



Article scientifique

Article

2021

Published version

Open Access

This is the published version of the publication, made available in accordance with the publisher's policy.

Tumeur à cellules géantes de l'os

Billy, Jessica Marie; Boudabbous, Sana; Hannouche, Didier; Zingg, Matthieu

How to cite

BILLY, Jessica Marie et al. Tumeur à cellules géantes de l'os. In: Revue médicale suisse, 2021, vol. 17, n° 763, p. 2187–2191. doi: 10.53738/REVMED.2021.17.763.2187

This publication URL: <https://archive-ouverte.unige.ch/unige:160622>

Publication DOI: [10.53738/REVMED.2021.17.763.2187](https://doi.org/10.53738/REVMED.2021.17.763.2187)

Tumeur à cellules géantes de l'os

Dre JESSICA BILLY^a, Dre SANA BOUDABBOUS^b, Pr DIDIER HANNOUCHE^a et Dr MATTHIEU ZINGG^a

Rev Med Suisse 2021; 17: 2187-91

La tumeur à cellules géantes est une tumeur osseuse bénigne épiphysométaphysaire touchant le sujet jeune. Elle est caractérisée par une ostéolyse parfois extensive, un potentiel de récurrence élevé, un risque de transformation maligne et de métastases pulmonaires. Le curetage-comblement est le traitement de choix, y compris en cas de fracture pathologique. Une résection plus large avec reconstruction prothétique doit parfois être envisagée. La meilleure connaissance du rôle de RANK-L dans la physiopathologie de ces tumeurs a conduit à des essais cliniques impliquant le dénosumab. Un traitement par celui-ci est proposé pour les lésions inopérables ou agressives, notamment du rachis, du pelvis et du sacrum, avant une résection en bloc.

Giant cell tumor of bone

Giant cell tumor is a benign epiphyseo-metaphyseal bone tumor affecting the young patient. It is characterized by an extensive osteolysis, a high potential for recurrence, a risk of malignant transformation and pulmonary metastases. Curettage and cavity filling is the most common treatment, even in the case of a pathological fracture. A wide resection with prosthetic reconstruction must sometimes be considered. Better knowledge of the role of RANK-L in the pathophysiology of these tumors has led to clinical trials involving denosumab. Treatment with denosumab is suggested for inoperable lesions, or for aggressive lesions, in particular of the spine, pelvis, and sacrum before en bloc resection.

INTRODUCTION

Les tumeurs osseuses bénignes sont caractérisées par le développement au sein d'un tissu normal d'un tissu nouvellement formé qui peut prendre des aspects très variables. Parmi celles-ci, les tumeurs à cellules géantes (TCG) sont définies par l'OMS comme des « lésions agressives et à malignité intermédiaire ». En réalité, il s'agit bien de tumeurs bénignes, mais leur caractère ostéolytique parfois extensif, leur haut risque de récurrence (20%), leur potentiel de transformation en sarcomes et de dissémination métastatique, doivent inciter à procéder à une prise en charge multidisciplinaire en milieu spécialisé. Elles touchent principalement le sujet jeune,¹ avec une légère prédominance féminine.

L'approche thérapeutique est chirurgicale en premier lieu. Néanmoins, la meilleure compréhension de la physiopathologie de ces tumeurs, avec l'implication très forte de RANK-L, molécule essentielle pour la différenciation des ostéoclastes,

a ouvert de nouvelles perspectives thérapeutiques, notamment lorsque la taille ou le siège de la lésion ne permettent pas de procéder à une résection chirurgicale.

Bien que similaire à la synovite villonodulaire pigmentée et à la TCG ténosynoviale sur le plan histologique, nous nous intéresserons, dans ce qui suit, exclusivement à l'atteinte osseuse.

ÉPIDÉMIOLOGIE

La TCG est une maladie rare dont l'incidence est estimée à 1,3 cas par million de personnes et par année.² Le pic d'incidence se trouve chez les patients âgés de 20 à 40 ans. Elle représente 5% des tumeurs osseuses primaires et 20% des tumeurs osseuses bénignes.³ Elle affecte le plus souvent la région épiphysométaphysaire des os longs. Environ 50% des cas concernent le fémur distal ou le tibia proximal. Le radius distal et l'humérus proximal, ainsi que le sacrum, sont également des localisations fréquentes. Il n'existe pas de facteur de risque associé clairement identifié.

