

INFORMATIONS CLEFS

- Les tumeurs osseuses primitives sont rares.
- Dans le diagnostic différentiel d'une lésion osseuse d'aspect agressif, il faut penser aux tumeurs au sens large mais également toujours exclure un problème septique.
- Au-delà de 55 ans, la métastase d'un cancer primaire est la première hypothèse dans le diagnostic différentiel.
- Une fracture pathologique doit être stabilisée de façon orthopédique et non invasive jusqu'à ce qu'un diagnostic soit posé.
- Les trois grandes familles de tumeurs osseuses malignes primitives les plus rencontrées sont l'ostéosarcome, le chondrosarcome et le sarcome d'Ewing.
- La biopsie d'une lésion suspecte de sarcome doit être pratiquée en centre de référence par l'équipe qui prendra en charge le patient.
- Tout cas suspect de tumeur osseuse ou des tissus mous squelettiques doit être discuté en concertation oncologique multidisciplinaire par le radiologue ayant interprété les images, le pathologiste qui a revu les coupes histologiques, le chirurgien référent, le radiothérapeute et l'oncologue. Ceci minimise les risques d'erreur de diagnostic, de bilan d'extension et de traitement.

CONTENU

Le sujet des tumeurs osseuses malignes est vaste. L'objet de ce chapitre est de donner quelques lignes de conduite à tenir devant une suspicion de lésion osseuse maligne. D'une manière générale, les sarcomes osseux ont la particularité de présenter de multiples variantes qui rendent le diagnostic difficile. Chaque variante demandera de plus une prise en charge spécifique. Nous ne ferons pas ici un catalogue de ces tumeurs. Par contre, les éléments d'imagerie permettant l'analyse d'un sarcome osseux seront abordés. Les principes de diagnostic et de traitement seront cités pour certains sarcomes à titre d'exemple.

IMAGE CLEF



Figure 1 - Ostéosarcome ostéoblastique conventionnel de grade III, image radiographique et IRM

INTRODUCTION

Le sujet des sarcomes osseux est complexe et vaste car ces tumeurs malignes sont rares et de diagnostic difficile. Le diagnostic différentiel repose principalement sur l'âge, les facteurs de risque, la localisation de la lésion et son aspect radiologique. Le diagnostic définitif ne peut être posé qu'après résection complète de la lésion. La biopsie ne donne, elle aussi, qu'un élément de probabilité.

Les sarcomes osseux sont fréquemment difficiles à reconnaître comme processus malin par les cliniciens, les radiologues et les pathologistes. Dès lors, tout patient suspect d'une tumeur osseuse maligne primaire devrait être référé à un centre spécialisé dans la prise en charge de ce type de tumeurs, et ce, avant la réalisation d'une biopsie.

ÉPIDÉMIOLOGIE

Les tumeurs osseuses primaires sont rares. Elles représentent < 0,2 % des tumeurs malignes. Selon leur type, ces tumeurs ont chacune leur incidence distincte. Les ostéosarcomes (OSS) et les sarcomes d'Ewing (ES) ont un pic d'incidence durant la seconde décennie, alors que les chondrosarcomes sont plus communs à un âge plus avancé.

L'ostéosarcome est le cancer primaire du tissu osseux le plus fréquent (2 à 3/10⁶ habitants/an) tout âge confondu. Cette incidence est plus élevée chez les adolescents, ce qui représente >10 % de toutes les tumeurs solides. Le ratio hommes/femmes est de 1,4/1. Les facteurs de risque de développement d'un OSS sont l'irradiation, la maladie de Paget ou les anomalies germinales telles que, par exemple, le syndrome de Li-Fraumeni, le syndrome de Bloom ou encore le rétinoblastome héréditaire.

Le chondrosarcome (CS) est le sarcome osseux le plus fréquent de l'adulte. L'incidence est de l'ordre de 2/10⁶/an, avec un âge au moment du diagnostic situé entre 30 et 60 ans. Le ratio hommes/femmes est de ~1/1.

Le sarcome d'Ewing (ES) est également un sarcome primaire associé au tissu osseux (3/10⁶/an). Il est plus fréquent chez les enfants et adolescents mais peut aussi se rencontrer chez l'adulte. L'âge médian au moment du diagnostic est de 15

ans et il a une prédilection pour les mâles de 1,5/1. L'ES peut toucher n'importe quelle structure du tissu osseux ou (de façon moins fréquente chez les enfants) des tissus mous.

