

Tumeurs riches en cellules géantes

Pertinence chirurgicale des marqueurs

Pierre-Louis Docquier,
Thomas Schubert,
Hélène Antoine-Poirel,
Christine Galant,
Christian Delloye

Cliniques universitaires Saint-Luc, Bruxelles,



GSF vendredi 24 juin 2016



CLINIQUES UNIVERSITAIRES SAINT-LUC

Tumeurs osseuses contenant des cellules géantes

- **Tumeur à cellules géantes (TCG)**
- **Kyste osseux anévrysmal (KOA)**
- **Ostéosarcome télengiectasique (OST)**
- **Chondroblastome (CB)**
- **Fibrome chondromyxoïde (FCM)**
- → distinction parfois difficile *

*Cleven et al. Am J Surg Pathol. 2015;39,1576-1582.



Mutation du gène codant pour l'histone 3.3

- **Mutation H3F3A** (sur chromosome 1)
 - 92% des TCG (49/53)*
 - 93% des TCG (85/91)**
 - Les mutations sont dans les cellules stromales, pas dans les ostéoclastes
- **Mutation H3F3B** (sur chromosome 17)
 - 95% des chondroblastomes (73/77)***

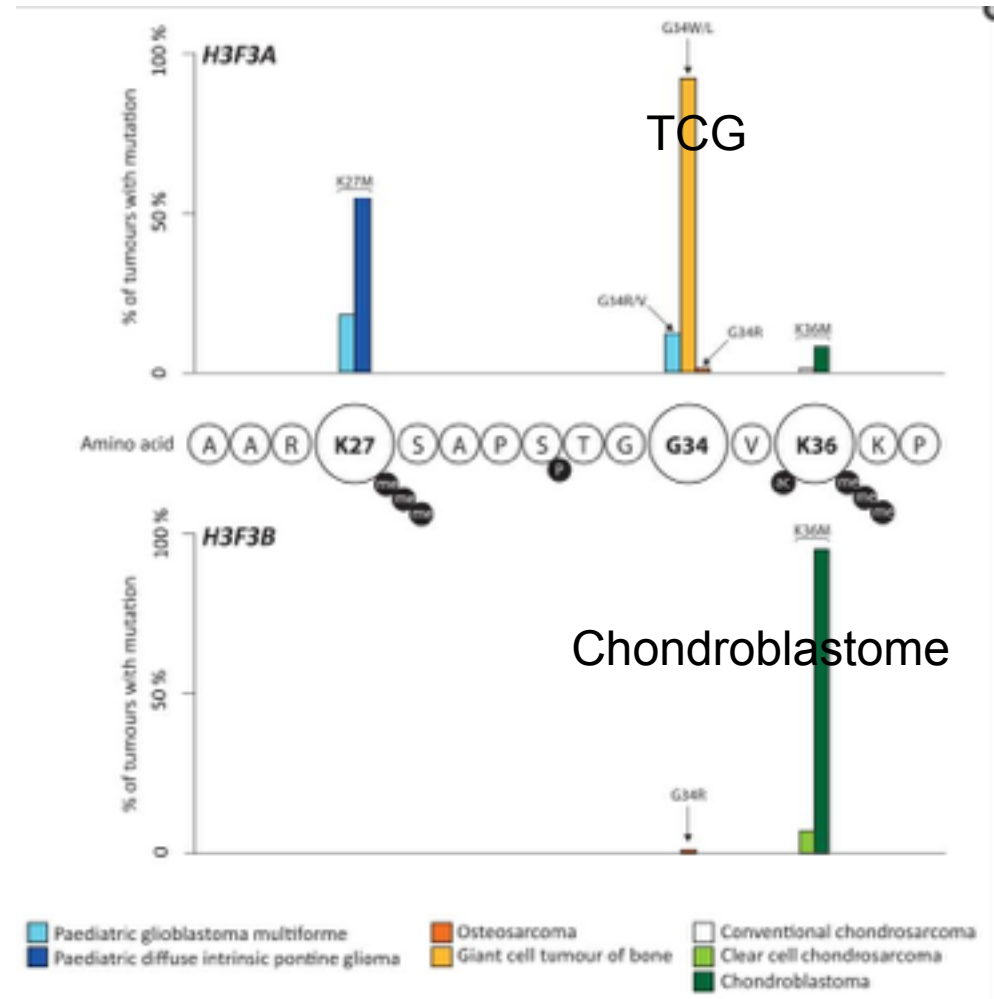
*Behjati S, et al. Distinct H3F3A and H3F3B driver mutations define chondroblastoma and giant cell tumor of bone. Nat Genet. 2013;45:1479-82.

**Presneau N, et al. Diagnostic value of H3F3A mutations in giant cell tumour of bone compared to osteoclast-rich mimics. J Pathol 2015;1:113-115.

***Amary MF et al. The H3F3 K36M mutant antibody is a sensitive and specific marker for the diagnosis of chondroblastoma. Histopathology. 2016 Feb 4.

Mutations H3F3A et H3F3B*

- H3F3A → hautement spécifique pour TCG
- H3F3B → hautement spécifique pour Chondroblastome
- Absence dans les autres tumeurs osseuses contenant des cellules géantes
 - KOA → USP6
 - OST
 - FCM → GRM1



*Cleven et al. Am J Surg Pathol. 2015;39,1576-1582.

** Behjati S, et al. Nat Genet. 2013;45:1479-82.

USP6 (ubiquitin specific protease)

- Translocation t(16;17)(q22;p13)
- Le réarrangement place l'USP6 à côté d'un promoteur
- → Hyperexpression de l'USP6
 - Interférence avec la maturation ostéoblastique
 - Induction d'inflammation et néovascularisation
 - Ostéolyse
- Présent dans
 - le KOA primaire
 - la Fasciite Nodulaire

*Oliveira AM, Chou MM. USP6-induced neoplasms: the biologic spectrum of aneurysmal bone cyst and nodular fasciitis. Hum Pathol. 2014;45(1): 1-11.

GRM1* (glutamate receptor metabotropic)

- Réarrangement sur le chromosome 6 (6p23-25,6q12-15 et 6q23-27)
- Le réarrangement fusionne GRM1 avec un promoteur → hyperexpression de GRM1
- Retrouvé dans 90% des FCM (Fibromes chondromyxoïdes)

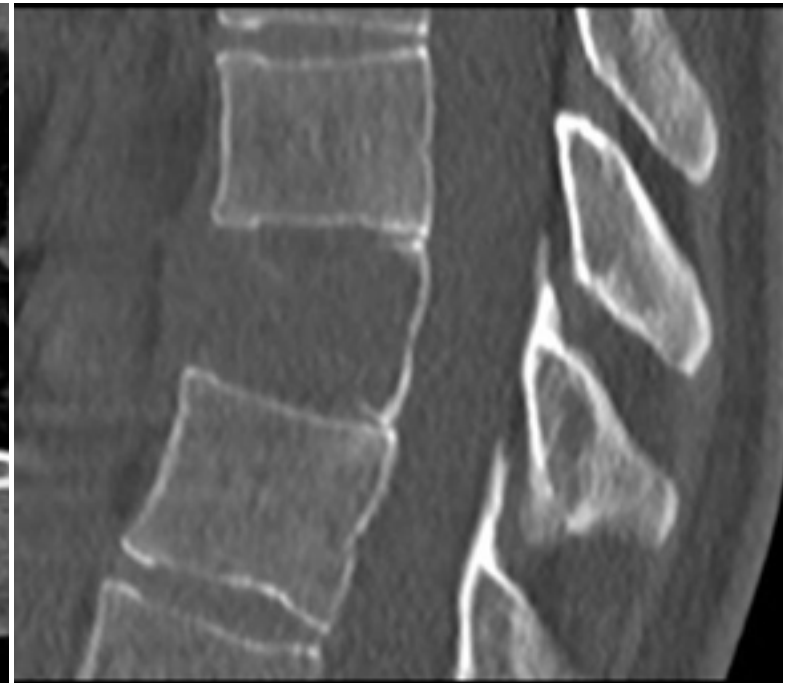
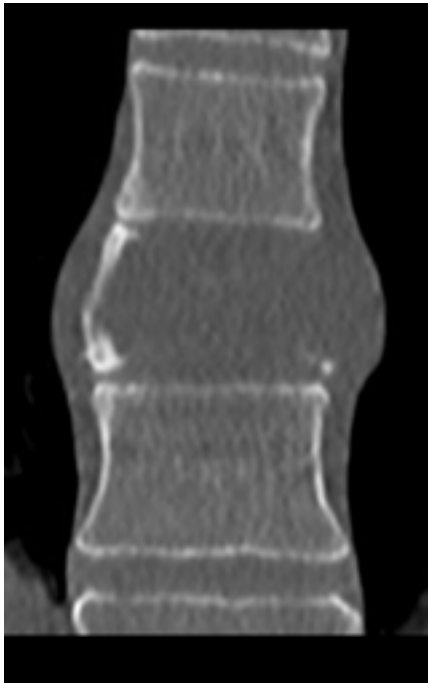
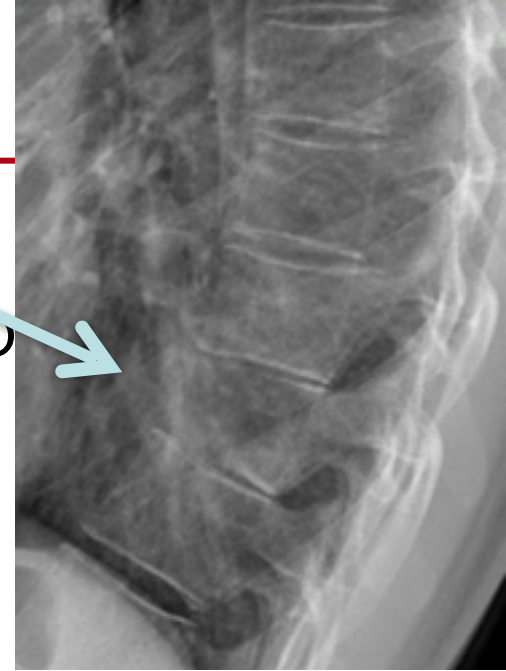
*Nord KH, et al. GRM1 is upregulated through gene fusion and promoter swapping in chondromyxoid fibroma. Nat Genet. 2014;46(5): 474-7.

EXEMPLES CLINIQUES



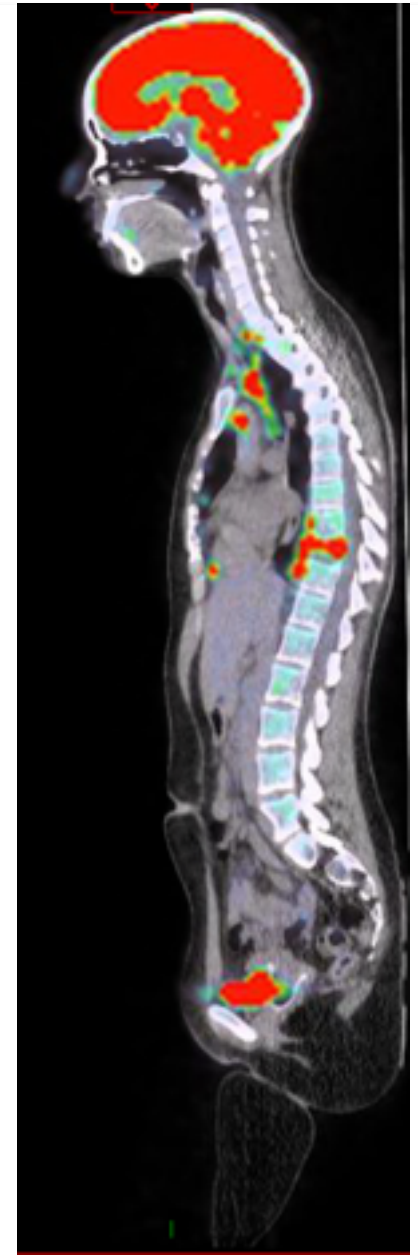
Tumeur lytique D10

- Patiente de 25 ans
 - Découverte d'une lyse de la vertèbre D10 (D+ suite à un effort d'éternuement)



Tumeur lytique D10

- IRM : hypo T2, rehausse sous Gadolinium
- PET-Scan : fixation sur D10, pas d'autre foyer



