



HAL
open science

Fréquence élevée des fractures sur métastases des os longs : proposition d'un score prédictif de Mirels amélioré

Vincent Crenn, Christophe Carlier, François Guoin, Frédéric Sailhan, Paul
Bonnevialle

► **To cite this version:**

Vincent Crenn, Christophe Carlier, François Guoin, Frédéric Sailhan, Paul Bonnevialle. Fréquence élevée des fractures sur métastases des os longs : proposition d'un score prédictif de Mirels amélioré. *Revue de Chirurgie Orthopédique et Traumatologique*, 2020, 106, pp.571 - 578. <10.1016/j.rcot.2020.07.021>. <hal-03491322>

HAL Id: hal-03491322

<https://hal.science/hal-03491322v1>

Submitted on 17 Oct 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire HAL, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons CC BY-NC 4.0 - Attribution - Non-commercial use - International License

Mémoire original

Fréquence élevée des fractures sur métastases des os longs :
proposition d'un score prédictif de Mirels amélioré.

High rate of fracture in long-bone metastasis: proposal for an
improved Mirels predictive score.

Vincent **Crenn**^{a,b,*}, Christophe **Carlier**^a, François **Gouin**^{a,b,c}, Frédéric **Saillant**^{d,e}, Paul **Bonnevialle**^f, et les membres de la So.F.C.O.T.^g

a Clinique Chirurgicale Orthopédique et Traumatologique, CHU de Nantes, Hôtel-Dieu, Place A. Ricordeau, 44093 Nantes Cedex, France

b Physos, Inserm UMR 1238, Faculté de Médecine de Nantes, Rue G. Veil, 44000 Nantes, France

c Département de Chirurgie, Centre Léon Bérard, Lyon, 28 Rue Laennec, 69008 Lyon, France

d Hôpital Cochin, 27 Rue du Faubourg Saint-Jacques, 75014 Paris, France

e Clinique Arago, Groupe Almaviva, 187a Rue Raymond Losserand, 75014 Paris, France.

f Département Universitaire d'Orthopédie Traumatologie de Toulouse, Hôpital P.P. Riquet . Place Baylac . 31052 Toulouse Cedex, France

g Société Française de Chirurgie Orthopédique et de Traumatologie (So.F.C.O.T.);, 56 rue Boissonnade, 75014, Paris, France

Auteur correspondant : Vincent Crenn, Clinique Chirurgicale Orthopédique et Traumatologique, CHU de Nantes, Hôtel-Dieu, Pl. A. Ricordeau, 44 093 Nantes Cedex, France

Mail = vincent.crenn@chu-nantes.fr

Ne pas utiliser, pour citation, la référence française de cet article, mais celle de l'article original paru dans *Orthopaedics & Traumatology: Surgery & Research*, en utilisant le DOI ci-dessus.

Résumé

Introduction

La fracture pathologique est la complication la plus redoutable des métastases des os longs. Parmi les outils radiographiques proposés aux cliniciens pour identifier les patients à risque et indiquer un traitement préventif, le score de Mirels est le plus étudié et utilisé, cet outil est cependant critiqué, avec de nombreux patients opérés au stade fracturé. Aussi nous avons réalisé une étude prospective multicentrique nationale afin : 1) de quantifier la proportion de patients opérés au stade fracture par rapport à ceux opérés préventivement, 2) de comparer les scores de Mirels de ces deux populations, 3) d'identifier des critères issus du score de Mirels, ainsi que d'autres critères épidémiologiques, cliniques, biologiques en lien avec la prise en charge au stade fracturé.

Hypothèse

Des items discriminants simples pourraient être identifiés dans le but de compléter et d'améliorer le caractère prédictif du score de Mirels.

Matériel et Méthodes

Une étude prospective multicentrique non contrôlée a inclus 245 patients opérés d'une métastase des os longs non révélatrice et a permis de comparer les patients fracturés et ceux opérés préventivement selon le sexe, âge, l'Indice de Masse Corporelle (IMC), score ASA, les différents items du score de Katagiri en sus des quatre items du Mirels.

Résultats

Cent vingt-six patients (51,4%) ont été opérés au stade fracturaire : 106 de ces patients (84,1%) présentaient un risque élevé selon Mirels (score supérieur à 8) et 15 (11,9%) un risque modéré (score à 8). En analyse multivariée, 4 facteurs indépendants sont apparus liés à un risque fracturaire : il s'agissait par risque croissant, un âge avancé (OR=1,03 ; 95%CI 1,01-1,06), une EVA douleur supérieure à 6 (OR=1,47 ; 95%CI 1,02-2,11), un statut OMS > 2 (OR=2,74 ; 95%CI 1,22-6,15) et une localisation au membre supérieur (OR=5,26 ; 95%CI 2,13-12,84).

Discussion

Ce travail confirme que plus de la moitié des patients présentant une métastase des os longs sont pris en charge au stade fracturaire avéré : cette donnée est en concordance avec la littérature. Plusieurs études ont souligné les faiblesses prédictives du score de Mirels. L'étude comparée des populations opérées préventivement et au stade de fracture, montre que ce sont plus volontiers les localisations au membre supérieur, les patients algiques, d'un âge plus élevé et au statut fonctionnel altéré qui sont pris en charge au stade fracturaire ce qui correspond à autant d'item à prendre en compte en sus des critères initiaux de Mirels. Cette proposition de score amélioré reste à valider par un travail prospectif.