Malgré son caractère bénin, la TCG peut être le siège d'une transformation maligne, sous la forme d'un sarcome à cellules géantes ou d'un fibrosarcome. La transformation peut survenir plusieurs années après le diagnostic initial. Dans leur revue de la littérature, Palmerini et coll.⁴ calculent une incidence cumulée de 4% de transformation maligne.

Bien que cela reste rare, et malgré son caractère bénin, la TCG peut être à l'origine de métastases, notamment au niveau pulmonaire et majoritairement en cas de récurrence.

PHYSIOPATHOLOGIE

On retrouve 3 types cellulaires impliqués dans le développement de la TCG: a) les cellules stromales mononucléaires néoplasiques d'origine ostéoblastique; b) les cellules mononucléaires histiocytaires (monocytes) et c) les cellules géantes multinucléées de la lignée ostéoclaste-monocyte, caractéristiques des TCG.³

Le couple RANK/RANK-L joue un rôle clé dans la physiopathologie des TCG. Il permet tout d'abord la formation de cellules géantes multinucléées. RANK-L est exprimé par les cellules stromales mononucléaires néoplasiques. Ce sont ces cellules qui recrutent les monocytes, exprimant le récepteur RANK, qui fusionnent ensuite pour aboutir aux cellules géantes multinucléées.

Le récepteur RANK est également retrouvé à la surface des cellules géantes multinucléées. La liaison de RANK-L à ce niveau entraîne l'activation et la prolifération de ces cellules

^aService de chirurgie orthopédique et traumatologie de l'appareil moteur, Hôpitaux universitaires de Genève, 1211 Genève 14, ^bService de radiologie, Hôpitaux universitaires de Genève, 1211 Genève 14
jessica.billy@hcuge.ch | sana.boudabbous@hcuge.ch
didier.hannouche@hcuge.ch | matthieu.zingg@hcuge.ch

géantes.⁵ Elles sont dites «osteoclastes-like» car elles ont le même comportement physiologique et sont donc les principales responsables de la résorption osseuse dans la TCG.

DIAGNOSTIC

Présentation clinique

Comme les TCG surviennent majoritairement en zone épiphysaire, les patients atteints présentent typiquement des douleurs, une tuméfaction et une limitation fonctionnelle de l'articulation adjacente. Les douleurs revêtent un caractère inflammatoire en lien avec la lésion elle-même et elles augmentent à la mobilisation, à cause de l'altération des propriétés mécaniques de l'os atteint. Un épanchement articulaire survient fréquemment.⁶ Entre 10 et 30% des patients se présentent avec une fracture pathologique.

Examens complémentaires

Bilan sanguin

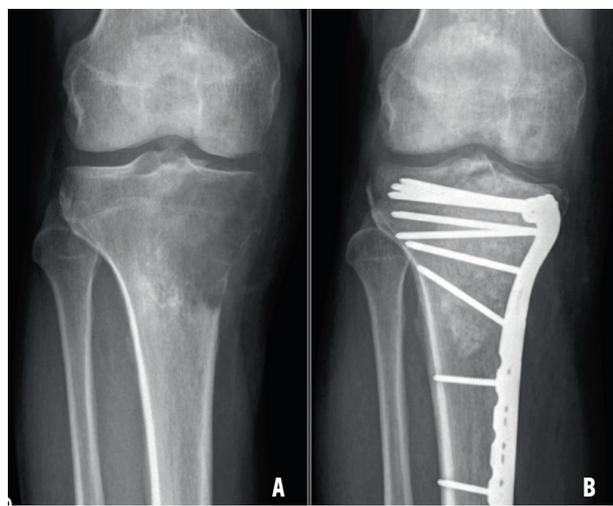
Un bilan phosphocalcique doit systématiquement être prescrit, à la recherche d'une hyperparathyroïdie, qui peut se manifester tardivement par des lésions ostéolytiques susceptibles d'affecter tout le squelette et appelées tumeurs brunes.