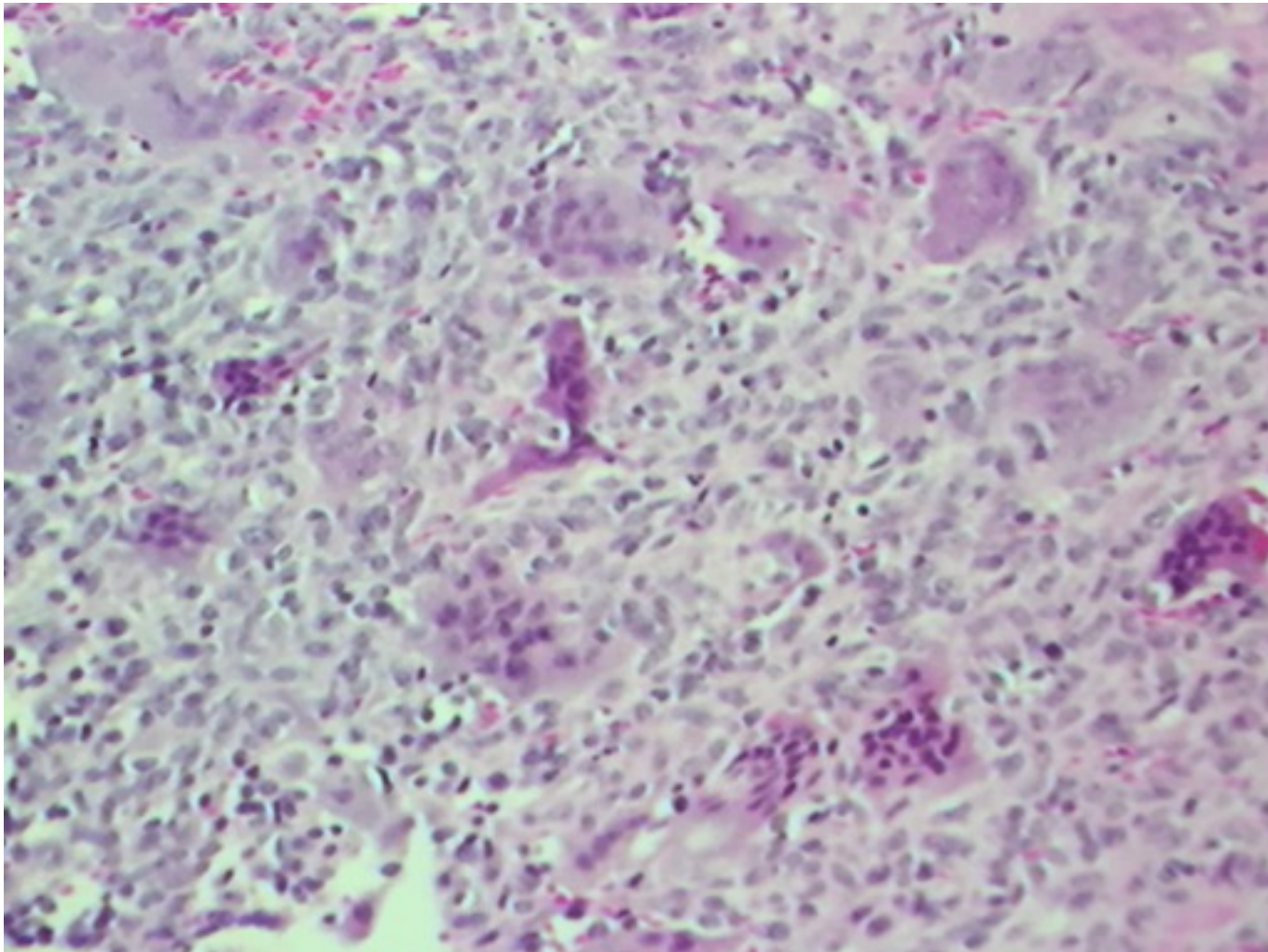
Tumeur lytique D10

- Biopsie à l'aiguille : par le pédicule



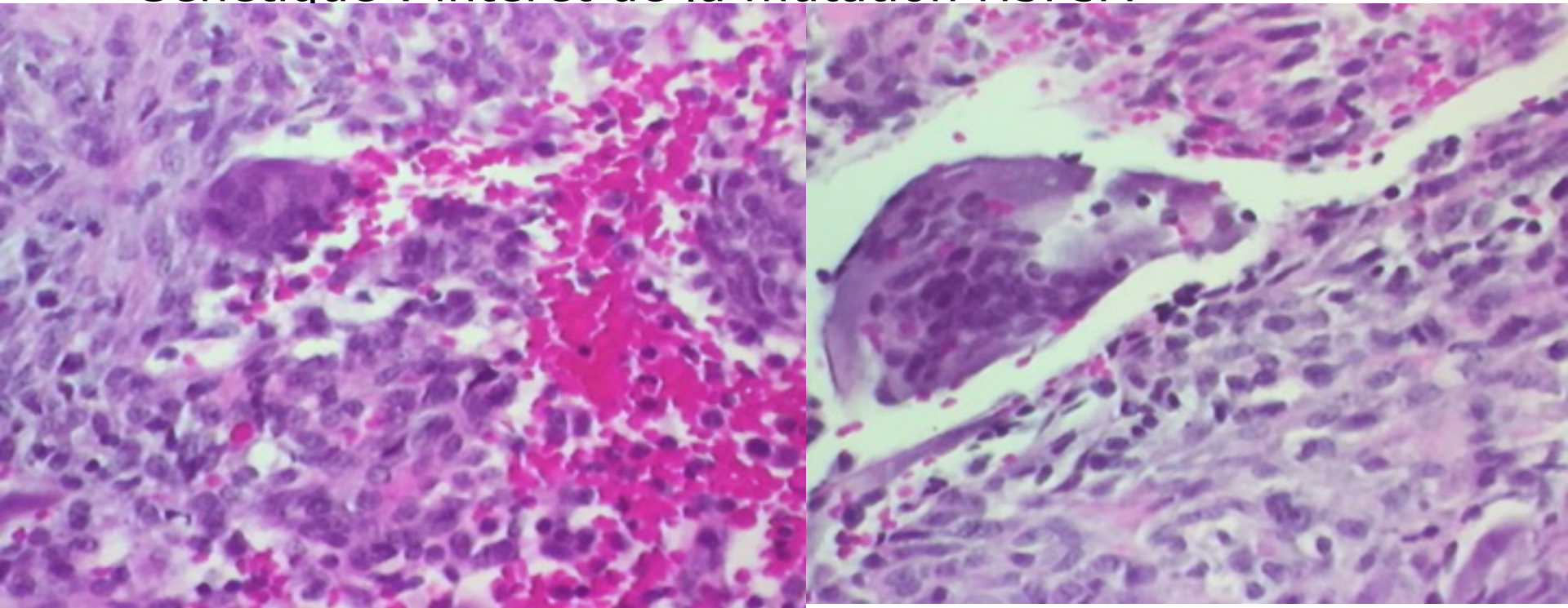
Tumeur lytique D10

- Biopsie à l'aiguille :



Tumeur lytique D10

- Biopsie à l'aiguille :
 - cellules stromales mononucléées plutôt rondes
 - grosses cellules géantes
 - → compatible avec TCG
- Génétique : intérêt de la mutation H3F3A



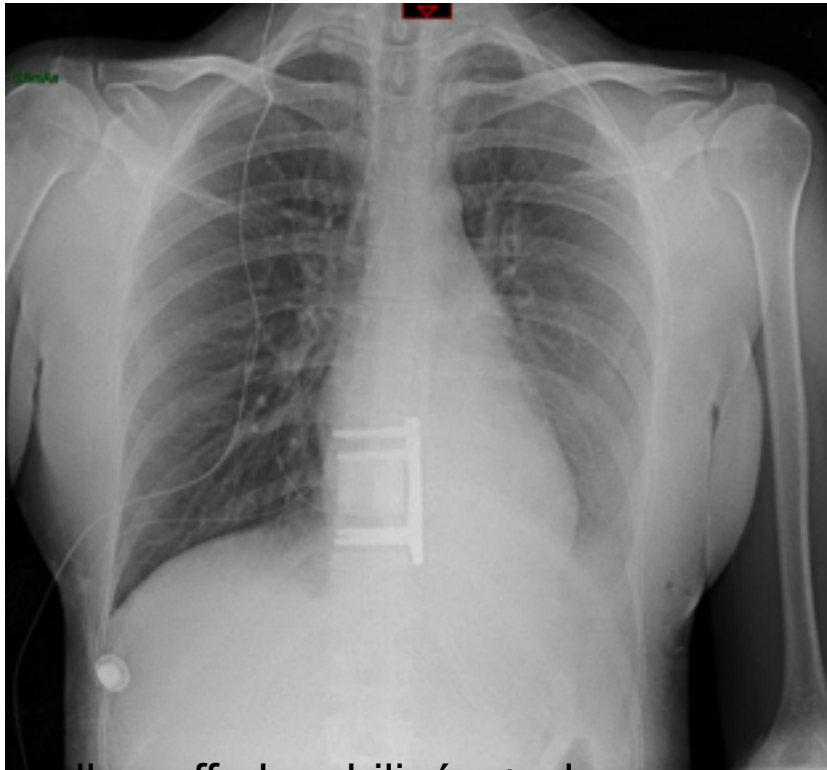
TCG osseuse

- Composition microscopique*:
 - 2 populations de cellules :
 1. COMPOSANTE NEOPLASIQUE :
 - **Cell stromales monocléées** → mutation H3F3A
 - Cell rondes mononucléées histiocytiques (précurseurs d'ostéoclastes)
 2. COMPOSANTE REACTIONNELLE :
 - Cell géantes très larges

*Cleven et al. Am J Surg Pathol. 2015;39,1576-1582.

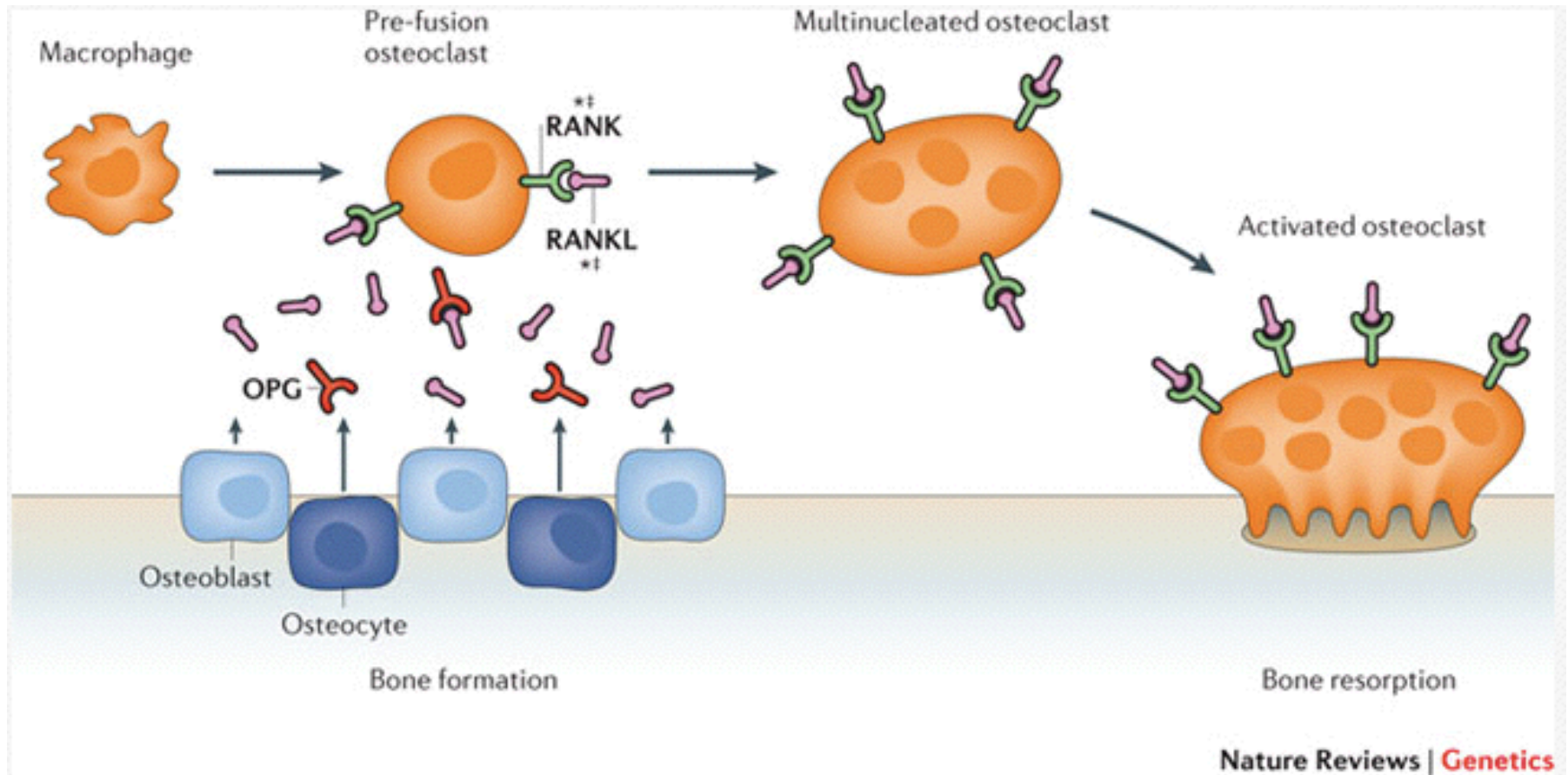
TCG osseuse

- Résection chirurgicale
 - Adjuvant impossible (phénol, ciment)
 - Probablement incomplète
- Trajet de la biopsie : possiblement contaminé
- → Intérêt du denosumab ?