Etude de niveau : IV, étude de cohorte prospective sans groupe contrôle

Mots clefs : Fracture pathologique. Pré fracture pathologique. Métastase du squelette appendiculaire. Score de Mirels

1. Introduction

Les lésions métastatiques du squelette appendiculaire exposent à des complications métaboliques et mécaniques, et parmi les différents évènements osseux, la fracture pathologique est la complication la plus redoutable, entraînant une perte d'autonomie, une dégradation de la qualité de vie et une diminution de la survie [1-7]. La prévention des fractures est un objectif majeur de la prise en charge des patients métastatiques osseux reposant sur plusieurs armes thérapeutiques dominées par les anti-ostéoclastiques, la radiothérapie externe et les gestes de radiologie interventionnelle [8]. Le recours à la chirurgie demeure le geste le plus efficace préventivement, en particulier dans les localisations sollicitées mécaniquement, les lésions ostéolytiques peu sensibles aux traitements médicaux ou devant l'évidente imminence de la fracture ne permettant pas d'attendre les effets retardés des autres thérapeutiques. La difficulté de prévoir la survenue certaine d'une fracture pathologique est soulignée par de nombreux auteurs [3,9-11]. Des outils diagnostiques ont été proposés pour identifier les patients à risque sur la base de radiographies [12-17], de coupes tomodensitométriques [18-20] ou de modélisation en éléments finis [21-24]. Le score radio-clinique de Mirels [25] est le plus utilisé : il évalue le risque fracturaire en se basant sur trois critères radiologiques - localisation, taille, type tumoral – et l'intensité de la douleur. Le risque fracturaire est estimé faible si, pour une localisation donnée, le total est ≤ 7 , modéré si égal à 8, et fort si ≥ 9 imposant un geste opératoire. Ce score a fait l'objet de plusieurs études critiques aux conclusions globalement négatives [26-30].

Toutes les séries de la littérature rapportent un pourcentage élevé de patients pris en charge au stade de fracture [31-39] quels que soit les sites et les étiologies. Ce constat fait poser, entre autre, la question de la mauvaise utilisation de ce score ou de ses performances insuffisantes : la tentative d'amélioration de son rôle pronostique, justifie le présent travail. Ses objectifs étaient : 1) de quantifier la proportion de patients opérés au stade fracture par rapport à ceux opérés préventivement, 2) de comparer les scores de Mirels de ces deux populations, 3) d'identifier des critères issus du score de Mirels, ainsi que d'autres critères épidémiologiques, cliniques, biologiques en lien avec la prise en charge au stade fracturé. L'hypothèse était que des items discriminants simples pourraient être identifiés dans le but de compléter et d'améliorer le caractère prédictif du score de Mirels.

2. Patients et méthodes

2.1. Patients

Une cohorte de 340 patients présentant des lésions métastatiques des os longs traitées chirurgicalement ont été étudiées prospectivement entre décembre 2015 et décembre 2016 dans onze services universitaires de chirurgie orthopédique et traumatologique. Les patients étaient adressés pour un traitement prophylactique d'une lésion estimée pré-fracturaire (LPF) ou pour la prise en charge d'une fracture avérée (LF). Les localisations axiales (rachis, bassin), les étiologies myélomateuses, les métastases révélatrices et les métastases ayant déjà eu un traitement local chirurgical ou par technique de radiologie interventionnelle ont été exclues ; ceci a conduit à ne conserver que 245 patients (Figure 1).

Parmi les 245 patients éligibles, 126 (51,4 %) présentaient une fracture pathologique (LF) d'une néoplasie métastatique secondaire à un primitif connu et 119 patients ont été opérés préventivement (LPF). Les caractéristiques de ces deux populations sont rapportées dans le tableau 1. Les deux groupes étaient comparables pour les items sexe, IMC, présence de diabète, score total de Katagiri [40], tumeur primitive (sauf pour les métastases d'origine pulmonaire). La population de patients pris en charge au stade de fracture était plus âgée et avait un score ASA plus élevé [41] ; l'origine pulmonaire de la métastase était plus représentée et le score global de Mirels [25] de $9,78 \pm 1,3$ versus $9,5 \pm 1,25$ pour les patients opérés préventivement ($p = 0,045$).

2.2 Méthodes

Les données épidémiologiques retenues étaient le sexe, l'âge, l'Indice de Masse Corporelle (IMC) et score ASA de chaque patient. Les cinq items cliniques et biologiques du score de Katagiri [40] ont été colligés : type du cancer primitif, présence de métastases viscérales, trois données biologiques pré-opératoires (CRP $<$ ou $>$ 10 mg/L, Albumine $<$ ou $>$ 35 g/L, Calcémie corrigée $<$ ou $>$ 2,60 mmol/L), statut clinique (OMS 1-2 ou OMS 3-4) [42], chimiothérapie première et présence de métastases osseuses multiples. Ces données sont rassemblées dans le tableau 1. En parallèle était noté le score de Mirels [25] reposant sur 4 items : douleur évaluée par échelle analogique (EVA), localisation (membre supérieur, membre inférieur, péri-trochantérien), taille ($<$ 1/3, 1/3 et 2/3, $>$ 2/3), nature (condensante, mixte, ostéolytique). Ces données ont été renseignées sur un serveur informatique dédié et anonymisé (Société Calimed). Le présent travail a été bâti sans chercher à connaître si les équipes soignantes se sont servis ou pas du score de Mirels. Ainsi, pour les patients opérés au

stade fracturaire, plusieurs options étaient possibles : ignorance du score, non utilisation volontaire, détermination du score mais survenue rapide de la fracture avant tout geste préventif envisagé, ou un score établi et alarmiste mais estimé non crédible. De même pour les patients opérés préventivement, aucun argument dans le recueil des observations ne permettait de dire si l'équipe onco-chirurgicale avait ou non accordé crédit au score pour poser l'indication opératoire.