Radiographies standard

Sur les radiographies standard, on retrouve généralement une lésion ostéolytique excentrée, soufflante, avec des cloisons de refend et des marges bien circonscrites, sans sclérose périphérique (figures 1, 2A et 2B). On parle classiquement de contours géographiques de type IB de Lodwick. La destruction osseuse est importante, centrée sur l'épiphyse, mais pouvant s'étendre à la métaphyse ou à l'os sous-chondral.⁷ On parle volontiers d'image en «bulles de savon». Il n'y a généralement pas de matrice osseuse tumorale minéralisée, ni de réaction périostée, hormis en cas de fracture pathologique. La TCG est initialement contenue dans les contours osseux

FIG 1	TCG du tibia proximal
--------------	------------------------------

Aspect sur une radiographie (A). Après curetage, nettoyage de la cavité articulaire au bistouri électrique avec plasma argon, greffe et stabilisation par plaque (B). TCG: tumeur à cellules géantes.



originaux puis, lorsqu'elle s'accroît, elle va résorber avec plus ou moins de sévérité l'os cortical.^{7,8}

Le diagnostic différentiel des TCG est celui des lésions osseuses lytiques.⁹ Parmi les autres lésions bénignes, on mentionnera le chondroblastome (qui survient en zone épiphysaire avant fermeture des cartilages de conjugaison), le fibrome chondromyxoïde (de localisation métaphysaire), le kyste osseux anévrisimal, le fibrome non ossifiant (qui touche plutôt les patients très jeunes), la tumeur brune qui survient dans l'hyperparathyroïdie et le fibrome desmoplastique (extrêmement rare). La moindre évidence de formation osseuse nouvelle doit évoquer un ostéosarcome.¹⁰ Parmi les autres lésions malignes qui peuvent être confondues avec une TCG, on mentionnera encore les métastases osseuses, le myélome multiple et, notamment, le chondrosarcome à cellules claires dans la localisation épiphysaire.

Tomodensitométrie

Le CT-scan nous permet une meilleure visualisation de l'os cortical. Des niveaux hémorragiques peuvent être notés en présence d'une composante kystique osseuse secondaire avec augmentation de la densité intralésionnelle.⁸ Il permet également d'écartier une fracture en lien avec la lésion. D'éventuelles lésions pulmonaires peuvent être identifiées à l'aide d'un CT-scan thoracique. C'est l'imagerie de choix pour guidage de la biopsie percutanée.

IRM

C'est l'examen de choix pour le bilan d'extension, en raison de sa résolution en contraste. L'IRM permet d'analyser plus précisément la matrice intralésionnelle. Elle montre également avec plus de précision les niveaux hémorragiques. La lésion apparaît hypo-intense sur les séquences T1 (figure 3), ce qui permet une bonne analyse intra-osseuse de la tumeur et présente des signaux de haute intensité variable sur les séquences T2. Il peut exister des dépôts d'hémossidérine qui donnent des zones de signal très faible à la fois sur les séquences T1 et T2.⁷ On ajoutera volontiers au protocole une séquence T2 dite en écho de gradient, de susceptibilité magnétique plus sensible aux dépôts d'hémossidérine. Les TCG présentent un rehaussement après injection de gadolinium.⁹ Finalement, l'IRM montrera mieux l'extension lésionnelle, notamment en intra-articulaire.

Biopsie

Il est indispensable de confirmer le diagnostic de TCG par un examen histologique avant d'initier le traitement, idéalement par le biais d'une biopsie percutanée sous contrôle fluoroscopique ou scanographique. Une simple anesthésie locale peut s'avérer insuffisante pour mener à bien le geste et un stand-by anesthésique est recommandé. Les cellules multinucléées qui permettent de poser le diagnostic sont majoritairement présentes dans les zones marginales de la lésion. C'est donc dans cette zone que plusieurs carottes doivent être obtenues. La biopsie doit être généreuse pour ne pas passer à côté d'un composant sarcomateux.

Macroscopiquement, les TCG sont richement vascularisées, de couleur brun-rouge en lien avec la présence d'hémossidérine et leur texture est friable.

FIG 2 TCG du fémur distal

A. et B.: Présentation initiale d'une TCG du fémur distal associée à une fracture de la corticale antérieure. C.: Photo peropératoire de la cavité après curetage de la lésion. D.: Aspect radiologique après greffe de la cavité et stabilisation par plaque et vis libres.
TCG: tumeur à cellules géantes.



