

Cover Page



Universiteit Leiden

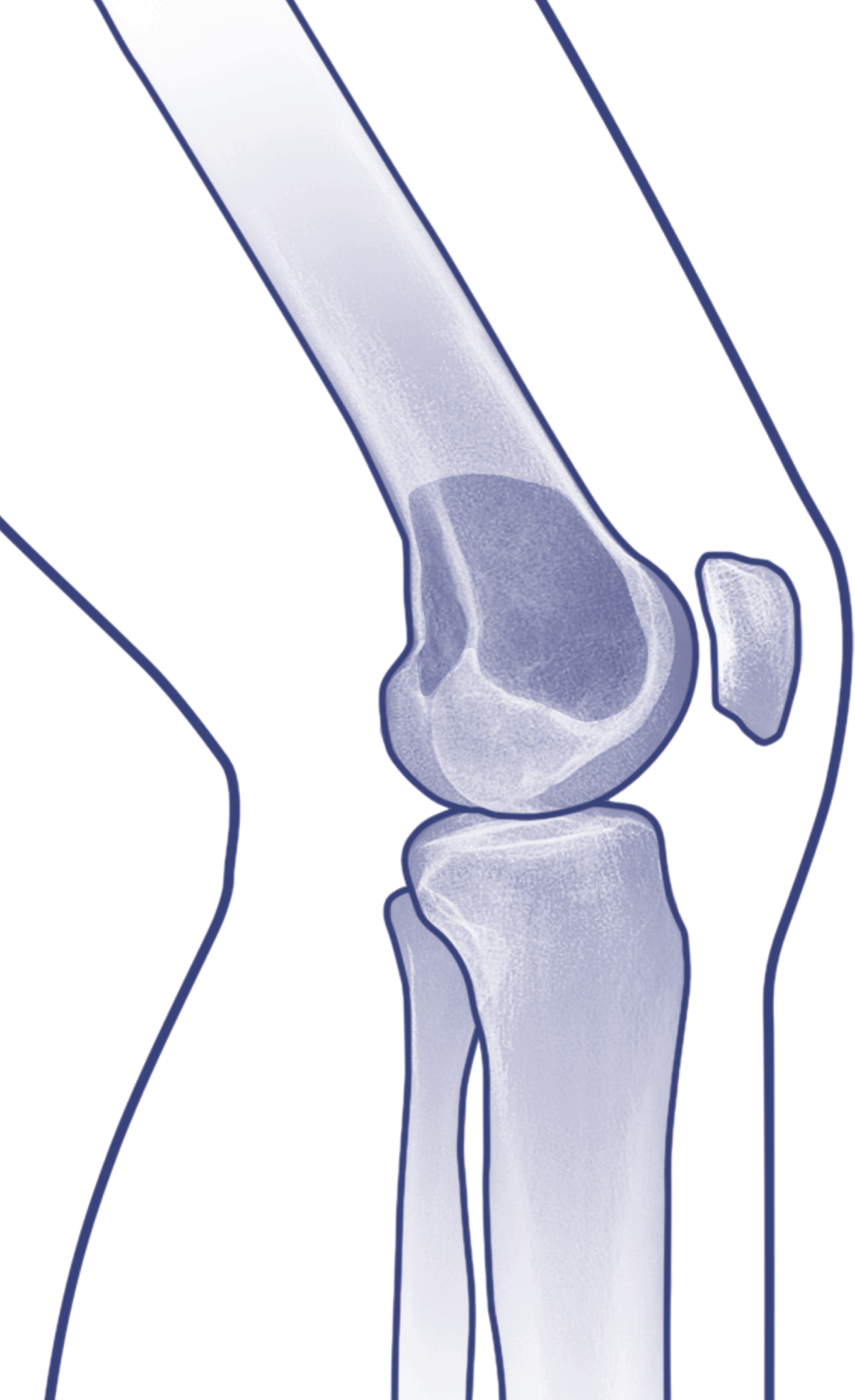


The handle <http://hdl.handle.net/1887/28526> holds various files of this Leiden University dissertation.