2.3. Analyse statistique

Les variables qualitatives et ordinales de nos populations ont été comparées à l'aide d'un test du Khi², ainsi que du Test Exact de Fisher. Les variables quantitatives ont quand elles ont été analysées par un test non-paramétrique de Wilcoxon Mann-Whitney. La répartition des différentes variables d'intérêt du score de Mirels, de Katagiri et des données cliniques et biologiques, entre les groupes LPF et LF ont été étudiées par un test du Khi². Les facteurs indépendamment associés à une lésion fracturée ont été étudiés par régression logistique univariée, puis en sélectionnant les variables associées à $p < 0,10$ dans une analyse en modèle multivarié par une méthode pas à pas descendante conditionnelle. Le test de qualité d'ajustement de Hosmer et Lemeshow a été calculé pour valider notre modèle multivarié. Les données manquantes ont été gérées par exclusion des composantes non valides. Le risque alpha de ces tests a été fixé à 5%, avec un niveau de significativité de $p < 0,05$. La collection des données a été réalisée sur le logiciel Microsoft Excel, et l'analyse statistique a été réalisée à l'aide du logiciel IBM SPSS Statistics V25.

3. Résultats

3.1 Proportion d'opérés au stade de fracture, comparaison des valeurs du score de Mirels des opérés préventivement.

Cent vingt-six patients (51,4 %) parmi les 245 patients pris en charge en milieu chirurgical orthopédique, présentaient une fracture pathologique dans le cadre d'une néoplasie métastatique connue. Cent dix-neuf patients (48,6%) ont été pris en charge préventivement. Cent des 119 patients (84%) opérés préventivement étaient considérés à risque fracturaire élevé, 14 (11,8%) à risque modéré et 5 (4,2%) à risque faible. Dans le groupe des 126 patients opérés au stade de fracture, 106 (84,1%) étaient considérés à risque élevé, 15 (11,9%) à risque

modéré et 5 (4%) à risque faible (Tableau 2). L'analyse catégorielle du score total ne montrait pas de différence entre la répartition des patients à faible risque (score < 7), les patients à risque modérée (score à 8) et ceux à risque fort (score de 9 à 12).

3.2 Facteurs de risque

Différences épidémiologiques, biologiques et des caractéristiques des lésions, de la tumeur primitive et du score de Mirels.

Le statut OMS était significativement plus péjoratif dans le groupe LF que dans le groupe LPF. Les stades OMS 3 et 4 étaient significativement plus fréquents : OMS 3 = 33,9% (n=40) ; OMS 4 = 1,8% (n=2) dans le groupe LPF versus OMS 3 = 45,3% (n=57) ; OMS 4 = 7,9% (n=10) dans le groupe LF (p = 0,015).

Un taux de CRP > 10 mg/L était significativement plus fréquent dans le groupe LF (n=76 / 60%) que dans le groupe LPF (n=52 / 43,5%) (p = 0,01).

La valeur de l'albuminémie > 35 mg/l était significativement plus fréquente dans le groupe LPF (n=80 / 67,6%) que dans le groupe LF (n= 66 / 52,3%) (p = 0,019) (Tableau 3).

La nature de la lésion, ostéocondensante, mixte ou lytique, était répartie de façon équivalente entre les deux groupes (Figure 2a).

La localisation métastatique au membre supérieur était plus représentée dans le groupe fracturé (n= 42 / 33,3%) que dans le groupe opéré préventivement (n= 24 / 20,2%) (p = 0,021) (Figure 2b).

Le critère douleur était significativement différent entre les groupes : une douleur d'intensité élevée (EVA > 6) était présente chez 49 patients (41,2%) du groupe LPF contre 78 patients (61,9%) du groupe LF (p = 0,001). Dans le groupe LPF, 51 (42,9%) avaient une EVA entre 3 et 6 contre 35 (27,8 %) dans le groupe LF (p = 0,01) (Figure 2c).

Le critère dimensionnel du foyer métastatique ne montrait pas de différence significative entre les deux groupes à l'exception d'une lésion de taille supérieure à 2/3 avec 55 patients dans le groupe LPF (45,5%) contre 76 patients (61,9%) dans le groupe LF (p = 0,029) (Figure 2d)

En analyse univariée un âge élevé, une CRP supérieure à 10 mg/L, un score OMS supérieur à 2, une lésion localisée au membre supérieur, une EVA supérieure à 6/10 et une lésion supérieure au 2/3 de la diaphyse étaient associés à une prise en charge au stade fracturaire (Tableau 4). En analyse sur modèle multivariée (Test de Hosmer et Lemeshow : p = 0,673) l'âge élevé, le score OMS supérieur à 2, une lésion localisée au membre supérieur et

une EVA supérieure à 6/10 étaient des facteurs indépendants caractérisant une prise en charge au stade fracturaire (Tableau 4).

