentation normale. Elle est activée au niveau rénal par la 1 α -hydroxylase sous forme de 1,25-OH₂ vitamine D. La 1,25-OH₂ vitamine D agit au niveau du tube digestif pour permettre l'absorption du calcium. En cas de carence en vitamine D, le calcium alimentaire n'est pas absorbé. Elle agit aussi au niveau osseux pour la minéralisation de l'os nouvellement formé par la phosphatase alcaline. Toutes les études réalisées dans l'ostéoporose comme dans l'ostéolyse maligne comprenaient une supplémentation vitamino-calcique.

La mise en route d'un traitement anti-résorptif chez un patient sévèrement carencé en vitamine D expose à une hypocalcémie profonde et prolongée. Il est donc nécessaire de rechercher et corriger une carence en vitamine D avant la mise en route du traitement anti-résorptif (sauf urgence). Les apports quotidiens conseillés sont de 800 à 1000 UI/j.

Le schéma actuellement recommandé (45) pour traiter une carence en vitamine D comprend deux phases : une phase de correction adaptée au niveau de carence et une phase d'entretien. La concentration cible est supérieure à 30 ng/ml (75 nmol/l) **Tableau 1**. On préfère généralement pour la supplémentation la vitamine D3 (cholécalférol) à la vitamine D2 (ergocalciférol) surtout pour les doses espacées. Un schéma pratique peut être sous forme de 100 000 unités de cholécalférol tous les trois mois au cours du repas (par exemple une ampoule d'UVEDOSE 100 000 UI/ 3mois). Les apports calciques recommandés quotidiens (comprenant apports alimentaires et suppléments) en dehors d'une ostéomalacie sont de 1200 mg/j pour un adulte. En cas de supplémentation calcique, la prise se fera en milieu de matinée sur estomac vide.

	Taux de 25-(OH)-vitamine D	
	ng/mL	nmol/L
Carence en vitamine D	< 10	< 25
Insuffisance en vitamine D	10 à < 30	25 à < 75
Taux recommandés	30 à 70	75 à 175
Intoxication à la vitamine D possible	> 150	> 375

Tableau 1 – Taux usuels de vitamine D sanguine. Adapté de « la vitamine D chez l'adulte : recommandations du GRIO » (45).

Recommandation

-Doit-on rechercher une carence en vitamine D ?

→ OUI

-Comment corriger la carence en vitamine D ?

Le schéma de correction recommandé de la carence en vitamine D est le suivant :

- si carence en 25-(OH)-vitamine D (< 10 ng/mL) :
4 prises de 100 000 UI espacées de 15 jours (J0, J15, J30, J45)
- si insuffisance en 25-(OH)-vitamine D entre 10 & 20 ng/mL :
3 prises de 100 000 UI espacées de 15 jours (J0, J15, J30)
- si insuffisance en 25-(OH)-vitamine D entre 20 & 30 ng/mL :
2 prises de 100 000 UI espacées de 15 jours (J0, J15)

-Doit-on maintenir une supplémentation vitamino-calcique en présence d'un traitement anti-résorptif ?

→ OUI

- supplémentation trimestrielle par 100 000 UI de cholecalciférol per os en une fois
- apports calciques journaliers totaux (alimentation + supplément) doivent être compris entre 1000 et 1500 mg/j

2. Quelle est la place du traitement anti-résorptif osseux ?

2.1 Quel est le rationnel à utiliser un traitement anti-résorptif osseux dans les métastases osseuses d'un cancer broncho-pulmonaire ?

L'utilisation d'un anti-résorptif osseux poursuit plusieurs buts : une amélioration des douleurs et de la qualité de vie, une diminution de la survenue des événements osseux et une amélioration de la survie (46,47).

De façon intéressante, Lipton a montré que la normalisation rapide de la résorption osseuse (NTXu) par l'acide zolédronique chez les patients métastatiques osseux initialement à haut niveau de remodelage était associée à une amélioration de la survie (48).

