

Tumeur à cellules géantes

RE Turcotte
M Isler
J Doyon

Résumé. – La tumeur à cellules géantes est une tumeur bénigne touchant principalement les épiphyses des os longs. Elle affecte surtout les jeunes adultes entre 20 et 40 ans. Son origine demeure incertaine. Les clichés simples s'avèrent habituellement assez caractéristiques pour suggérer le diagnostic. C'est une tumeur purement lytique et généralement agressive qui détruit l'os, pouvant même conduire à une fracture. Occasionnellement, il peut y avoir envahissement des parties molles. La tomодensitométrie axiale ou la résonance magnétique sont fort utiles pour déterminer l'extension tumorale. Le diagnostic différentiel inclut surtout les lésions touchant les régions épiphysaires des os comme le chondroblastome et le chondrosarcome à cellules claires. Le traitement de la tumeur à cellules géantes est d'abord et avant tout chirurgical. Il consiste le plus souvent en un curetage extensif sous vision directe par une large fenêtre osseuse. Le curetage peut être rendu plus efficace par l'utilisation de moyens physicochimiques comme le phénol ou l'azote liquide afin de stériliser le lit tumoral et de diminuer les risques d'une récurrence locale. Le risque de récurrence est significatif, même avec les moyens modernes de curetage et tourne classiquement autour de 30 %. La résection en bloc du segment osseux malade est indiquée pour les régions où elle n'entraîne pas de déficit fonctionnel significatif. Le risque de récurrence est alors beaucoup plus bas. Bien que présentant un aspect bénin à l'examen histopathologique, des métastases pulmonaires « bénignes » peuvent parfois se voir. Des études récentes suggèrent la présence d'anomalies chromosomiques ou l'expression de certains gènes qui pourraient expliquer le comportement, parfois même malin, de ces tumeurs.

© 2001 Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Mots-clés : tumeur à cellules géantes, tumeur bénigne de l'os, hyperparathyroïdie, sarcomes osseux, ostéoclaste.

Définition

La tumeur à cellules géantes est une tumeur généralement bénigne des os touchant la région métaphysoépiphysaire des os longs ainsi que, moins souvent, les os plats. Son histogénèse demeure incertaine. Elle se caractérise par une prolifération de cellules stromales mononucléées ainsi que par la présence de nombreuses cellules géantes multinucléées réparties de façon homogène.

Historique

L'appellation de « tumeur à cellules géantes » revient à Cooper et Travers qui ont publié en 1818 à ce sujet^[15]. Nélaton, en 1860^[25], suggéra le nom de « tumeur à myéloplaxes » à cause de la ressemblance des cellules géantes avec les ostéoclastes. Virchow, lui, reconnaît un potentiel malin en 1846^[81]. Bloodgood^[4], en 1912, souligne en revanche le caractère bénin à différencier des autres tumeurs osseuses qui nécessitent une amputation. En 1940, Jaffe, Lichtenstein et Purvis^[35] ont publié un article qui eut le mérite d'éclairer et de définir cette tumeur telle qu'on la connaît aujourd'hui.

Robert E Turcotte : MD, professeur agrégé.

Marc Isler : MD, professeur adjoint.

Service d'orthopédie.

Josée Doyon : MD, professeur adjoint, département de pathologie.

Hôpital Maisonneuve-Rosemont, 5415, boulevard de l'Assomption, Montréal Québec, H1T 2M4, Canada.

Fréquence. Localisations

DONNÉES DÉMOGRAPHIQUES

La tumeur à cellules géantes est d'une fréquence relativement élevée parmi les tumeurs de l'os. Elle représente 5 % des tumeurs osseuses et 20 % de toutes les tumeurs bénignes de l'os^[79]. On rapporte une fréquence accrue chez les Chinois où la tumeur à cellules géantes constituerait 20 % de toutes les tumeurs primaires de l'os^[72]. Les deux sexes sont à peu près également touchés, quoique certaines séries rapportent une fréquence légèrement supérieure chez la femme^[7]. Cette maladie affecte particulièrement les jeunes adultes entre 20 et 40 ans. Rares sont les cas avant l'âge de 18 ans et il est exceptionnel de rencontrer cette affection avant la fermeture des plaques de croissance des os longs^[7, 59, 79]. Bien que moins fréquente, l'existence de cette tumeur après 50 ans est possible et doit être prise en considération dans le diagnostic différentiel d'une lésion osseuse^[13, 19, 21, 23, 27, 79, 82].

LOCALISATIONS

Typiquement, dans 90 % des cas, la tumeur à cellules géantes se localise dans la zone métaphysoépiphysaire des os longs. Très souvent, elle s'étend jusqu'à l'os sous-chondral et peut même toucher directement le cartilage articulaire mais n'envahit généralement pas l'articulation ni la capsule (fig 1). Dans les rares cas où la tumeur survient chez un patient squelettiquement immature (plaques physisaires ouvertes), la lésion se localise habituellement à la seule métaphyse (fig 2)^[31].



1 Tumeur à cellules géantes du tibia proximal chez une femme de 20 ans (stade 2). Notez l'extension de la tumeur sous le cartilage articulaire et même jusqu'aux épines tibiales.



2 Tumeur à cellules géantes métaphysodiaphysaire chez une adolescente de 14 ans. Le diagnostic différentiel doit ici inclure le fibrome non ossifiant.

Les sites osseux les plus touchés sont, dans l'ordre : le fémur distal, le tibia proximal, le radius distal et le sacrum. La moitié des tumeurs à cellules géantes concernent la région du genou. Le péroné proximal, la tête fémorale et l'humérus proximal sont aussi des sites de prédilection, quoique moins fréquents : le tableau I donne une bonne vue d'ensemble de ce problème topographique. L'atteinte rachidienne est typiquement corporéale et épargne initialement l'arc postérieur : la lésion est typiquement excentrique et ceci aide à la différencier du chordome [18, 76, 77]. Le bassin est rarement affecté [56, 65]. Les tumeurs à cellules géantes du sacrum et de l'ilion peuvent aisément franchir la sacro-iliaque pour envahir l'os adjacent.

Tableau I. – Localisation d'une série de 248 tumeurs à cellules géantes (gracieusement fourni par le professeur B Tomeno, hôpital Cochin, Paris).

Site	Nombre de cas	Pourcentage	Pourcentage par région
Rachis dorsal	4	1,6	Rachis 6,5
Rachis lombaire	2	0,8	
Sacrum	10	4,0	
Aile iliaque	5	0,2	Bassin 5,6
Région du cotyle	4	1,6	
Cadre obturateur	5	2,0	
Omoplate	1	0,4	Membre supérieur proximal 6,0
Humérus proximal	11	4,4	
Humérus distal	3	1,2	
Radius proximal	2	0,8	Membre supérieur distal 8,1
Radius distal	16	6,5	
Cubitus distal	2	0,8	
Métacarpe	4	1,6	
Doigt	1	0,4	
Fémur proximal	18	7,3	Membre inférieur proximal 38,3
Fémur distal	76	30,6	
Rotule	1	0,4	
Tibia proximal	60	24,2	Membre inférieur distal 31,9
Tibia distal	13	5,2	
Péroné proximal	6	2,4	
Pied	4	1,6	

Les os du tarse représentent aussi une portion non négligeable des cas (fig 3). Les phalanges, les métatarses et les métacarpes ainsi que les maxillaires sont rarement atteints, alors que le granulome de réparation à cellules géantes, qui est une lésion qui ressemble beaucoup radiologiquement et histologiquement à la tumeur à cellules géantes, est beaucoup plus fréquent sur ces sites. Des cas de tumeur à cellules géantes du crâne ont été rapportés, mais seulement lorsque cet os était atteint de maladie de Paget, et il peut exister alors de multiples lésions distinctes sur cet os [8, 19, 21, 27, 43].

Outre l'association précédente, il est reconnu que la tumeur à cellules géantes peut affecter deux ou plusieurs os de façon synchrone, mais cet état demeure tout à fait exceptionnel [75, 79, 82]. De même, la présence séquentielle dans le temps d'une tumeur à cellules géantes affectant différents os du squelette chez le même individu est anecdotique, représentant moins de 1 % de toutes les tumeurs à cellules géantes. Les os des mains et des pieds seraient plus souvent touchés, de même que les régions métaphysodiaphysaires des os longs. Le délai d'apparition entre la première lésion et la (ou les) seconde(s) peut être de plusieurs années [17, 73]. Dans ces cas de localisation multiple, ou si l'aspect clinique ou radiologique est inhabituel, on doit suspecter l'existence d'une



3 Patiente de 51 ans.
A. Sclérodermie sévère ; talalgie depuis 2 mois ; le calcanéus ne démontre pas de lésion identifiable.
B. Deux mois plus tard, disparition quasi complète de la portion postérieure du calcanéus avec soufflement de la corticale. Tumeur à cellules géantes de stade 3.
C. Résonance magnétique nucléaire de la lésion montrant bien la déformation du calcanéus et l'extension tumorale dans l'articulation sous-astragalienne.

tumeur brune d'hyperparathyroïdisme de von Recklinghausen, d'autant plus que l'histologie de chacune des deux maladies comporte des cellules géantes et peut porter à confusion.