4. Discussion

Cette étude a permis de souligner trois points. Plus de la moitié des patients pris en charge chirurgicalement pour une métastase des membres non révélatrice, toute localisation et primitif confondus l'ont été pour une fracture pathologique. Parmi les patients opérés préventivement 19 sur 119 soit 12% étaient considérés à risque intermédiaire ce qui tendrait à dire que l'indication a été quelque peu abusive ; à l'inverse dans le groupe de patients opérés au stade fracturaire 15 sur 126 soit 12% étaient à risque modéré ce qui souligne le manque d'acuité pronostique du score de Mirels. Des facteurs discriminants simples liés au caractère fracturé de la métastase ont été identifiés : un âge avancé, un score OMS important, un score EVA élevé et la localisation au membre supérieur. Ce travail s'intéressant à l'identification des patients à risque de fracture, a exclu les lésions révélatrices, sur lesquelles par définition l'évaluation du risque fracturaire ne pouvait pas être faite : la proportion de prise en charge pour fracture dépasse les 50% mais reste dans la fourchette haute des données de la littérature [1,2,31-39].

Cette proportion élevée montre la nécessité d'utiliser des outils performants d'identification des patients à risque et de partager de la décision entre, en amont, les oncologues et les acteurs du traitement local des métastases des os longs est une évidence [35,43-47]. L'application rétrospective du score de Mirels aux patients au stade fracturaire, a montré que 84% d'entre eux étaient à fort risque fracturaire et 12% à risque modéré soit la quasi-totalité des patients. Bien que cette étude ne permette pas de retracer le processus décisionnel, en amont en milieu oncologique ou orthopédique participant à ce travail, deux hypothèses peuvent être soulevées : il s'agit soit de patients qui n'ont pas été évalués selon les critères de Mirels, soit le score global a été pris en considération mais d'autres facteurs ont fait récuser la chirurgie, comme un état général très altéré avec un pronostic sombre. Cumming et al. [43] rapportent que seul 5 oncologues sur 28 utilisent un score prédictif de fracture, et que sur 16 patients présentant un score supérieur à 8, seuls 4 patients avaient été orientés vers un service d'orthopédie.

Cette étude a mené une analyse critique des différents items du score de Mirels en se basant sur des études similaires de la littérature (Tableau 5). L'item douleur est le plus

contestable ; il donne lieu à la plus forte divergence inter-observateur [26]. L'application de l'échelle EVA peut palier à cet inconvénient : elle demeure en tout cas moins subjective que les trois qualificatifs proposés par Mirels ('mild, moderate, functional'). Par ailleurs l'item douleur est aussi à évaluer en fonction du niveau et de l'efficacité du traitement antalgique médicamenteux dont bénéficie systématiquement le patient. Les lésions au membre supérieur étaient significativement plus fréquentes dans le groupe fracturé (LF) que dans le groupe (LPF) : cet item est le facteur de risque le plus fort. Une localisation au membre supérieur compte 1 point sur 12 du score de Mirels : ce poids insuffisant pour les localisations humérales avait déjà été noté par Evans et al. [27]. Les lésions intéressant plus des 2/3 de l'os atteint étaient significativement plus fréquentes chez les patients fracturés en analyse univariée, ce facteur prédictif n'était pas un facteur indépendant significatif en analyse multivariée. Le caractère discutable est aussi souligné pour l'item dimensionnel radiologique : Howard et al. [30] ont montré une concordance moyenne en intra observateur et faible en inter-observateur pour cet item. En effet certaines lésions corticales perméatives n'apparaissent pas sur les clichés conventionnels, base du score de Mirels [48] ; ceci conduit à privilégier les images tomodensitométriques dans un travail de recherche clinique qui reste à faire [19].

Cette étude a identifié quatre facteurs indépendants, liés à une menace de fracture. Par risque croissant, s'agissait d'un âge avancé, un EVA douleur supérieur à 6, un statut OMS ≥ 2 et une lésion du membre supérieur. Deux facteurs de risque significatifs de fracture, concernent l'état général du patient et son âge : tous facteurs de risque étant par ailleurs égaux, les patients âgés et ceux ayant un statut fonctionnel altéré (OMS >2) sont plus fréquemment pris en charge chirurgicalement au stade fracturaire car ils sont à priori plus souvent écartés d'une chirurgie préventive.

Ce travail présente des limites liées au format de l'étude : 1) étude prospective de cohorte non contrôlée sur une population hétérogène inhérente à la pathologie métastatique de sévérité et d'évolution variables. 2) le recueil obligatoirement rétrospectif de certains items telle la douleur pré-fracturaire pour des patients qui n'avaient pas été suivis précédemment en orthopédie. Ceci doit faire interpréter avec précaution ce résultat même si il est concordant avec les données de la littérature [36-37]. 3) le caractère multicentrique où le processus décisionnel qui a conduit à une chirurgie préventive ou non est variable d'une équipe oncologique à l'autre. Il n'en demeure pas moins que cette étude est innovante, s'appuie sur un collectif numériquement important et représentatif de l'expérience quotidienne de cette pathologie et propose des items simples et disponibles. Elle insiste sur l'importance du geste

préventif en en faveur duquel Blank et al. [49] viennent d'apporter des arguments économiques complémentaires : coût d'hospitalisation supérieur de 41% en cas de fracture et durée de séjour double.

5. Conclusion

Ce travail a montré que plus de la moitié des patients opérés en milieu orthopédique pour une métastase osseuse des membres non révélatrice, présentaient une fracture pathologique : ce taux doit faire l'objet d'une réflexion dans les équipes prenant en charge ces patients et une modification d'attitude. La localisation au membre supérieur, un mauvais statut fonctionnel (OMS 3 et 4), un âge avancé et un taux de CRP élevé sont les caractéristiques retrouvées chez les patients pris en charge au stade de fracture : ils peuvent être considérés comme des items pronostiques complémentaires. Il reste à valider par un travail prospectif comparatif la valeur prédictive, la spécificité et la sensibilité de ce score de Mirels 'complété et amélioré ; mais cette étude laisserait une partie de la population à risque fracturaire sans réelle protection mécanique ce qui est éthiquement insoutenable.