Allogreffe lyophilisée + plaque

Interaction RANK - RANKL



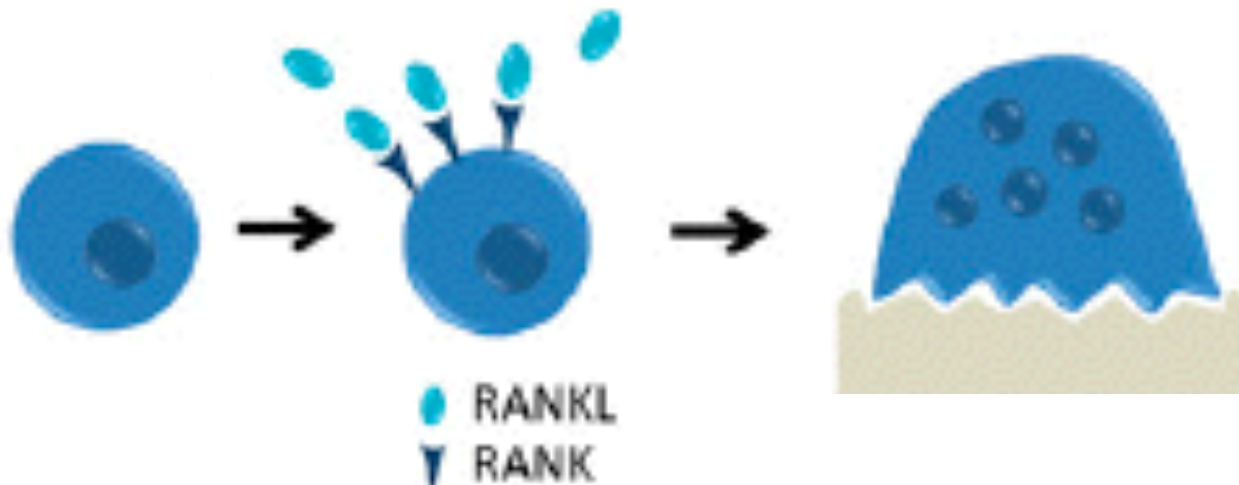
RANK : receptor activator of nuclear factor-kappa

RANKL : ligand pour RANK

OPG : osteoprotegerine

TCG osseuse

- La cellule stromale mutée
 - Exprime intensément RANKL
 - Recrute les précurseurs des ostéoclastes vers la tumeur et stimule leur différenciation en ostéoclastes



*Van der Heijden et al. The oncologist 2014;19:550-561.

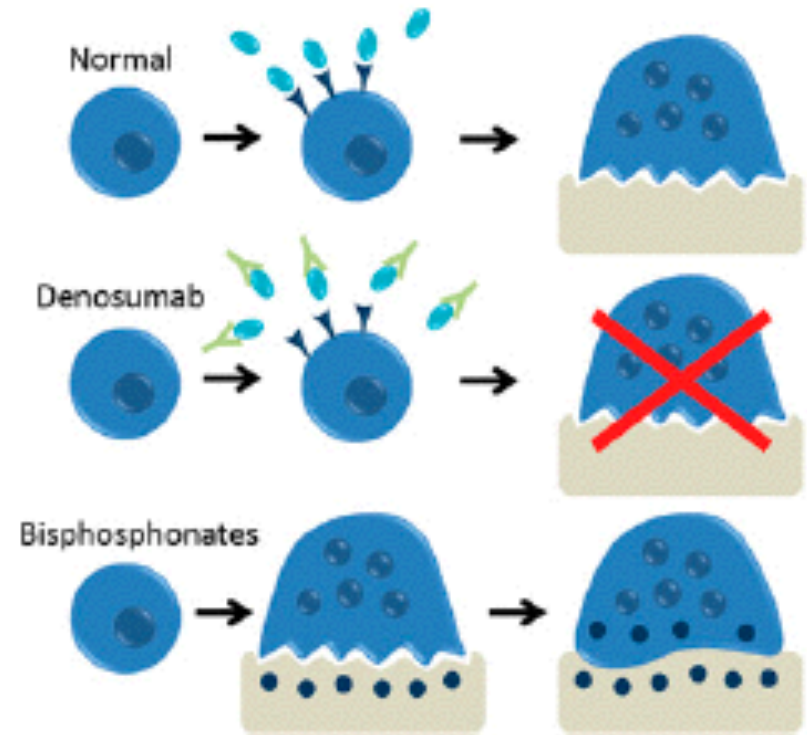
TCG : Risque de récurrence

- Traitement :
 - Chirurgie seule
 - Mais risque de **récurrence locale** +++
 - 27 à 65% après curetage seul
 - 12 à 27% après curetage + adjuvant (phénol, ciment, ...)
 - 0 à 12% après résection en bloc
 - Radiothérapie quand la chirurgie n'est pas possible
 - Denosumab : anticorps monoclonal anti-RANKL

Skubitz KM. Giant cell tumor of bone: current treatment options. Curr Treat Options Oncol. 2014 Sep;15(3):507-18.

TCG osseuse : Denosumab

- **Denosumab** : anticorps monoclonal anti-RANKL
 - → bloque la maturation des ostéoclastes
 - → sclérose et reconstitution de l'os cortical
- **Bisphosphonates** : inhibent les ostéoclastes

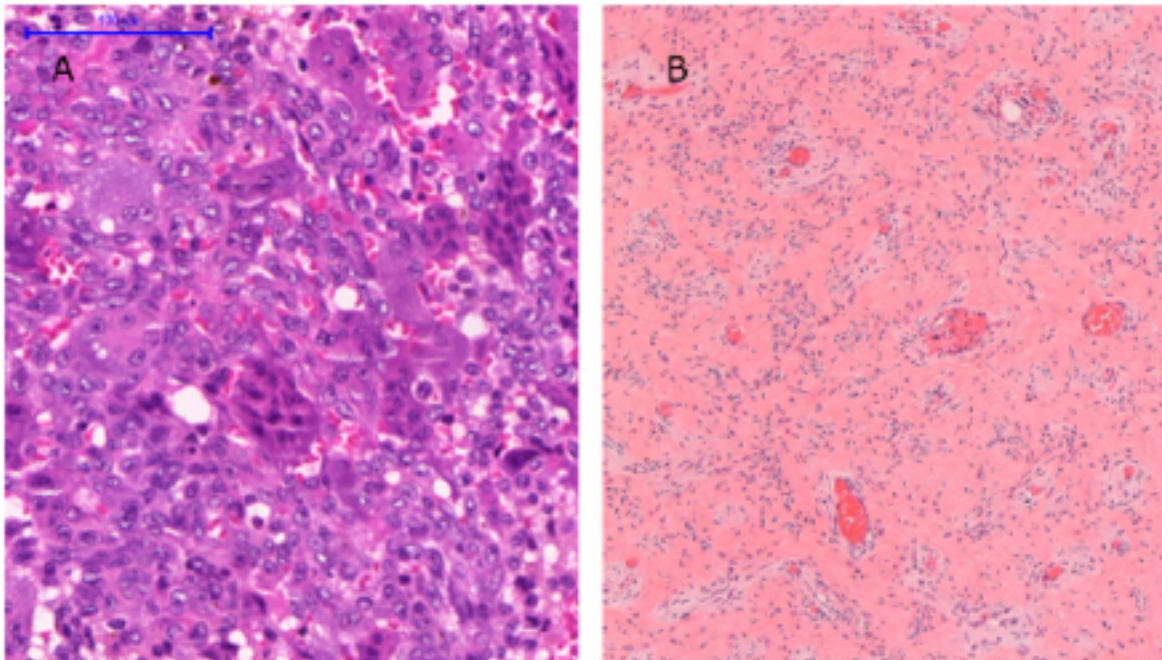


*Chawla S et al. Safety and efficacy of denosumab for adults and skeletally mature adolescents with giant cell tumour of bone: interim analysis of an open-label, parallel-group, phase 2 study. Lancet Oncol. 2013;14(9):901-8.

18 **van der Heijden L. The clinical approach toward giant cell tumor of bone. Oncologist. 2014;19(5):550-61.

TCG osseuse : Denosumab

- Denosumab :
 - Après denosumab: cell stromales mononucléées, absence de cell géantes

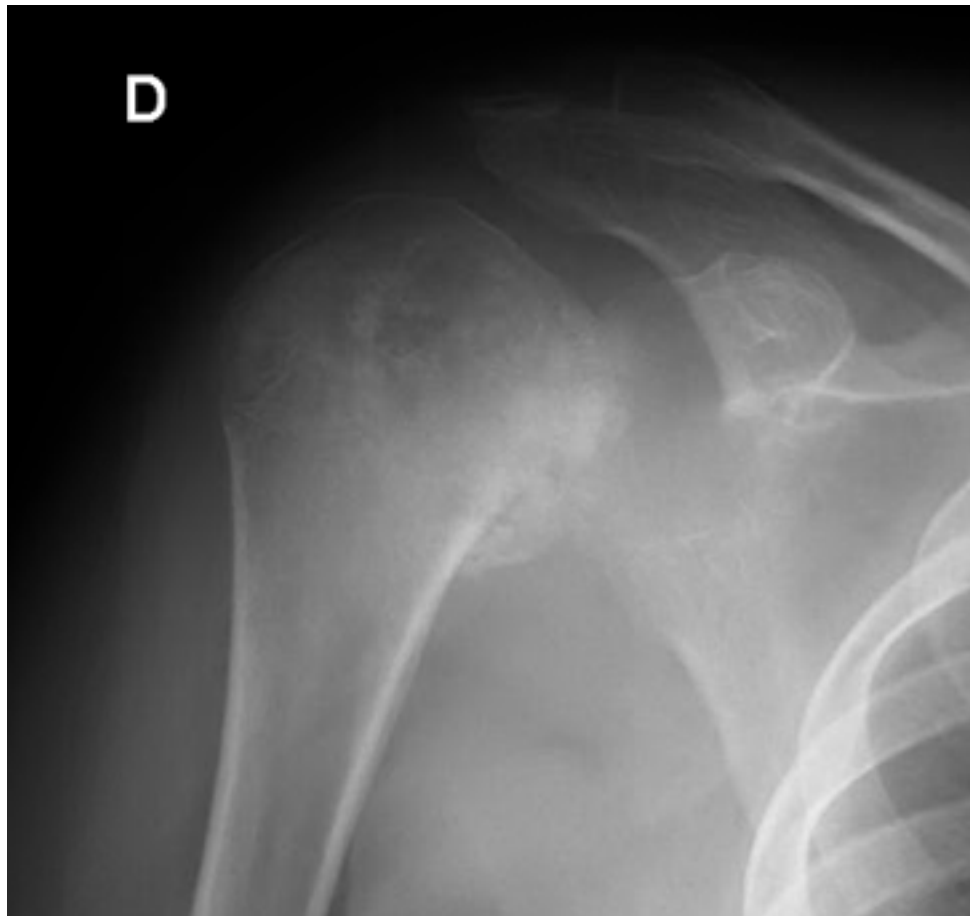


TCG osseuse : traitement

- Denosumab :
 - **Indications**
 - En préopératoire pour faciliter la chirurgie
 - Quand la chirurgie n'est pas possible ou associée à une morbidité excessive
 - **Durée** optimale du traitement inconnue ? A vie ?
 - **Récidives** après arrêt du denosumab, même après réponse complète
 - **Effets secondaires** à long terme du denosumab inconnus ? (fractures atypiques du fémur et ostéonécrose de la mâchoire)
- La chirurgie reste le traitement primaire des TCG osseuses localisées