Au niveau microscopique, on voit un tissu très cellulaire avec très peu de matrice. Les cellules géantes multinucléées (50 à 100 noyaux rassemblés au centre de la cellule) se dispersent parmi de nombreuses cellules stromales mononucléées de taille moyenne et fusiformes. À noter qu'une activité mitotique est présente, toutefois sans aucune atypie tant sur le plan mitotique que cellulaire. On peut retrouver des zones de dégénérescence kystique ou hémorragiques ainsi que des dépôts d'hemosidérine.

TRAITEMENT

Sans traitement, l'évolution de la TCG reste imprévisible. Bien qu'elle puisse rester indolente, une fois le diagnostic posé, un traitement est recommandé afin de préserver au mieux la fonctionnalité de l'articulation adjacente et d'éviter une dissémination au-delà du cadre osseux.

Chirurgie

La chirurgie est le traitement de choix car c'est la seule option qui permette d'éradiquer la TCG. Les autres buts recherchés sont la préservation de la fonction du membre atteint et la prévention de la récurrence.⁶

La chirurgie dépend de l'étendue et de la localisation de la tumeur. On se limite le plus souvent à une résection intra-lésionnelle, en curetant de façon extensive et sous vision directe la masse à travers une fenêtre corticale large (figure 2C). Le curetage doit être soigneux, méthodique et idéalement réalisé par une équipe rompue à ce type de chirurgie. Une microfraise rotative peut être utile pour compléter le curetage. Cela permet de préserver l'os et les surfaces articulaires avoisinantes. Une préparation de la cavité de résection par un traitement adjuvant chimique (phénol, alcool, azote liquide, peroxyde d'hydrogène) ou thermique (bistouri électrique par plasma

FIG 3 TCG du tibia proximal, aspect sur une séquence IRM T1

On visualise un hyposignal homogène du plateau tibial interne, la lésion respecte le cortex qui est néanmoins aminci ainsi que la plaque sous-chondrale sans signe d'extension articulaire.

TCG: tumeur à cellules géantes.



d'argon, cimentage avec polyméthyl méthacrylate (PMMA) permet de diminuer le taux de récurrences de 20-40 à 3-10%.^{8,9,11} Les traitements adjuvants précités n'ont pas fait l'objet d'essais cliniques randomisés. Il n'existe donc pas de consensus quant à leur utilisation.¹² Une fois le curetage effectué, on remplit la cavité de greffe osseuse et/ou de ciment chirurgical (PMMA). Le PMMA est également considéré comme adjuvant en raison de la réaction exothermique qu'il provoque. Cependant, il faut prêter attention à ne pas être trop proche de la surface articulaire, sous peine de causer des lésions chondrales thermiques qui pourraient provoquer de l'arthrose. Il est recommandé d'appliquer un mélange de greffe osseuse autologue et d'allogreffe, lorsque l'épaisseur de l'os sous-chondral restant après curetage est inférieure à 1 cm. Une fois la cavité remplie, il faut évaluer la nécessité de stabiliser la zone de résection à l'aide de matériel d'ostéosynthèse (figures 1 et 2D).

Une résection en bloc est parfois indiquée si le degré d'atteinte osseuse ou tissulaire environnant est élevé. C'est notamment le cas lors d'une atteinte étendue aux niveaux vertébral, du fémur proximal ou du radius distal. Au genou, une reconstruction par prothèse à glissement ou à charnière (en fonction de l'atteinte des ligaments collatéraux) peut s'avérer nécessaire. Au poignet, les TCG sont souvent plus agressives et peuvent nécessiter la résection du radius distal, et son remplacement

par un péroné vascularisé ou une allogreffe massive. Toutefois, ces chirurgies peuvent s'avérer lourdes et complexes, et, compte tenu du caractère bénin de la TCG, un recours à des alternatives thérapeutiques médicamenteuses est à considérer.¹³