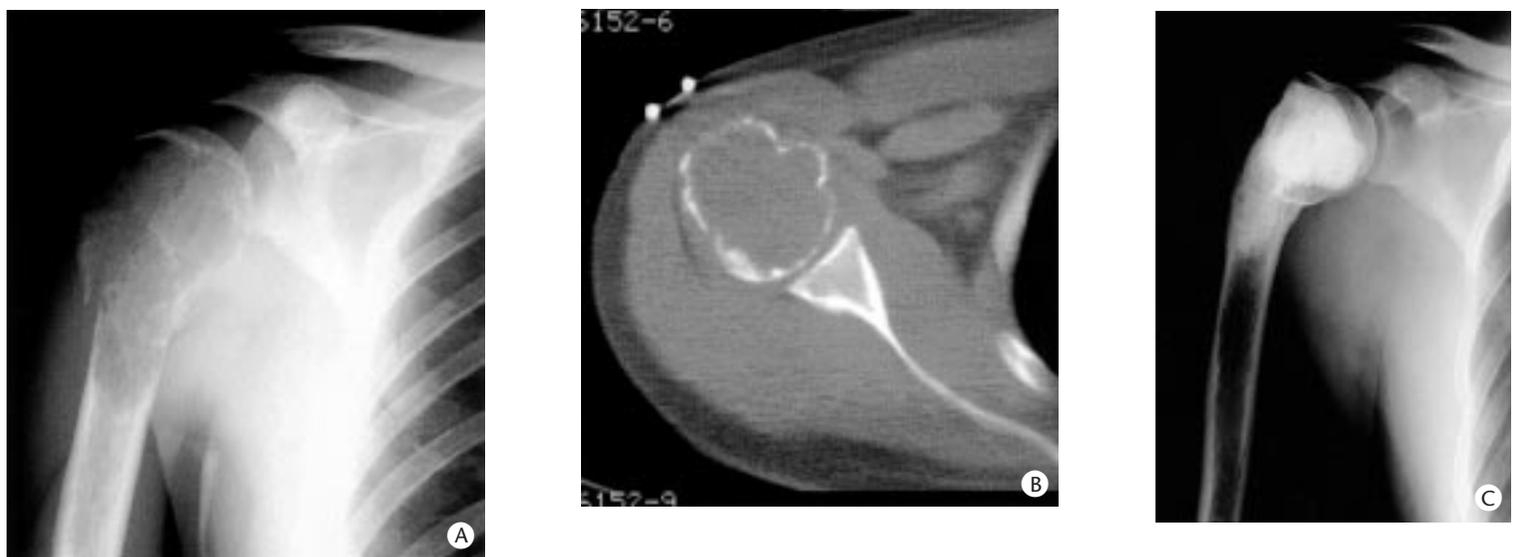
Symptômes

La douleur représente le symptôme principal. Elle apparaît surtout en relation avec la destruction osseuse causant une insuffisance mécanique qui prédispose à la fracture. Une fracture pathologique se rencontre dans 12 % des cas à la consultation initiale [49]. Occasionnellement, on note la présence d'une masse qui s'explique par la progression de la tumeur à cellules géantes à l'extérieur de l'os par destruction de la corticale et envahissement des parties molles. Compte tenu de la proximité fréquente de la tumeur avec une articulation, il peut y avoir limitation de l'amplitude articulaire ainsi qu'un épanchement ou une synovite inflammatoire. La localisation rachidienne peut présenter une symptomatologie insidieuse sous forme de lombalgie ou cervicalgie. Une atteinte neurologique n'est pas exceptionnelle et peut laisser croire à une hernie discale [18, 43, 76, 77].

Radiologie

ASPECTS RADIOLOGIQUES

La tumeur à cellules géantes présente un aspect radiologique assez caractéristique qui permet de la distinguer d'autres lésions tumorales. La lésion est purement lytique et habituellement excentrique par rapport à l'axe de l'os. Les contours osseux sont généralement flous et dépourvus de liseré sclérotique. Une légère sclérose incomplète peut être cependant rencontrée. Un aspect perméatif est rare. Le cortex et l'os spongieux semblent aussi touchés l'un que l'autre par l'action lytique de la tumeur. Il existe volontiers une soufflure corticale ou périostée. Il peut parfois sembler exister des pseudocloisons à l'intérieur de la tumeur. Celles-ci sont la transposition radiologique de l'érosion inégale de l'os sain par la tumeur produisant des crêtes et des creux. La matrice présente une densité similaire à celle des tissus mous. On n'y retrouve ni calcification ni ossification. La tomodynamométrie axiale permet de bien évaluer l'atteinte corticale et la possible extension dans les tissus mous (fig 4). La résonance magnétique a l'avantage d'illustrer en plusieurs plans la tumeur et son extension (fig 5). Elle aide aussi à distinguer la tumeur de l'œdème péri-tumoral qui l'accompagne fréquemment (fig 3C) [30].



4 A. Tumeur à cellules géantes de stade radiologique 3 avec fracture pathologique de l'humérus proximal chez un homme de 24 ans.
B. La tomodynamométrie axiale montre bien la matrice tumorale qui ne contient ni calcification ni ossification. Le cortex est pénétré en plusieurs endroits par la tumeur qui a une densité similaire aux muscles avoisinants.
C. Aspect 3 ans après traitement par curetage, phénolisation et cimentation. Une déformation résiduelle en varus de la tête humérale est présente.



5 A. Radio de face du fémur distal chez un homme de 24 ans qui montre une lésion lytique mal définie du condyle externe (tumeur à cellules géantes).
B. Notez l'aspect très excentrique de la lésion, la déformation importante du contour osseux normal et le fin liseré d'os périosté limitant la tumeur.
C. L'excentricité et la déformation osseuse sont mieux appréciées par cette coupe axiale de la résonance magnétique.



6 A. Tumeur à cellules géantes stade 2 du col fémoral chez un homme de 45 ans.
B. Résultat 2 ans après traitement par curetage via une fenêtre de la corticale antérieure, phénolisation, comblement par greffons spongieux allogènes et fixation prophylactique par vis-plaque.



7 A. Tumeur à cellules géantes stade 2 avec fracture pathologique non déplacée du radius distal chez une femme de 33 ans.
B. Quatre ans après curetage, phénolisation et ciment. Notez l'absence de dégénérescence articulaire. La déformation résiduelle du versant cubital de la métaphyse radiale interfère avec la mobilité en pronation et supination. Il vaut mieux tenter de remodeler l'architecture normale du radius lors de la cimentation.

CLASSIFICATION RADIOLOGIQUE

Enneking [22] et Campanacci [7] distinguent trois stades radiologiques. Contrairement aux tentatives de classifications histologiques qui n'ont pas de valeur pronostique, les stades radiologiques décrits correspondent à une activité tumorale croissante avec destruction osseuse plus importante et un risque accru de récurrence locale.

– *Stade 1* : il s'agit d'un aspect latent ou peu actif qui se traduit par une lésion de petit volume présentant une certaine sclérose périlésionnelle. La corticale peut être amincie mais reste continue. Le contour osseux n'est pas déformé. La lésion ne touche pas le cartilage articulaire. Cliniquement, les symptômes sont absents ou minimes et connus de longue date. Le stade 1 est la forme la moins fréquente.

– *Stade 2* : c'est la situation la plus fréquente qui constitue 75 % des cas selon Campanacci [10]. La tumeur apparaît active ; ses marges sont imprécises et sans sclérose comme il est décrit classiquement. Le cortex peut apparaître perforé. Le contour osseux est souvent déformé avec refoulement périosté. La tumeur jouxte souvent le cartilage articulaire (fig 6, 7).

– *Stade 3* : la tumeur apparaît très agressive radiologiquement, avec une lésion volumineuse qui ne respecte pas les contours osseux et envahit les tissus mous. Les limites sont non seulement floues mais des phénomènes perméatifs peuvent être notés évoquant la

possibilité d'une lésion maligne (fig 4). La tumeur vient au contact du cartilage articulaire. La croissance tumorale est rapide et quelquefois fulgurante (fig 3). Le risque de récurrence est le plus élevé. Le stade 3 est considéré par certains comme plus fréquent en cas de récurrence locale que lors d'une première manifestation.