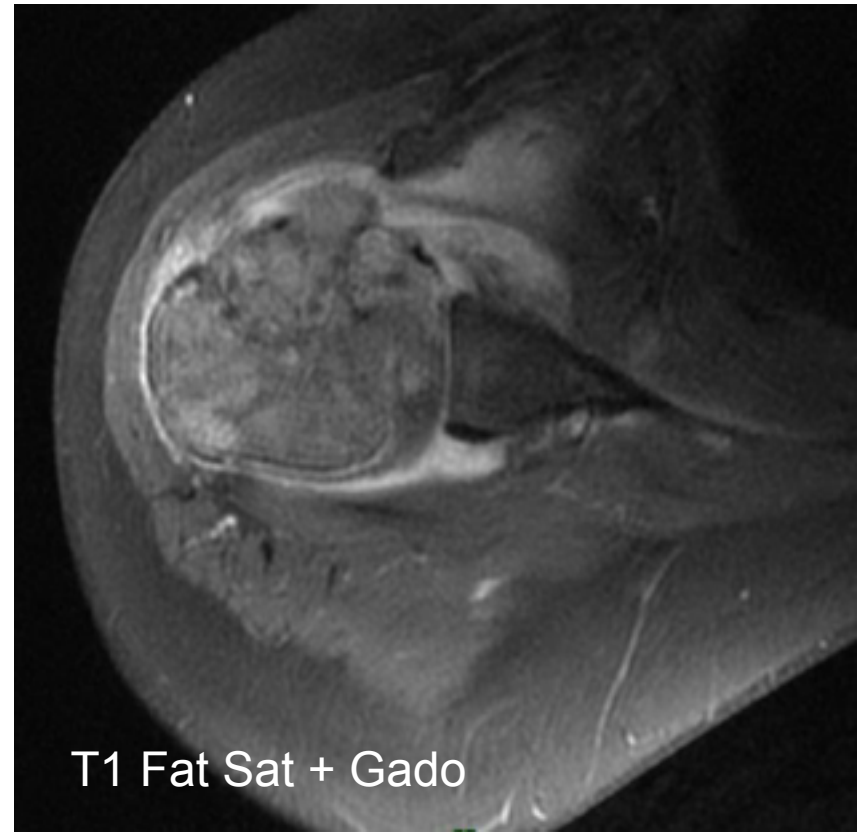
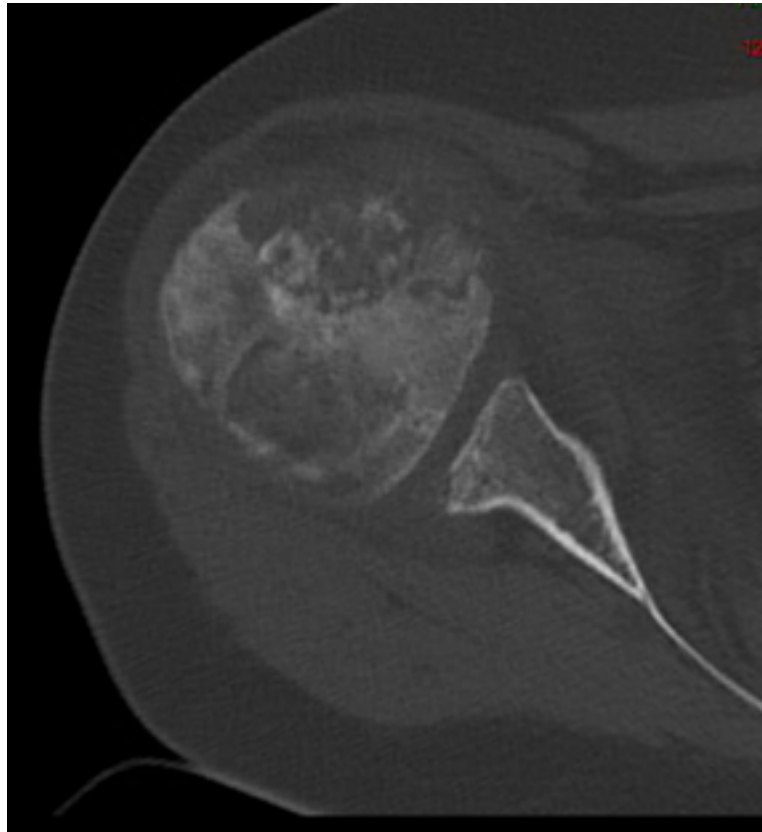
Tumeur lytique humérus

- Adolescent de 16 ans
 - Fracture pathologique humérus
 - D+++ et impotence fonctionnelle



Tumeur lytique humérus

- CT: matrice chondroïde
- IRM : gros épanchement



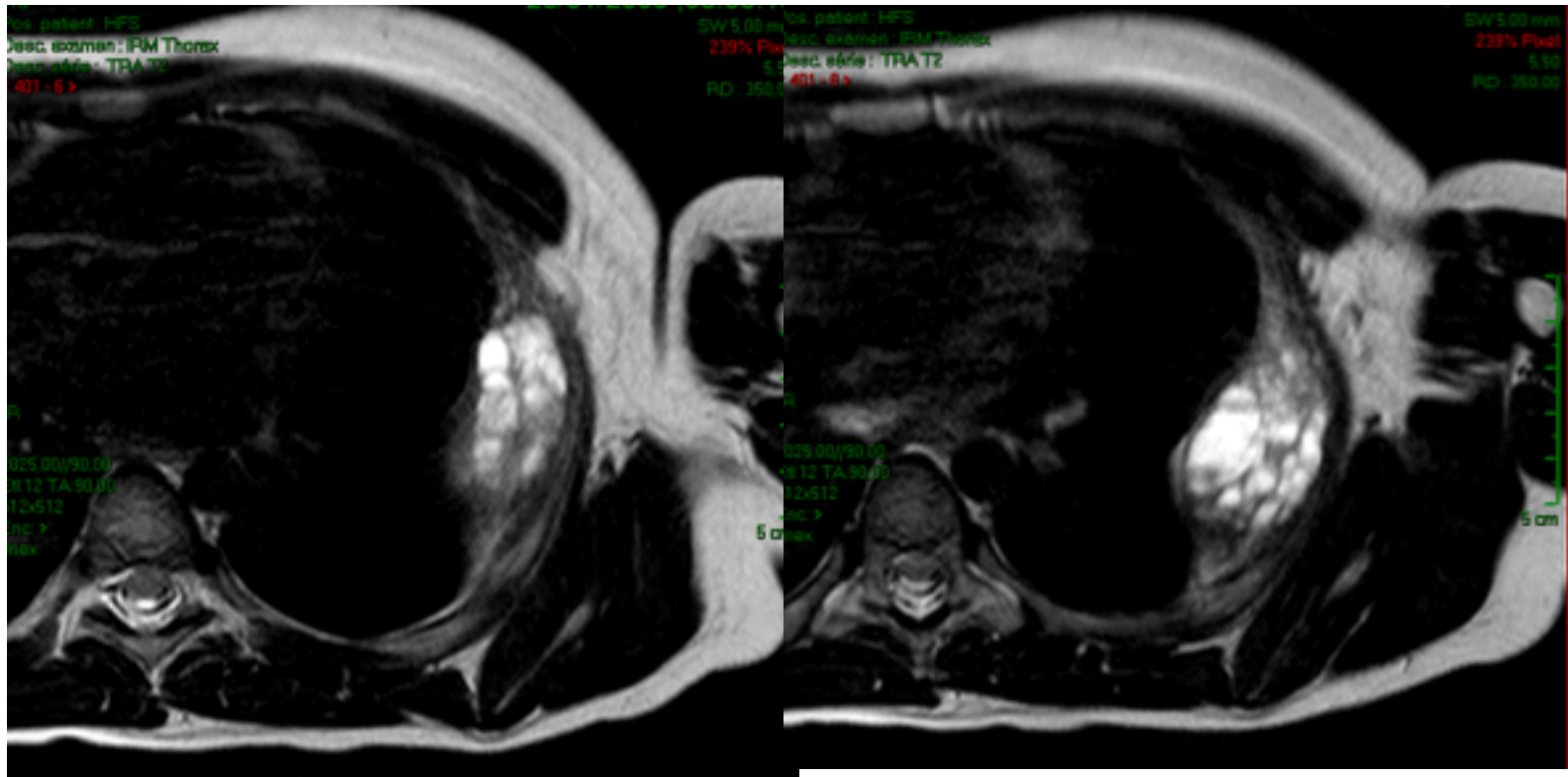
Tumeur lytique humérus

- Biopsie : en faveur d'un chondroblastome cellulaire
- Génétique : intérêt de la mutation **H3F3B**
- Chirurgie : curetage + phénolisation + greffe



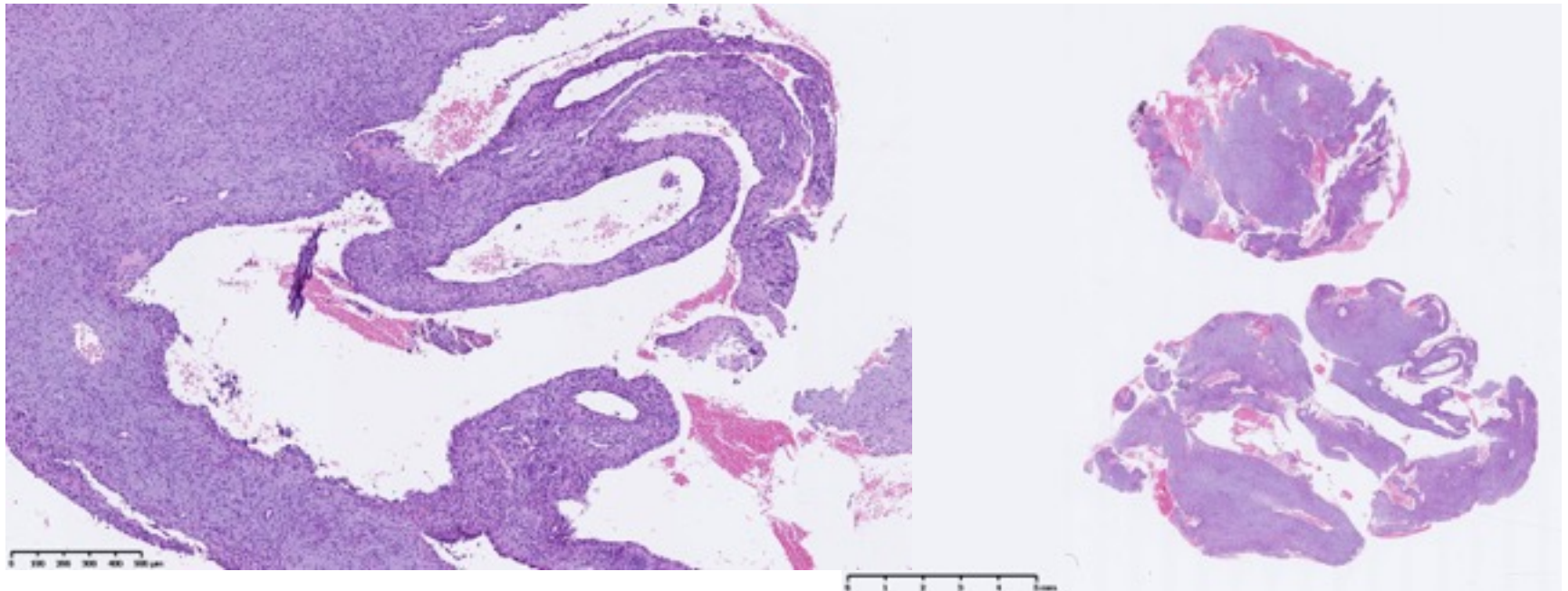
Tumeur lytique de côte

- Garçon de 12 ans
- D+ de côte depuis 6 mois
- Lésion soufflante à l'IRM sur la 4ème côte G