Concernant la survenue des événements osseux, la plupart des études concernent le cancer de la prostate ou le cancer du sein. L'étude clé dans le cancer broncho-pulmonaire est une étude de phase III publiée par Rosen (23) qui a randomisé 773 patients atteints d'un cancer broncho-pulmonaire non à petites cellules en trois groupes : placebo, acide zolédronique 4 mg/3 semaines et acide zolédronique 8 mg/3 semaines pendant 21 mois. Un rapport intermédiaire a été publié à neuf mois (49). Dès neuf mois, il est noté que le traitement retarde et diminue le risque de survenue du premier événement osseux (230 jours dans le groupe 4 mg *versus* 163 jours avec un HR de 0,732 p=0,017). A 21 mois, les résultats sont comparables avec 236 jours *versus* 155 jours p=0,009 ce qui correspond à des taux d'incidence annuelle de 1,74 évènements par an sous 4 mg/mois *versus* 2,71 dans le groupe placebo. Cette étude a également mis en évidence un moins bon compromis efficacité/tolérance dans le groupe 8 mg d'acide zolédronique qui était marqué par une altération de la fonction rénale plus fréquente surtout si la perfusion était rapide. La dose de 4 mg a été retenue et la perfusion allongée à 15 minutes. Cette étude n'a pas montré de bénéfice en termes de survie.

Les données concernant le dénosumab (120 mg/mois en sous-cutanée) sont plus récentes et ont été obtenues non pas contre placebo mais contre acide zolédronique (4 mg/mois en perfusion). L'étude princeps de phase III par Henry (50) a randomisé en double aveugle 886 patients dans le groupe dénosumab et 890 dans le groupe acide zolédronique. L'étude comprenait 40 % de patients atteints d'un cancer broncho-pulmonaire. Il s'agissait d'une étude de non infériorité. La survie globale et la survie sans progression étaient similaires dans les deux groupes. Le délai de survenue du premier événement osseux était retardé dans le groupe dénosumab par rapport

au groupe acide zolédronique (HR=0,84 [0,71-0,98] p=0,007) correspondant à une réduction de risque de 16%. La médiane de survenue du premier événement osseux était de 20,6 mois dans le groupe dénosumab et de 16,3 mois dans le groupe acide zolédronique. Si l'on considère uniquement le sous-groupe des cancers broncho-pulmonaires (350 patients par groupe), la réduction de HR pour les événements osseux n'est pas significative (0,84 [0,64-1,10] alors que la survie globale est significative (HR= 0,79 [0,65-0,95]). Le blocage du remodelage osseux est plus profond sous dénosumab que sous acide zolédronique (baisse de 76% des NTXu *versus* 65% et de 37% des phosphatases alcalines *versus* 29%). En termes de tolérance, le taux d'ostéonécrose de la mâchoire était similaire dans les deux groupes. L'acide zolédronique était responsable de plus de syndrome pseudo grippaux et le dénosumab de plus d'épisodes d'hypocalcémie.

Bénéfice du dénosumab au-delà de la préservation des événements osseux et de la mobilité.

Une analyse du sous-groupe des patients atteints d'un cancer broncho-pulmonaire a été réalisée à partir de l'étude de Henri avec 60 patients en plus dans chaque groupe (51). Elle comprenait 411 patients dans le groupe dénosumab et 400 dans le groupe acide zolédronique dont 350 de chaque groupe issu de l'étude princeps de Henry. Cinquante pourcent des patients avaient déjà eu un événement osseux avant d'entrer dans l'étude. Plus de la moitié des patients présentaient un adénocarcinome. Dans cette étude exploratoire, il existe un bénéfice de survie globale dans le groupe dénosumab (survie médiane de 8,9 *versus* 7,7 mois avec un HR=0,80 [0,67-0,95] p=0,05). Le bénéfice était conservé dans le sous-groupe des patients présentant des métastases viscérales associées. Il l'était aussi dans le sous-groupe des adénocarcinomes et dans le sous-groupe des épidermoïdes. Il n'y a pas dans cette analyse de données sur les événements osseux. Cette étude, limitée sur le plan méthodologique, est désormais soutenue par d'autres arguments en faveur d'une action antitumorale du dénosumab. L'article de Peters *et al.* offre une bonne synthèse du rationnel disponible (52).