Déclarations de liens d'intérêt

- Paul Bonneville est consultant pour la formation et la recherche clinique pour Zimmer-Biomet et Stryker en dehors de ce travail, et ne présente pas de lien d'intérêt avec ce travail.
- Frédéric Sailhan est consultant pour la formation Sanofi, Medacta et Branchet en dehors de ce travail, et ne présente pas de lien d'intérêt avec ce travail.
- François Guoin est consultant pour la Société Amgen et Signature Orthopaedics et perçoit des Royalties de Zimmer-Biomet en dehors de ce travail, il ne présente pas de lien d'intérêt avec ce travail.
- Christophe Carlier ne présente pas de liens d'intérêt avec ou en dehors de ce travail.
- Vincent Crenn ne présente pas de liens d'intérêt avec ou en dehors de ce travail.

Financement

Prise en charge financière par la Sofcot des honoraires de la société Calimed

Contribution des auteurs

Conception de l'étude : François Guoin, Vincent Crenn

Rédaction du manuscrit par François Guoin, Vincent Crenn et Christophe Carlier

Relecture du manuscrit par Paul Bonneville et Frédéric Sailhan

References

1/ Dijkstra S, Wiggers T, van Geel BN, Boxma H. Impending and actual pathological fractures in patients with bone metastases of the long bones. A retrospective study of 233 surgically treated fractures. *Eur J Surg* 1994;160:535-42.

2 Weinfurt K, Li Y, Castel L, Saad F, Timbie J, Glendenning G, et al. The significance of skeletal-related events for the health-related quality of life of patients with metastatic prostate cancer. *Ann Oncol* 2005;16:579-84.

3/ Anract P, Biau D, Boudou-Rouquette P. Metastatic fractures of long limb bones. *Orthop Traumatol Surg Res* 2017;103(1Suppl):S41-51.

4 / Willeumier JJ, van der Linden YM, van de Sande MAJ, Dijkstra PDS. Treatment of pathological fractures of the long bones. *EFORT Open Rev* 2017;13:136-45.

5/ Oefelein MG, Ricchiuti V, Conrad W, Resnick MI. Skeletal fractures negatively correlate with overall survival in men with prostate cancer. *J Urol* 2002;168:1005-7.

6/ Saad F, Lipton A, Cook R, Chen Y-M, Smith M, Coleman R. Pathologic fractures correlate with reduced survival in patients with malignant bone disease. *Cancer* 2007;110:1860-7.

7 / Nathan S, Healey J, Mellano D, Hoang B, Lewis I, Morris CD, Athanasian E, Boland P. Survival in patients operated on for pathologic fracture: implications for end-of-life orthopedic care. *J Clin Oncol* 2005;23:6072-82.

8 / Gdowski AS, Ranjan A, Vishwanatha JK. Current concepts in bone metastasis, contemporary therapeutic strategies and ongoing clinical trials. *J Exp Clin Cancer Res* 2017;36:108. doi: 10.1186/s13046-017-0578-1

9/ Piccioli A, Spinelli MS, Maccauro G. Impending fracture: A difficult diagnosis. Review. *Injury* 2014;45 Suppl 6:S138-41.

10/ Benca E, Patsch JM, Mayr W, Pahr DH, Windhager R. The insufficiencies of risk analysis of impending pathological fractures in patients with femoral metastases: A literature review. *Bone Rep* 2016;5:51-6.

11/ Howard EL, Cool P, Cribb GL. Prediction of pathological fracture in patients with metastatic disease of the lower limb. *Sci Rep* 2019;9:14133. doi: 10.1038/s41598-019-50636-9.

12 / Fidler M. Incidence of fracture through metastases in long bones. *Acta Orthop Scand* 1981;52:623-7.

13/ Harrington KD. Impending pathologic fractures from metastatic malignancy: evaluation and management. *Instr Course Lect* 1986;35:357-81.

14 / Keene JS, Sellinger DS, McBeath AA, Engber WD. Metastatic breast cancer in the femur. A search for the lesion at risk of fracture. *Clin Orthop Relat Res* 1986;203:282-8.

15 / Menck H, Schulze S, Larsen E. Metastasis size in pathologic femoral fractures. *Acta Orthop Scand* 1988;59:151-4.

16/ van der Linden YM, Kroon HM, Dijkstra SP, Lok JJ, Noordijk EM, et al. Simple radiographic parameter predicts fracturing in metastatic femoral bone lesions: results from a randomized trial. *Radiother Oncol* 2003;69:21-31.

17 / Van der Linden Y, Dijkstra P, Kroon H, Lok JJ, Noordijk E, Leer J, and al. Comparative analysis of risk factors for pathological fracture with femoral metastases. *J Bone Joint Surg Br* 2004;86:566-73.

18 / Nazarian A, Entezari V, Zurakowski D, Calderon N, Hipp JA, Villa-Camacho JC, Lin PP, et al. Treatment Planning and Fracture Prediction in Patients with Skeletal Metastasis with CT-Based Rigidity Analysis. *Clin Cancer Res* 2015;21:2514-9.

19 / Damron TA, Nazarian A, Entezari V, Brown C, Grant W, et al. CT-based structural rigidity analysis is more accurate than Mirels scoring for fracture prediction in metastatic femoral in metastatic femoral lesions. *Clin Orthop Relat Res* 2016;474:643-51.