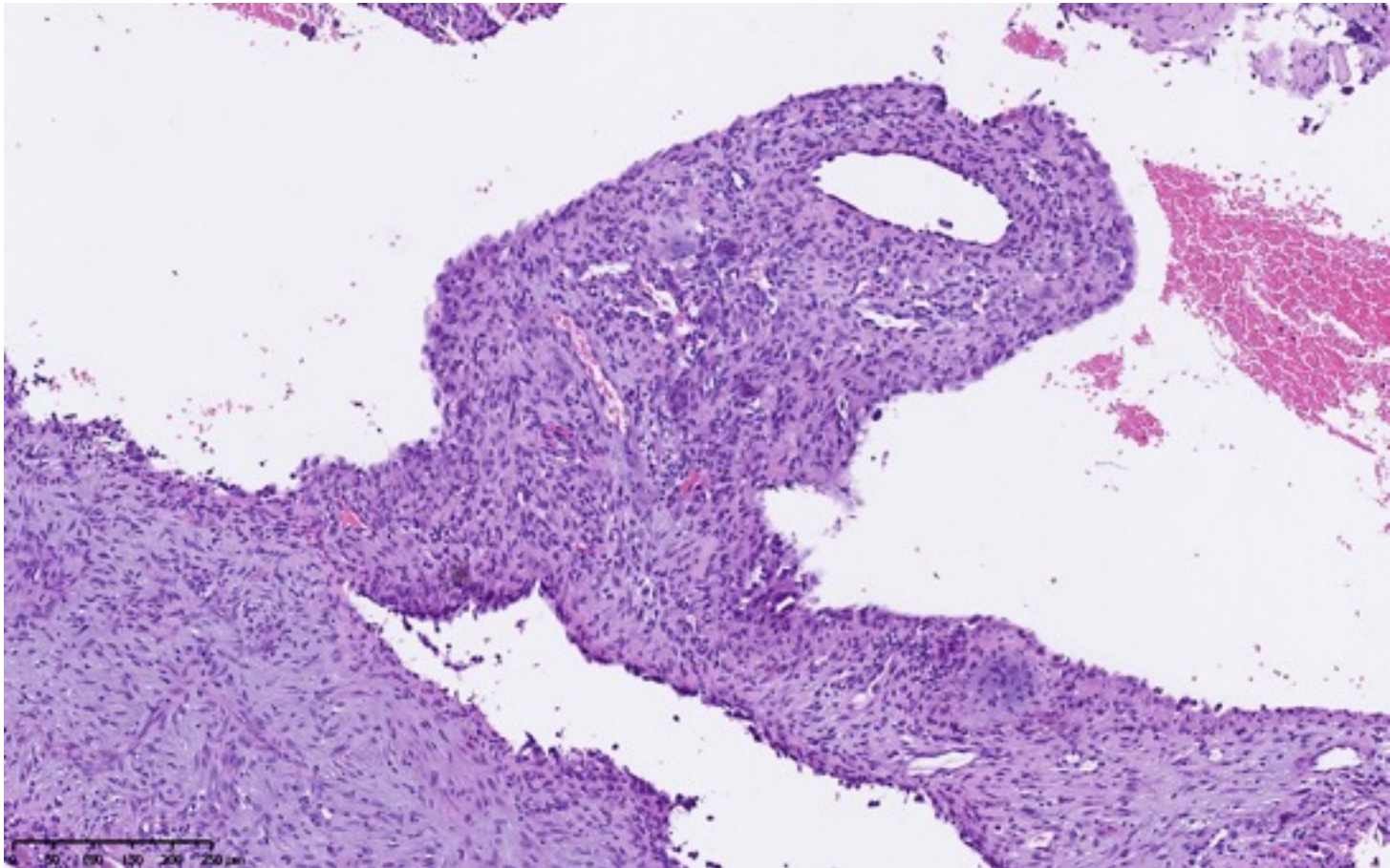
Tumeur lytique de côte

- Biopsie
 - Structure kystique
 - Contenu hémorragique
 - Densément cellulaire



Tumeur lytique de côte

- Biopsie : Cellules stromales de type fusiforme, cellules géantes → compatible avec un KOA

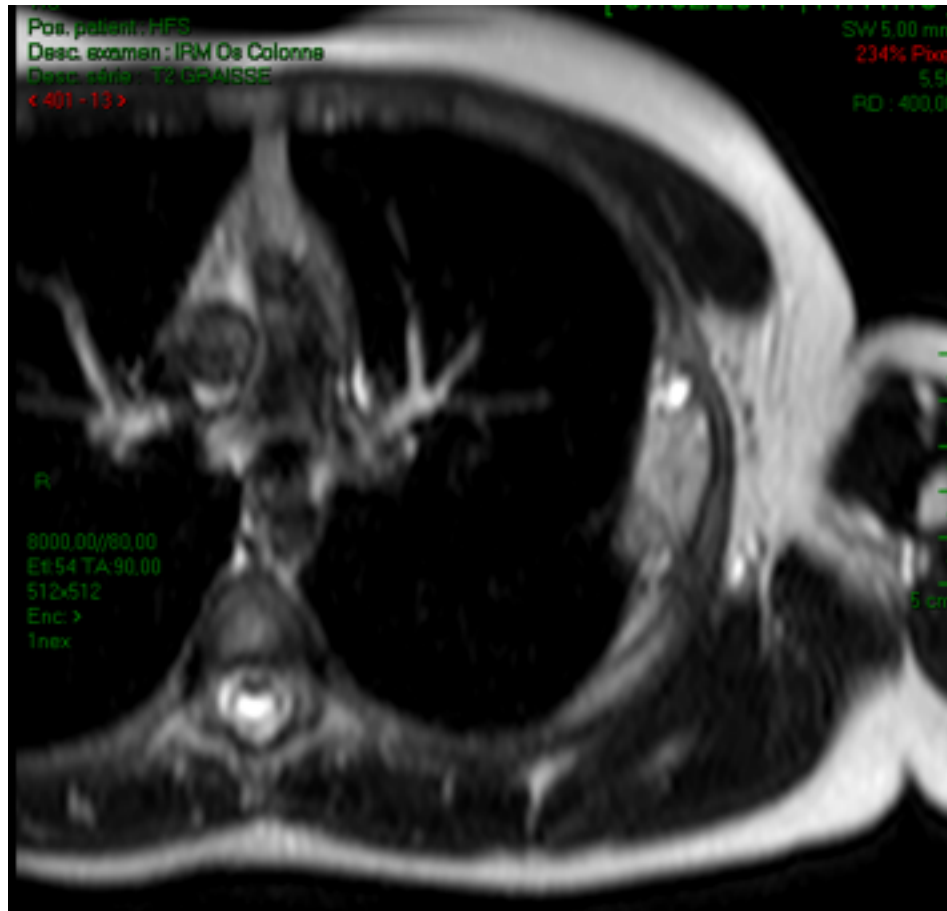


Tumeur lytique de côte

- Génétique : Réarrangement du locus USP6 (17p13) dans 42,5% des cellules
- → diagnostic de certitude de KOA primaire
- → traitement mini-invasif possible

KOA

- Traitement : insertion de matrice osseuse déminéralisée (DBM) et moelle osseuse



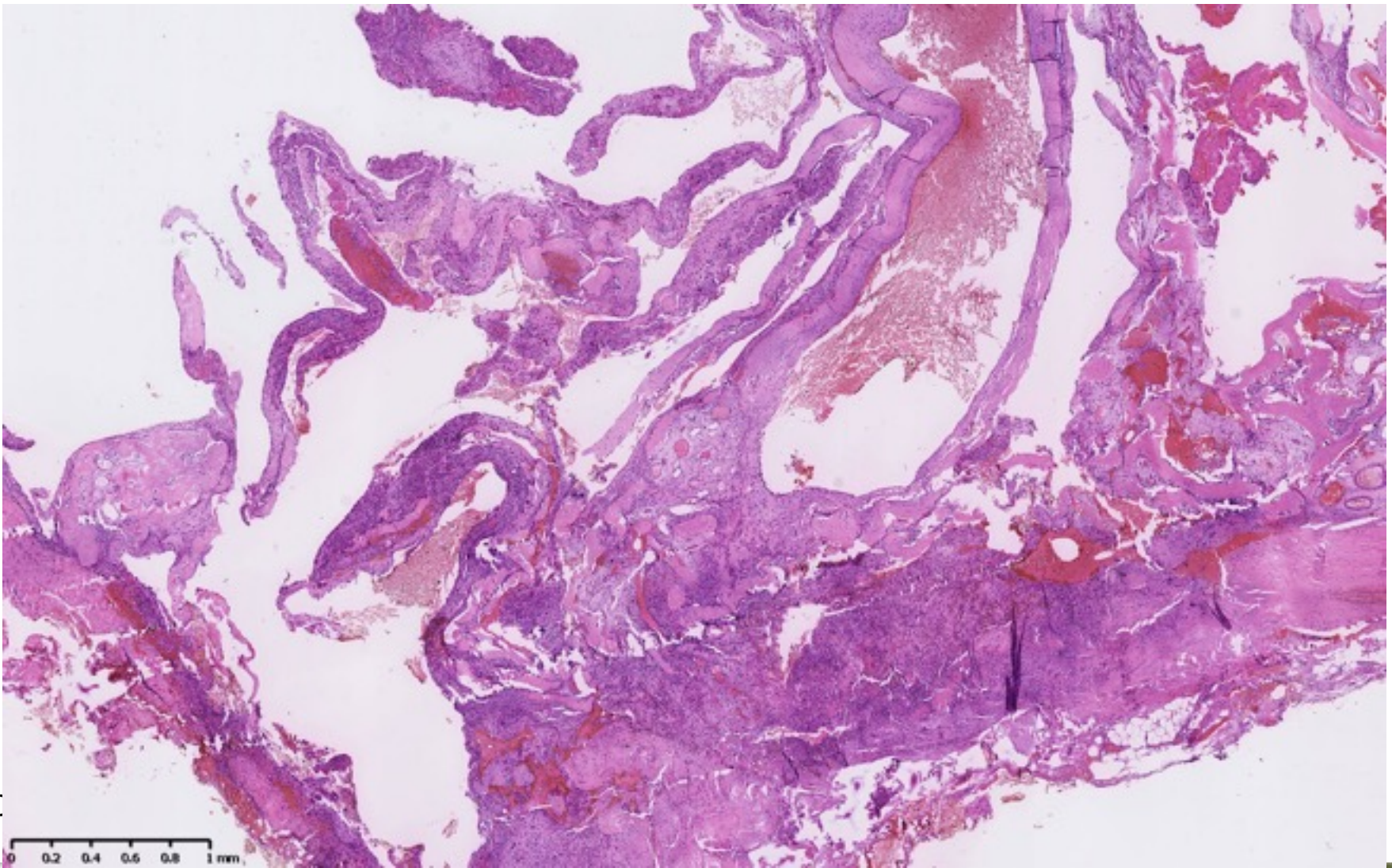
Tumeur lytique vertébrale

- Garçon de 13 ans
- D+ lombaire depuis plusieurs mois
- Lésion arc postérieur L4