- Le premier bénéfice potentiel indirect est le blocage du cercle vicieux et donc du relargage des facteurs de croissance au niveau de la métastase osseuse.
- Le second est la description dans différentes expériences, d'une expression du RANK et/ou du RANKL par les cellules tumorales elles-mêmes. Il a été rapporté un rôle dans l'initiation, la progression et la métastase de ces molécules (53,54). De plus il semblerait que les cellules exprimant le RANKL aient une plus forte affinité osseuse. En clinique, cela s'est traduit par une moins bonne survie des patients souffrant d'adénocarcinome pulmonaire exprimant RANKL ou RANK (55)
- Le troisième tient à la nature du RANK qui est un récepteur de la superfamille du TNF et dont certaines voies de signalisation passent par Nf-KB. Cette molécule a, en plus de son action anti-résorbtrice, un impact sur le système immunitaire à de multiples niveaux laissant augurer une action potentialisante avec l'immunothérapie antitumorale. L'étude de Hellman montre d'ailleurs des taux de réponse particulièrement élevés en combinant immunothérapie et dénosumab (43). Cette synergie entre immunothérapie et dénosumab a été rapportée par Liedtke *et al* dans une étude de vraie vie. De plus il semblerait que la séquence d'initiation soit importante avec un bénéfice quand l'immunothérapie est introduite en premier avant de procéder au blocage osseux (56). L'association dénosumab et inhibiteurs de point de contrôle immunitaire a été étudiée dans une série rétrospective de 69 CBNPC avec métastases osseuses sans signal délétère sur les critères de survie et de réponse (57). Toutes ces données restent préliminaires et des études plus solides sont en cours.

Ces éléments rationnels en faveur d'une action antitumorale du dénosumab et d'un effet synergique avec l'immunothérapie soulèvent plusieurs questions pour le clinicien: quand introduire (séquence) le dénosumab ? Faut-il prolonger le traitement au-delà des deux ans habituels ? Peut-on alors espacer les administrations pour préserver la balance bénéfice risque ?

L'étude randomisée de phase III SPLENDOR ETOP/EORTC avait pour but d'évaluer l'apport du dénosumab en terme de survie globale à la chimiothérapie à base de sels de platine (mais sans immunothérapie) en 1ère ligne des CBNPC de stade IV. Une stratification selon la présence ou non de métastases osseuse était prévue. L'étude qui devait inclure plus de mille patients a été arrêtée prématurément pour défaut d'inclusion. Sur la base de 514 patients randomisés, l'objectif principal d'amélioration de la survie globale n'a pas été atteint : survie médiane 8,7 mois (95% IC : 7,6-11) dans le bras chimiothérapie seule versus 8,2 (95%IC : 7,5-10,4) pour chimiothérapie-dénosumab (HR 0,96 ; 95% IC : 0,78-1,19, p=0,36). L'analyse poolée de SPLENDOR à l'étude AMGEN-249 (essai de phase II ayant inclus 226 CBNPC randomisés en 2:1 entre l'adjonction du dénosumab ou du placebo à la chimiothérapie) n'a pas montré non plus de bénéfice de survie à l'adjonction du dénosumab. Cependant ces essais 1) n'incluaient pas d'immunothérapie et 2) le défaut de recrutement a limité la puissance statistique (740 patients inclus dans la somme des deux essais vs plus de mille attendus pour la seule étude SPLENDOR. Les résultats ne montrent pas de tendance.

Recommandations

-En somme, il existe clairement un bénéfice à traiter par un anti-résorptif les patients porteurs d'un cancer broncho-pulmonaire et présentant des métastases osseuses. L'utilisation de l'acide zolédronique ou du dénosumab est démontrée comme efficace pour réduire et retarder le risque de survenue d'événements osseux. L'amélioration de la survie n'est pas encore clairement démontrée comme cela a été souligné dans la revue systématique de LeVasseur *et al.* qui a repris l'ensemble des données disponibles avec le dénosumab et les bisphosphonates dans le cancer du poumon métastatique osseux.(58)

-Si l'on se base sur les résultats de l'analyse combinée des essais de phase III du dénosumab *versus* l'acide zolédronique dans l'ensemble des métastases osseuses (59), il existe une supériorité du dénosumab par rapport à l'acide zolédronique sur la survenue des événements osseux (délai de 26,6 mois *vs* 19,4 mois, HR 0,83 [0,76-0,90] p<0,001) mais il n'y a pas de différence en terme de survie globale ou de survie sans progression.