Anatomie pathologique macroscopique

L'abord chirurgical d'une tumeur vierge de toute intervention révèle presque toujours soit un cortex très aminci qui peut être par endroits perforé, soit, si le cortex a disparu, un périoste continu. Rarement, dans les formes cliniques les plus agressives, cette enveloppe périostée peut être absente et la tumeur en contact étroit avec les tissus mous avoisinants. Dans l'os, les limites de la tumeur sont assez nettes, quoique l'on retrouve fréquemment de petites anfractuosités tumorales dans l'os spongieux qui prennent la forme de minuscules cavités dont le collet est souvent étroit, ne laissant pas suspecter la tumeur au-delà et pouvant être la source de récurrence locale. La tumeur est bien vascularisée. Les limites avec le canal médullaire sont nettes et il n'y a pas de lésions satellites.

La tumeur à cellules géantes présente un aspect brunâtre assez typique. Sa consistance est molle et friable quoique hétérogène. Des zones plus fermes sont possibles. Elles sont soit secondaires aux fractures et traitements, soit suspectes de dégénérescence. Elles correspondent à des portions plus fibreuses. Des zones hémorragiques ou de dégénérescence lipidique (jaunâtres) peuvent être notées. La tumeur ne contient ni calcification ni fragments osseux.

La tumeur à cellules géantes infiltre insidieusement les attaches ligamentaires de l'os ainsi que la jonction os-ligament et la synoviale. Ce phénomène pourrait expliquer les rares cas où deux os contigus sont touchés par la tumeur. Le cartilage articulaire est généralement préservé quoiqu'il puisse être exposé sur son versant osseux et on se doit d'être prudent lors d'un curetage pour ne pas le léser. L'atteinte intra-articulaire est exceptionnelle, même en cas de fracture.

Anatomie pathologique microscopique

ASPECTS HISTOLOGIQUES

La tumeur à cellules géantes dans ses zones caractéristiques présente une cellularité importante et est composée de cellules mononucléées associées à des cellules géantes multinucléées nombreuses et uniformément distribuées au sein de la lésion (fig 8). Il n'y a pas de substance intercellulaire discernable. On peut retrouver quelques fibres réticulaires ou de collagène.

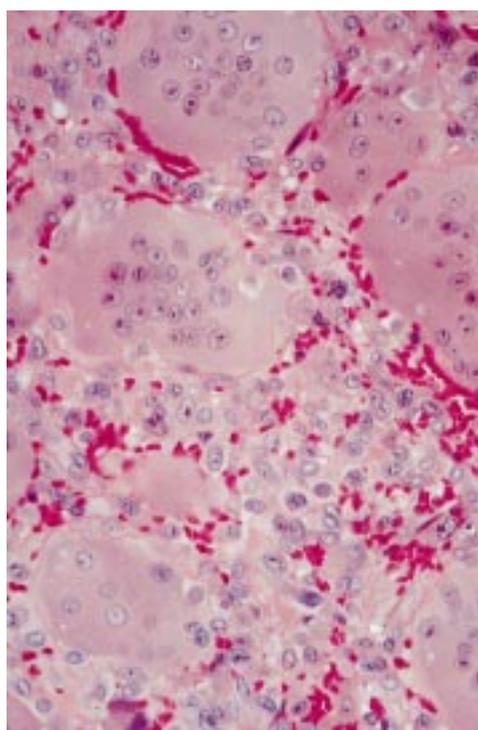
Les cellules importantes pour le diagnostic sont les cellules mononucléées. La plupart sont rondes, ovales ou polygonales. Certaines sont plus allongées. Le cytoplasme est peu abondant et hypochromatique. Le noyau est rond ou ovoïde et présente un aspect un peu vésiculaire. Il contient un ou quelques nucléole(s). Un certain degré de polymorphisme cellulaire peut exister et est à différencier d'une tumeur maligne. Dans cette population cellulaire, il y a des mitoses parfois nombreuses, mais pas de mitoses anormales.

Les cellules géantes multinucléées sont volumineuses et contiennent de nombreux noyaux, parfois plus de 100, qui se localisent au centre de la cellule. Leurs noyaux sont similaires à ceux des cellules mononucléées, ce qui laisse supposer que les cellules géantes multinucléées pourraient naître de l'amalgame de cellules mononucléées. Le cytoplasme des cellules géantes est abondant et peut contenir des vacuoles. La tumeur est bien vascularisée.

À l'aspect histologique caractéristique décrit précédemment peuvent s'ajouter les variantes suivantes : des foyers de nécrose infarctoïde, des amas de cellules spumeuses et des cellules fusiformes qui parfois adoptent une disposition storiforme. Des îlots et travées d'os réactionnel peuvent également être observés, surtout en périphérie. Il y a dans certains cas (jusqu'à 40 %) une extension tumorale intravasculaire qui se localise en périphérie et ce phénomène n'est pas associé à un risque accru de métastases.

La tumeur à cellules géantes est l'une des nombreuses tumeurs qui peuvent être associées à un kyste osseux anévrisimal secondaire, caractérisé par des cavités remplies de sang et qui ne sont pas tapissées par des cellules endothéliales.

Historiquement, les tentatives de grader histologiquement les tumeurs à cellules géantes n'ont pas permis d'y associer un élément pronostique et sont actuellement jugées inutiles [7, 33]. Nous les



8 Aspect caractéristique d'une tumeur à cellules géantes : nombreuses cellules géantes multinucléées disposées uniformément au sein d'une population de cellules mononucléées.

rappelons cependant car elles sont encore souvent utilisées. La plupart des auteurs distinguent trois catégories : degré 1, degré 2 et degré 3, en sachant que les degrés 1 et 2 sont les formes bénignes, le degré 3 correspondant aux formes malignes. En pratique, il n'y a pas grand intérêt à distinguer les degrés 1 et 2 car leur traitement est le même, seule importe la distinction entre formes bénignes et formes malignes.

Le diagnostic différentiel entre une tumeur à cellules géantes bénigne et un sarcome à cellules géantes nécessite l'examen d'un échantillonnage représentatif incluant plusieurs portions de la tumeur puisqu'il peut exister au sein de zones bénignes des secteurs sarcomateux.

HISTOGENÈSE

Certains auteurs ont proposé de distinguer trois types de cellules différentes dans la tumeur à cellules géantes [28].

Le *type I* est une cellule interstitielle ressemblant à un fibroblaste, qui produit du collagène et qui aurait une capacité importante de prolifération. Elle représenterait possiblement la composante tumorale de la tumeur à cellules géantes.

La cellule interstitielle de *type II* est composée de cellules ressemblant aux macrophages, probablement recrutées à partir du sang périphérique, qui auraient le potentiel de former les cellules géantes par fusion cellulaire ou multiplication nucléaire sans division cellulaire, bien que ces dernières ne possèderaient pas de récepteurs de surface de la lignée monocyte/macrophage, alors que la cellule de *type II* les exprime [28].

Le *type III* est formé des cellules géantes. Ces cellules partagent plusieurs des caractéristiques retrouvées chez les ostéoclastes : leur morphologie est similaire [29]. Elles possèdent les enzymes nécessaires à la résorption osseuse dont la phosphatase acide tartrate-résistante et l'anhydrase carbonique II [84]. Elles expriment des antigènes spécifiques aux ostéoclastes [32, 36] et ont des récepteurs pour la calcitonine et la vitronectine [28]. L'expression des métalloprotéinases y est similaire [78].

BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Les cellules stromales de *type II* et les cellules géantes (*type III*) montrent une activité significative pour les *insulin-like growth factor I* et *II* (IGF I et II) alors que la composante fibroblastique n'en présente pas, ce qui suggérerait, selon Middleton [48], un rôle de ces facteurs dans le développement et la régulation de la tumeur à cellules géantes, d'autant plus qu'il semble que l'IGF I soit déjà associé à la formation des ostéoclastes à partir des cellules monocytaires ou à la stimulation de l'activité des ostéoclastes existants [50, 71], et qu'il soit en relation avec un accroissement de la résorption osseuse [34, 38]. Zeng [85] a démontré que le *transforming growth factor beta 1* (TGF- β_1) est présent dans les différentes cellules de la tumeur à cellules géantes et pourrait être impliqué dans le recrutement des cellules géantes ou de leurs précurseurs. Le TGF- β_2 n'est retrouvé que dans les cellules multinucléées.