Chimiothérapie

Dénosumab

Le dénosumab est un anticorps monoclonal humain ciblant RANK-L. Il empêche l'activation des ostéoclastes.¹⁴ Fréquemment prescrit dans le traitement de l'ostéoporose, il a fait l'objet de plusieurs études. Celles-ci tendent à prouver son efficacité dans le traitement des TCG considérées comme non résecables ou des tumeurs pour lesquelles une résection entraînerait une morbidité trop importante, comme c'est le cas des lésions rachidiennes.¹⁵⁻¹⁸ Son introduction permet une réossification de la lésion et une diminution de la symptomatologie douloureuse chez $\geq 90\%$ des patients. Il n'existe pas de consensus concernant la durée du traitement. Il faut noter que, chez les patients inopérables, il existe un risque de récurrence à l'arrêt du dénosumab.⁴ Son rôle néoadjuvant est débattu dans la mesure où il permet de diminuer la taille de la tumeur. Toutefois, il rend le curetage plus difficile et, dans ce cas, augmente le risque de récurrence.¹⁹ En rendant la tumeur plus dense, il facilite en revanche la résection en bloc pour les lésions rachidiennes. Un traitement à long terme de dénosumab nécessite une surveillance stricte au vu des effets indésirables possibles (ostéonécrose de la mâchoire, fracture fémorale atypique, rash, neuropathie périphérique, hypophosphatémie). Quelques très rares cas de transformation maligne sous dénosumab ont été décrits dans la littérature.

Bisphosphonates

Les bisphosphonates, également bien connus dans le traitement de l'ostéoporose, inhibent la résorption osseuse. Ils représentent à ce jour la seule thérapie systémique qui permette de cibler les cellules néoplasiques des TCG de manière directe. Leur usage a cependant été peu étudié en raison de l'arrivée prometteuse du dénosumab dans le traitement des TCG. Cependant, certaines études semblent montrer que l'emploi des bisphosphonates comme traitement adjuvant diminuerait le risque de récurrence locale des TCG, mais le niveau de preuve reste faible.^{20,21}

Radiothérapie

La TCG est une tumeur radiosensible et la radiothérapie permet un contrôle local dans $\geq 80\%$ des cas.²² Elle doit cependant être évitée et arrive en dernière ligne dans l'arsenal thérapeutique des TCG osseuses, en raison d'un risque de transformation maligne décrit dans la littérature²³ et du risque de sarcome, induits par les rayons. La radiothérapie est donc réservée aux TCG inopérables lorsqu'un traitement par inhibiteurs de RANK-L n'est pas possible.²⁰

SUIVI POST-TRAITEMENT

Les récurrences de TCG se produisent dans 70% des cas dans les 2 ans qui suivent la prise en charge initiale et la vaste majorité restante dans les 5 ans. Il est donc recommandé de pratiquer

un suivi annuel après traitement pendant un minimum de 5 ans.²⁴ De plus, près de 10% des patients qui sont sujets à une récurrence présentent des lésions pulmonaires. Il est donc fortement conseillé d'ajouter un CT-scan thoracique en cas de récurrence de TCG.

CONCLUSION

Comme nous avons pu le voir, bien que considérées comme bénignes et rares, les TCG sont des tumeurs de localisation juxta-articulaire localement agressives dont le traitement peut s'avérer délicat en raison de leur propension à récidiver. Lorsque l'on suspecte un tel diagnostic, il est crucial de demander des examens complémentaires. La chirurgie constitue la seule option curative de la maladie. Dans la situation où la lésion n'est pas accessible au traitement chirurgical, en cas de récurrence notamment, le dénosumab est une option à considérer. Une prise en charge en milieu spécialisé est impérative.

Conflit d'intérêts: Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- Le diagnostic de tumeurs à cellules géantes (TCG) nécessite une preuve histologique
- Bien que les TCG soient des tumeurs bénignes et d'évolution incertaine, il est nécessaire de les traiter en raison de leur agressivité au niveau local
- En cas de tumeur inopérable, il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses et basées sur les rayons
- Un suivi clinique et radiologique régulier est recommandé pendant au moins 5 ans après traitement d'une TCG

1 *Subramanian S, Viswanathan VK. Lytic Bone Lesions. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2021.

2 *Amelio JM, Rockberg J, Hernandez RK, et al. Population-Based Study of Giant Cell Tumor of Bone in Sweden (1983-2011). *Cancer Epidemiol* 2016;42:82-9.

3 Hosseinzadeh S, De Jesus O. 2021. Giant Cell Tumor. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2021.

4 *Palmerini E, Chawla NS, Ferrari S, et al. Denosumab in Advanced/Unresectable Giant-Cell Tumour of Bone (GCTB): For How Long? *Eur J Cancer* 2017;76:118-24.