-Si l'on se focalise (étude de sous-groupe) sur les cancers broncho-pulmonaires inclus dans l'étude de phase III comparant dénosumab et acide zolédronique (50), il existe une amélioration de la survie sous dénosumab (HR 0,79 [0,65-0,95] mais pas de différence en termes d'évènement osseux. Ce bénéfice de survie est retrouvé dans l'analyse de Scagliotti (51).

- Il n'y a pas de bénéfice démontré en terme de survie à l'adjonction du dénosumab en 1^{ère} ligne métastatique (osseuse ou pas) des CBNPC avec la chimiothérapie seule.

2.2 Quand débuter un traitement par anti-résorptif ?

Les études cliniques ne permettent pas de répondre à la question s'il faut débuter un traitement par bisphosphonate ou dénosumab dès l'apparition d'une métastase osseuse ou seulement lorsqu'elle devient symptomatique. Les groupes d'experts et les dernières recommandations de l'ESMO (60) ont proposé de débuter un traitement par bisphosphonate, chez les patients dont l'espérance de vie est supérieure à 3 mois, dès la découverte d'une métastase osseuse *a fortiori* si les lésions sont à haut risque d'évènement osseux. On propose cependant, qu'en cas de survenue d'un évènement osseux, un traitement par anti-résorptif soit instauré quel que soit la survie prévisible ceci dans une optique de qualité de vie pour limiter les douleurs, prévenir le risque d'hypercalcémie et prévenir un autre évènement osseux dont la survenue peut être très rapprochée.

2.3 Quelles sont les précautions avant mise en route du traitement anti-résorptif ?

Avant la mise en route d'un traitement anti-résorptif, il est nécessaire de vérifier le statut vitaminique D du patient, sa fonction rénale et procéder à une vérification de son état bucco-dentaire. En l'absence d'urgence, la remise en état bucco-dentaire doit être réalisée. La mise à jour récente de la série d'ostéonécrose de la mâchoire du *Memorial Sloan Kettering* soutient fortement la visite dentaire avant l'introduction du dénosumab avec une incidence des ostéonécroses de la mâchoire de 0,9% vs. 10% lorsque la visite dentaire est réalisée après instauration du traitement (61). En cas d'extraction dentaire, le traitement devra être débuté après cicatrisation et feu vert du dentiste. Par la suite, un suivi dentaire semestriel est recommandé. Une fois sous traitement, on évitera au maximum les extractions et on privilégiera le traitement conservateur [Recommandations de la Société Française de Stomatologie, Chirurgie Maxillo-Faciale et Chirurgie Orale Juillet 2013 disponible sur le site du GRIO (Groupe de Recherche et d'Information sur les Ostéoporoses^A). Ces recommandations sont motivées par la survenue d'ostéonécrose de la mâchoire associée aux traitements antirésorptifs dans les pathologies malignes avec un risque de 1 à 2% (aussi bien bisphosphonates que dénosumab) (50). En cas de survenue d'ostéonécrose de la mâchoire, le patient doit être référé en centre spécialisé pour prise en charge.

On définit l'ostéonécrose de la mâchoire associée à un traitement par bisphosphonate ou dénosumab comme une exposition osseuse dans la région maxillo-faciale persistante au-delà de 8 semaines après identification et instauration d'un traitement adéquat, chez un patient traité ou ayant été traité par bisphosphonate ou dénosumab, sans antécédent d'irradiation crânio-faciale (62).

2.4 Quelles sont les modalités du traitement antirésorptif osseux ?

Après remise en état bucco-dentaire et correction de la carence en vitamine D, le traitement antirésorptif osseux pourra être mis en route selon les modalités ci-dessous. On conseille le maintien d'une vitaminothérapie D trimestrielle (100 000 UI per os/3 mois) et d'une supplémentation calcique adaptée pour obtenir des apports quotidiens totaux entre 1000 et 1500 mg/j.

- **Soit acide zolédronique (Zometa®) 4 mg** par perfusion mensuelle intraveineuse d'au moins 15 mn en prenant soin d'une bonne hydratation le jour et le lendemain de l'injection. La dose devra être adaptée à la fonction rénale. **Tableau 2.** Le traitement est contre-indiqué en cas de clairance < 30 ml/mn.

