

**RECOMMANDATION DE PRISE EN
CHARGE DES TUMEURS À CELLULES
GEANTES (TCG)
DE L'ENFANT ET DE L'ADULTE**

*Recommandations du groupe Tumeur osseuses de la SFCE
et du GSF/GETO*

Rédacteur : Gilles Missenard / C Chevreau
Relecteurs : Valérie Dumaine / Axel LeCesne
Validation mars 2016



SYNOPSIS

TITRE

Prise en charge des tumeurs à cellules géantes (TCG)

VERSION ET DATE

Mars 2016

TCG LOCALISEES

DIAGNOSTIC: PLACE DE LA RCP PRÉ BIOPSIE

Les modalités de la biopsie à visée diagnostique devront être discutées systématiquement en RCP
La biopsie peut être effectuée par voie chirurgicale ou radiologique (micro biopsie 14 Gauge au minimum)
Le développement d'outils diagnostiques anatomopathologiques permet d'optimiser les résultats de la micro biopsie dans des situations particulières comme les situations axiales pour lesquelles il est difficile de différencier TCG et kyste osseux anévrysmal (KOA) : de par la présence de signatures moléculaires spécifiques recherchées en routine dans la plupart des centres de pathologie référents:

- mutation H3F3A dans les TCG (sensibilité de 92 % et une spécificité de 95 %)
- réarrangement USP6 dans le KOA

RCP post biopsie: Une confrontation anatomo-clinique et radiologique est indispensable avant tout traitement. Sera discuté l'indication d'un TDM thorax SPC

TRAITEMENT: PLACE DE LA RCP THÉRAPEUTIQUE

1. CHIRURGIE

LES MOYENS:

1/ Le curetage comblement: il doit être le plus complet possible et impose de retrouver de l'os sain sur toutes les parois. Un lavage efficace (**lavage pulsé**), ou un fraisage des parois à la fraise motorisée peut aider.

Les traitements adjuvants locaux n'ont pas fait la preuve de leur efficacité

Le choix du matériau de comblement est majeur car semblerait améliorer le contrôle local.

- **Le standard est le comblement au ciment de par ses qualités mécaniques et son rôle Evoqué sur le contrôle local**
- Le comblement avec une allogreffe traitée ou cryopréservée est à discuter dans une situation nécessitant une consolidation osseuse (col fémoral) ou en cas de rechute locale nécessitant alors une reprise chirurgicale pour enlever le ciment
- L'autogreffe n'est pas recommandée (apporte des facteurs de croissance et présente un risque de contamination de la zone de prise de greffe). Dans certains cas, on peut discuter de son utilisation pour protéger le cartilage articulaire

Une ostéosynthèse complémentaire n'est réalisée que si réellement indispensable, dans le cadre d'une fracture pathologique avérée, imminente ou dans les zones à risques comme le col fémoral. Elle utilisera de préférence des implants en titane qui minimisent les interférences avec les méthodes d'imagerie (IRM TDM)

2/ La résection, qui si elle est retenue devra être (R0).

3/ L'amputation doit elle aussi respecter les règles de la chirurgie carcinologique au même titre que la résection.

LES INDICATIONS:

Elles varient et évoluent en fonction de la localisation, des possibilités d'exérèse et de reconstruction, du moment du diagnostic (primo traitement ou rechute)

1/ Les os longs des membres

La TCG se développe le plus souvent sur des squelettes matures et est habituellement de localisation épiphysaire avec une implication de la métaphyse adjacente. Elle s'étend à l'os sous chondral, menaçant l'articulation. Rarement la tumeur est confinée à la métaphyse; elle survient alors sur un squelette encore immature. (*À noter qu'une localisation diaphysaire est exceptionnelle et doit faire évoquer un KOA ou une autre étiologie*).

Deux situations possibles :

- le moule osseux est conservé : cela permet un curetage/ comblement d'emblée
- l'os est fantomatique et n'autorise pas un curetage/ comblement dans des conditions optimales.

Dans ce cas un traitement néo adjuvant par Dénosumab sera discuté (cf. chapitre Dénosumab).

