



## TUNISIE ORTHOPÉDIQUE

Année 2017, Vol8, N° 1

pp 27-34

Accès Libre sur / Free Access on

[www.sotcot.com](http://www.sotcot.com)

### Les tumeurs à cellules géantes de l'os : Mise au point

#### Giant Cell Tumors of Bone: a Review

Moez Trigui<sup>1</sup>, Nabil Toumi<sup>2</sup>, Wicem Siala<sup>3</sup>, Mahmoud Ben Maitigue<sup>3</sup>, Chaouki Dabbech, Rachis Jlidi, Fakhreddine Ilyes Triki, Hassib Keskes<sup>1</sup>

AUTEUR CORRESPONDANT : **Moez Trigui**,

Service de Chirurgie Orthopédique et Traumatologique, CHU Habib Bourguiba, 3029 Sfax, Tunisie.

E-mail : [dr\\_moez\\_trigui@yahoo.fr](mailto:dr_moez_trigui@yahoo.fr)

#### RÉSUMÉ

La TCG est une Tumeur osseuse bénigne, localement agressive, relativement fréquente. Le diagnostic est évoqué par l'imagerie et devrait être confirmé par une biopsie chirurgicale. Dans certaines conditions on peut réaliser dans le même temps la biopsie et le traitement en se fiant à une étude extemporanée examinant la totalité du prélèvement. La classification radiographique de Campanacci en 3 stades, permet de guider l'attitude thérapeutique. Leur traitement est basé soit sur un curetage-comblement, technique « simple », avec moins de complications, meilleure fonction, mais avec plus de récurrences, proposée dans les stades 1 et 2 ; soit sur une exérèse-reconstruction, technique qui donne beaucoup moins de récurrences, mais avec une morbidité importante, proposée dans les stades 3 et en cas de récurrences. Du point de vue évolutif, le risque de récurrence locale domine le suivi de ces tumeurs. Ce risque est assez important, évalué à 12 – 45 %. La majorité des récurrences surviennent dans les 2 premières années suivant le traitement, elles sont rares après 5 ans. Les facteurs favorisant la récurrence sont les stades 2 et 3, certaines localisations (extrémité inférieure du radius, bassin, sacrum) et un curetage sans adjuvant. Les métastases sont rares (3 %), de siège essentiellement pulmonaire et d'évolution, souvent favorable. La transformation maligne est exceptionnelle en l'absence de radiothérapie. Les progrès de la biologie moléculaire permettent de proposer de nouveaux traitements médicaux tel que le Denosumab® proposé actuellement dans les formes chirurgicalement dépassées ou dans les formes métastatiques ouvrant de nouveaux espoirs de retrouver un jour un traitement médical des TCG.

#### ABSTRACT

Giant Cell Tumor of bone is a benign tumor, locally aggressive, and relatively frequent. The diagnosis is evoked by standard radiographs and should be confirmed by a surgical biopsy. In some selected cases, biopsy and final treatment could be proposed if we can do extemporaneous study examining the entire tumor. Campanacci radiographic classification in 3 stages, helps guide the therapeutic attitude. The treatment is based on curettage and filling or resection and reconstruction. Curettage and filling is a simple technique with less complications and better function, but with more recurrences, proposed in stages 1 and 2. Resection and reconstruction gives much less recurrence, but with a significant morbidity, proposed in stage 3 and in case of recurrence. The risk of local recurrence dominates follow-up. This risk is quite important, rated at 12-45%. The majority of relapses occur within the first 2 years following treatment; they are rare after 5 years. Main factors of recurrence are stages 2 and 3, some locations (lower end of the radius, pelvis, sacrum) and curettage without adjuvant. Metastases are rare (3%), mainly in lung and often favorable. Malignant transformation is exceptional in the absence of radiation. Advances in molecular biology allow offering new medical treatments such as Denosumab® currently proposed in unresectable forms or in metastatic forms, opening up new hopes of finding one day a medical treatment of the GCT.



## I. INTRODUCTION

La tumeur à cellules géantes (TCG) est une tumeur osseuse bénigne localement agressive, définie par l'OMS comme une lésion agressive, potentiellement maligne<sup>[1]</sup>. Elle a été décrite depuis 1881 par Cooper et Travers<sup>[2]</sup>. Jaffé en 1940 a décrit ses caractéristiques cliniques et pathologiques, en proposant une classification en 3 grades : 1 bénigne, 2 agressive et 3 maligne. Par la suite Dahlin a distingué 2 types bénin et malin. Enneking a proposé 3 types : Tumeur latente, active et agressive<sup>[1]</sup>.

De nos jours, Aucune stadification n'a prouvé son utilité et la Tumeur à Cellules Géantes reste une tumeur mystérieuse. Son histopathogénie est incertaine. Son aspect histologique ne peut pas prévoir son évolution. Elle pose encore plusieurs questions concernant aussi bien son traitement que son pronostic.

## II. EPIDÉMIOLOGIE

La TCG se voit chez l'adulte jeune entre 15 et 40 ans avec une légère prédominance féminine. Seulement 2 à 5% des tumeurs se voient avant la fin de croissance. Cette tumeur est assez fréquente, elle représente 18% des tumeurs osseuses bénignes et 5 à 8% des tumeurs osseuses primitives. Ces tumeurs sont beaucoup plus fréquentes en extrême orient<sup>[3]</sup>. Les TCG se localisent dans les os longs dans 80 à 90% des cas. Les localisations aux genoux sont les plus fréquentes (environ 50% des cas), suivies par le poignet, l'épaule, la hanche et le pilon tibial<sup>[4]</sup>. Sur les os longs, la tumeur est presque toujours épiphysio-métaphysaire. Au niveau du rachis, la TCG siège au niveau du corps vertébral plutôt que dans l'arc postérieur. Au niveau des os plats, elle siège surtout dans le bassin et particulièrement le sacrum. Quelques cas ont été décrits dans les os courts et les apophyses surtout le calcanéum et le patella. Les formes multifocales sont très rares voire exceptionnelles<sup>[5]</sup>. Elles posent un problème de diagnostic différentiel avec les tumeurs brunes aussi bien sur le plan radiologique qu'anatomopathologique. Le bilan phosphocalcique normal et l'absence de signes radiologiques caractéristiques d'hyperparathyroïdie sont en faveur de TCG.