.

20 / Janssen SJ, Paulino Pereira NR, Meijs TA, Bredella MA, Ferrone ML, et al. Predicting pathological fracture in femoral metastases using a clinical CT scan based algorithm: A case-control study. *J Orthop Sci* 2018;23:394-402.

21 / Derikx LC, van Aken JB, Janssen D, Snyers A, van der Linden YM, Verdonshot N, et al. The assessment of the risk of fracture in femora with metastatic lesions: comparing case-

specific finite element analyses with predictions by clinical experts. *J Bone Joint Surg Br* 2012;94:1135-42.

22 / Goodheart JR, Cleary RJ, Damron TA, Mann KA. Simulating activities of daily living with finite element analysis improves fracture prediction for patients with metastatic femoral lesions. *J Orthop Res* 2015;33:1226-34.

23/ Kawabata Y, Matsuo K, Nezu Y, Kamiishi T, Inaba Y, Saito T. The risk assessment of pathological fracture in the proximal femur using a CT-based finite element method. *J Orthop Sci* 2017;22:931-7.

24 / Sternheim A, Giladi O, Gortzak Y, Drexler M, Salai M, Trabelsi N, et al. Pathological fracture risk assessment in patients with femoral metastases using CT-based finite element methods. A retrospective clinical study. *Bone* 2018;110:215-20.

25 / Mirels H. Metastatic disease in long bones. A proposed scoring system for diagnosing impending pathologic fractures. *Clin Orthop Relat Res* 1989;249:256-64.

26 / Damron TA, Morgan H, Prakash D, Grant W, Aronowitz J, Heiner J. Critical evaluation of Mirels' rating system for impending pathologic fractures. *Clin Orthop Relat Res* 2003;(415 Suppl):S201-207.

27/ Evans AR, Bottros J, Grant W, Chen BY, Damron TA. Mirels' rating for humerus lesions is both reproducible and valid. *Clin Orthop Relat Res* 2008;466:1279-84..

28 / Mac Niocaill RF, Quinlan JF, Stapleton RD, Hurson B, Dudeney S, O'Toole GC. Inter- and intra-observer variability associated with the use of the Mirels' scoring system for metastatic bone lesions. *Int Orthop* 2011;35:83-6.

29 / El-Husseiny M, Coleman N. Inter- and intra-observer variation in classification systems for impending fractures of bone metastases. *Skeletal Radiol* 2010;39:155-60.

30 / Howard EL, Shepherd KL, Cribb G, Cool P. The validity of the Mirels score for predicting impending pathological fractures of the lower limb. *Bone Joint J* 2018;100:1100-5.

31/ Bauer HCF. Controversies in the surgical management of skeletal metastases. *J Bone Joint Surg Br* 2005;87:608-607.

32 / Thai DM, Kitagawa Y, Choong PF. Outcome of surgical management of bony metastases to the humerus and shoulder girdle: a retrospective analysis of 93 patients. *Int Semin Surg Oncol* 2006;3:5. doi: 10.1186/1477-7800-3-5.

33 / Sarahrudi K, Greitbauer M, Platzer P, Hausmann JT, Heinz T, Vécsei V. Surgical treatment of metastatic fractures of the femur: a retrospective analysis of 142 patients. *J Trauma* 2009;66:1158-63.

34 / Piccioli A, Maccauro G, Scaramuzzo L, Graci C, Spinelli M. Surgical treatment of impending and pathological fractures of tibia. *Injury* 2013;44:1092-6

35 / Ratasvuori M, Wedin R, Keller J, Nottrott M, Zaikova O, et al. Insight opinion to surgically treated metastatic bone disease: Scandinavian Sarcoma Group Skeletal Metastasis Registry report of 1195 operated skeletal metastasis. *Surg Oncol* 2013;22:132-8.

36 / Arvinius C, Parra JL, Mateo LS, Maroto RG, Borrego AF, Stern LL. Benefits of early intramedullary nailing in femoral metastases. *Int Orthop* 2014;38:129-32

37 / Piccioli A, Rossi B, Scaramuzza L, Spinelli MS, Yang Z, Maccauro G. Intramedullary nailing for treatment of pathologic femoral fractures due to metastases. *Injury* 2014;45: 412-7

38 / Issack PS, Barker J, Baker M, Kotwal SY, Lane JM. Surgical Management of Metastatic Disease of the Proximal Part of the Femur. *J Bone Joint Surg Am* 2014;96:2091-8.

39/ Casadei R, Drago G, Di Pressa F, Donati D. Humeral metastasis of renal cancer: Surgical options and review of literature. *Orthop Traumatol Surg Res* 2018;104:533-538.

40 / Katagiri H, Okada R, Takagi T, Takahashi M, Murata H, Harada H, Nishimura T, Asakura H, Ogawa H. New prognostic factors and scoring system for patients with skeletal metastasis. *Cancer Med* 2014;3:1359-67.

41/ Saklad M. Grading of patients for surgical procedures. *Anesthesiology* 1941;2:281-4.

42/ Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol*, 1982;5: 649-655.

43/ Cumming D, Cumming J, Vince A, Benson R. Metastatic bone disease: the requirement for improvement in a multidisciplinary approach. *Int Orthop* 2009;33:493-6.

44 / Vieillard MH, Thureau S. Multidisciplinary meetings dedicated to bone metastases: a historical perspective and rationale. *Bull Cancer* 2013;100:1135-9.