^A <http://www.grio.org/documents/page500/boite-a-outils-osteoporose500-1401218783.pdf>

Clairance à la créatinine initiale (ml/min)	Dose recommandée d'Acide zolédronique (Zometa)
> 60	4,0 mg
50-60	3,5 mg
40-49	3,3 mg
30-39	3,0 mg

Tableau 2 – Dose d'acide zolédronique à administrer mensuellement au patient selon sa fonction rénale

Lors de la première injection, on proposera en systématique la prise de paracétamol 1 gramme matin midi et soir le jour et le lendemain de la perfusion en prévention du syndrome pseudo grippal (20% des cas). La survenue d'un syndrome pseudo-grippal ne correspond pas à une allergie mais à l'expression clinique d'une réaction inflammatoire se produisant systématiquement lors de la première injection. Elle ne se reproduit habituellement pas lors des injections suivantes.

- **Soit dénosumab (Xgeva®) 120 mg mensuel** par voie sous-cutanée. Le métabolisme d'élimination n'est pas rénal et il n'est donc pas nécessaire d'adapter la dose à la fonction rénale. Cependant, il faudra toujours garder à l'esprit qu'en cas d'insuffisance rénale sévère (< 30 ml/mn), le patient peut présenter une ostéodystrophie rénale de type os adynamique pour lequel un antirésorptif est délétère. On veillera au respect de l'administration régulière (observance) du médicament en raison de son absence d'inertie afin de maintenir un blocage optimal du remodelage osseux. La remise d'un carnet de suivi des injections au patient est conseillée. On tiendra compte également lors de la prescription de l'existence de traitements concomitants comme les corticoïdes, inhibiteurs de l'angiogenèse (bevacizumab), radiothérapie de la tête et du cou.

2.5 Quelle est la durée du traitement antirésorptif osseux ?

La plupart des données disponibles portent sur un traitement mensuel pendant deux ans (23). Au-delà de cette période, il n'y a pas de donnée dans la littérature permettant de proposer des recommandations pour la poursuite des bisphosphonates. Parallèlement, le taux d'incidence des ostéonécroses de la mâchoire augmente fortement après 24 mois (63). Les recommandations sont donc de réaliser un traitement mensuel pendant deux ans puis d'adapter en fonction du statut osseux de chaque patient au début et à la fin du traitement (64,65). On pourra se guider par exemple sur la survenue d'un nouvel événement osseux et le niveau de résorption osseuse (remontée des CTX sériques).

Concernant le dénosumab, les essais randomisés étaient de 2 ans. Des données au-delà de trois ans sont disponibles grâce aux phases d'extension pour le cancer du sein et de la prostate. Ces données ne montrent pas de modification du profil de tolérance (66,67). Il n'y a pas de donnée publiée pour le cancer bronchique. Ainsi la poursuite du dénosumab, après 2 ans dans le cancer du poumon, si elle se pose, doit tenir compte de la balance bénéfique (*réévaluation du risque fracturaire et réduction du risque d'événements osseux*) -risque (hypocalcémie et *ostéonécrose de la mâchoire en intégrant les autres facteurs de risque de mauvais état buccodentaire comme le tabac et l'alcool*). Si l'arrêt du dénosumab est décidé, il convient de souligner pour le dénosumab, l'absence d'inertie du traitement. En effet, dans un contexte ostéoporose, on observe rapidement une reprise du remodelage osseux avec un effet de rebond puis une normalisation progressive du niveau de remodelage avec un retour à l'état antérieur avant mise sous traitement au bout de 12 à 18 mois (68). La cinétique du remodelage osseux à l'arrêt du dénosumab et les données physiopathologiques du cercle vicieux conduisent à proposer *par*



accord d'experts, en l'absence de données dans la littérature la réalisation d'une injection d'acide zolédronique à la fin de la séquence thérapeutique (par exemple 3 mois après la dernière injection ou à la remontée des CTXs) par dénosumab pour éviter l'effet rebond.

Recommandations

-Il est souhaitable de débiter un traitement par antirésorptif (bisphosphonate ou dénosumab) dès la découverte d'une métastase osseuse dans le cancer du poumon.