Ces TCG peuvent être associées à des métastases pulmonaires bénignes dans 1 à 4% des cas et sont en fait considérées comme une implantation de la tumeur dans le poumon plutôt que des métastases.

Les manifestations cliniques des TCG sont peu spécifiques, sous forme de douleur, tuméfaction locale, chaleur locale avec un délai entre l'apparition du premier symptôme et le diagnostic allant de 2 à 6 mois. Dans 15% des cas, le diagnostic est posé après la survenue d'une fracture pathologique.

## III. IMAGERIE

Deux éléments sont importants pour le diagnostic des TCG sur la radiographie standard :

- Le siège : typiquement au niveau des os longs et particulièrement dans la région épiphysio-métaphysaire avec un centre de gravité situé sur la ligne du reliquat du cartilage de conjugaison.
- L'âge : Dans la majorité des cas, les TCG surviennent après la fermeture du cartilage de conjugaison.

Les radiographies standards évoquent le diagnostic devant une lésion purement lytique, bien limitée, à contours nets, sans liseré de condensation (type 1b de Lodwic) ou à contours flous (type 1c de Lodwic). La lésion est volontiers excentrée avec extension à l'os sous chondral. En fonction de l'agressivité de la lésion, on peut avoir une corticale soufflée, ou amincie, voire rompue. Dans 30% des cas, on peut avoir un aspect de pseudotrabculation avec des cloisons de refond dits en nid d'abeille. Ces cloisons correspondent à des crêtes endostées plutôt qu'à des cloisonnements tumoraux.

Des signes négatifs sont importants à noter sur les radiographies standards :

- Il n'y a pas de liseré de condensation périphérique et pas de réaction périostée
- Il n'y a pas de calcifications intra-tumorales signe important à préciser.

Les radiographies standards permettent de classer la lésion selon la classification de Campanacci en 3 grades, quoique sa valeur reste controversée<sup>[6]</sup> (Fig.1):

- Grade 1 : lésion bien limitée, respectant la corticale : latente et inactive (10%).
- Grade 2 : lésion moyennement agressive, corticale fine et soufflée (70%).
- Grade 3 : lésion très agressive avec rupture de la corticale, extension aux parties molles et risque important de récives (20%).

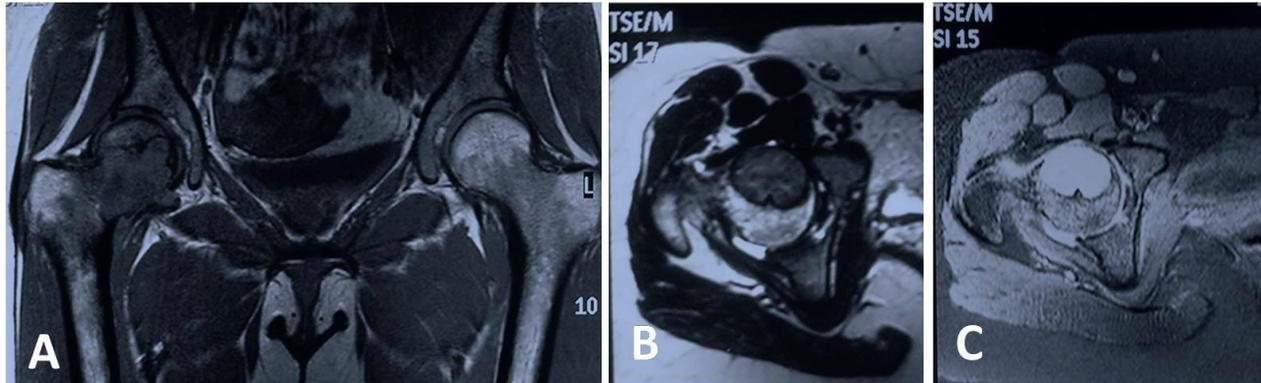


Fig.1: Classification radiographique des TCG Selon Campanacci.

L'IRM est l'examen de référence pour caractériser la matrice tumorale, montrant une tumeur bien vascularisée avec des stigmates d'hémorragie et permet d'étudier l'extension aux parties molles. Cet examen doit être réalisé avant toute biopsie. Elle montre une lésion en hyposignal T1 non spécifique. C'est la séquence T2 qui est plus spécifique en

montrant un aspect hétérogène avec un iso ou hyposignal correspondant à un dépôt d'hémosidérine secondaire au caractère hémorragique de la lésion.

La séquence T1 après injection montre un rehaussement très intense témoignant du caractère hypervasculaire de la lésion (Fig.2).



**Fig.2 :** Aspect d'une TCG de l'extrémité supérieure du fémur droit à l'IRM : A : iso ou hyposignal sur coupe frontale T1. B : Aspect hétérogène iso et hyposignal (hémosidérine) sur coupe coronale T2. C : Rehaussement important du signal sur coupe coronale T1 après injection (portions tissulaires).

Le scanner est inutile dans les formes typiques. Quand il est réalisé il permet de mieux analyser les corticales osseuses pour différencier l'amincissement, la soufflure et la rupture corticale. Il contribue aussi à la caractérisation de la masse tumorale en mesurant la densité tissulaire et surtout en vérifiant l'absence de calcifications élément important pour le diagnostic différentiel.