**Author:** Heijden, Lizz van der

**Title:** Giant cell tumor of bone and tenosynovial tissue : surgical outcome

**Issue Date:** 2014-09-04



# Chapter 15

Summary in French

## Résumé en français

Les patients atteints de tumeurs à cellules géantes osseuses ou ténosynoviales posent des problèmes difficiles pour le traitement chirurgical. Pour les tumeurs osseuses à cellules géantes, le défi clinique est d'étendre les indications pour la résection intralésionnelle, tout en fournissant des résultats oncologiques, fonctionnels et de qualité de vie optimaux. Pour les tumeurs ténosynoviales à cellules géantes, en particulier celles du type diffus, le défi clinique est d'améliorer les résultats oncologiques et de maintenir une articulation fonctionnelle et la qualité de vie. Par conséquent, les objectifs de cette thèse de doctorat étaient d'améliorer la sélection des patients pour les différents types de chirurgie en identifiant les facteurs de risque de récurrences et de complications, de définir les indications pour la thérapie systémique et d'évaluer les résultats cliniques après le traitement chirurgical de l'un des deux types de tumeurs à cellules géantes en fournissant une analyse de décision clinique.

## Les Tumeurs à cellules géantes osseuses

Le **Chapitre 2** donne un aperçu de l'imagerie, de la génétique, de l'histopathologie et du traitement multidisciplinaire des tumeurs osseuses à cellules géantes. La surexpression de l'activateur du récepteur du facteur nucléaire kappa-B ligand (RANKL) par les cellules stromales néoplasiques mononucléaires favorise le recrutement de nombreuses cellules géantes multi-nucléées réactives. Radiologiquement, les tumeurs osseuses à cellules géantes montrent des lésions typiquement lytiques et excentriques. La tomographie par ordinateur peut être effectuée pour évaluer l'amincissement cortical, les fractures pathologiques et l'implication attente de l'articulation adjacente. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) est nécessaire pour évaluer l'étendue des tumeurs à cellules géantes dans l'os et dans les tissus mous pour la planification chirurgicale. L'IRM montre généralement une faible à moyenne intensité sur les pondérations T1 et une intermédiaire à haute intensité sur les pondérations T2. Le traitement de choix pour la majorité des tumeurs à cellules géantes osseuses est le curetage intralésionnel avec des adjuvants locaux. Une grande fenêtre ovale est faite dans le cortex, en créant une exposition suffisante de la cavité tumorale. La tumeur est ensuite soigneusement curetée

avec de différentes tailles de curettes, suivi par l'ébavurage à haute vitesse des parois de la cavité. Les adjuvants locaux peuvent être le phénol, l'alcool ou l'azote liquide. La cavité restante peut être remplie soit avec des greffes osseuses ou avec du polyméthacrylate de méthyle (PMMA). Les avantages du PMMA sont le risque de récurrence hypothétiquement inférieur à travers des propriétés hyperthermiques, le support mécanique immédiate et la détection des récurrences locales précoce. Les taux de récurrence rapportés sont comparables pour les différents adjuvants locaux (27-31%) ; la plupart des récurrences surviennent dans les deux ans après la chirurgie initiale. La résection peut être effectuée lorsque le sauvetage de l'articulation adjacente n'est pas possible et dans les os extensibles. Le dénosumab (RANKL-inhibiteur) bloque et l'acide zolédronique (un bisphosphonate) inhibe la résorption des ostéoclastes dérivés des tumeurs à cellules géantes. Avec de l'acide zolédronique, la stabilisation de la maladie locale et métastatique a été signalé, bien que le niveau de preuve ait faible. Le denosumab a été étudié dans une plus large mesure et semble être efficace dans le « down-staging » de cette maladie avant le traitement chirurgicale. Le denosumab a récemment été homologué par la US Food and Drug Administration (FDA) pour les tumeurs à cellules géantes non résécables. Par conséquent, le rôle de la thérapie systémique dans le traitement standard des tumeurs à cellules géantes doit être davantage exploré. La radiothérapie à dose modérée devrait être limitée à des rares cas des tumeurs à cellules géantes non résécables, récidivantes, résiduelles ou lorsque la chirurgie conduirait à une morbidité inacceptable.

Le **Chapitre 3** a comparé l'efficacité relative de plusieurs adjuvants locaux dans une étude de cohorte rétrospective dans deux centres de référence tertiaires qui appliquent des traitements standards différents. L'affectation du traitement dépendait uniquement du centre de référence où les patients avaient été admis, les deux centres avaient des indications similaires pour la chirurgie intralésionnelle et l'expertise chirurgicale était comparable (c'est-à-dire une étude pseudo-randomisée). Ainsi, 132 patients atteints d'une tumeur à cellules géantes ayant subi un curetage soit avec du phénol et PMMA (P-PMMA ; n=82), de l'azote liquide et PMMA (AL-PMMA ; n=26) ou de l'azote liquide et des greffes osseuses (AL-GO ; n=24) entre 1990 et 2010 ont été analysés. Le suivi moyen était de 8 ans (allant de 2 à 22 ans). Les trois cohortes étaient comparables, sauf pour la localisation tumorale : les greffes osseuses ont été appliquées plus couramment au lieu de PMMA dans les os non porteurs dans le centre