À eux seuls, l'ostéosarcome, le chondrosarcome et le sarcome d'Ewing représentent 75 % des tumeurs primitives malignes musculo-squelettiques.

DIAGNOSTIC

La présence d'une douleur persistante, non mécanique, au niveau de n'importe quelle structure osseuse, durant plus de quelques semaines doit alerter le clinicien et pousser à des investigations immédiates.

L'anamnèse doit s'intéresser aux symptômes et en particulier à leur durée, leur intensité et leur horaire d'apparition. Il est bon de savoir que si les tumeurs malignes sont douloureuses dans l'os (notamment la nuit), il n'en va pas de même des sarcomes des tissus mous qui sont typiquement indolores.

De plus, des événements tels qu'un antécédent de tumeur osseuse bénigne ou maligne, l'histoire familiale et des traitements particuliers comme par exemple de radiothérapie doivent être recherchés.

Un gonflement peut être présent si la tumeur a progressé au travers du cortex osseux et distendu le périoste. Certains sarcomes, comme par exemple le sarcome d'Ewing, peuvent mimer une pathologie septique en ce compris la température, inflammation locale et systémique.

Un trauma récent n'exclut pas un processus malin et doit faire l'objet d'investigations appropriées afin d'exclure notamment la présence d'une fracture pathologique. Une attention particulière devrait être apportée à la taille et la consistance de la tuméfaction, sa localisation et sa mobilité par rapport aux tissus sous-jacents, ainsi qu'à la relation entre le gonflement et l'os adjacent. Un examen des aires ganglionnaires doit être pratiqué avec soin.

En ce qui concerne le diagnostic différentiel, les tumeurs osseuses primaires peuvent être confondues chez les enfants avec des tumeurs osseuses bénignes ou (chez les adultes comme chez les enfants) avec une maladie métastatique. Ces

deux entités sont plus fréquentes que les tumeurs osseuses primaires.

La présomption du diagnostic repose principalement sur l'âge d'apparition. Statistiquement, avant l'âge de 5 ans, une lésion osseuse destructrice sera préférentiellement une métastase de neuroblastome ou un granulome éosinophile ; au-delà de 5 ans, il s'agira plus probablement d'une tumeur osseuse primaire ; alors qu'au-delà de 40 ans, le diagnostic tendra vers une métastase ou un myélome.

IMAGERIE

Des radiographies conventionnelles de face et de profil doivent toujours être demandées en première intention. Lorsque le diagnostic de malignité ne peut être formellement exclu sur les radiographies, l'examen suivant de choix est une imagerie par résonance magnétique (IRM) de tout le compartiment et incluant les articulations adjacentes. Il s'agit également de la meilleure modalité d'imagerie des tumeurs du pelvis et des extrémités.

Le CT-scan permet d'analyser plus finement les calcifications, la réaction périostée et la destruction corticale.

Face à une lésion osseuse ostéolytique ou ostéocondensante, il ne faut pas commencer par envisager une tumeur osseuse primitive : par ordre de fréquence, on retrouvera d'abord les pseudotumeurs et lésions bénignes, puis les métastases, les lésions liées aux hémopathies malignes et enfin les tumeurs osseuses primitives [1].

Sur les images radiographiques, les éléments suivants sont importants :

- **le nombre de lésions** : une localisation multiple restreint nettement le diagnostic différentiel ;
- **la taille de la lésion** : peu spécifique. On tend néanmoins à considérer une lésion de > 5 cm comme potentiellement maligne. Attention, les métastases et les lésions de myélome sont de petite taille ;
- **la topographie de la lésion** : tant dans le plan longitudinal (épi-/méta-/diaphysaire) que dans le plan transversal (cortical vs. trabéculaire). Le site de la lésion est particulièrement important ;

- **le type de lésions** : lyse vs. condensation ;
- **les limites médullaires** de la lésion ;
- **les limites extra-osseuses** de la lésion : réactions périostées, calcifications des tissus mous, etc. ;
- **le type de réaction périostée** : hyperostose – lamellaire – spiculée – absente avec une destruction corticale, triangle de Codman (FIG. 2), etc. ;
- **le type de destruction du cortex** : sclérose, cortex soufflé, perméation, aspect mité, etc. Il existe de nombreuses formes de destruction du cortex rendant compte de l'agressivité de la lésion.



Figure 2
Triangle de Codman sur kyste osseux anévrysmal. Cette réaction du périoste témoigne de l'agressivité d'une lésion et est suspecte d'un processus malin mais peut se rencontrer dans des lésions bénignes comme ici.