Les métalloprotéinases sont des enzymes qui interviennent dans la dégradation du collagène et de la matrice extracellulaire. On sait que ces enzymes joueraient un rôle important dans le processus de guérison des plaies. Un dérèglement dans le rapport entre certaines métalloprotéinases (MMP-9 surtout et MMP-2) et leur inhibiteurs (TIMP-1 surtout) résulte d'une expression plus grande des MMP, et ce phénomène semble d'autant plus marqué que le grade radiologique de la tumeur à cellules géantes est élevé et pourrait expliquer le risque accru de récurrence locale [67]. Dans la tumeur à cellules géantes, ce serait dans les cellules multinucléées qu'on retrouve l'expression importante de la MMP-9 [78].

ANOMALIES CHROMOSOMIQUES

Bien qu'un caryotype normal soit rarement retrouvé, il ne semble pas exister d'anomalies chromosomiques spécifiques à la tumeur à

cellules géantes. On retrouverait cependant chez 75 % des tumeurs une ou plusieurs fusions télomériques^[6]. Cette anomalie est plutôt inhabituelle dans les autres tumeurs solides et consiste en la fusion bout à bout de deux chromosomes. Le chromosome 11 est le plus souvent touché. Bridge^[6] rapporte une plus grande incidence d'anomalie chromosomique dans les tumeurs à cellules géantes qui récidivent ou donnent des métastases (97 %) que dans les tumeurs guéries après chirurgie.

Diagnostic différentiel

DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL RADIOLOGIQUE

La localisation habituelle touchant l'épiphyse doit tout d'abord faire penser aux tumeurs affectionnant cette région. En plus de la tumeur à cellules géantes, le chondroblastome et le chondrosarcome à cellules claires sont connus pour avoir cette prédilection. La tumeur à cellules géantes est cependant la plus fréquente des trois.

Le chondroblastome survient généralement chez un patient plus jeune dont les physes sont souvent encore ouvertes. Le chondroblastome se démarque de la tumeur à cellules géantes par un contour sclérotique plus net. Il présente souvent des calcifications qui sont absentes dans les tumeurs à cellules géantes.

Le chondrosarcome à cellules claires est une variante rare de chondrosarcome qui touche les jeunes adultes, surtout aux têtes fémorales et humérales. Le contour sclérotique et les calcifications tumorales le rendent presque impossible à distinguer du chondroblastome au point de vue radiographique mais, tout comme ce dernier, il se distingue de la même façon de la tumeur à cellules géantes.

Le kyste osseux anévrisimal est très semblable à la tumeur à cellules géantes si ce n'est qu'il préfère se localiser à la métaphyse des os longs. L'aspect complètement lytique et une marge périlésionnelle floue sont autant de constatations similaires aux deux tumeurs. La déformation du contour osseux est plus fréquente et plus marquée dans le kyste osseux anévrisimal et une mince réaction périostée unilamellaire, bien développée, entoure l'expansion extraosseuse. Cette réaction est absente ou fort incomplète lorsqu'une tumeur à cellules géantes s'étend dans les tissus mous. Si la lésion osseuse survient lorsque les physes sont encore ouvertes, on se doit de penser au kyste osseux anévrisimal mais aussi au fibrome non ossifiant ou histiocyttaire^[68]. Dans ce dernier cas, une sclérose bien définie est notée ainsi que l'aspect en « logette », assez caractéristique.

Ces trois tumeurs bénignes ont toutes la même tendance à se manifester par une localisation excentrique dans l'os.

L'ostéosarcome riche en cellules géantes est une rare variété du sarcome ostéogénique qui peut présenter une localisation et une apparence similaires à la tumeur à cellules géantes. L'examen attentif des marges montre que le sarcome a un aspect plus perméatif et des limites moins bien définies. De plus, une réaction périostée timide mais maligne (« rayon de soleil », triangle de Codman, etc) est généralement trouvée.

Le sarcome ostéogénique dans sa forme très ostéolytique, l'histiocytome fibreux malin, le fibrosarcome et le plasmocytome sont autant de tumeurs qui peuvent ressembler à la tumeur à cellules géantes, mais leur localisation est franchement plus métaphysaire. Chez le patient plus âgé, il faut toujours penser à une métastase, quoique celle-ci ait tendance à être plutôt métaphysaire ou diaphysaire et centromédullaire^[57, 64, 70].

DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL HISTOPATHOLOGIQUE

Le granulome de réparation à cellules géantes et la tumeur brune de l'hyperparathyroïdie sont deux entités présentant un aspect histologique similaire. Par rapport à la tumeur à cellules géantes, elles ont un stroma plus fibreux, de l'os réactionnel plus abondant, des cellules géantes distribuées de façon plus irrégulière et contenant moins de noyaux.

Le kyste osseux anévrisimal peut être associé à une tumeur à cellules géantes. Cette dernière est reconnue par son aspect histologique caractéristique retrouvé par endroits au sein du kyste anévrisimal.

Le fibrome non ossifiant et l'histiocytome fibreux bénin ont des cellules plus fusiformes et il n'y a pas de zones caractéristiques de tumeur à cellules géantes.

Le chondroblastome peut ressembler à une tumeur à cellules géantes mais il contient une matrice chondroïde que ne possède pas la tumeur à cellules géantes.

L'ostéosarcome riche en cellules géantes peut être difficile à distinguer d'une tumeur à cellules géantes car il comporte une multitude de cellules géantes multinucléées, des cellules mononucléées relativement petites (mais atypiques) et une production d'ostéoides qui peut cependant être minime.

Les carcinomes métastatiques contiennent rarement de nombreuses cellules géantes multinucléées.

Méthodes thérapeutiques

MÉTHODES CHIRURGICALES

■ Curetage-comblement

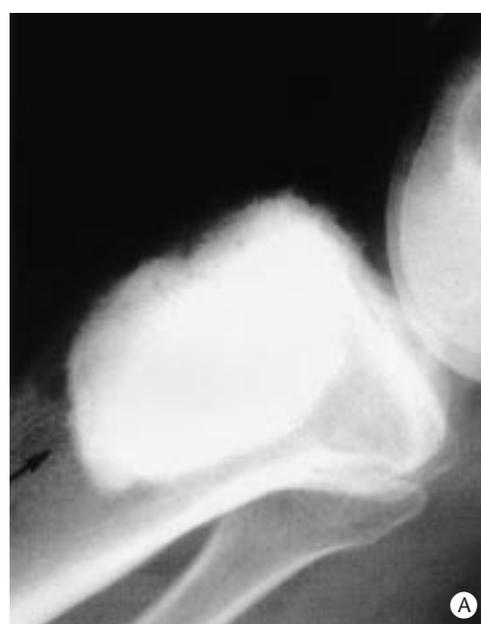
Comme la tumeur à cellules géantes est une tumeur généralement bénigne, touchant les jeunes adultes et fréquemment localisée près d'une articulation, il est préférable de pratiquer un traitement conservateur qui consiste en un curetage extensif de la lésion suivi d'un comblement de la cavité résiduelle. Le curetage représente l'étape fondamentale du traitement qui ne saurait être compensée par l'emploi d'un adjuvant. Il se doit d'être agressif et complet^[8], c'est-à-dire qu'on doit pratiquer une large fenêtre osseuse qui permet de visualiser directement l'ensemble de la cavité tumorale. Le curetage nécessite l'utilisation de curettes de diamètres décroissants afin de nettoyer toutes les anfractuosités et se termine par le « burinage » de toute la cavité grâce à une fraise rotative à haute vitesse. L'utilisation d'une lampe frontale et d'un miroir dentaire facilite la vision des recoins les moins accessibles. Le comblement peut être assuré par des greffons autogènes, de l'allogreffe de banque ou un substitut osseux (fig 6). La plupart des séries de tumeurs à cellules géantes traitées par curetage et greffe rapportent un taux de récurrence de l'ordre de 30 %^[72].

■ Adjuvant au curetage-comblement

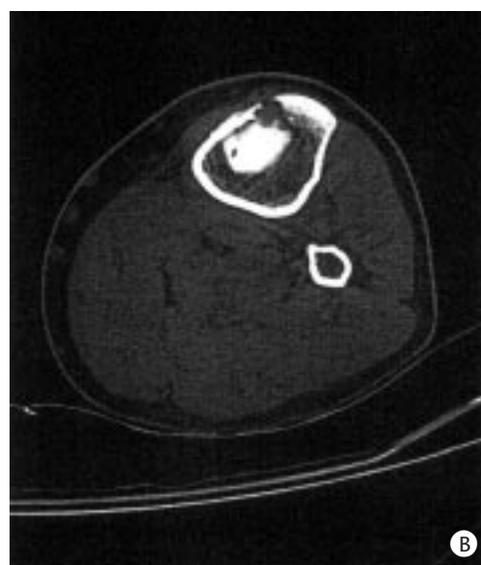
Afin de diminuer ce taux de récurrence, différents auteurs ont proposé l'utilisation d'adjuvants comme le ciment acrylique, le phénol et l'azote liquide. Certains ont même proposé l'incorporation de méthotrexate au ciment^[39]. Avec ces approches modernes, le taux de récurrence est ramené à moins de 20 %^[8, 10, 61] mais il n'est pas encore établi de façon certaine si un traitement adjuvant est vraiment nécessaire ou si l'un d'eux est supérieur aux autres.