5 Yamamoto H, Ishihara S, Toda Y, Oda Y. Histone H3.3 Mutation in Giant Cell Tumor of Bone: An Update in Pathology. *Med Mol Morphol* 2020;53:1-6.

6 Sobti A, Agrawal P, Agarwala S, Agarwal M. Giant Cell Tumor of Bone – An Overview. *Arch Bone Jt Surg* 2016;4:2-9.

7 Ravikanth R, Kamalasekar K. Imaging Appearances of Giant Cell Tumor of the Bone. *Med J Armed Forces India*

2021;77:108-10.

8 Purohit S, Pardiwala DN. Imaging of Giant Cell Tumor of Bone. *Indian J Orthop* 2007;41:91-6.

9 **Montgomery C, Couch C, Emory CL, Nicholas R. Giant Cell Tumor of Bone: Review of Current Literature, Evaluation, and Treatment Options. *J Knee Surg* 2019;32:331-6.

10 Singh AS, Chawla NS, Chawla SP. Giant-Cell Tumor of Bone: Treatment Options and Role of Denosumab. *Biologics* 2015;9:69-74.

11 Lewis VO, Wei A, Mendoza T, et al. Argon Beam Coagulation as an Adjuvant for Local Control of Giant Cell Tumor. *Clin Orthop Relat Res* 2007;454:192-7.

12 Errani C, Tsukamoto S, Ciani G, Donati DM. Present Day Controversies and Consensus in Curettage for Giant Cell Tumor of Bone. *J Clin Orthop Trauma* 2019;10:1015-20.

13 **van der Heijden L, Dijkstra S, van de Sande M, Gelderblom H. Current Concepts in the Treatment of Giant Cell Tumour of Bone. *Curr Opin Oncol* 2020;32:332-8.

14 Li H, Gao J, Gao Y, et al. Denosumab in

Giant Cell Tumor of Bone: Current Status and Pitfalls. *Front Oncol* 2020;10:580605.

15 Chawla S, Blay JY, Rutkowski P, et al. Denosumab in Patients with Giant-Cell Tumour of Bone: A Multicentre, Open-Label, Phase 2 Study. *Lancet Oncol* 2019;20:1719-29.

16 Chawla S, Henshaw R, Seeger L, et al. Safety and Efficacy of Denosumab for Adults and Skeletally Mature Adolescents with Giant Cell Tumour of Bone: Interim Analysis of an Open-Label, Parallel-Group, Phase 2 Study. *Lancet Oncol* 2013;14:901-8.

17 Thomas D, Henshaw R, Skubitz K, et al. Denosumab in Patients with Giant-Cell Tumour of Bone: An Open-Label, Phase 2 Study. *Lancet Oncol* 2010;11:275-80.

18 Rutkowski P, Ferrari S, Grimer RJ, et al. Surgical Downstaging in an Open-Label Phase II Trial of Denosumab in Patients with Giant Cell Tumor of Bone. *Ann Surg Oncol* 2015;22:2860-8.

19 Jamshidi K, Gharehdaghi M, Hajjaliloo SS, et al. Denosumab in Patients with Giant Cell Tumor and Its Recurrence: A Systematic Review. *Arch Bone Jt Surg*

2018;6:260-8.

20 van der Heijden L, Dijkstra PDS, van de Sande MAJ, et al. The Clinical Approach Toward Giant Cell Tumor of Bone. *Oncologist* 2014;19:550-61.

21 Shi M, Chen L, Wang Y, et al. Effect of Bisphosphonates on Local Recurrence of Giant Cell Tumor of Bone: A Meta-Analysis. *Cancer Manag Res* 2019;11:669-80.

22 Ruka W, Rutkowski P, Morysiński T, et al. The Megavoltage Radiation Therapy in Treatment of Patients with Advanced or Difficult Giant Cell Tumors of Bone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;78:494-8.

23 Leggon RE, Zlotecki R, Reith J, Scarborough MT. Giant Cell Tumor of the Pelvis and Sacrum: 17 Cases and Analysis of the Literature. *Clin Orthop Relat Res* 2004;196-207.

24 Balke M, Ahrens H, Streitbueger A, et al. Treatment Options for Recurrent Giant Cell Tumors of Bone. *J Cancer Res Clin Oncol* 2009;135:149-58.

* à lire

** à lire absolument