BIOPSIE

La biopsie d'une lésion suspecte d'un processus osseux malin ne doit être pratiquée qu'en centre de référence, soit par le chirurgien qui sera amené à réséquer la lésion, soit par un radiologue membre de l'équipe pluridisciplinaire présent au moment de la concertation oncologique multidisciplinaire.

Les principes de biopsie sont les suivants [2]:

- la **contamination** des tissus sains doit être minimale ;
- dans la plupart des situations, une **biopsie au trocart** sous contrôle radiologique permet le diagnostic et est une alternative à la biopsie chirurgicale ;
- **l'échantillonnage** doit être suffisamment représentatif des zones d'intérêt de la tumeur. Si la lésion est sortie de la structure osseuse, il ne faut pas perforer la corticale (ce qui augmente le risque de fracture pathologique). La zone d'intérêt est la partie de la tumeur la plus agressive c'est-à-dire la portion de lésion extrudée ;
- un échantillon doit toujours être envoyé pour **analyse bactériologique** ;
- les **coupes histologiques** doivent être interprétées par un pathologiste expérimenté en collaboration avec un radiologue ;
- la demande d'**analyse anatomopathologique** doit être claire et concise et doit contenir au minimum le site de la tumeur, l'âge du patient et les conclusions radiologiques.

Si une biopsie chirurgicale est réalisée, celle-ci devrait être pratiquée par une incision longitudinale.

Dans les tumeurs agressives, le trajet de la biopsie est considéré comme contaminé et sera réséqué avec la tumeur. Ceci inclut les éventuels trajets de drains placés en peropératoire qui doivent donc être placés dans l'axe ou dans la cicatrice.

Le trajet de biopsie doit être marqué, soit par une incision soit par un tatouage à l'encre afin de s'assurer de pouvoir le reconnaître et l'ôter lors de la procédure définitive.

Les échantillons de tissus doivent être envoyés le plus rapidement possible pour analyse anatomopathologique, idéalement endéans la demi-heure. Avant toute fixation au formol, divers échantillons sont prélevés pour analyse cytogénétique.

Évaluation des risques et bilan d'extension

Tout cas suspect de tumeur osseuse ou des tissus mous squelettiques doit être discuté en concertation oncologique multidisciplinaire par le radiologue ayant interprété les images, le pathologiste qui a revu les coupes histologiques, le chirurgien référent, le radiothérapeute et l'oncologue. Ceci minimise les risques d'er-

reur de diagnostic, de bilan d'extension et de traitement.

Le bilan primaire doit être réalisé afin d'exclure la présence de maladie tumorale à distance de la lésion primaire. Ceci inclut un CT-scan thoracique, une tomographie par émission de positrons (PET) combinée au CT (PET-scan).

Il n'existe aucun test de laboratoire spécifique des sarcomes osseux. Cependant, certains dosages sont intéressants dans le suivi des ES et OSS. Ils peuvent également avoir une valeur pronostique, comme par exemple la phosphatase alcaline et la lactate déshydrogénase (LDH).

Une fracture pathologique est un facteur de risque non négligeable de récurrence locale car elle amène une dissémination de cellules tumorales dans les tissus adjacents. Une fixation chirurgicale de la fracture est contre-indiquée car elle augmente la dissémination de la tumeur, tant au sein de l'os que dans les tissus mous adjacents. Une attelle externe et un contrôle adéquat de la douleur est le traitement de première ligne. Chez des patients présentant un net affaiblissement ou un risque de fracture, il est recommandé de protéger le membre par une attelle externe, notamment après la biopsie.

Lorsque l'application d'une attelle est impossible ou insuffisante, l'utilisation d'un fixateur externe est la technique de choix, en prenant soin d'être au plus loin de la lésion tumorale.

De façon plus générale, les traitements de chimiothérapie peuvent amener à des dysfonctions rénales, cardiaques et auditives. Il est donc recommandé de tester les fonctions rénale et cardiaque de base ainsi que d'évaluer la fonction auditive des patients.

Préalablement à tout traitement, il est impératif de proposer aux patients de jeune âge une cryopréservation des gamètes. Ils doivent être référés à un spécialiste dans ce cadre.

Stadification

Grader une tumeur après le bilan d'extension est important car ce grade a une valeur de pronostic. Le but est de refléter l'extension et l'agressivité de la maladie par un grade. Deux grands systèmes sont utilisés dans ce cadre des tumeurs muscu-

lo-squelettiques : la classification de l'OMS et celle de William F. Enneking.