#### IV. DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL RADIOLOGIQUE

- Géode arthrosique ou kyste mucoïde intra-osseux : de siège épiphysaire, bien limitée par un liseré de condensation, avec présence de signes d'arthropathie comme un pincement de l'interligne articulaire ou des ostéophytes. En cas de doute l'IRM montre un signal liquidien, franchement en hypersignal intense en T2 témoignant du caractère kystique de la lésion.
- Chondroblastome : le diagnostic est souvent aisé, car il est de siège épiphysaire pur, survient souvent avant la soudure du cartilage de conjugaison et dans certains cas, on trouve des calcifications.
- Chondrosarcome à cellules claires : tumeur rare qui peut ressembler exactement à une TCG. Elle peut contenir des calcifications. L'IRM peut montrer une matrice cartilagineuse caractéristique, hyperintense en T2. Les phosphatases alcalines sont élevées.
- Kyste osseux anévrysmal : caractérisé par la présence de niveau liquide-liquide sur l'IRM. Cet aspect peut se voir aussi dans les TCG. L'association TCG-Kyste anévrysmal est possible (14% des cas). La présence de ces niveaux liquide-liquide dans les TCG est en faveur d'un kyste osseux anévrysmal secondaire. Le kyste osseux anévrysmal primitif est plutôt de siège métaphysaire et son contenu est purement liquidien sans composante tissulaire.
- Métastase : l'âge du patient et le contexte clinique sont souvent différents.

#### V. ETUDE ANATOMOPATHOLOGIQUE

Le diagnostic positif de TCG est obtenu par l'étude anatomopathologique. La biopsie chirurgicale est préférable par rapport à la biopsie à l'aiguille en raison des modifications histologiques fréquentes dans les TCG qui peuvent amener à des erreurs diagnostiques. Il est important de réaliser une corrélation anatomo-radiologique avant de poser le diagnostic de TCG.

Sur le plan macroscopique la TCG est une tumeur lobulée d'aspect brun chocolaté. On peut trouver aussi un aspect jaunâtre, lorsqu'elle comporte plusieurs cellules graisseuses ou xanthomateuses.

Sur le plan histologique, cette tumeur est constituée de 3 composantes :

- Une composante essentielle faite de cellules fusiformes qui ont une densité importante et constituent l'essentiel de la prolifération tumorale.
- Des cellules géantes multinuclées, de type ostéoclastique. La répartition de ces cellules est très régulière sur tous les champs du microscope, aspect caractéristique, contrairement à celle dans le kyste anévrysmal
- Des petites cellules à noyau rond qui sont associées aux cellules tumorales et aux cellules géantes.

Il existe fréquemment des lésions associées à ces 3 composantes, à type de fibrose ou de formation d'ostéoïde ou de travées osseuses ou de lacs hémorragiques ou de cavités kystiques à l'intérieur de la prolifération tumorale, qui évoquent fortement le diagnostic de kyste anévrysmal associé à la TCG.

Le grading histologique en 3 grades proposé par Jaffé en 1940 n'a pas beaucoup d'utilité. Plus récemment, un groupe hollandais a proposé une classification en 4 grades histologiques : Grade 1 et 2 sont considérés comme tumeurs bénignes ; grade 3 borderline et grade 4 maligne avec un aspect histologique similaire à un histiocytome fibreux malin de l'os<sup>[7]</sup>.



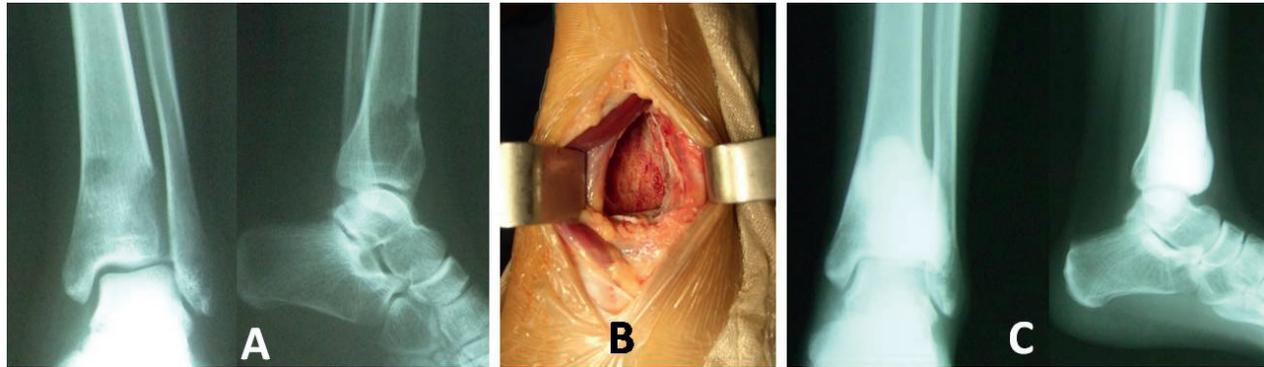
## VI. TRAITEMENT

Le traitement de première intention des TCG reste chirurgical. Il est possible d'envisager le traitement dans le même temps opératoire que la biopsie grâce à l'examen extemporané. On distingue 2 grandes options thérapeutiques dans le traitement chirurgical des TCG :

- Le curetage avec comblement.

- L'exérèse en monobloc avec reconstruction (Allogreffe, fibula vascularisée, prothèse...)

Le curetage doit être fait à travers une large fenêtre, enlevant de façon minutieuse tout le tissu tumoral, suivie par une cautérisation puis un comblement. Le comblement peut être fait par une greffe osseuse, mais avec un risque de récurrence évalué à 45%. Le comblement avec du ciment constitue actuellement le gold standard avec un risque de récurrence évalué entre 3 et 17%<sup>[8]</sup> (Fig.3).