45 / Capanna R, Piccioli A, Di Martino A, Daolio PA, Ippolito V, et al. Management of long bone metastases: recommendations from the Italian Orthopaedic Society bone metastasis study group. *Expert Rev Anticancer Ther* 2014;14:1127-34.

46/ Kirkinis MN, Lyne CJ, Wilson MD, Choong PFM. Metastatic bone disease: A review of survival, prognostic factors and outcomes following surgical treatment of the appendicular skeleton. *Eur J Surg Oncol* 2016;42:1787-97.

47/ Errani C, Mavrogenis A, Cevolani L, Spinelli S, Piccioli A, et al. Treatment for long bone metastases based on a systematic literature review. *Eur J Orthop Surg Traumatol* 2017;27:205-11.

48 / Shimoyama T, Katagiri H, Harada H, Murata H, Wasa J, Hosaka S, and al. Fracture after radiation therapy for femoral metastasis: incidence, timing and clinical features. *J Radiat Res* 2017;58:661-8

49/ Blank AT, Lerman DM, Patel NM, Rapp TB. Is Prophylactic Intervention More Cost-effective Than the Treatment of Pathologic Fractures in Metastatic Bone Disease? Clin Orthop Relat Res 2016;474:1563-70.

Tableau 1 : Données épidémiologiques des patients pris en charge au stade de fracture (groupe LF) au pour un geste prophylactique de la fracture (groupe LPF).

	Groupe LPF (n = 119)	Groupe LF (n = 126)	OR	IC 95%	P value
<i>Caractéristiques</i>					
Age (ans)	66,75 (±10,12)	70,21 (±13,71)			0,034
Hommes	59 (52,7%)	53 (47,3%)	1,35	[0,79 ; 2,31]	0,24
Femmes	60 (45,1%)	73 (54,9%)			
<i>Comorbidités</i>					
IMC	25,25 (±5,74)	25,02 (±5,65)			0,85
<i>Scores</i>					
ASA [41]	2,29 (±0,67)	2,59 (±0,80)			0,003
Katagiri total [40]	3,90 (±1,94)	4,17 (±2,09)			0,32
Mirels total [25]	9,50 (±1,25)	9,78 (±1,30)			0,045
<i>Type de cancer primitif</i>					
Sein	41 (34,4%)	32 (25,4%)	1,54	[0,91 ; 2,62]	0,1
Poumon	35 (29,4%)	19 (15,1%)	2,34	[1,29 ; 4,35]	0,004
Rein	18 (15,1%)	22 (17,5%)	0,90	[0,47 ; 1,72]	0,76
Prostate	6 (5,1%)	12 (9,5%)	0,50	[0,17 ; 1,32]	0,13
Thyroïde	4 (3,4%)	3 (2,4%)	1,22	[0,20 ; 8,48]	1
Autres*	15 (12,6%)	38 (30,1%)			

OR : Odds Ratio ; IC 95% : Intervalle de confiance à 95% ; LPF : Lésion Pré-Fracturaire ; LF : Lésion Fracturée (considérés non à risque fracturaire) ; IMC: Indice de Masse Corporelle (kg/m²) ; ASA : American Society of Anesthesiologists ; * cancer : colorectal, gynécologique, vésical, hépatique, mélanome

Tableau 2 : Répartition du score total de Mirels selon les catégories de faible risque (score < 7), de risque modéré (score = 8) et de risque élevé (score 9 à 12) au sein du groupe à risque fracturaire (LPF) et du groupe opéré pour une fracture (LF).

Score total de Mirels	Groupe LPF (n = 119)	Groupe LF (n = 126)	P value
9 à 12	100 (84%)	106 (84,1%)	1
8	14 (11,8%)	15 (11,9%)	1
≤7	5 (4,2%)	5 (4,0%)	1

Tableau 3 : Répartition des critères individuels et du score total de Katagiri [40] au sein du groupe à risque fracturaire (LPF) et du groupe lésion fracturée (LF).

	Groupe LPF (n = 119)	Groupe LF (n = 126)	OR	IC 95%	p value
Score Katagiri Global	3,90 (±1,94)	4,17 (±2,09)			0,32
<i>Scores</i>					
OMS [42]	1,97 (±0,97)	2,42 (±1,06)			< 0,001
OMS 3 et 4	42 (35,3%)	67 (53,1%)	0,48	[0,26 ; 0,87]	0,015
<i>Données biologiques</i>					
CRP > 10mg/L	52 (43,5%)	76 (60%)	0,51	[0,29 ; 0,88]	0,01
Albumine >35g/L	80 (67,6%)	66 (52,3%)	1,86	[1,08 ; 3,24]	0,019
Calcémie > 2,60 nmol/L	11 (9,2%)	14 (11,1%)			1
<i>Données oncologiques</i>					
Absence de métastase viscérale	65 (54,6%)	67 (53,2%)			} 0,87
Métastase viscérale isolée	25 (21,0%)	30 (23,8%)			
Métastases viscérales disséminées	29 (24,4%)	29 (23,0%)			
Métastases osseuses multiples	53 (44,5%)	61 (48,4%)	0,86	[0,50 ; 1,46]	0,60
Chimiothérapie antérieure	49 (41,2%)	64 (53,8%)	0,68	[0,39 ; 1,16]	0,15
Cancer d'évolution lente*	41 (34,5%)	40 (31,7%)			} 0,82
Cancer d'évolution moyenne**	39 (32,8%)	45 (35,7%)			
Cancer d'évolution rapide***	35 (29,4%)	34 (27,0%)			