spécialisé dans la cryochirurgie. Les taux de récurrence étaient comparables pour P-PMMA (28% ; 23/82), AL-PMMA (31% ; 8/26) et AL-GO (38% ; 9/24 ;  $p=0,52$ ). Le risque de récurrence a été augmenté deux fois par la présence d'extension dans les tissus mous. À l'égard de l'usage de l'azote liquide, il faut se méfier des complications, comme cela a été le cas après AL-GO (33% ; 8/24) et AL-PMMA (27% ; 7/26) par rapport à P-PMMA (11% ; 9/82 ;  $p=0,019$ ). En outre, le risque de complication a été augmenté quatre fois par les fractures pathologiques. Le résultat fonctionnel était excellent et comparable dans les trois cohortes ( $p=0,52$ ).

Environ 20% des patients atteints de tumeurs à cellules géantes osseuses présente avec une fracture pathologique, ce qui peut gêner la chirurgie intralésionnelle. Le **Chapitre 4** comportait une analyse rétrospective multicentrique de 48 patients ayant subi une fracture pathologique, traité avec curetage intralésionnel avec adjuvants locaux ( $n=23$ ) ou résection *en bloc* ( $n=25$ ) entre 1981 et 2009 dans l'un des trois centres de référence tertiaires. Le suivi moyen était de 8,4 ans (allant de 2,3 à 24 ans). Les taux de récurrence étaient plus élevés après chirurgie intralésionnelle (30% ; 7/23) par rapport à la résection *en bloc* (0%) et a été cinq fois plus élevé en cas d'extension dans les tissus mous. Moins de complications ont été rapportées après la chirurgie intralésionnelle (4% ; 1/23) par rapport à la résection *en bloc* (16% ; 4/25). La guérison des fractures après le curetage a eu lieu dans tous sauf un patient. Le résultat fonctionnel était supérieur après la chirurgie intralésionnelle.

Environ 2-5% des tumeurs à cellules géantes se produisent dans les petits os des mains et des pieds. Le **Chapitre 5** décrit une revue systématique de la littérature avec douze articles comprenant un total de 91 patients avec tumeurs à cellules géantes des petits os. Les taux de récurrence publiés étaient de 72% après le curetage, 13% après le curetage avec adjuvants locaux, 15% après la résection *en bloc* et 10% après l'amputation. Deuxièmement, une analyse rétrospective multicentrique a été réalisée sur l'ensemble des 30 patients traités pour les tumeurs à cellules géantes des petits os entre 1987 et 2010 dans l'un des cinq centres de référence tertiaires. Le suivi moyen était de 7,9 ans (allant de 2 à 26 ans). Les taux de récurrence étaient de 50% après curetage seul (3/6), 22% après curetage avec adjuvants locaux (4/18) et 17% après résection *en bloc* (1/6 ;  $p=0,40$ ). Nous n'avons pas pu identifier des facteurs individuels associés aux risques plus élevés de récurrence ou de complication. Le résultat fonctionnel était supérieur après la chirurgie intralésionnelle par rapport à la résection *en bloc*.

Le curetage avec adjuvants locaux répété a finalement abouti à la guérison de tous les patients.