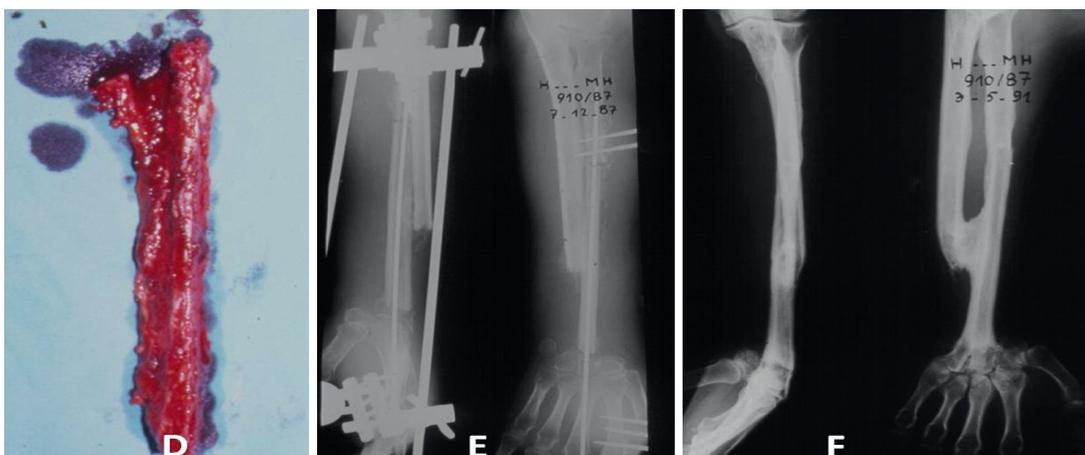
**Fig.3** : A : TCG de l'extrémité inférieure du tibia grade 3 chez une jeune fille de 20 ans. B : Traitement par curetage à travers une large fenêtre, exposant tout le cartilage articulaire inférieur du tibia, puis comblement par du ciment. C : Absence de récurrence, avec mobilité articulaire complète après 4 ans.

Le traitement par injection de Calcitonine a été proposé par certaines équipes et a permis d'avoir de bons résultats mais qui sont inconstants<sup>[9]</sup>. L'exérèse chirurgicale de la tumeur suivie de reconstruction par allogreffe ou prothèse ou synthèse cimentée donne moins de risque de récurrence, mais beaucoup plus de complications<sup>[10]</sup>.

La greffe osseuse par fibula vascularisée libre ou en ilot peut être réalisée avec ou sans greffe osseuse complémentaire. Elle expose au risque de fracture dans les localisations au niveau des membres inférieurs. La stabilisation est réalisée par plaque ou vis ou fixateur externe (Fig.4).



**Fig.4 ABC** : A et B : TCG de l'extrémité inférieure du radius grade 3 de Campanacci. C : Exérèse de la tumeur, emportant l'extrémité inférieure des 2 os de l'avant bras, et la première rangée de carpe.



**Fig.4 DEF** : D : prélèvement d'un fibula vascularisé. E : reconstruction de la perte de substance osseuse par le fibula vascularisé, fixé par une broche centromédullaire et un fixateur externe. F : Radiographie au recul, montrant la consolidation et l'absence de récurrence.

En cas de fracture pathologique sur TCG, Heijden et al<sup>[11]</sup> ont revu 48 cas : 23 cas de curetage avec récurrence dans 7 cas et 25 cas de résection sans aucune récurrence, mais avec plus de complications. La fonction était meilleure dans le groupe de curetage.

Dans les localisations pelviennes ou rachidiennes, il est important de réaliser des embolisations pré-opératoires, ce qui permet d'avoir une ossification au sein de la tumeur, facilitant l'exérèse<sup>[12]</sup>.

Les indications chirurgicales dépendent de l'agressivité en se basant sur la classification radiologique de Campanacci :

- Dans les stades 1 et 2 on propose un curetage avec comblement par du ciment ou par une greffe.
- Dans les stades 3 et parfois 2, on propose une résection avec reconstruction par greffe ou prothèse.

Les indications chirurgicales dépendent aussi du siège. Par exemple, pour les localisations au niveau de l'extrémité supérieure du fémur, on a tendance à faire une résection avec reconstruction par prothèse.

En cas de récurrence après curetage, on peut proposer un deuxième curetage-comblement ou une résection-reconstruction. Il est à noter que les métastases pulmonaires répondent bien à la résection chirurgicale.

## VII. EVOLUTION

L'évolution des TCG est dominée par le risque de récurrence locale et de métastases essentiellement pulmonaires. D'autres complications peuvent être observées, tel que la dégradation du cartilage articulaire et la transformation maligne.

### A- Récurrence

C'est une caractéristique de cette pathologie, son incidence varie entre 12 et 36% des cas selon les séries<sup>[3, 13]</sup>. Elle survient dans la grande majorité des cas dans les deux premières années et rarement après 5 ans. Le délai moyen de sa survenue est aux alentours de 20 mois<sup>[14, 15, 16]</sup>. Les récurrences se localisent le plus souvent au niveau de l'os, les récurrences au niveau des parties molles se voient dans moins de 1% des cas (0.5% des cas dans la série de la MSTs)<sup>[17]</sup>. Des récurrences dans l'allogreffe ont été observées, mais sont exceptionnelles<sup>[18]</sup>. Sur la radiographie, la récurrence se manifeste comme une image lytique qui croit et qui va reproduire progressivement l'aspect typique des TCG ; plus tardivement, réapparition des douleurs et de la tuméfaction. Le diagnostic de récurrence au début n'est pas facile, surtout dans les TCG traitées par curetage-comblement spongieux à cause des remaniements du greffon. Le comblement par du ciment permet un diagnostic plus précoce des récurrences<sup>[19, 20]</sup>. Les facteurs favorisant les récurrences dans une série récente de l'institut de Rizzoli sont les formes agressives, stade 3 et 4 de la classification de Campanacci, mais sans différence significative<sup>[21]</sup>. Dans toutes les séries, le taux de récurrence après curetage est plus important que celui après résection en monobloc<sup>[13, 14, 15]</sup>. L'utilisation d'adjuvants au curetage diminue le taux de récurrences<sup>[14, 15, 16]</sup>. La survenue d'une récurrence, augmente le risque d'une nouvelle récurrence<sup>[13, 15, 22]</sup>. La fréquence des fractures pathologiques au moment du diagnostic de TCG

varie entre 9 et 30%<sup>[15, 16]</sup>. La survenue de cette fracture n'augmente pas le risque de survenue de récurrence et ne représente plus une contre-indication au curetage-comblement dans les séries récentes<sup>[15, 23]</sup>.