-Sauf urgence, il est recommandé avant mise en route du traitement antirésorptif en oncologie, de corriger une éventuelle carence en vitamine D et de réaliser une évaluation bucco-dentaire par un spécialiste avec un ortho-pantomogramme. Par la suite un apport oral régulier en vitamine D (50 000 UI/mois) et une évaluation clinique semestrielle de l'état bucco-dentaire sont recommandés.

-Le traitement sera poursuivi pendant au moins 2 ans (données disponibles dans la littérature) puis réévalué au cas par cas en fonction du pronostic global, de l'évolution du risque fracturaire, de la survenue d'un nouvel évènement osseux, du niveau de remodelage, etc...

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, Shivtiel 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 non-small 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, Klikovits 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 non-small 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.
- 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>
- Paycha F, Richard B. EMC - Radiologie et imagerie médicale : Musculosquelettique, Neurologique, Maxillofaciale. Paris: Elsevier Masson SAS; 2001.
- Bunyaviroch T, Coleman RE. PET evaluation of lung cancer. *J Nucl Med*. 2006 Mar;47(3):451–69.
- 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.
- 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.
- 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
34. Pluquet E, Cadranel J, Legendre A, Faller MB, Souquet PJ, Zalcman 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, Yorozu 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 GRIIO. 2011;40(7–8):673–82.
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, Gnant 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, Garner 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, Tchekmedyan 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. Cao Y, Afzal MZ, Shirai K. Does denosumab offer survival benefits? -Our experience with denosumab in metastatic non-small cell lung cancer patients treated with immune-checkpoint inhibitors. *J Thorac Dis.* 2021 Aug;13(8):4668–77.
58. 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.
59. 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.
60. 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.
61. Owosho AA, Liang STY, Sax AZ, Wu K, Yom SK, Hury 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.
62. 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.
63. 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.
64. 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.

65. 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.
66. 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.
67. 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;
68. 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.
69. Nielsen OS, Munro AJ, Tannock IF. Bone metastases: pathophysiology and management policy. *J Clin Oncol*. 1991 Mar;9(3):509–24.
70. Body JJ. Metastatic bone disease: clinical and therapeutic aspects. *Bone*. 1992;13 Suppl 1:S57-62.
71. Agarawal JP, Swangsilpa 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.
72. 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.
73. 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.
74. 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.
75. 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.
76. 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.
77. 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.
78. Schultheiss TE. The radiation dose-response of the human spinal cord. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008 Aug 1;71(5):1455–9.
79. 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.
80. Rades D, Douglas S, Huttenlocher S, Rudat V, Veninga T, Stalpers LJA, 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.
81. Confavreux CB, Pialat J-B, Bellière A, Brevet M, Decroisette C, Tescau A, et al. Bone metastases from lung cancer: A paradigm for multidisciplinary onco-rheumatology management. *Joint Bone Spine*. 2018 Apr 6;
82. Confavreux CB, Follet H, Mitton D, Pialat JB, Clézardin P. Fracture Risk Evaluation of Bone Metastases: A Burning Issue. *Cancers*. 2021 Nov 15;13(22):5711.
83. Confavreux CB, Follet H, Mitton D, Pialat JB, Clézardin P. Fracture Risk Evaluation of Bone Metastases: A Burning Issue. *Cancers*. 2021 Nov 15;13(22):5711.
84. 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.
85. 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.
86. Rasmusson 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.
87. 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.
88. 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.
89. 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.
90. 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.
91. 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.
92. 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.
93. 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.
94. 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 Mar;126(3):547–57.
95. Koswig S, Budach V. [Remineralization and pain relief in bone metastases after after different radiotherapy fractions (10 times 3 Gy vs. 1 time 8 Gy). A prospective study]. *Strahlenther Onkol*. 1999 Oct;175(10):500–8.
96. 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.
97. Barillot I, Antoni D, Bellec J, Biau J, Giraud P, Jenny C, et al. [Reference bases of radiotherapy under stereotaxic conditions for bronchopulmonary, hepatic, prostatic, upper aero-digestive, cerebral and bone tumors or metastases]. *Cancer Radiother*. 2018 Oct;22(6–7):660–81.
98. 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.