Pour les petits os non porteurs (fibula proximal et Ulna distal), la résection sera préférée au curetage comblement

Pour les os porteurs (fémur, tibia, humérus proximal et radius distal): curetage comblement au ciment sans ostéosynthèse sauf s'il existe une fracture pathologique.

La résection carcinologique n'est indiquée qu'en cas de lésion multi récidivante après traitement correctement conduit ou quand la destruction articulaire est telle que l'articulation ne paraît plus conservable.

L'amputation est exceptionnellement indiquée mais peut se discuter pour tumeurs ulcérées et fracturées; pour certaines récurrences itératives après résection où l'extension dans les parties molles est incontrôlable (radius distal).

2/ Les localisations axiales (rachis, sacrum, pelvis)

Elles ont en commun de présenter un risque de rechute locale plus important que celui observé niveau des membres du fait des difficultés à réaliser une excision macroscopiquement satisfaisante.

- Il conviendra chaque fois que possible d'envisager une exérèse « carcinologique » en évitant un retentissement fonctionnel important.
- Un traitement chirurgical d'emblée à visée non optimale est à contre indiquer.

Dans ce contexte, un traitement néo adjuvant par Dénosumab devra être discuté (en l'absence de risque neurologique, cf. chapitre Dénosumab)

a) **Le rachis mobile :**

La TCG y a le plus souvent une localisation corporeale et intéresse préférentiellement le rachis lombaire. Au diagnostic la tumeur est souvent volumineuse, source de menace mécanique et/ou neurologique, ce qui conditionne la prise en charge :

- décompression voire fixation décompression d'emblée
- traitement néo adjuvant (cf. chapitre DénoSumab)
- résection monobloc si possible,

La cimentoplastie percutané en radiologie interventionnelle sera discuté dans les localisations d'accès difficile comme le rachis cervical en particulier C2.

b) **Le pelvis**

La résection en bloc, quand elle est possible, est discutée au niveau des zones I et III. Au niveau de la zone II, la conservation de l'articulation coxofémorale fait privilégier un traitement conservateur si celui-ci s'avère possible.

c) **Le sacrum**

La préservation des racines est l'objectif principal. Dans le corps du sacrum, un curetage sera précédé d'une embolisation. Le comblement par ciment n'est pas recommandé du fait du risque de détérioration radiculaire. Au niveau de la sacro-iliaque, la résection doit être envisagée si elle ne compromet pas la préservation radiculaire. Dans le cas contraire, un curetage/comblement au ciment est recommandé quand le moule osseux protège les racines après embolisation.

Il apparait maintenant important de définir la séquence thérapeutique optimale du traitement et l'intérêt du traitement néo adjuvant par le DénoSumab. En effet celui-ci modifie l'architecture tumorale et contrarie la qualité du curetage.

2. RADIOTHERAPIE :

Autrefois utilisée comme traitement adjuvant des localisations axiales ou de certaines rechutes locales itératives, elle comporte un risque important de seconde tumeur en territoire irradié.

Son indication, depuis l'avènement du DénoSumab doit se discuter de façon anecdotique

TCG LOCALISEES MAIS RELEVANT D'UNE CHIRURGIE MORBIDE

TCG INEXTIRPABLES

TCG METASTATIQUES

PHYSIOPATHOLOGIE DES TCG ET RÔLE DU DESONUMAB (2)

Les TCG sont des tumeurs bénignes ostéolytiques composées de trois composantes cellulaires prédominantes: les cellules stromales qui représentent la « composante néoplasique » de cette tumeur, les cellules monocytaires et les cellules géantes ostéoclastiques.

Les cellules stromales orchestrent le recrutement de cellules monocytaires, qu'elles orientent vers une différenciation et une maturation en macrophages qui acquièrent une activité ostéoclastique, formant ainsi les cellules géantes « ostéoclast –like ». Ces cellules géantes expriment le médiateur clé de l'ostéoclastogénèse : le récepteur RANK, activé par RANK-Ligand (RANKL) sécrété par les cellules stromales.

L'interaction RANK/ RANKL est l'élément clé à l'origine de la résorption osseuse observée dans les TCG.