Les localisations au niveau du bassin et du sacrum sont très pourvoyeuses de récurrence à cause des difficultés de réaliser un curetage complet<sup>[24, 25]</sup>.

Au niveau des extrémités, la localisation au niveau du radius distal est la localisation la plus pourvoyeuse de récurrence locale<sup>[14, 15, 26]</sup>.

### B- Métastases

Le développement de métastases est une évolution paradoxale d'une tumeur bénigne comme la TCG, son incidence est variable, généralement autour de 3%<sup>[13, 14, 16]</sup>. Elles sont diagnostiquées dans un délai moyen de 3 ans (3 mois à 23 ans)<sup>[27]</sup>. Les métastases sont classiquement pulmonaires, mais des localisations osseuses et ganglionnaires ont été rapportées<sup>[28]</sup>. Le mécanisme de ces métastases reste encore inconnu, l'extension par voie hématogène reste le plus probable<sup>[29]</sup>. Les facteurs favorisant les métastases sont la localisation au niveau du radius distal, les lésions agressives stade 2 et 3, les tumeurs récidivantes et l'importante invasion vasculaire à l'histologie<sup>[13, 30, 31]</sup>. L'évolution des métastases est imprévisible, le plus souvent favorable, les lésions vont nécroser, s'ossifier, des cas de régression complète ont été rapportés. Cependant le taux de mortalité dans la littérature varie de 0 à 40%<sup>[28, 30, 32, 33]</sup>. Cette mortalité est expliquée par une diffusion pulmonaire importante responsable d'une détresse respiratoire. Devant ce risque vital, le traitement des métastases pulmonaires est de plus en plus chirurgical. L'abstention et la surveillance n'est indiquée que pour les lésions stables. Pour s'assurer de l'intégrité des poumons, Turcotte et al<sup>[19]</sup> ont proposé le protocole de surveillance suivant :

- Pour les tumeurs récidivées et agressives, faire une TDM pulmonaire initiale, puis tous les 6 mois pendant 3 ans.
- Pour les tumeurs non agressives, une radio thorax toutes les années.

### C- Dégradation du cartilage articulaire

C'est une complication peu étudiée dans la littérature. Dans une série de Kremen et al<sup>[13]</sup>, à propos de 216 cas, 4 cas d'arthrose ont été décrits dans un délai moyen de 49 mois. Une étude japonaise a trouvé une corrélation avec les facteurs suivants : le nombre de réinterventions, la survenue d'une fracture pathologique au moment du diagnostic ou au cours du traitement, et une épaisseur de l'os sous chondral inférieure à 5 mm<sup>[34]</sup>. Cependant, dans une étude récente qui a étudié l'état du cartilage articulaire par IRM n'a pas trouvé de dégradation du cartilage articulaire, même dans les cas où le ciment est au contact avec le cartilage articulaire<sup>[35]</sup> (Fig.3).

### D- Transformation maligne

La survenue d'une transformation maligne fait suite souvent à une radiothérapie préalable. La transformation



maligne en l'absence de radiothérapie est une évolution exceptionnelle. Une trentaine de cas ont été rapportés dans la littérature dans un délai moyen de 10 ans<sup>[36-37]</sup>. L'ostéosarcome et le fibrosarcome sont les tumeurs les plus retrouvées<sup>[36]</sup>. Récemment, il a été décrit des cas avec mutation génétique tel que une mutation du gène p53, ce qui ouvre les portes pour les thérapies ciblées<sup>[38, 39]</sup>. Les signes radiologiques de la dégénérescence sont les signes d'agressivité non spécifiques tel que la rupture de la corticale ou une masse des parties molles.

### VIII. APPROCHE MOLÉCULAIRE DES TCG

L'approche moléculaire a permis de mieux comprendre le mécanisme de formation des cellules de type ostéoclastique observées dans les TCG. Les cellules rondes qu'on voit dans la tumeur sont des cellules de type monocytaire qui quittent le sang et se localisent dans l'os. Elles vont subir une activation excessive et vont aboutir à la formation des cellules géantes multinuclées qu'on appelle cellules de type ostéoclastique. En étude immunophénotypique, les cellules monocytaires sont CD14+. Certaines cellules qui n'ont pas abouti à des cellules géantes à l'intérieur de la prolifération tumorale sont CD14+. Lorsqu'on analyse les cellules géantes de type ostéoclastique, on trouve qu'elles sont CD14-, mais CD33+ comme les cellules promonocytaires. Donc l'hypothèse la plus vraisemblable actuellement est que les promonocytes arrivés dans les tissus sont activés par les cellules CD14+ et activés par une protéine appelée le Rank ligand qui existe dans la prolifération tumorale. Ces promonocytes activées n'arrivent pas à se diviser entièrement et vont créer les cellules géantes multinuclées du type ostéoclastique CD33+ et rarement CD14+. Cette constatation a abouti à une nouvelle approche thérapeutique, c'est utiliser un anti CD33 qui va bloquer la formation de cellules géantes multinuclées qui vont détruire l'os. L'anti CD33 (comme le Gemtuzumab utilisé dans les thérapies ciblées des leucémies aiguës myéloïdes) va rompre le cercle vicieux entre les cellules fusiformes et les cellules géantes et donc peut amener à un traitement des TCG.

Grâce à la biologie moléculaire, il a été démontré qu'il existe au niveau des cellules tumorales un facteur nucléaire d'activation qui existe au niveau des cellules géantes multinuclées et des monocytes appelé RANK (Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa B ligand). Au niveau des cellules fusiformes il y a le récepteur RANKL (ligand de RANK) sur lequel se fixe cette protéine activatrice nucléaire.