Le ciment acrylique demeure l'adjuvant le plus employé. Ses avantages sont multiples et comprennent une restauration immédiate de la stabilité mécanique de l'os autorisant un appui précoce, une homogénéité de l'image qui permet de détecter précocement la récurrence locale sous forme d'une lésion lytique à l'interface ciment-os (fig 9) ; il a peut-être en outre un effet toxique sur les cellules tumorales résiduelles par le monomère de méthylmétacrylate. De plus, la chaleur dégagée lors de la réaction de polymérisation du ciment est suffisante pour nécroser le tissu sur une distance de quelques millimètres. Il faut prendre soin de ne pas faire brûler le cartilage articulaire en irriguant copieusement lors de la prise du ciment et en relâchant le garrot pneumatique juste auparavant.

Certains auteurs rapportent un plus faible taux de récurrences locales avec le ciment^[3, 61] mais d'autres ont récemment mis en doute cette affirmation^[55]. Bien que certains puissent s'inquiéter du potentiel arthro-gène d'une masse de ciment située près de l'articulation ou



9 A. Récidive à peine visible (flèche) d'une tumeur à cellules géantes dont la détection fut facilitée par la différence de contraste et de texture entre les interfaces.
B. La tomodensitométrie axiale démontre bien la récidive.



10 A. Tumeur à cellules géantes stade 2 du tibia proximal chez un homme de 57 ans.
B. Résultat radiologique à 9 ans d'un comblement au ciment chez ce même patient qui demeure asymptomatique.

même directement apposée sous le cartilage articulaire, nous manquons de données pour trancher (fig 10). On a pu prétendre que la rigidité sous-chondrale était moindre avec le ciment que celle de l'os sous-chondral intact ou greffé avec des greffons autogènes [24, 25].

Il n'y aurait donc pas a priori de contre-indications mécaniques à l'utilisation du ciment. Campanacci [7, 9] a recommandé d'interposer 2 cm de greffon spongieux entre le cartilage articulaire et la masse du ciment afin de prévenir la dégradation articulaire. L'utilisation du ciment n'est pas contre-indiquée lorsqu'il existe une fracture pathologique [20] (fig 4, 7).

Du matériel d'ostéosynthèse peut être ajouté pour renforcer la reconstruction aussi bien avec les greffons osseux que le ciment.

Le phénol, employé par certains dans des concentrations variant entre 5 et 75 %, est un caustique topique induisant une coagulation des protéines qui pourrait cautériser la cavité sur une épaisseur de quelques millimètres et augmenter les chances de guérison [60]. Ceci n'est cependant pas encore prouvé.

La cryochirurgie à l'azote liquide semble efficace mais est difficile d'application et le risque de fracture par « gelure » de l'os est non négligeable [44, 46].

■ Résection en bloc de la tumeur

Elle est connue comme donnant le plus faible taux de récurrence [8, 10, 11], cependant cet avantage est contrebalancé par les inconvénients propres aux reconstructions massives. Elle représente un choix possible pour des os sacrificiables tels le péroné proximal ou la clavicule. Elle est de plus indiquée dans les formes bénignes lorsque la destruction osseuse est sévère (stade 3) ou s'il y a fracture pathologique ne permettant pas la reconstruction de la surface articulaire, ou après de multiples récurrences locales. Associée à la chimiothérapie, elle est aussi le traitement de la plupart des formes malignes. La reconstruction de l'articulation peut se faire par une autogreffe [41] ou une allogreffe ostéoarticulaire, une endoprothèse ou encore par une arthrodeuse.

■ Amputation

C'est une intervention réservée aux formes malignes des tumeurs à cellules géantes non accessibles à une résection.

TRAITEMENTS NON CHIRURGICAUX

■ Embolisation

Dans les localisations difficiles comme le rachis, le sacrum ou le bassin, où la tumeur est souvent volumineuse, il y a lieu de tenter, avant l'intervention chirurgicale, une embolisation artérielle des vaisseaux nourriciers de la tumeur afin de diminuer les risques d'hémorragie.

■ Radiothérapie

La radiothérapie peut être employée seule ou comme adjuvant avec un certain succès dans le traitement des tumeurs à cellules géantes de localisation difficile comme le rachis ou le sacrum. Son utilisation a été cependant liée à un risque significatif de transformation maligne de la tumeur à cellules géantes ou à l'apparition d'un sarcome postradique [7, 76].

Ce risque est généralement évalué à 10 % au-delà d'un délai de 10 ans ; il apparaît principalement lorsque la dose totale d'irradiation a été supérieure à 50 Gy. La plupart des séries rapportant un risque accru de transformation maligne avec l'utilisation de la radiothérapie sont anciennes et utilisaient les hauts voltages. Des données plus contemporaines suggèrent que l'utilisation du mégavoltage ne serait pas associée aux transformations malignes [52]. Le contrôle local avec la radiothérapie pourrait atteindre 80 %.

Lorsque l'on décide d'irradier une tumeur à cellules géantes, on utilise habituellement des doses comprises entre 40 et 45 Gy. Il n'existe pas de critères précis pour confirmer la bonne réponse de la tumeur à cellules géantes à la radiothérapie. Généralement, on reconnaît comme témoins d'une réponse satisfaisante l'amélioration des douleurs, la diminution du volume de la masse, son ossification et une amélioration de la fonction.

■ Calcitonine

Des résultats préliminaires intéressants sont rapportés avec des injections intratumorales et systémiques de thyrocalcitonine. Son utilisation demeure expérimentale et les données manquent pour apprécier sa valeur [Abdelkafi MM et al. Communication particulière. GÉTO, 1990].

■ Chimiothérapie

Elle s'inspire des protocoles habituellement utilisés dans les ostéosarcomes et s'adresse essentiellement aux formes malignes. Elle est parfois aussi utilisée dans le traitement des rares métastases pulmonaires bénignes des formes osseuses bénignes (cf infra).

Indications thérapeutiques

TUMEURS BÉNIGNES HABITUELLES DES MEMBRES

■ Tumeur en première manifestation

Il faut s'assurer par une biopsie qu'on est bien devant une tumeur à cellules géantes et qu'elle est bien bénigne. Sachant qu'une forme globalement bénigne peut parfois comporter des zones malignes, il faut donner au pathologiste la plus grande quantité possible de tissu tumoral.

Dans certaines circonstances (chirurgien ayant « sous la main » un pathologiste rompu aux tumeurs des os), il est possible de demander une biopsie extemporanée en vue de faire le traitement au cours de la même séance opératoire, mais si le pathologiste hésite sur la bénignité, il faut remettre la thérapeutique à plus tard, le temps de mettre en œuvre les techniques histologiques conventionnelles.

Le diagnostic une fois établi, le traitement est :

- le plus souvent un curetage-comblement avec utilisation éventuelle d'adjuvants locaux, avec ou sans ostéosynthèse de protection ;
- très rarement une résection : soit parce qu'il s'agit d'une localisation sur os « sans importance » (extrémité supérieure du péroné...), soit parce qu'on y est « mécaniquement » obligé (articulation non conservable car déjà trop détruite par la tumeur).

■ Tumeur récidivée

Sachant la possibilité de transformation maligne des formes bénignes, le premier geste à effectuer est une biopsie. La bénignité établie, on raisonne comme précédemment :

- articulation adjacente correcte : curetage itératif ;
- articulation compromise : résection-reconstruction.

Dans les rares récidives limitées aux parties molles, on peut se contenter d'une exérèse du (ou des) nodule(s).

L'amputation n'est de mise qu'exceptionnellement : récidives massives innombrables ou complications graves de la chirurgie conservatrice.

TUMEURS MALIGNES DES MEMBRES

Que l'on soit devant une forme maligne d'emblée ou devant une transformation maligne, le traitement comporte, après biopsie :

- chimiothérapie préopératoire ;
- résection-reconstruction le plus souvent (très rarement une amputation : énorme envahissement des parties molles, surinfection grave) ;
- chimiothérapie postopératoire.