99. 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.
100. 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.
101. 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.
102. 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.
103. Dunne EM, Sahgal A, Lo SS, Bergman A, Kosztyla R, Dea N, et al. International consensus recommendations for target volume delineation specific to sacral metastases and spinal stereotactic body radiation therapy (SBRT). *Radiother Oncol*. 2020 Apr;145:21–9.
104. Nguyen TK, Chin L, Sahgal A, Dagan R, Eppinga W, Guckenberger M, et al. International Multi-institutional Patterns of Contouring Practice and Clinical Target Volume Recommendations for Stereotactic Body Radiation Therapy for Non-Spine Bone Metastases. *International Journal of Radiation Oncology*Biography*Physics*. 2022 Feb;112(2):351–60.
105. Nguyen TK, Sahgal A, Dagan R, Eppinga W, Guckenberger M, Kim JH, et al. Stereotactic Body Radiation Therapy for Nonspine Bone Metastases: International Practice Patterns to Guide Treatment Planning. *Pract Radiat Oncol*. 2020 Dec;10(6):e452–60.
106. 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.
107. 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.
108. 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.
109. Sprave T, Verma V, Förster R, Schlampp 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.
110. 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.
111. 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.
112. 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;
113. 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.
114. 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.
115. Camidge R, Price A. Characterizing the phenomenon of radiation recall dermatitis. *Radiother Oncol*. 2001 Jun;59(3):237–45.
116. Ducassou A, David I, Delannes M, Chevreau C, Sibaud V. [Radiosensitization induced by vemurafenib]. *Cancer Radiother*. 2013 Aug;17(4):304–7.
117. Antoni D, Bockel S, Deutsch E, Mornex F. [Radiotherapy and targeted therapy/immunotherapy]. *Cancer Radiother*. 2016 Oct;20(6–7):434–41.
118. Nieder C, Gaspar LE, Ruyscher 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.
119. 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/supp/S>
120. Pasquier D, Martinage G, Mirabel X, Lacornerie T, Makhoulfi S, Favre J-C, et al. [Stereotactic body radiation therapy for spinal metastases]. *Cancer Radiother*. 2016 Oct;20(6–7):500–7.
121. 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.
122. 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.
123. Iannesi A, Garnon J, Cormier É, Clarençon F, Chiras J. [Interventional radiology for bone metastases]. *Bull Cancer*. 2013 Nov;100(11):1163–73.
124. Jakobs TF, Trumm C, Reiser M, Hoffmann RT. Percutaneous vertebroplasty in tumoral osteolysis. *Eur Radiol*. 2007 Aug;17(8):2166–75.
125. 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.
126. Iannesi 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.
127. Buy X, Cazzato RL, Catena V, Roubaud G, Kind M, Palussiere J. [Image-guided bone consolidation in oncology: Cementoplasty and percutaneous screw fixation]. *Bull Cancer*. 2017 May;104(5):423–32.
128. 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.
129. 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.
130. Laredo JD, Hamze B. Complications of percutaneous vertebroplasty and their prevention. *Skeletal Radiol*. 2004 Sep;33(9):493–505.
131. Mavrovi E, Pialat J-B, Beji H, Kalenderian 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.
132. 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.



133. 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.
134. 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.
135. Gangi A, Tsoumakidou G, Buy X, Quoix E. Quality improvement guidelines for bone tumour management. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2010 Aug;33(4):706–13.
136. 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.
137. 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.
138. Frassica FJ, Frassica DA. Metastatic bone disease of the humerus. *J Am Acad Orthop Surg*. 2003 Aug;11(4):282–8.
139. 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.
140. 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.
141. 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.
142. 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.
143. Crenn V, Carlier C, Gouin F, Sailhan F, Bonneville P, members of the So.F.C.O.T. High rate of fracture in long-bone metastasis: Proposal for an improved Mirels predictive score. *Orthop Traumatol Surg Res*. 2020 Oct;106(6):1005–11.
144. 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.
145. 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.
146. 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.
147. 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.
148. 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.
149. 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.
150. Confavreux CB, Pialat J-B, Bellière A, Brevet M, Decroisette C, Tescau A, et al. Bone metastases from lung cancer: A paradigm for multidisciplinary onco-rheumatology management. *Joint Bone Spine*. 2019 Mar;86(2):185–94.