Le mécanisme de formation de la cellule géante est le suivant: Les cellules promonocytaires vont se fixer sur le Rank-ligand qui existe sur les cellules fusiformes; elles vont être activées et au cours de leur activation, elles vont se multiplier et n'arrivent pas à se diviser complètement et vont créer des cellules géantes multinuclées.

L'utilisation d'un anti-Rank-Ligand (Dénosumab) permettrait de bloquer ce récepteur ligand sur les cellules tumorales et empêcher les promonocytes de se fixer sur les cellules fusiformes<sup>[40, 41, 42, 43]</sup>.

### IX. TRAITEMENT MÉDICAL

Trois moyens thérapeutiques ont été proposés dans les TCG :

- Les antiangiogéniques et en particulier l'interféron.
- Les biphosphonates.
- L'anticorps anti-Rank Ligand (Dénosumab).

L'interféron a une action antiangiogénique démontrée in vitro: il permet l'activation des ostéoblastes et l'inhibition des ostéoclastes. In vivo, la majorité des séries publiées ont été des séries pédiatriques intéressantes des TCG évoluées du massif facial [A]

Les biphosphonates sont utilisés habituellement dans le traitement des métastases osseuses des tumeurs solides et dans le myélome multiple. Elles agissent essentiellement par une inhibition des ostéoclastes. Le traitement par biphosphonates a été utilisé surtout pour les tumeurs métastatiques ou en rechute ou pour les tumeurs inopérables. Tous ces essais ont démontré que les biphosphonates peuvent avoir un bénéfice clinique dans le traitement de ces tumeurs<sup>[44]</sup>. Tse et al<sup>[45]</sup> ont comparé 2 groupes de TCG de grade avancé stade 2 et 3 : un groupe traité par biphosphonates : 2 doses à 1 mois d'intervalle avant la chirurgie et un groupe témoin traité par chirurgie seule. Selon ces auteurs les biphosphonates ont permis la réduction des douleurs dans 100% des cas et une amélioration radiologique dans 58% des cas. Le taux de récurrence a été beaucoup moins important chez les patients traités par biphosphonates avant la chirurgie, comparativement aux patients traités par chirurgie seule. Le dénosumab est le moyen thérapeutique le plus récent et paraît le plus intéressant. Il s'agit d'un anticorps anti Rank Ligand qui agit sur les cellules mononucléées et sur les cellules géantes et qui permet une réduction de la résorption osseuse et une reprise de la calcification de l'os. Cette molécule a été analysée dans un essai de phase 2 qui a inclus 37 patients ayant une TCG inopérable ou en rechute qui ont eu le Dénosumab à la dose de 120 mg en sous cutané tous les mois. Ce traitement a permis 96% de réponse objective, 84% de réponse clinique, 29% de rémission complète radiologique et 100 % de réponse histologique chez les 20 patients qui ont eu une chirurgie après le traitement par Dénosumab. Cette réponse histologique est définie par la disparition de plus de 90% des cellules géantes sur le matériel histologique analysé<sup>[46]</sup>. Les indications du traitement médical dépendent du siège, de l'opérabilité de la tumeur, des récurrences et de la présence de métastases. Ce traitement est indiqué dans les tumeurs localisées, inopérables ; dans les tumeurs récidivantes et inopérables et dans les tumeurs métastatiques. Le moyen de traitement médical actuel est le dénosumab et accessoirement les biphosphonates<sup>[46, 47, 48]</sup>.

### X. PLACE DE LA RADIOTHÉRAPIE

La majorité des publications étudiant la radiothérapie dans les TCG sont rétrospectives, portant sur un nombre réduit de cas. Deux études sont intéressantes à citer :

Bhatia et al<sup>[49]</sup> 58 patients d'âge moyen de 31 ans avec une taille tumorale de 2 à 15 cm avec un suivi moyen de 8 ans. La radiothérapie a été indiquée en cas de rechute



(16% des cas), de tumeur non résecable (23% des cas), ou après résection marginale (58% des cas). La dose était de 50 grays et le volume cible a inclus la tumeur avec une marge de sécurité tout autour. Ils ont obtenu un taux de contrôle local de 85% à 5 ans de recul et la radiothérapie a été bien tolérée, avec des effets secondaires minimes du type toxicité cutanée grade 1 et 2.

La 2<sup>ème</sup> étude<sup>[50]</sup> avait pour objectif de chercher le rôle de la radiothérapie dans les tumeurs localement avancées ou inopérables. La série a comporté 77 patients. 73% de ces patients ont été traités par radiothérapie de première intention et 25% au cours d'une récurrence. La taille tumorale était variable entre 56 et 18cm et il y avait une atteinte des parties molles dans 71% des cas. La radiothérapie avait une dose moyenne de 56 Gy avec un fractionnement classique de 108 à 2 Gy /séance. La durée du traitement était de 5 à 7 semaines avec une technique conformationnelle 3D à partir de 1995. Le champ d'irradiation incluait la masse tumorale avec une marge de 3cm dans le sens cranio-caudal et de 1cm transversalement. Le résultat après un suivi moyen de 58 mois était un taux de survie global 97.5% à 5 ans et un taux de contrôle local 83% avec recalcification et normalisation de la fonction articulaire. Le délai moyen de réponse à la radiothérapie était tardif de plusieurs mois, voire 16 mois. Il y avait un taux faible de transformation maligne (2 cas dans cette série). L'importance de la taille tumorale était le seul facteur pronostic de réponse à la radiothérapie.

Au total la radiothérapie est indiquée lorsque la chirurgie risque de mettre en jeu le pronostic vital ou fonctionnel du patient, chez les patients inopérables, après récurrence, ou en cas de résection incomplète. La dose est généralement de 50 Gy avec un contrôle local de 70 à 85% des cas.