Environ 2-8% des tumeurs à cellules géantes étaient localisées dans le sacrum. Le **Chapitre 6** contient une évaluation rétrospective nationale de l'ensemble des 26 patients traités chirurgicalement pour une tumeur à cellules géantes dans le sacrum entre 1990 et 2010 aux Pays-Bas. La majorité des patients avait une destruction corticale, une extension dans les tissus mous et avaient un rapport étroit avec les racines nerveuses lors de leur présentation. L'embolisation artérielle sélective a été réalisée dans dix-neuf patients avant le traitement chirurgical. Tous les patients ont subi une résection intralésionnelle, dont 21 avec des adjuvants locaux différents, un traitement systémique ou de la radiothérapie adjuvante. Chez huit patients ayant une vaste destruction corticale et masses des tissus mous, pas d'adjuvants chimiques ont été utilisés. Les marges chirurgicales ont été étendues en quatre patients par excision de la paroi antérieure du sacrum. La stabilisation postérieure avec fixation lombaire avec du PMMA ou des greffes osseuses a été indiquée chez trois patients, la reconstruction avec des greffes osseuses chez sept patients et avec du PMMA en un patient. Tous, sauf un patient avait un suivi minimum de deux ans (moyenne 8,3 ans ; allant de 0,5 à 19 ans). Deux patients sont décédés à cause de la progression tumorale et des métastases et un patient à cause d'un sarcome radio-induit. Le taux de récurrence était de 54% (14/26). Le risque de récurrence a été augmenté trois fois en cas d'extension dans les tissus mous de plus de 10 cm. Des complications ont été rapportées chez 46% (12/26) des patients et comprenaient des hémorragies massives, des infections, des neuropraxies, l'échec de l'instrumentation, un sarcome radio-induit, une ménopause radio-induite, une fracture de dissociation de l'os pubien en raison de l'ostéopénie après la radiothérapie et de la cicatrisation retardée. Les résultats fonctionnels étaient bons chez les patients sans complications. Chez huit patients, tous les symptômes préopératoires ont disparu après la chirurgie. De la douleur persistante a été rapportée par huit patients. Les symptômes neurologiques ont été transitoires chez huit patients et permanents chez cinq patients. Le taux de récurrence était plus élevé après curetage sans aucun adjuvant local ou systémique (80% ; 4/5), ce qui indique que le traitement adjuvant est nécessaire pour obtenir le contrôle local de la tumeur.

Le **Chapitre 7** vise à analyser rétrospectivement les facteurs de risque de récurrence individuels chez 93 patients traités par curetage, phénol et PMMA

(n=75) ou curetage avec PMMA (n=18) entre 1981 et 2009 dans un centre de référence tertiaire. Le suivi moyen était de 8 ans (allant de 2 à 24 ans). Vingt-cinq patients ont développé une récurrence (27%). Dix-sept patients étaient indemnes de la tumeur après le deuxième curetage avec des adjuvants locaux et chez huit patients une résection *en bloc* a été nécessaire pour obtenir la guérison. Nous avons trouvé un risque de récurrence cinq fois plus élevé en cas d'extension dans les tissus mous, tandis que l'âge, le sexe, la localisation et une fracture pathologique associée n'augmentaient pas le risque de récurrence.

Le **Chapitre 8** rapporte une étude radiologique sur la prévalence et l'impact clinique de l'arthrose radiologique (Kellgren et Lawrence grades 3-4) chez 53 patients qui ont subi un curetage avec PMMA pour une tumeur à cellules géantes au niveau du genou entre 1987 et 2007 dans un centre de référence tertiaire. Le suivi moyen était de 7 ans (allant de 5 à 24 ans). L'arthrose radiologique a été trouvée chez 17% des patients après un délai médian de 57 mois après curetage avec PMMA. Aucun des patients n'a été opéré d'une arthrose au dernier suivi. Le risque de développer une arthrose du genou était neuf fois plus élevé lorsque l'os sous chondral était envahi et quatre fois plus élevé pour les tumeurs à cellules géantes en position sous chondrale. Les résultats fonctionnels et de qualité de vie étaient comparables pour les patients de grades 3-4 et 0-2 de Kellgren et Lawrence, suggérant un impact clinique modeste de l'arthrose radiologique avec un recul intermédiaire. Toutefois, cela peut augmenter avec le temps et un suivi prolongé est nécessaire.

## Les Tumeurs à cellules géantes ténosynoviales

Le **Chapitre 9** décrit un aperçu de l'imagerie, de la génétique, de l'histopathologie et du traitement multidisciplinaire des types localisés et des types diffus de tumeurs ténosynoviales à cellules géantes. La surexpression du macrophage colony-stimulating facteur 1 (M-CSF) et de son récepteur (M-CSFR) par des fibroblastes synoviaux favorise la formation d'une masse tumorale. Sur l'imagerie par résonance magnétique (IRM), les dépôts d'hémosidérine provoquent des changements locaux de l'intensité du signal, ce qui entraîne l'apparition du signal de faible intensité caractéristique des tumeurs ténosynoviales à cellules géantes sur les pondérations T1 et T2 en séquences écho de spin et écho de gradient. Bien que la synovectomie arthroscopique