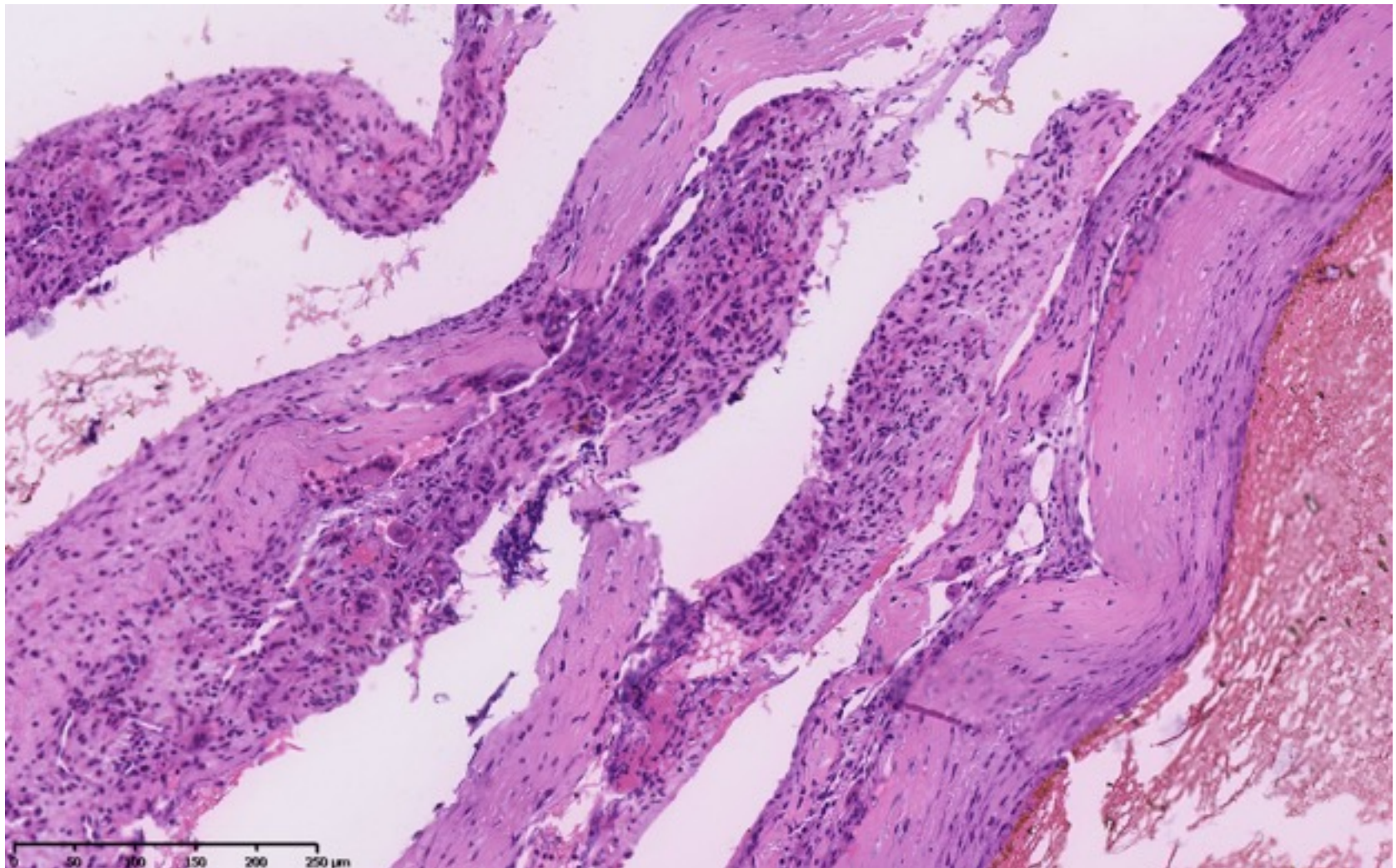
Tumeur lytique vertébrale

- Biopsie : Structure kystique avec Contenu hémorragique



Tumeur lytique vertébrale

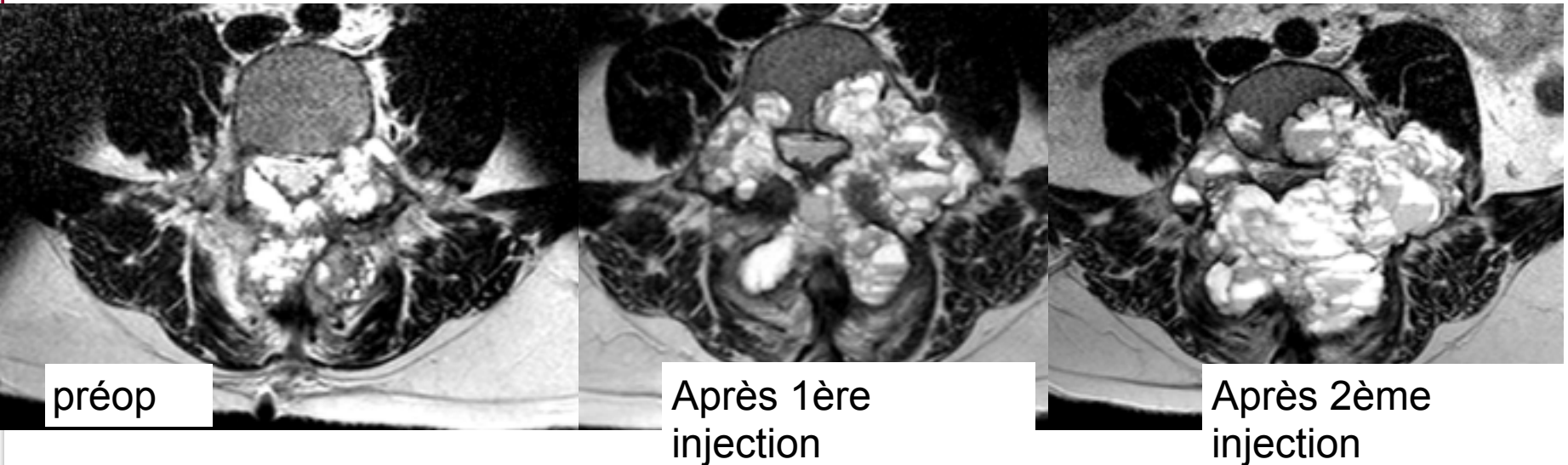
- Biopsie : cellules stromales plutôt fibroblastiques, cellules géantes → compatible avec un KOA



Tumeur lytique vertébrale

- Génétique : Réarrangement du locus USP6 → diagnostic de certitude de KOA primaire
- → traitement mini-invasif possible

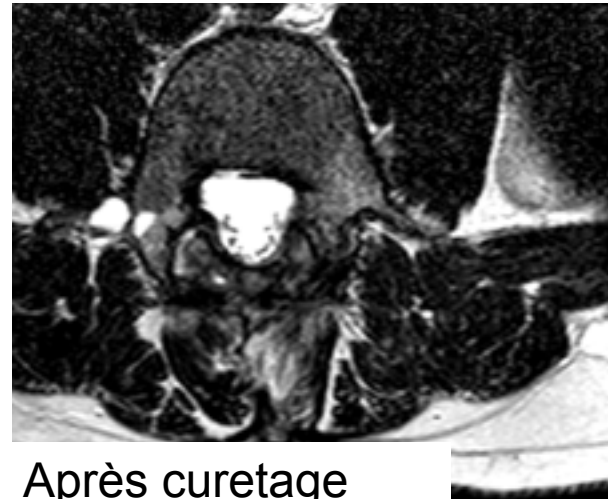
- Traitement :
 - injection de matrice osseuse déminéralisée et moelle osseuse



- Traitement :
 - Curetage chirurgical



Après 2ème
injection



Après curetage
chirurgical

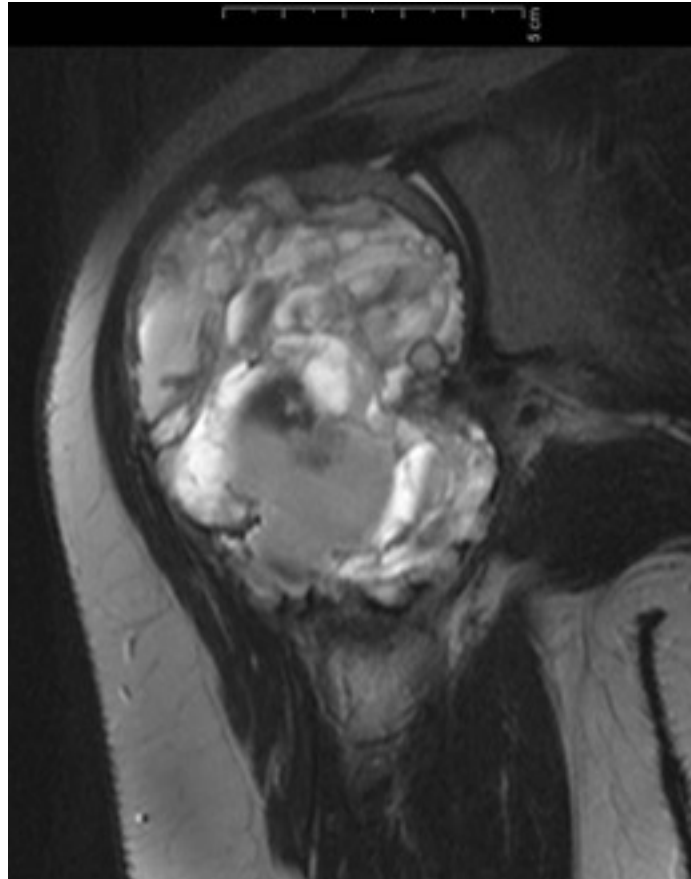


- Traitement :
 - Curetage chirurgical



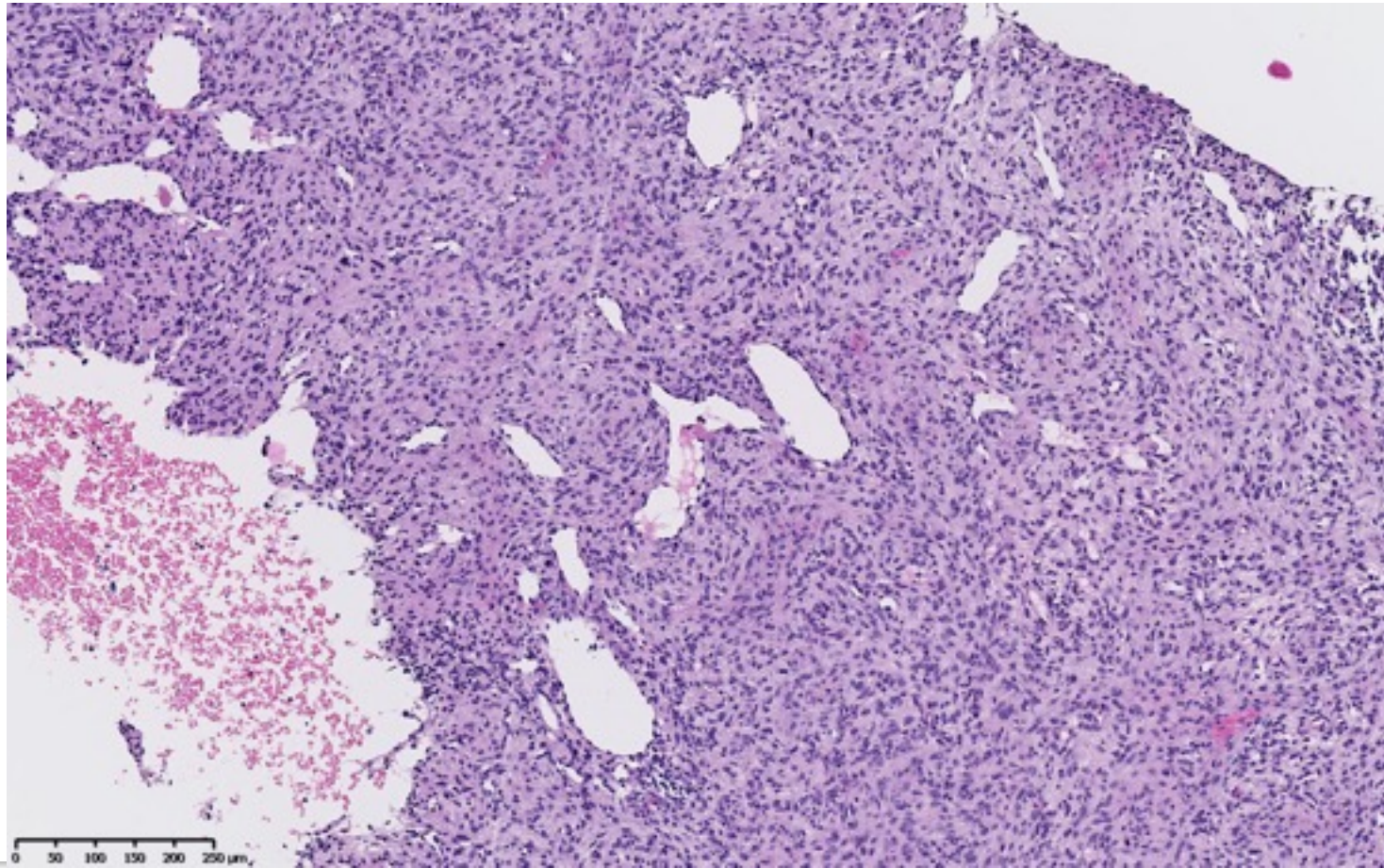
Tumeur lytique humérus proximal

- Fille de 13 ans
- D+ épaule droite après trauma mineur
- Tumeur lytique humérus



Tumeur lytique humérus proximal

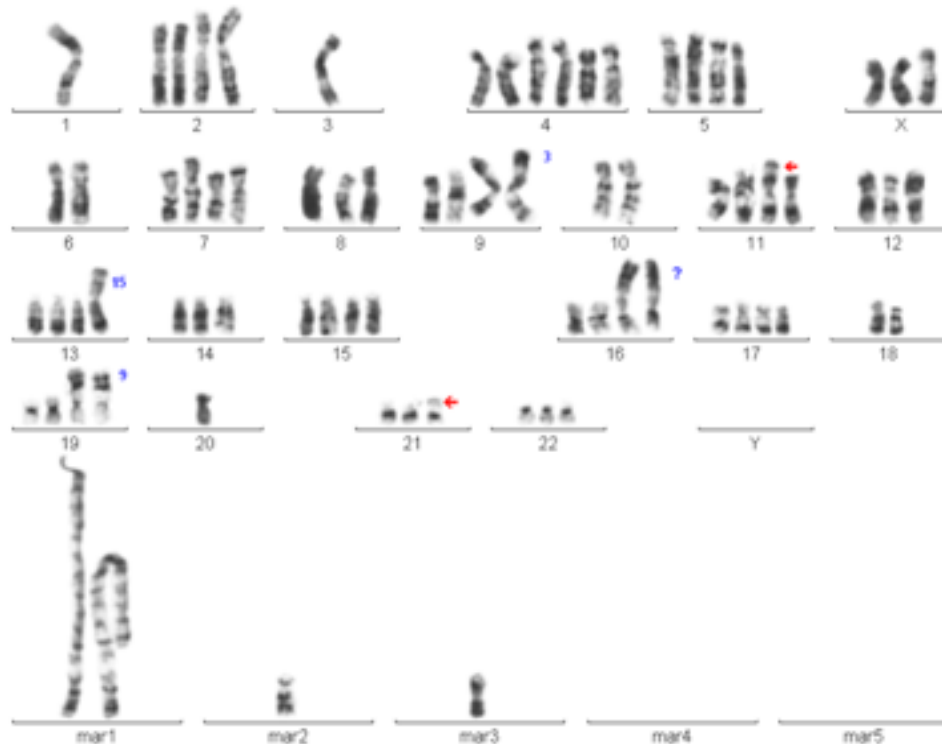
- Biopsie: structure kystique, hémorragique, assez cellulaire, cellules stromales mononucléées, cellules géantes → KOA variante solide ?