## XI. RÉFÉRENCES

- Szendrői M. Giant-cell tumour of bone. *J Bone Joint Surg (Br)* 2004; 86-B:5-12.
- Cooper AP, Travers B. In :Surgical essays. Vol1. Edt London. Webster Philadelphia: Cox and Son and Longman and Co 1818. P.186-208.
- Jiang N, Qin CH, Tan CX, Wen SF, Ma YF, Dong F, Diao XC, Zhang P, Yu B. A retrospective analysis of 140 patients with giant cell tumor in the extremity: a multicenter study based on four hospitals in South China. *Cancer Epidemiol.* 2013 Jun;37(3):294-9.
- Werner M. Giant cell tumour of bone: morphological, biological and histogenetical aspects. *International Orthopaedics (SICOT)* (2006) 30:484-489.
- Jung ST, Park HW, Lee KB, Lee DH, Choi JL. Multicentric giant cell tumor in adolescents: three case reports. *J pediatr Orthop* 2013; 22, 3:282-7.
- Raskin KA, Schwab JH, Mankin HJ, Springfield DS, HornicekFJ. Giant Cell Tumor of Bone. *J Am Acad Orthop Surg* 2013 ; 21:118-126.
- Forsyth RG, Hogendoorn PCW. Bone: Giant cell tumour. *Atlas Genet Cytogenet Oncol Haematol.* 2003; 7(3):194-197.
- Blackley HR, Wunder JS, Davis AM, White LM, Kandel R, Bell RS. Treatment of giant-cell tumors of long bones with curettage and bone-grafting. *J Bone Joint Surg Am* 1999; 81(6):811-20.
- Nouri H, Meherzi H, Ouertatani M, Mestiri M, Zehi K, Douik M et al. Calcitonin use in giant cell bone tumors. *Orthop Traumatol Surg Res.* 2011 Sep;97(5):520-6.
- Dingle SR, Flynn JC, Flynn JC Jr, Stewart G. Giant-cell tumor of the tendon sheath involving the cervical spine. A case report. *J Bone Joint Surg Am.* 2002 Sep;84-A(9):1664-7.
- Heijden LV, Dijkstra S; Campanacci DA. Giant Cell Tumor with pathologic fracture: Should we curette or resect? *Clin Orthop Relat Res* 2013; 471:820-829.
- Lackman RD, Khoury LD, Esmail A, Donthineni-Rao R. The treatment of sacral giant-cell tumours by serial arterial embolisation. *J Bone Joint Surg Br.* 2002 Aug;84(6):873-7.
- Kremen TJ Jr, Bernthal NM, Eckardt MA, Eckardt JJ. Giant cell tumor of bone: are we stratifying results appropriately? *Clin Orthop Relat Res.* 2012 Mar;470(3):677-83.
- Errani C, Ruggieri P, Asenzio MA, Toscano A, Colangeli S, Rimondi E et al. Giant cell tumor of the extremity: A review of 349 cases from a single institution. *Cancer Treat Rev.* 2010 Feb;36(1):1-7.
- Arbeitsgemeinschaft Knochentumoren, Becker WT, Dohle J, Bernd L, Braun A, Cserhati M et al. Local recurrence of giant cell tumor of bone after intralesional treatment with and without adjuvant therapy. *J Bone Joint Surg Am.* 2008 May;90(5):1060-7.
- Kivioja AH, Blomqvist C, Hietaniemi K, Trovik C, Walloe A, Bauer HC et al. Cement is recommended in intralesional surgery of giant cell tumors: a Scandinavian Sarcoma Group study of 294 patients followed for a median time of 5 years. *Acta Orthop.* 2008 Feb;79(1):86-93.
- Cooper KL, Beabout JW, Dahlin DC. Giant-cell tumor: ossification in soft-tissue implants. *Radiology* 1984 ; 153 :597-602.
- Singh VA, Applanaidu RN. Can recurrence of giant cell tumour occur in an allograft? A report of two cases. *Int J Orthop Trauma Nursing* 2010; 14:193-197.
- Turcotte RE, Isler M, Doyon J. Tumor de células gigantes Original Research Article. *EMC - Aparato Locomotor* 2001;34(3):1-11.
- Fraquet N, Faizon G, Rosset P, Phillipeau J-, Waast D, Gouin F. Long bones giant cells tumors: treatment by curettage and cavity filling cementation. *Orthop Traumatol Surg Res.* 2009 Oct;95(6):402-6.
- Errani C, Ruggieri P, Asenzio MAN, Toscano A, Colangeli S, Rimondi E, et al. Giant cell tumor of the extremity: A review of 349 cases from a single institution. *Cancer Treatment Reviews* 2010; 36:1-7.
- Turcotte RE, Wunder JS, Isler MH, Bell RS, Schachar N, Masri BA et al. Giant cell tumor of long bone: a Canadian Sarcoma Group study. *Clin Orthop Relat Res* 2002; 397:248-58.
- Dehesi BM, Jaffer SN, Griffin AM, Ferguson PC, Bell RS, Wunder JS. Joint salvage for pathologic fracture of giant cell tumor of the lower extremity. *Clin Orthop Relat Res.* 2007;459:96-104.
- Balke M, Stribuerger A, Budny T, Henriches M, Gosheger G, Harges J. Treatment and outcome of giant cell tumors of the pelvis. 20 cases followed for 1 to 11 years. *Acta Orthopaedica* 2009; 80(5):590-596.
- Li G, Fu D, Chen K, Ma X, Sun M, Sun w et al. Surgical strategy for the management of sacral giant cell tumors: a 32-case series. *The spine Journal* 2012; 12:484-491.
- O'Donnell RJ, Springfield DS, Motwani HK, Ready JE, Gebhardt MC, Mankin HJ. Recurrence of giant-cell tumors of the long bones after curettage and packing with cement. *J Bone Joint Surg Am.* 1994 Dec;76(12):1827-33. Review.
- Siebenrock KA, Unni KK, Rock MG. Giant-cell tumour of bone metastasising to the lungs. A long-term follow-up. *J Bone Joint Surg (Br)* 1998;80:43-7.
- Leichtle CI, Leichtle UG, Gärtner V, Schimmel H, Hartmann JT, Rudert M. Multiple skeletal metastases from a giant cell tumour of the distal fibula with fatal outcome. *J Bone Joint Surg (Br)* 2006;88:396-9.
- Caballes RL. The mechanism of metastasis in the so-called "Benign giant cell tumor of bone". *Hum Pathol* 1981; 12,8:762-7.
- Jacopin S, Viehweger E, Glard Y, Launay F, Jouve JL, Bouvier C et al. Fatal lung metastasis secondary to index finger giant cell tumor in an 8-year-old child. *Orthop Traumatol Surg Res.* 2010 May;96(3):310-3.
- Ropars M, Siret P, Kaila R, Duval H, Dréano T. Recurrent primary giant cell tumour of the proximal radius with pulmonary metastases. *Joint Bone Spine.* 2008 Dec;75(6):740-1.
- Hsieh MS, Wu CT, Lin MW, Chang YL, Lee YC. Pulmonary metastatic giant cell tumors presenting as totally hyalinized and ossified nodules. *Ann Thorac Surg.* 2012 Jun; 93(6):2044-7.
- Dominkus M, Ruggieri P, Bertoni F, Briccoli A, Picci P, Rocca M et al. Histologically verified lung metastases in benign giant cell tumours-14 cases from a single institution. *Int Orthop.* 2006 Dec;30(6):499-504.
- Suzuki Y, Nishida Y, Yamada Y, Tsukushi S, Sugiyama H, Nakashima H et al. Reoperation results in osteoarthritic change of knee joints in patients with giant cell tumor of bone. *The Knee* 2007; 14:369-374.
- von Steyern FV, Kristiansson I, Jonsson K, Mannfolk P, Heinegård D, Rydholm A. Giant-cell tumour of the knee: the condition of the cartilage after treatment by curettage and cementing. *J Bone Joint Surg Br.* 2007 Mar;89(3):361-5.
- Heffernan EJ, O'Sullivan PJ, Adibeig M, Louis LJ, Ryan AG, Neilsen TO et al. Primary malignant transformation of giant cell tumor of bone. *Eur J Radiol Extra* 2007; 62(3):89-93.
- Hashimoto K, Hatori M, Hosaka M, Watanabe M, Hasegawa T, Tohoku KS. Osteosarcoma arising from giant cell tumor of bone ten years after primary surgery: a case report and review of the literature. *J Exp Med.* 2006;208(2):157-62.