La classification de l'OMS [3] (FIG. 3) des sarcomes osseux est dérivée de la classification classique des cancers de l'OMS.

T – TUMEUR PRIMAIRE	
TX	La tumeur primaire ne peut être évaluée
T0	Pas d'évidence de tumeur primaire
T1	Tumeur de ≤ 8 cm de grand axe
T2	Tumeur de > 8 cm de grand axe
T3	Plusieurs tumeurs discontinues dans le site osseux primaire
N – GANGLIONS REGIONAUX	
NX	Les ganglions régionaux ne peuvent être évalués
N0	Pas d'envahissement ganglionnaire régional
N1	Envahissement ganglionnaire régional
M - METASTASES	
M0	Pas de métastase
M1	Métastase à distance
	M1a Poumon
	M1b Autres sites à distance

G – GRADE HISTOLOGIQUE		
Table de translation d'un système à 3 ou 4 grades à un système à deux grades (Bas vs. Haut grade)		
Système TNM à 2 grades	Système à 3 grades	Système à 4 grades
Bas grade	Grade I	Grade I
		Grade II
Haut grade	Grade II	Grade III
	Grade III	Grade IV
Note : Si le grade ne peut être évalué, le sarcome d'Ewing est classé haut grade. Pour les autres tumeurs, si le grade ne peut être évalué, classer comme bas grade.		

STADIFICATION				
Stade IA	T1	N0	M0	Bas grade
Stade IB	T2-3	N0	M0	Bas grade
Stade IIA	T1	N0	M0	Haut grade
Stade IIB	T2	N0	M0	Haut grade
Stade III	T3	N0	M0	Haut grade
Stade IVA	tous T	N0	M1a	tous grades
Stade IVB	tous T	N1	tous M	tous grades
	tous T	tous N	M1b	tous grades
Note : Utiliser N0 pour NX. Pour T1 et T2, utiliser bas grade si aucun grade n'a été posé.				

Figure 3 - Classification de l'OMS des sarcomes osseux

La classification et le stade d'Enneking est plus chirurgicale et est basée sur le grade histologique de la tumeur et sur la notion de compartiment anatomique (FIG. 4).

Selon lui, « un compartiment est une structure ou un espace anatomique limité par des barrières naturelles à l'extension tumorale ».

Le système est basé sur trois paramètres :

- G est le grade de la tumeur : G0 est bénin, G1 est malin de bas grade et G2 est malin de haut grade. Il est possible d'utiliser la classification en 4 grades avec 1 et 2 qui sont de bas grade et 3 et 4 de haut grade.
- T se réfère à l'extension anatomique de la tumeur.
- M concerne les métastases.

Ceci permet d'établir le tableau suivant :

STADE	GRADE	SITE	MÉTASTASES	DÉFINITION
IA	G1	T1	M0	Bas grade intra-compartimental
IB	G1	T2	M0	Bas grade extra-compartimental
IIA	G2	T1	M0	Haut grade intra-compartimental
IIB	G2	T2	M0	Haut grade extra-compartimental
III A - B	G1-2	T1-2	M1	Métastatique, que ce soit un grade A ou B

Figure 4 - Classification d'Enneking de l'extension des sarcomes osseux [4]

TRAITEMENT

En fonction des différents éléments d'imagerie, de la clinique et de la biopsie, une hypothèse de diagnostic sera posée en concertation multidisciplinaire onco-logique.

Sur base de cette décision, le patient sera en général inclus dans une étude clinique. Le traitement est très différent en fonction du type de tumeur maligne. Dans certaines tumeurs telles que les chondrosarcomes, la chirurgie est faite en première intention, ces lésions étant peu sensibles à la radiothérapie et à la chimiothérapie. À l'opposé, des tumeurs telles que les sarcomes d'Ewing, par exemple, sont traitées par chimiothérapie néo-adjuvante puis en chirurgie et, en fonction de la réponse tumorale au premier traitement, par chimiothérapie adjuvante ± radiothérapie.

Lors de la résection, la nature du spécimen osseux doit être spécifiée et un maximum d'informations transmises au pathologiste. Des points intéressants tels que le contexte clinique et radiologique, les observations particulières au moment de la chirurgie, les traitements préalables (chimio, radiothérapie) ou encore la taille de la tumeur réséquée sont particulièrement importants à mentionner.

Il est habituel de se référer à la classification de l'Organisation Mondiale de la Santé de 2013 en ce qui concerne le type et le sous-type de tumeur. Le rapport anatomopathologique décrira l'extension locale de la tumeur et notamment si certains

compartiments sont touchés. Un point clef est la notion de marges saines, c'est-à-dire la distance entre la tumeur et le bord de la résection en mm.