Le pourquoi de la sécrétion de RANKL par les cellules stromales n'est pas élucidé.

La compréhension de ces mécanismes moléculaires est à l'origine du développement du DénoSumab dans cette pathologie.

Le DénoSumab est un AC monoclonal humanisé qui se fixe avec une grande affinité sur RANKL.

La pertinence clinique du rôle du DénoSumab a été acquise sur les résultats de deux études de phase 2 respectivement publiées par Thomas et Chawla dans Lancet Oncology en 2010 et 2013 (3, 4) qui ont conduit à une obtention rapide pour le DénoSumab de l'agrément FDA en juin 2013 et de l'EMA en septembre 2014 dans l'indication TCG non résécables ou résécables avec une chirurgie morbide pour les patients adultes et les adolescents.

PLACE DU DÉSONUMAB DANS LES RECOMMANDATIONS DE L'ESMO ET DU NCCN

1. LES GUIDELINES DE L'ESMO 2014 :

- recommandent l'utilisation du DénoSumab dans les tumeurs non résécables ou les rares situations métastatiques et ce, sans interruption, les arrêts thérapeutiques étant en règle générale suivi d'une reprise évolutive.
- suggèrent son utilisation à visée néoadjuvante pour des tumeurs extirpables mais relevant d'une chirurgie morbide.

2. LES GUIDELINES DU NCCN DANS LA VERSION 2.2016

- proposent le DénoSumab comme une des options de traitement des tumeurs résécables mais au prix d'une chirurgie morbide (seule ou en association avec les autres options de traitement : IFN, IFN pégylé radiothérapie)
- dans les situations métastatiques, la résécabilité de la tumeur primaire et des métastases est analysée de première intention
- le DénoSumab est indiqué en option (comme l'IFN, l'IFN pégylé, la radiothérapie ou l'observation) dans les tumeurs non résécables

RECOMMANDATIONS DU GROUPOS

1. TUMEUR LOCALISEE MAIS RELEVANT D'UNE CHIRURGIE MORBIDE

- Dénosumab en néo adjuvant
 - o La durée du Dénosumab sera à discuter au cas par cas, au prorata des résultats de l'évaluation régulière de la réponse clinique, de la réponse radiologique et des possibilités de rediscussion des indications chirurgicales (cf. chapitre TCG localisées)

2. TUMEUR INEXTIRPABLE OU METASTATIQUE (Y COMPRIS LES FORMES MALIGNES)

- Dénosumab au long cours

La dose recommandée est de 120 mg en sous cutané au J1 J8 J15 du premier cycle, reprise à J28 puis injections mensuelles.

Ce traitement :

- doit être conduit avec un support de calcium et vitamine D
- nécessite un suivi biologique mensuel notamment pour le suivi du bilan phosphocalcique (risque d'hypocalcémie et hypophosphatémie)
- nécessite un bilan dentaire à l'initiation et pendant le traitement et pendant en raison du risque de survenue d'ostéonécrose de la mâchoire

Note: il conviendra d'être vigilant sur toute tumeur en progression sous Dénosumab.

Dans ce cas, devra être discuté une relecture des lames et/ou une nouvelle biopsie afin d'éliminer le diagnostic d'ostéosarcome

SURVEILLANCE

1. TUMEUR INEXTIRPABLE

- **IRM site primitif** à 3 mois puis tous les 6 mois ou de façon anticipée aux symptômes
- **Imagerie thoracique** tous les 6 mois pendant 2 ans puis annuelle

2. TUMEUR METASTATIQUE SOUS DENOSUMAB

- **IRM site primitif** à 3 mois puis tous les 6 mois ou de façon anticipée aux symptômes
- **Imagerie thoracique** à 3 mois puis tous les 6 mois

Reference List

- (1) 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 Sep,22(9), 2860-2868.
 - (2) Brodowicz T, Hemetsberger M, Windhager R. Denosumab for the treatment of giant cell tumor of the bone. *Future Oncol* 2015,11(13), 1881-1894.
 - (3) 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 Mar,11(3), 275-280.
 - (4) 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 Aug,14(9), 901-908.
-