- 38) Saito T, Mitomi H, Suehara Y, Okubo T, Torugoe T, Takagi T et al. A case of de novo secondary malignant giant-cell tumor of bone with loss of heterozygosity of p53 gene that transformed within a short-term follow-up. *Pathol Res Pract* 2011;207(10):664-9.
- 39) Saito T, Mitomi H, Izumi H, Suehara Y, Okubo T, Torugoe T et al. A case of secondary malignant giant-cell tumor of bone with p53 mutation after long-term follow-up. *Hum Pathol* 2011; 42:727-733.
- 40) Van der Heijden L1, Dijkstra PD, van de Sande MA, Kroep JR, Nout RA, van Rijswijk CS, Bovée JV, Hogendoorn PC, Gelderblom H. The clinical approach toward giant cell tumor of bone. *Oncologist*. 2014 May;19(5):550-61.
- 41) Lewin J1, Thomas D. Denosumab: a new treatment option for giant cell tumor of bone. *Drugs Today (Barc)*. 2013 Nov;49(11):693-700.
- 42) Branstetter DG1, Nelson SD, Manivel JC, Blay JY, Chawla S, Thomas DM, Jun S, Jacobs I. Denosumab induces tumor reduction and bone formation in patients with giant-cell tumor of bone. *Clin Cancer Res*. 2012 Aug 15;18(16):4415-24.
- 43) Deveci MA, Paydaş S, Gönlüşen G, Özkan C, Biçer ÖS, Tekin M. Clinical and pathological results of denosumab treatment for giant cell tumors of bone: Prospective study of 14 cases. *Acta Orthop Traumatol Turc*. 2016 Oct 24[Epub ahead of print]
- 44) Balke M, Campanacci L, Gebert C, Picci P, Gibbons M, Taylor R et al. Bisphosphonate treatment of aggressive primary, recurrent and metastatic Giant Cell Tumour of Bone. *BMC Cancer*. 2010;10:462.
- 45) Tse L. Bisphosphonates reduce local recurrence in extremity giant cell tumor of bone: A case-contrôle study. *Bone* 2008; 42:68-73.
- 46) Thomas D, Henshaw R, Skubitz K, Chawla S, Staddon A, Blay JY et al. Denosumab in patients with giant-cell tumour of bone: an open label, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2010; 11(3):275-80.
- 47) Branstetter DG, Nelson SD, Manivel C et al. Denosumab induces tumor reduction and bone formation in patients with giant-celle tumor of bone. *Clin Cancer Res* 2012; 18:4415-4424.
- 48) Biermann JS. Updates in the treatment of bone cancer. *J Natl Compr Canc Netw*. 2013;11(5 Suppl):681-3. Review.
- 49) Bhatia S, Miszczyk L, Roelandts M, Nguyen TD, Boterberg T, Poortmans P et al. Radiotherapy for marginally resected, unresectable or recurrent giant cell tumor of the bone: a rare cancer network study. *Rare tumors* 2011; 3:e48.
- 50) Ruka W, Rutkowski P, Morysinski T, Nowecki Z, Zdzienicki M, Makula D. The megavoltage radiation therapy in treatment of patients with advanced or difficult giant cell tumors of bone. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2010; 78 (2):494-498.