TUMEURS DU RACHIS ET DU SACRUM

La discussion est ici bien plus difficile, pleine de nuances... et d'incertitudes ! Peut-être peut-on proposer le schéma suivant.

■ Formes bénignes

Selon la localisation, la taille et l'extension locale, discuter :

- un curetage-comblement ou une résection ;
- volontiers précédé d'une embolisation ;
- exceptionnellement suivi d'une irradiation (si l'exérèse a dû être incomplète, si c'est une récidive...);
- la calcitonine peut sûrement constituer un apport intéressant soit à titre isolé, soit en complément des autres méthodes.

■ Formes malignes

Chimiothérapie associée à... ce que l'on peut ! (Résection, curetage palliatif, irradiation « faute de mieux ».)

MÉTASTASES

- *Métastases bénignes* : exérèse par thoracotomie(s) à chaque fois que possible.
- *Métastases malignes* : idem, mais associée à une chimiothérapie.

Évolution. Pronostic

RÉCIDIVES LOCALES

Le délai d'apparition des récidives locales est en moyenne de 12 à 18 mois. La récidive est rare après 3 ans. Elle se manifeste à la radiographie par la réapparition d'une lésion lytique qui croît et qui reproduit l'aspect plus ou moins typique de la tumeur à cellules géantes. Plus tardivement, une masse ou des douleurs réapparaissent. La récidive locale dans les tissus mous est rare, représentant 1 % selon une série de la clinique Mayo [16]. Assez typiquement, celle-ci s'accompagne d'un fin liseré osseux encerclant la tumeur (fig 11). Ce phénomène est aussi décrit pour les métastases pulmonaires. Paradoxalement, ces tumeurs ne montrent pas de formation d'ostéoïde ou d'os à l'intérieur de la tumeur. Les TGF- β_1 et - β_2 sont des facteurs qui sont impliqués dans la différenciation ostéoblastique des cellules mésenchymateuses. Ces facteurs sont présents dans les cellules de la tumeur à cellules géantes et participeraient au recrutement des cellules mésenchymateuses des tissus adjacents qui produiraient le liseré ossifié [74]. Les récidives, nous l'avons vu, sont fréquentes après curetage-comblement (20 à 30 % des cas) mais les curetages-comblements itératifs permettent néanmoins de guérir 80 à 90 % des patients sans avoir recours aux techniques de résection pour lesquelles le pourcentage de récidives est tout de même de 5 à 10 %.

SARCOME À CELLULES GÉANTES

La dégénérescence sarcomateuse d'une tumeur à cellules géantes est rare [5, 12, 26, 40, 51, 53, 66]. Dans les grandes séries, cela correspond à environ 5 % des tumeurs à cellules géantes. La transformation



11 Récidive de tumeur à cellules géantes dans les tissus mous 2 ans après résection du péroné proximal. Notez la masse qui, de façon caractéristique, est entourée d'un fin liseré osseux incomplet.

spontanée d'une tumeur à cellules géantes bénigne en tumeur à cellules géantes maligne est possible mais semble exceptionnelle. Quelques cas de tumeur à cellules géantes maligne sont rapportés après traitement par curetage d'une tumeur à cellules géantes prouvée bénigne à l'histologie et sans qu'il y ait eu d'irradiation. Le plus souvent cependant, la transformation maligne survient après un délai variant de 1 à 10 ans, et même plus, suivant l'irradiation. Une dose de 40 Gy serait suffisante pour induire la transformation maligne, ce qui représente une dose inférieure à la dose de 50 Gy généralement reconnue nécessaire à l'induction de ce phénomène. Cela suggère qu'il existerait une certaine tendance naturelle de la tumeur à cellules géantes à se transformer. Le concept de tumeur à cellules géantes maligne est controversé. Certains auteurs l'utilisent lorsqu'il y a coexistence d'une tumeur à cellules géantes classique et d'une tumeur maligne dans la même lésion^[63]. D'autres préfèrent considérer la tumeur à cellules géantes maligne comme un exemple de dédifférenciation^[47] et utilisent alors les termes ostéosarcome, histiocytome fibreux malin ou fibrosarcome selon l'aspect histologique de la portion sarcomateuse. Le traitement des formes malignes est la chimiothérapie encadrant un geste de résection large (rarement d'amputation), ce qui permet de guérir environ les trois quarts des patients.

MÉTASTASES BÉNIGNES DES TUMEURS À CELLULES GÉANTES BÉNIGNES

Il peut paraître paradoxal qu'une tumeur bénigne puisse avoir un tel comportement habituellement connu comme signifiant la malignité. Il a été cependant observé^[1, 2, 37, 42, 45, 58, 62, 80, 82, 83]. Rock, à partir d'une série multicentrique de 677 patients, rapporte une incidence de 3 %^[61]. Les métastases pulmonaires sont habituellement multiples. L'apparition de lésions pulmonaires dans le contexte d'une tumeur à cellules géantes nécessite une confirmation histologique car on ne peut présumer d'emblée que la tumeur à cellules géantes en soit responsable, compte tenu de la rareté de ce phénomène. Une autre affection concomitante se doit d'être éliminée. Une biopsie transthoracique ou encore une thoracotomie sont nécessaires.

L'histologie de la métastase est en tout point identique à celle de la tumeur à cellules géantes bénigne (à différencier de la forme sarcomateuse). L'évolution de ces métastases est imprévisible quoique souvent lente. Des cas de régression spontanée et même de disparition complète de ces métastases ont été rapportés. Néanmoins, des décès surviennent et il est de plus en plus recommandé de les réséquer chirurgicalement d'emblée si possible^[69] ou même de tenter une chimiothérapie. Quelques rares cas de métastases ganglionnaires médiastinales, avec ou sans métastases pulmonaires, ont été rapportés^[14]. Leur traitement est identique à celui des métastases pulmonaires.

On a avancé que les facteurs de risque associés à l'apparition de métastases de tumeurs à cellules géantes bénignes étaient la localisation au radius distal ou au sacrum, ainsi que la survenue de

multiples récurrences locales^[69, 76]. Il y aurait aussi une plus grande incidence dans les stades 3 correspondant au comportement plus agressif. Ces éléments confortent la thèse de la dissémination hémotogène de la tumeur à cellules géantes. Des auteurs ont suggéré que le curetage extensif pourrait favoriser la dissémination hémotogène de la tumeur à cellules géantes, mais cela demande à être prouvé^[33].

SUIVI

La forte probabilité de récurrence locale couplée à la possibilité de métastases pulmonaires justifie une surveillance rapprochée pendant les premières années après le traitement chirurgical. Les visites de contrôle devraient être faites tous les 3 à 4 mois pour les 2 premières années, puis tous les 6 mois pendant 3 autres années, puis une fois tous les ans. À chaque contrôle, en plus de l'examen clinique, un cliché simple de l'articulation concernée doit être réalisé. La tomographie s'avère un instrument de choix pour suivre ces patients, permettant de détecter précocement l'apparition d'une zone d'ostéolyse qui représente la manifestation la plus claire de la récurrence. Celle-ci se situe habituellement à la périphérie de la tumeur initiale.

Il y a lieu de s'assurer de l'intégrité des poumons par des clichés tous les 6 mois pendant les 3 premières années. La tomographie du thorax permet d'identifier les métastases pulmonaires plus précocement que les clichés simples, mais demeure fort discutable compte tenu de la faible incidence de celles-ci et des coûts engendrés.

Conclusion

Les tumeurs à cellules géantes sont des tumeurs dont l'évolutivité échappe souvent à nos moyens d'anticipation pronostique. Dans la plupart des cas (90 %), ce sont des tumeurs bénignes qui ont une nette prédilection pour les épiphyses des os longs, notamment la région du genou.

Elles ont tendance à la récurrence locale (beaucoup plus fréquemment après curetage-comblement qu'après résection-reconstruction). Ces récurrences sont en relation avec une exérèse incomplète.

Le « taux » classique de récurrences locales (30 à 40 %) des formes bénignes après un premier curetage-comblement peut être diminué de moitié par l'utilisation d'adjuvants locaux. Par des curetages-complements itératifs, on peut alors guérir près de 90 % des patients, sans amputer ni réséquer, mais à chaque épisode tumoral il faut vérifier par biopsie l'absence de transformation maligne avant de décider d'un nouveau traitement.

Les formes malignes, plus rares, doivent être traitées de façon carcinologique : résection (rarement amputation) encadrée de chimiothérapie. Les chances de survie devraient alors probablement être les mêmes que dans les ostéosarcomes (60 à 80 %).