LPF : Lésion Pré-Fracturaire ; LF : Lésion Fracturée ; OR : Odds Ratio ; IC 95 : Intervalle de Confiance à 95% ; OMS : Organisation Mondiale de la Santé ; CRP : C-Reactive Protein ; * : cancer du sein et de la prostate hormonosensibles, thyroïde, myélome multiple, lymphome ; ** : cancer pulmonaire traité par thérapie ciblée, cancer du sein et de la prostate hormonorésistant, carcinome rénal, cancer endométrial et ovarien, sarcome ; *** : cancer pulmonaire sans *thérapie ciblée*, colorectal, gastrique, œsophagien, autre cancer urologique, mélanome, hépatocellulaire, cervical utérin, primitif inconnu

Tableau 4 : Régression logistique binaire univariée et modélisation multivariée des facteurs de risque de lésion fracturée dans la cohorte.

Variables	Analyse univariée			Analyse multivariée		
	Odds ratio	IC 95%	p-value	Odds ratio	IC 95%	p-value
Age (années)*	1,03	[1,01 ; 1,05]	0,028	1,03	[1,01 ; 1,06]	0,042
CRP > 10 mg/L	1,96	[1,11 ; 3,46]	0,020	1,64	[0,79 ; 3,40]	0,184
Albumine > 35 mg/L	0,65	[0,37 ; 1,13]	0,130			
OMS > 2	2,16	[1,25 ; 3,73]	0,011	2,74	[1,22 ; 6,15]	0,014
ASA > 2	2,25	[1,33 ; 3,85]	0,002	0,99	[0,46 ; 2,18]	0,981
Lésion au membre supérieur	2,05	[1,16 ; 3,54]	0,006	5,26	[2,13 ; 12,84]	>0,001
Douleur EVA > 6	1,58	[1,22 ; 2,03]	>0,001	1,47	[1,02 ; 2,11]	0,036
Lésion lytique	1,21	[0,58 ; 2,53]	0,610			
Taille de la lésion	1,31	[1,02 ; 1,69]	0,032	1,25	[0,87 ; 1,80]	0,220

IC 95 % : Intervalle de Confiance à 95%, * : variable continue. Seules les variables avec un $p < 0,10$ ont été testées pour l'analyse multivariée par méthode descendante conditionnelle.

Tableau 5 : Synthèse des articles évaluant l'intérêt du score de Mirels (Rappel : interprétation de l'indice Kappa de concordance inter ou intra observateur : < 0,20 : mauvais ; 0,21-0,40 : faible ; 0,41-0,60 : moyen ; 0,61-0,80 : Bon ; 0,81-1 : excellent).

Référence	Méthode : examinateurs/ sites métastatiques	Principales conclusions sur le score de Mirels
Damron et al. [19]	53 examinateurs : 5 niveaux de compétence 12 sites fémoraux	Concordance faible pour la taille et le niveau de douleur, Sensibilité : 91% Spécificité : 35%
Evans et al. [27]	39 examinateurs : 5 niveaux de compétence 16 sites exclusivement huméraux	Reproductibilité Sensibilité : 83% Spécificité 14,5%
El Husseiny et al. [29]	8 examinateurs : 4 chirurgiens et 4 radiologues 31 fémurs proximaux, 16 humérus	Concordance intra observateur ; Kappa =0,396 Concordance inter observateur ; Kappa =0,183
Mac Niocaill et al. [28]	3 chirurgiens oncologues 35 sites : dont 26 fémurs, 6 humérus, 3 tibias	Concordance intra observateur : Kappa= 0,34-0,79 Concordance inter observateur : kappa = 0,35-0,61
Howard et al. [30]	4 examinateurs 56 fémurs, 4 tibias, 2 fibulas	Concordance intra observateur pour le site : Kappa = 0,608 ; pour la taille = 0,579 ; pour l'aspect radiologique = 0,614 ; total score = 0,323 Concordance inter observateur pour le site : Kappa = 0,554 ; pour la taille = 0,342 ; pour l'aspect radiologique = 0,443 ; total score= 0,294

Légendes Figures :

Figure 1 : Diagramme de flux de l'étude. Ont été inclus tous les patients à métastase du squelette périphérique quel que soit le siège tumoral et l'étiologie. LPF : Lésion Pré-Fracturaire ; LF : Lésion Fracturée

Figure 2a, 2b, 2c, 2d. Analyse individuelle des critères de Mirels : répartition comparative de chaque critère entre les groupes définis LPF et LF. LPF : Lésion Pré-Fracturaire ; LF : Lésion Fracturée. EVA : Echelle Visuelle Analogique ; * : $0,01 < p < 0,05$; ** : $p < 0,01$; *** : $p < 0,001$. (2a). Aspect radiographique de la lésion (ostéocondensante, mixte ou ostéolytique). (2b). Localisation de la métastase (membre supérieur, membre inférieur, région périrochantérique). (2c). Mesure subjective de la douleur par Echelle Visuelle Analogique. (2d). Taille de la lésion ($< 1/3$ du diamètre osseux, entre $1/3$ et $2/3$, $> 2/3$).

340 patients inclus, pris en charge pour métastases osseuse, tous primitifs confondus

59 patients exclus :
métastases du squelette axial

281 patients inclus, pris en charge pour métastases des os longs, tous primitifs confondus

36 patients exclus :
métastase révélatrice de la maladie

245 patients en suivi oncologique d'un primitif métastatique osseux

119 patients non fracturés, opérés en prophylaxie
(Groupe LPF)

126 patients opérés fracturés
(Groupe LF)