Tumeur lytique humérus proximal

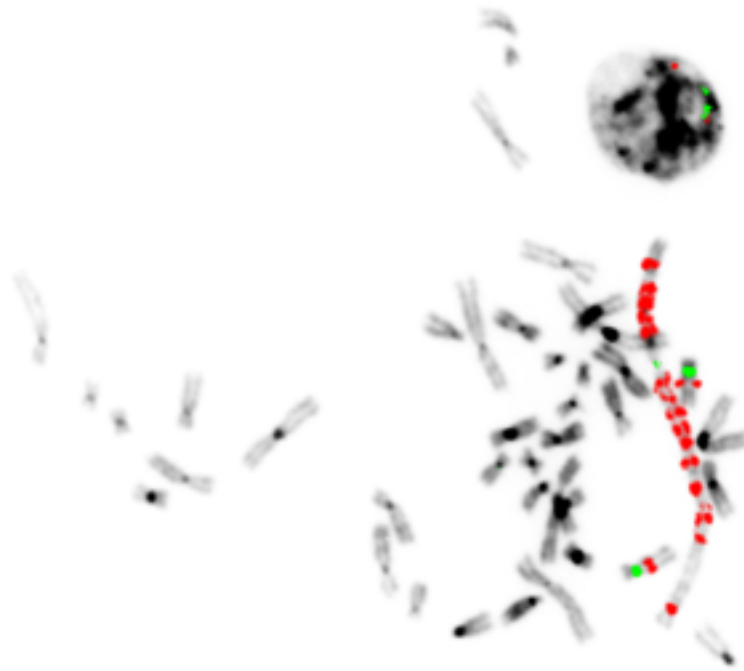
– Génétique :

- Absence de réarrangement du locus USP6
- Pseudotétraploïdie
- Amplification importante de MDM2



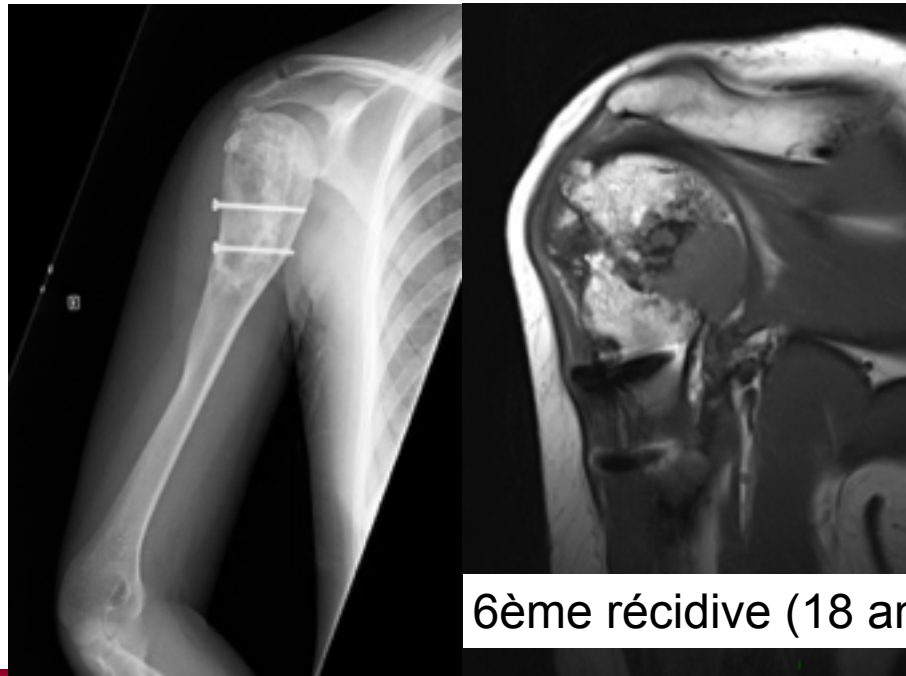
Tumeur lytique humérus proximal

- Biopsie :
 - Amplification importante de MDM2 sur le chromosome géant



KOA ?

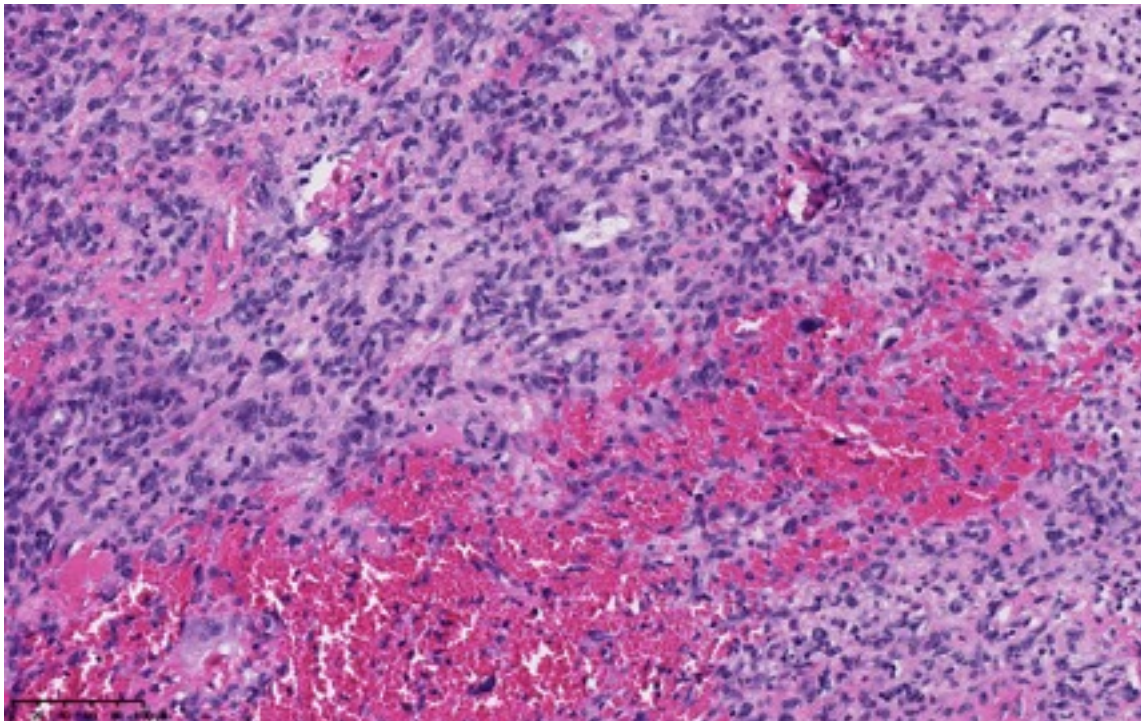
- Traitement :
 - 1 introduction de matrice osseuse déminéralisée et moelle osseuse → récurrence
 - 4 curetages et phénolisation → récurrences
- 6ème récurrence (4 ans et 10 mois après le premier traitement) → nouvelle biopsie



6ème récurrence (18 ans)

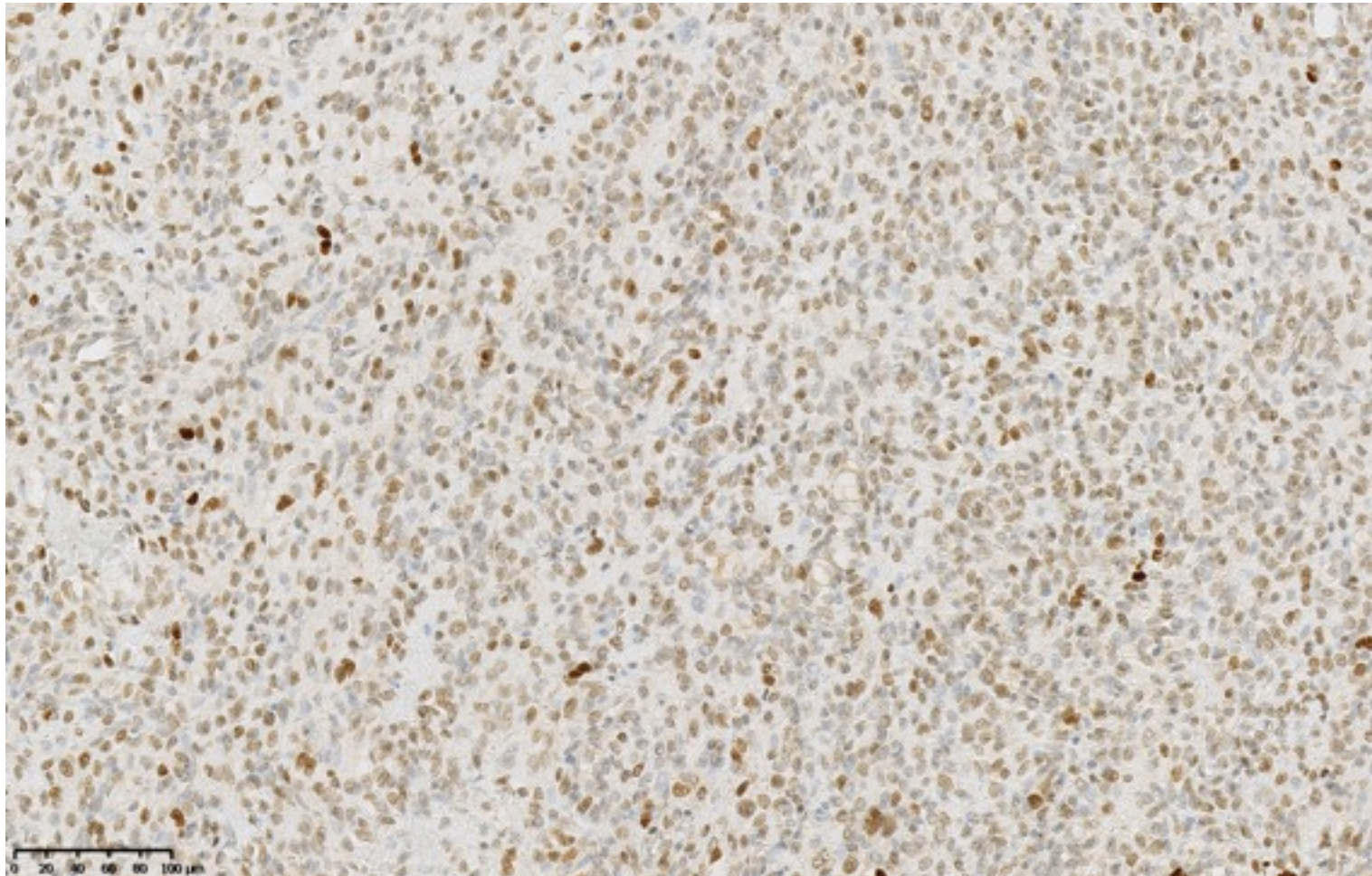
KOA ? → OS ?

- Biopsie après la 6ème récurrence :
 - Nombreuses atypies cellulaires
 - Expression protéine TP53
 - Index de prolifération Ki67 élevé
 - → ostéosarcome haut grade



KOA ? → OS ?

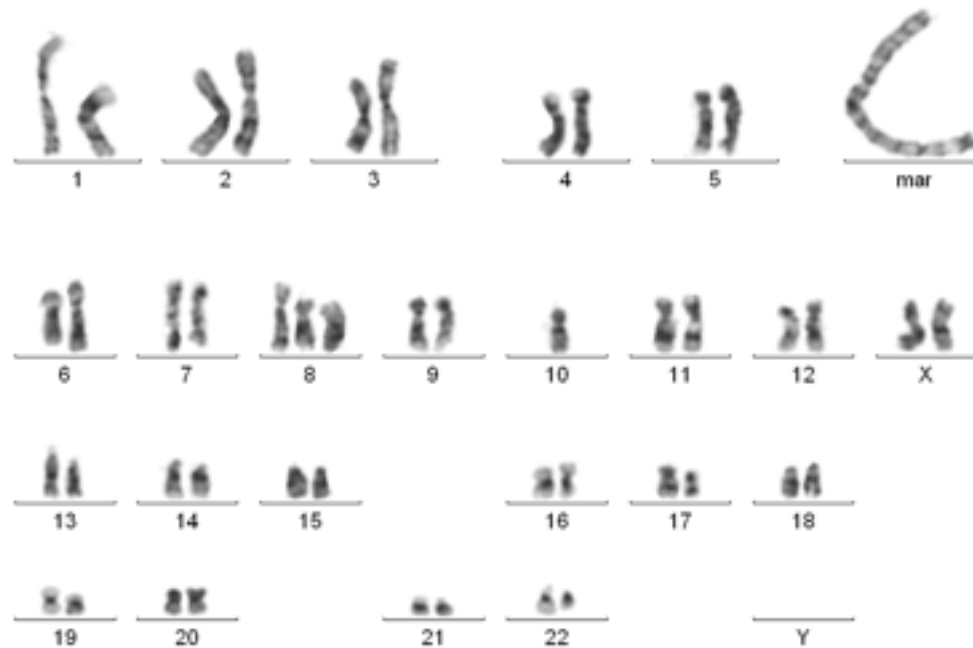
- Biopsie après la 6ème récurrence :
 - MDM2 positif sur les fibroblastes (immuno)



KOA ? → OS ?

– Biopsie :

- Amplification importante de MDM2 sur le chromosome géant



KOA ? → OS

- Traitement:
 - Chirurgie : prothèse inversée
 - Chimio adjuvante
- → rémission complète
- → probablement OS depuis le départ ?