Références ►

Références

- [1] Bertolini F, Present D, Enneking WF. Giant-cell tumor of bone with pulmonary metastases. *J Bone Joint Surg Am* 1985; 67 : 890-900
- [2] Bertoni F, Present D, Sudanese A, Baldini N, Bacchini P, Campanacci M. Giant-cell tumor of bone with pulmonary metastases. Six cases reports and a review of the literature. *Clin Orthop* 1988; 237 : 275-285
- [3] Bini SA, Gill K, O'Johnston J. Giant-cell tumor of bone: curettage and cement reconstruction. *Clin Orthop* 1995; 321 : 245-250
- [4] Bloodgood JC. A conservative treatment of giant-cell sarcoma with the study of bone transplantation. *Ann Surg* 1912; 56 : 210-239
- [5] Boriani S, Sudanese A, Baldani N, Picci P. Sarcomatous degeneration of giant cell tumors. *Ital J Orthop Trauma* 1986; 12 : 191-199
- [6] Bridge JA, Neff JR, Mouron BJ. Giant-cell tumor of bone: chromosomal analysis of 48 specimens and review of the literature. *Cancer Genet Cytogenet* 1992; 58 : 2-13
- [7] Campanacci M. Giant-cell tumor. In: Gaggi A ed. Bone and soft-tissue tumors. Bologna : Springer-Verlag, 1990 : 117-153
- [8] Campanacci M, Baldini N, Boriani S, Sudanese A. Giant-cell tumor of bone. *J Bone Joint Surg Am* 1987; 69 : 105-144
- [9] Campanacci M, Campagna R, Fabbri N, Bettelli G. Curettage of giant-cell tumor of bone. Reconstruction with subchondral grafts and cement. *Chir Organi Mov* 1990; 75 (suppl 1) : 212-213
- [10] Campanacci M, Giunti A, Olmi R. Giant-cell tumors of bone. A study of 209 cases with long-term follow-up in 130. *Ital J Orthop Trauma* 1975; 1 : 153-180
- [11] Campbell CJ, Akbarnia NA. Giant-cell tumor of the radius treated by massive resection and tibial bone graft. *J Bone Joint Surg Am* 1975; 57 : 982-986
- [12] Campbell CJ, Bonfiglio M. Aggressiveness and malignancy in giant-cell tumors of bone. In: Price CH, Ross FG eds. Bone. Certain aspects of neoplasia. London : Butterworths, 1973
- [13] Carrasco CH, Murray JA. Giant-cell tumors. *Orthop Clin North Am* 1989; 20 : 395-405
- [14] Connell D, Munk PL, Lee MJ, O'Connell JX, Janzen D, Vu M et al. Giant-cell tumor of bone with selective metastases to mediastinal lymph nodes. *Skeletal Radiol* 1998; 27 : 341-345
- [15] Cooper AP, Travers B. Surgical essays. Vol I. London : Cot and Son and Longman, 1818
- [16] Cooper KL, Beabout JW, Dahlin DC. Giant-cell tumor: ossification in soft-tissue implants. *Radiology* 1984; 153 : 597-602
- [17] Cummins CA, Scarborough MT, Enneking WF. Multicentric giant-cell tumor of bone. *Clin Orthop* 1996; 322 : 245-252
- [18] Dahlin DC. Giant-cell tumor of vertebrae above the sacrum. A review of 31 cases. *Cancer* 1977; 39 : 1350-1356
- [19] Dahlin DC, Cupps R, Johnson EW. Giant-cell tumor: a study of 195 cases. *Cancer* 1970; 25 : 1061-1070
- [20] Dreinhofer KE, Rydholm A, Bauer HC, Kreicberg A. Giant-cell tumours with fracture at diagnosis. Curettage and acrylic cementing in 10 cases. *J Bone Joint Surg Br* 1995; 77 : 189-193
- [21] Eckardt JJ, Grogan TJ. Giant-cell tumor of bone. *Clin Orthop* 1986; 204 : 45-58
- [22] Enneking WF. Giant-cell tumor. In: Musculoskeletal tumor surgery. New York : Churchill-Livingstone, 1983 : 1435-1468
- [23] Enneking WF. Musculoskeletal tumor surgery. New York : Churchill Livingstone, 1983
- [24] Frassica FJ, Gorski JP, Sim FH, Pritchard DJ, Chao EY. A comparative analysis of subchondral replacement with polymethylmethacrylate or autogenous bone grafts in dogs. *Clin Orthop* 1993; 293 : 378-390
- [25] Frassica FJ, Sim FH, Pritchard DJ, Chao EY. Subchondral replacement: a comparative analysis of reconstruction with methylmethacrylate or autogenous bone graft. *Chir Organi Mov* 1990; 75 (suppl 1) : 189-190
- [26] Gitelis S, Wang J, Quast M, Schajowicz F, Templeton A. Recurrence of a giant-cell tumor with malignant transformation to a fibrosarcoma twenty-five years after primary treatment. *J Bone Joint Surg Am* 1989; 71 : 757-761
- [27] Goldenberg R, Campbell CJ, Bonfiglio M. Giant-cell tumor of bone. An analysis of two-hundred and eighteen cases. *J Bone Joint Surg Am* 1970; 52 : 619-664
- [28] Goldring SR, Schiller AL, Mankin HJ, Dayer JM, Krane SM. Characterization of cells from human giant-cell tumors of bone. *Clin Orthop* 1986; 204 : 59-75
- [29] Hanaoka H, Friedman B, Mack RP. Ultrastructure and histogenesis of giant-cell tumour of bone. *Cancer* 1970; 25 : 1408-1423
- [30] Herrman SD, Mesgarzadeh M, Bonakdarpour A, Dalinka MK. The role of magnetic resonance imaging in giant-cell tumor of bone. *Skeletal Radiol* 1987; 16 : 635-643
- [31] Hoeffel JC, Galloy MA, Grignon Y, Chastagner P, Floquet J, Mainard L et al. Giant-cell tumor of bone in children and adolescents. *Rev Rhum [angl ed]* 1996; 63 : 618-623
- [32] Horton MA, Lewis D, McNulty K, Pringle JA, Chambers TJ. Monoclonal antibodies to osteoclasts (giant-cell bone tumours): definition of osteoclast-specific cellular antigens. *Cancer Res* 1985; 45 : 5663-5669
- [33] Huvos AG. Bone tumors: diagnosis, treatment and prognosis. Philadelphia : WB Saunders, 1979
- [34] Ibbotson KJ, Orcutt CM, D'Souza SM, Paddock CL, Arthur JA, Jankowsky ML et al. Contrasting effects of parathyroid hormone and insulin-like growth factor I in a aged ovariectomized rat model of postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1992; 7 : 425-432
- [35] Jaffe HL, Lichtenstein L, Portis RB. Giant-cell tumor of bone. Its pathologic appearance, grading, supposed variants and treatment. *Arch Pathol* 1940; 30 : 993-1031
- [36] James IE, Walsh S, Dodds RA, Gowen M. Production and characterization of osteoclast-selective monoclonal antibodies that distinguish between multinucleated cells derived from different human tissues. *J Histochem Cytochem* 1991; 39 : 905-914
- [37] Jewell JH, Bush LF. Benign giant-cell tumor of bone with a solitary pulmonary metastasis. A case report. *J Bone Joint Surg Am* 1964; 46 : 848-852
- [38] Johansson AG, Lindh E, Ljunghall S. Insulin-like growth factor-I stimulates bone turnover in osteoporosis. *Lancet* 1992; 339 : 1619
- [39] Kirchen ME, Menendez LR, Lee JH, Marshall GJ. Methotrexate eluted from bone cement: effect on giant-cell tumor of bone in vitro. *Clin Orthop* 1996; 328 : 294-303
- [40] Kossey P, Cervenansky J. Malignant giant-cell tumours of bone. In: Price CH, Ross FG eds. Bone. Certain aspects of neoplasia. London : Butterworths, 1973
- [41] Lackman RD, McDonald DJ, Beckenbaugh RD, Sim FH. Fibular reconstruction for giant-cell tumor of the distal radius. *Clin Orthop* 1987; 218 : 232-238
- [42] Ladanyi M, Traganos F, Huvos AG. Benign metastasizing giant-cell tumors of bone: a DNA flow cytometric study. *Cancer* 1989; 64 : 1521-1526
- [43] Larsson SW, Lorentzon R, Boquist L. Giant-cell tumors of the spine and sacrum causing neurological symptoms. *Clin Orthop* 1975; 111 : 201-211
- [44] Malawer MM, Bickels J, Meller I, Buch RC, Henshaw RM, Kollender Y. Cryosurgery in the treatment of giant-cell tumor: a long-term follow-up study. *Clin Orthop* 1999; 359 : 176-188