ait été préconisée comme une alternative à la synovectomie à ciel ouvert, il y a des risques de récurrence et de résection insuffisante importants, en particulier dans le compartiment postérieur du genou. En outre, il existe un risque de semer la maladie dans les tissus mous autour des portails arthroscopiques. Pour le type localisé et pour le type diffus limité au compartiment antérieur du genou, la synovectomie arthroscopique peut être suffisante. Pour le type diffus initial et récurrent, la synovectomie à ciel ouvert est conseillée. La chirurgie combinée ou en deux étapes peut être envisagée. Pour la maladie postérieure, une incision « lazy-S » est réalisée avec l'élévation de l'origine du muscle gastrocnémien permettant la protection des structures neurovasculaires. Il est suivi par l'arthrotomie pour visualiser le ligament croisé postérieur et les surfaces articulaires et pour faire une capsulotomie complète pour réaliser une synovectomie adéquate. Pour la maladie antérieure, une approche antérieure médiane est conseillée, car cela permet une bonne visualisation de la cavité synoviale, du coussinet adipeux de Hoffa et des ligaments croisés et collatéraux. De la tumeur résiduelle adjacente à l'interligne articulaire et à gouttières unilatérales peut également être réséquée en toute sécurité. Pour les récurrences et pour l'extension extra-articulaire, la radiothérapie à dose modérée ou la thérapie systémique devraient également être considérées. Bien qu'il existe encore peu de preuves scientifiques sur l'efficacité des inhibiteurs de la tyrosine kinase M-CSFR (par exemple l'imatinib) pour le traitement des tumeurs à cellules géantes ténosynoviales, il pourrait à l'avenir être intégré dans la stratégie de traitement pour une maladie plus étendue, par analogie avec le traitement systémique pour les tumeurs à cellules géantes des os.

Le **Chapitre 10** présente une revue systématique de la littérature sur les tumeurs ténosynoviales à cellules géantes avec 59 articles comprenant un total de 313 patients avec le type localisé et 777 patients avec le type diffus. La qualité méthodologique (Newcastle-Ottawa échelle d'évaluation de la qualité des études de cohortes) était bonne dans 40%, intermédiaire dans 50% et médiocre dans 10% des articles inclus. Les taux de récurrence rapportés étaient de 4% après synovectomie à ciel ouvert et 3% après synovectomie arthroscopique pour le type localisé dans le genou et de 14% après synovectomie à ciel ouvert et 40% après synovectomie arthroscopique pour le type diffus dans le genou. Avec l'utilisation de colloïdes radioactifs intra-articulaires (synoviorthèses) les taux de récurrence étaient de 15% après synovectomie à ciel ouvert et de 22% après synovectomie arthroscopique pour le type diffus au genou et à la hanche.

Avec la radiothérapie adjuvante, les taux de récurrence étaient de 12% après synovectomie à ciel ouvert et de 13% après synovectomie arthroscopique pour le type diffus avec extension extra-articulaire du genou. En général, la synovectomie à ciel ouvert ainsi que l'excision des tissus tumoraux extra-articulaires sont recommandées pour réduire le risque de récurrence relativement élevé.

Le **Chapitre 11** a évalué de manière rétrospective l'influence de la mesure des tumeurs et du type de chirurgie sur les résultats fonctionnels et de qualité de vie chez 30 patients traités pour une tumeur ténosynoviale à cellules géantes du genou entre 1980 et 2011. Quinze patients ont été principalement traités dans notre centre de référence tertiaire et 15 patients ont été renvoyés dans notre centre pour le traitement d'une récurrence. La mesure des tumeurs a été évaluée sur l'IRM préopératoire ou sur les rapports d'imagerie. Seize patients (53%) avaient une tumeur moins étendue, définie comme une lésion pédiculée solitaire ou l'atteinte diffuse du compartiment antérieur ou postérieur de genou. Quatorze patients (47%) avaient une tumeur plus étendue, définie comme l'atteinte des compartiments antérieurs et postérieurs du genou ou en cas d'extension extra-articulaire. Les patients ayant initialement une tumeur plus étendue ont souvent subi de multiples interventions chirurgicales, y compris une synovectomie arthroscopique initiale et une synovectomie à ciel ouvert pour la dernière récurrence. Après un suivi moyen de 8 ans (allant de 2 à 33 ans), ces patients ont rapporté des résultats fonctionnels et de qualité de vie nettement inférieurs. Dans cette étude, la synovectomie à ciel ouvert comme intervention de première intention n'a pas entraîné de déficits fonctionnels ou une diminution de la qualité de vie par rapport à la synovectomie arthroscopique.

Les conclusions, les implications cliniques et les perspectives d'avenir pour les sujets de cette thèse de doctorat sont discutés dans le **Chapitre 13**.