6 ans postop (24 ans)

RESUME

- Tumeurs osseuses contenant des cellules géantes :
 - Mutation H3F3A → TCG
 - Mutation H3F3B → CB (Chondroblastome)
 - Réarrangement USP6 → KOA primaire
 - Réarrangement GRM1 → FCM
 - Amplifications MDM2 → Ostéosarcome



Merci



TCG osseuse

- Tumeur primitive osseuse à agressivité locale
- 4 à 5% de toutes les tumeurs osseuses primitives*
- Presque 20% des tumeurs bénignes primitives de l'os aux USA **
- Surtout os longs (métaphyso-épiphysaires) 85%, squelette axial 10%
- Entre 20 et 45 ans
- Aggressivité locale mais 1 à 4%% de métastases pulmonaires
- Transformation maligne possible, souvent après radiothérapie

*Fletcher CDM et al. Who classification of tumours of soft tissue and bone. IARC 2013: 321-324.

**Skubitz KM. Giant cell tumor of bone: current treatment options. Curr
47 Treat Options Oncol. 2014;15:507-18.

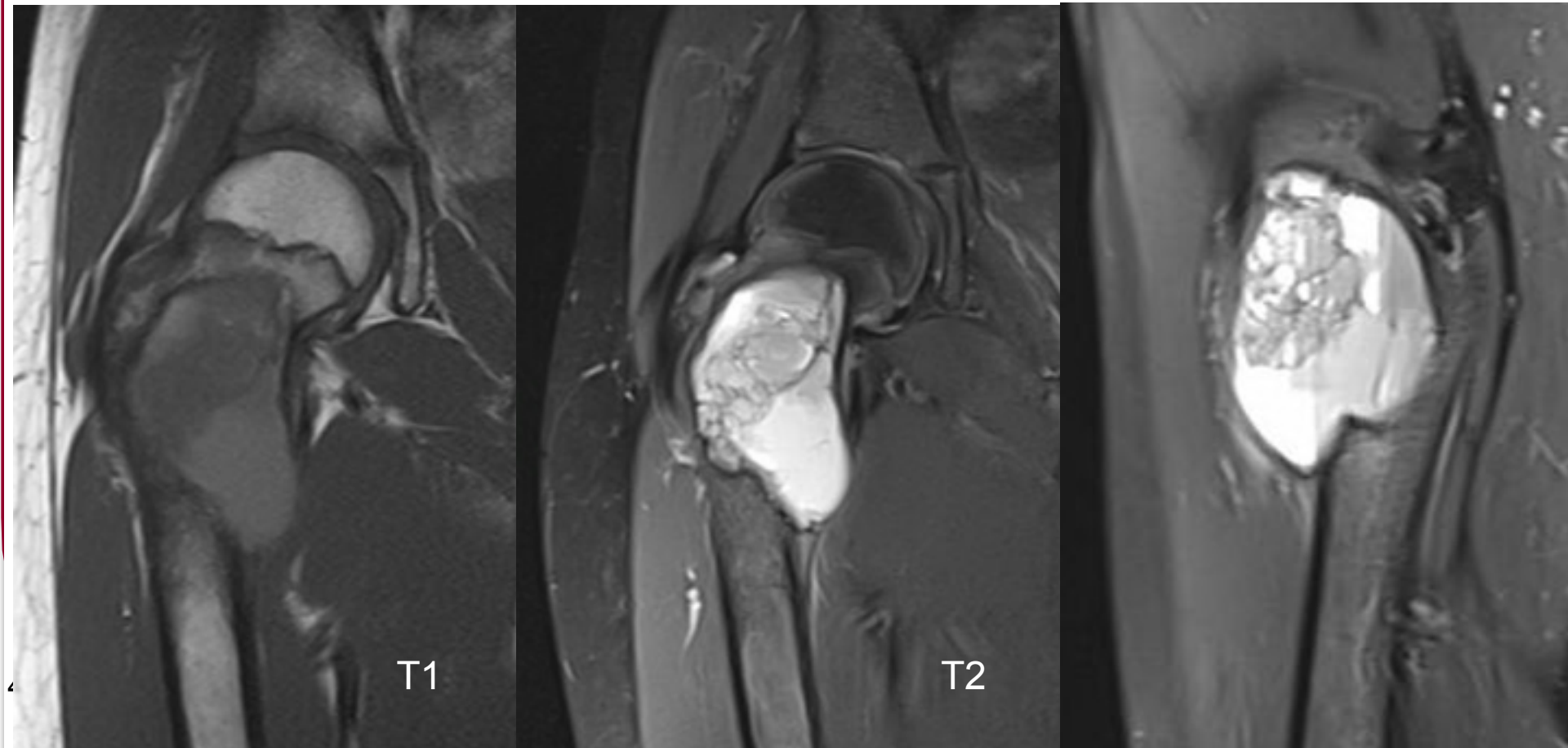
Tumeur lytique col fémoral

- Garçon de 12 ans et demi
- D+ de hanche depuis 3 mois
- boiterie



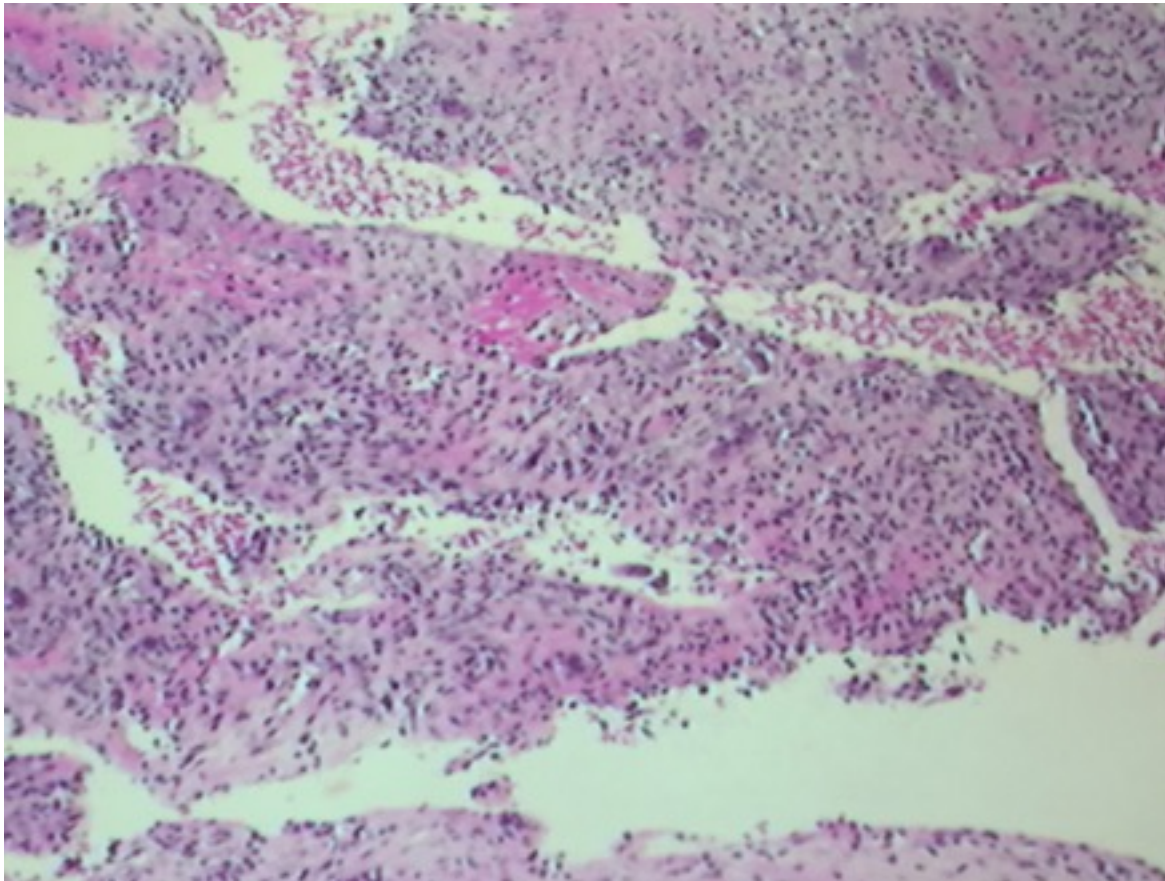
Tumeur lytique col fémoral

- IRM : niveaux liquides



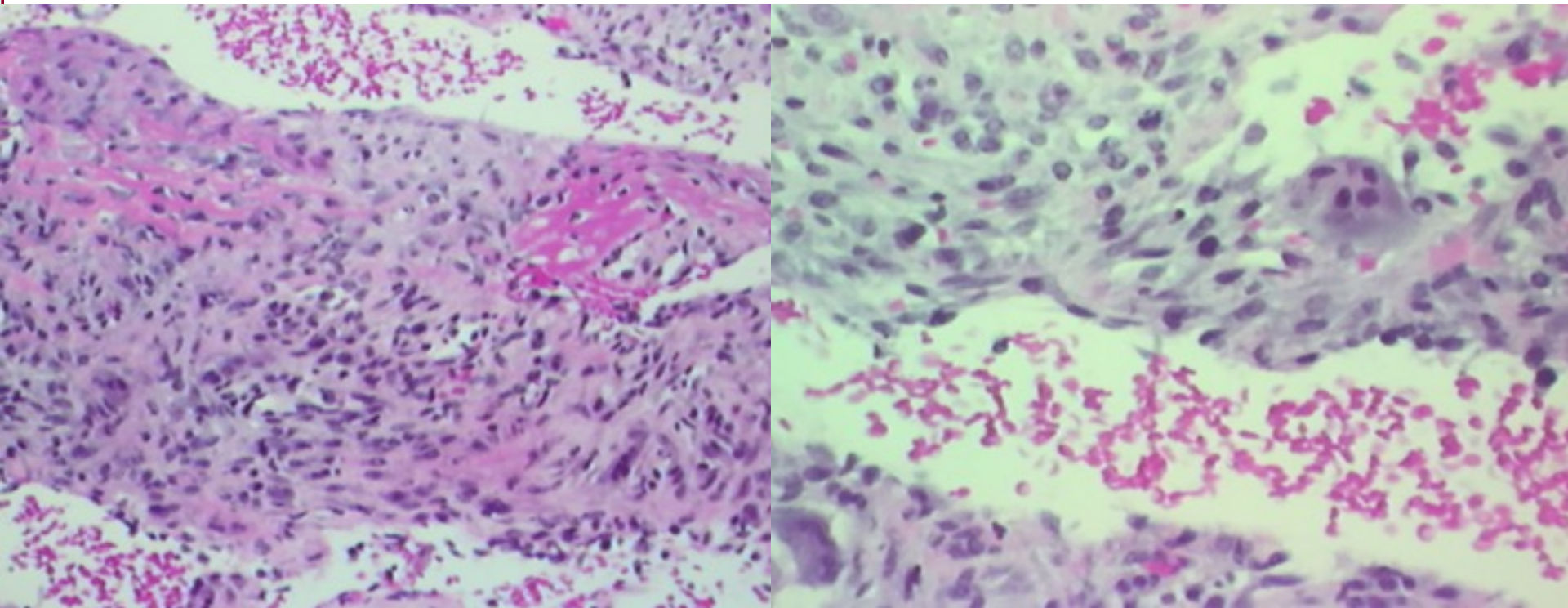
Tumeur lytique col fémoral

- Biopsie
 - Structure kystique
 - Contenu hémorragique



Tumeur lytique col fémoral

- Biopsie
 - Cellules stromales de type fusiforme
 - Cellules géantes



- Biopsie
 - Réarrangement du locus USP6 (17p13) dans 42,5% des cellules
 - → diagnostic de certitude de KOA primaire

- Incidence : 0,15/million dans la population générale (Leitner)
- Surtout 2 premières décénies
- Localisation: fémur distal, tibia proximal, fémur proximal, colonne, bassin, partout ailleurs
- Primaire
- Secondaire : osteoblastoma, chondroblastoma, giant cell tumor, and fibrous dysplasia, ostéosarcome télangiectasique

- Symptomes: D+ et gonflement
- RX : aspect soufflant
- IRM : niveaux liquide-liquide

Chondroblastome

- Tumeur bénigne osseuse
- Matrice chondroïde
- <1% de toutes les tumeurs osseuses primitives*
- Surtout épiphyses ou apophyses
- Adolescents (physes ouvertes)
- Aggressivité locale
- Mais métastases décrites*

*Fletcher CDM et al. WHO classification of tumours of soft tissue and bone. IARC 2013: 262-263.

Chondroblastome

- Composition*:
 - Cellules polygonales rondes uniformes à bords bien définis
 - Noyaux ronds ou ovoïdes
 - Matrice éosinophile amorphe
- Cellules réactives
 - Cellules géantes (osteoclast like)

*Cleven et al. Am J Surg Pathol. 2015;39,1576-1582.