- [45] Maloney WG, Vaughan LM, Jones HH, Ross J. Benign metastasizing giant-cell tumor of bone. Report of three cases and review of the literature. *Clin Orthop* 1983; 243 : 208-215
- [46] Marcove RC, Weis LD, Vaghaiwalla MR, Person R, Huvos AG. Cryo-surgery in the treatment of giant-cell tumors of bone. A report of 52 consecutive cases. *Cancer* 1978; 41 : 957-969
- [47] Meis JM, Dorfman HD, Nathanson SD, Hagggar AM, Wu KK. Primary malignant giant-cell tumor of bone: "dedifferentiated" giant-cell tumor. *Mod Pathol* 1989; 2 : 541-546
- [48] Middleton J, Arnott N, Walsh S, Beresford J. The expression of mRNA for insulin-like growth factors and their receptor in giant-cell tumors of human bone. *Clin Orthop* 1996; 322 : 224-231
- [49] Miller G, Bettelli G, Fabbri N, Campagna R. Curettage of giant-cell tumor of bone: introduction, material and method. *Chir Organi Mov* 1990; 75 (suppl 1) : 203
- [50] Mochizuki H, Hakeda Y, Wakatsuki N, Usui N, Akashi S, Sato T et al. Insulin-like growth factor-I supports formation and activation of osteoclasts. *Endocrinology* 1992; 131 : 1075-1080
- [51] Murphy WR, Ackerman LV. Benign and malignant giant-cell tumors of bone. A clinical-pathological evaluation of thirty-one cases. *Cancer* 1956; 9 : 317-339
- [52] Nair MK, Jyothirmayi R. Radiation therapy in the treatment of giant-cell tumor of bone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 43 : 1065-1069
- [53] Nascimento AG, Huvos AG, Marcove RC. Primary malignant giant-cell tumor of bone. A study of eight cases and review of the literature. *Cancer* 1979; 44 : 1393-1404
- [54] Nelaton E. D'une nouvelle espèce de tumeur bénigne des os ou tumeur à myéloplaxes. Paris : Adrien Delahaye, 1860
- [55] O'Donnell RJ, Springfield DS, Motwani HK, Ready JF, Gebhardt MC, Mankin HJ. Recurrence of giant-cell tumors after curettage and packing with cement. *J Bone Joint Surg Am* 1994; 76 : 1827-1833
- [56] Osaka S, Toriyama S. Surgical treatment of giant-cell tumor of the pelvis. *Clin Orthop* 1987; 222 : 123-131
- [57] Oyasu R, Battifora HA, Buckingham WB, Hidvegi D. Metaplastic squamous cell carcinoma of bronchus simulating giant-cell tumor of bone. *Cancer* 1977; 39 : 1119-1128
- [58] Pan P, Dahlin DC, Lipscomb PR, Bernatz PE. Benign giant-cell tumor of the radius with pulmonary metastasis. *Mayo Clin Proc* 1964; 39 : 344-349
- [59] Picci P, Manfrini M, Zucchi V, Gherlinzoni F, Rock M, Bertoni F et al. Giant-cell tumor of bone in skeletal immature patients. *J Bone Joint Surg Am* 1983; 65 : 486-490
- [60] Quint U, Mueller RT, Muller G. Characteristic of phenol: instillation in intralesional tumor excision of chondroblastoma, osteoclastoma and enchondroma. *Arch Orthop Trauma Surg* 1997; 117 : 43-46
- [61] Rock MG. Curettage of giant-cell tumor of bone: factor influencing local recurrences and metastasis. *Chir Organi Mov* 1990; 75 (suppl 1) : 204-205
- [62] Rock MG, Sim FH, Unni KK. Metastases from histologically benign giant-cell tumor of bone. *J Bone Joint Surg Am* 1984; 66 : 269-274
- [63] Rock MG, Sim FH, Unni KK, Wittrak GA, Frassica FJ, Schray MF et al. Secondary malignant giant-cell tumor of bone: clinicopathological assessment of nineteen patients. *J Bone Joint Surg Am* 1986; 68 : 1073-1079
- [64] Rosai J. Carcinoma of pancreas simulating giant-cell tumor of bone. Electron-microscopic evidence of its acinar cell origin. *Cancer* 1968; 22 : 333-334
- [65] Sanjay BK, Frassica FJ, Frassica DA, Unni KK, McLeod RA, Sim FH. Treatment of giant-cell tumor of the pelvis. *J Bone Joint Surg Am* 1993; 75 : 1466-1475
- [66] Schajowicz F. Tumors and tumorlike lesions of bone and joints. New York : Springer-Verlag, 1981
- [67] Schoedel KE, Greco MA, Stetler-Stevenson WG, Ohori NP, Goswami S, Present D et al. Expression of metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in giant-cell tumor of bone: an histochemical study with clinical correlation. *Hum Pathol* 1996; 27 : 1144-1148
- [68] Sherman M, Fabricius R. Giant-cell tumor in the metaphysis in a child. Report of an unusual case. *J Bone Joint Surg Am* 1961; 43 : 1225-1229
- [69] Siebenrock KA, Unni KK, Rock MG. Giant-cell tumor of bone metastasizing to the lung: a long-term follow-up. *J Bone Joint Surg Br* 1998; 80 : 43-47
- [70] Silverberg SG, De Giorgi LA. Osteoclastoma like giant-cell tumor of the thyroid. *Cancer* 1973; 31 : 621-625
- [71] Slootweg MC, Most WW, Van Beek E, Schot LP, Papapoulos SE, Lowik CV. Osteoclast formation together with interleukin-6 production in mouse long bones is increased by insulin-like growth factor-I. *J Endocrinol* 1992; 132 : 433-438
- [72] Sung HW, Kuo DP, Shu WP, Chai YB, Liu CC, Li SM. Giant-cell tumor of bone: analysis of two hundred and eight cases in chinese patients. *J Bone Joint Surg Am* 1982; 64 : 755-761
- [73] Sybrandy S, De La Fuente AA. Multiple giant-cell tumors of bone. Report of a case. *J Bone Joint Surg Br* 1973; 55 : 350-356
- [74] Teot LA, O'Keefe RJ, Rosier RN, O'Connell JX, Fox EJ, Hicks DG. Extraosseous primary and recurrent giant-cell tumors: transforming growth factor- β_1 and - β_2 expression may explain metaplastic bone formation. *Hum Pathol* 1996; 27 : 625-632
- [75] Tornberg D, Dick H, Johnston A. Multicentric giant-cell tumors in the long bones. A case report. *J Bone Joint Surg Am* 1975; 57 : 420-422
- [76] Turcotte RE, Sim FH, Unni KK. Giant-cell tumor of the sacrum. *Clin Orthop* 1993; 291 : 215-221
- [77] Turcotte RE, Biagini R, Sim FH, Unni KK. Giant-cell tumor of the spine and sacrum. *Chir Organi Mov* 1990; 75 (suppl 1) : 104-107
- [78] Ueda Y, Imai K, Tsuchiya H, Fujimoto N, Nakanishi I, Katsuda S et al. Matrix metalloproteinase 9 (gelatinase B) is expressed in multinucleated giant-cells of human giant-cell tumor of bone and is associated with vascular invasion. *Am J Pathol* 1996; 148 : 611-622
- [79] Unni KK. Dahlin's bone tumors: general daspect and data on 11087 cases. Philadelphia : Lippincott-Raven, 1998
- [80] Vanel D, Contesso G, Rebibo G, Zafrani B, Masselot J. Benign giant-cell tumors of bone with pulmonary metastases and favorable prognosis. Report in 2 cases and review of the literature. *Skeletal Radiol* 1983; 10 : 221-226
- [81] Virchow R. Die Krankhaften Geschwulste. Vol 2, Berlin : Hirschwald, 1846 : 90-97
- [82] Wilner D. Radiology of bone tumors and allied disorders. Philadelphia : WB Saunders, 1982
- [83] Wray CC, McDonald AQ, Richardson RA. Benign giant-cell tumour with metastases to bone and lung. *J Bone Joint Surg Br* 1990; 72 : 486-489
- [84] Yoshida H, Akeho H, Yumoto T. Giant-cell tumour of bone: histochemical, biochemical and tissue culture studies. *Virchows Arch A (Pathol Anat)* 1982; 395 : 319-330
- [85] Zheng MH, Fan Y, Wysocki SJ, Lau AT, Robertson T, Beilharz M et al. Gene expression of transforming growth factor- β_1 and its type II receptor in giant-cell tumors of bone: possible involvement in osteoclast-like cell migration. *Am J Pathol* 1994; 145 : 1095-1104