En cet aspect, la résection peut être définie en quatre types différents :

- **intracapsulaire** : il s'agit d'une chirurgie intralésionnelle comme par exemple un curetage ;
- **marginale** : la tumeur est ôtée avec une fine couche de tissu réactif constituant une sorte de coque autour de la lésion ;
- **large** : la résection emporte la zone réactive et du tissu normal : la définition est vague et varie entre 2 et 5 cm ;
- **radicale** : il s'agit ici d'une résection complète d'un compartiment avec tissus osseux, muscles, vaisseaux et nerfs compris.

Il est classique pour les anatomopathologistes de classer la résection de la pièce opératoire selon le grade « R » de la FNCLCC (Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer) (FIG. 5) où :

R0	Il n'existe aucun résidu tumoral microscopique à la tranche de section : c'est l'objectif désiré
R1	Il persiste des cellules tumorales visibles au microscope à la limite de la résection dans le millimètre entourant la tumeur
R2	L'examen macroscopique de la pièce opératoire permet de voir l'extension de la tumeur à la marge opératoire : il s'agit d'une résection intra-lésionnelle et il persiste un résidu tumoral chez le patient

Figure 5 - Classification de la résection des sarcomes osseux selon la FNCLCC

LES TROIS GRANDES FAMILLES DE TUMEURS MALIGNES PRIMITIVES LES PLUS FRÉQUENTES

OSTÉOSARCOME

L'ostéosarcome chez le jeune a une prédilection pour la métaphyse d'une physe très active telle le genou. Une phosphatase alcaline élevée est plutôt en faveur

d'un ostéosarcome. Il existe une grande variété de types d'ostéosarcome, allant d'un bas grade (FIG. 6) à une tumeur très agressive (FIG. 7).

Parmi les facteurs pronostics fiables, citons : la présence ou non de métastase détectable au moment du diagnostic qui est le facteur le plus lourd. Dans ce cas, la survie à 5 ans passe de 70 à 20 %. Un autre facteur fiable est le degré de nécrose tumorale après chimiothérapie néoadjuvante. L'importance de la nécrose est fortement corrélée à la survie sans maladie. Une particularité de l'OSS est sa capacité à développer des métastases locales intraosseuses dans les os longs (*skip lesions*).

Les distinctions entre les différentes variantes de l'OSS sont très importantes : un OSS de bas grade comme un OSS parostéal ne bénéficient pas de chimiothérapie et la chirurgie est le traitement de choix. Par opposition, les grades plus élevés comme l'OSS ostéogénique conventionnel ou l'OSS télangiectatique seront traités

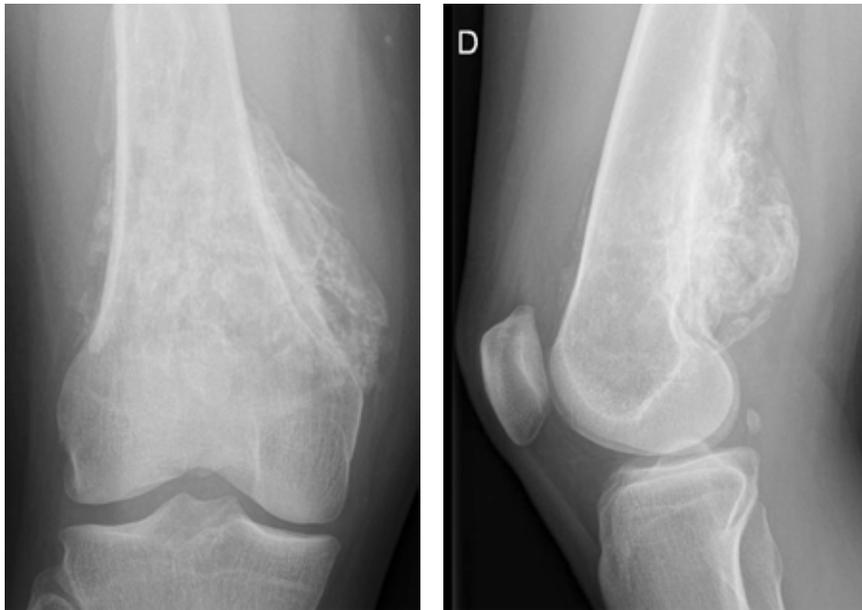


Figure 6 - Ostéosarcome parostéal, bas grade, d'évolution très lente. Vue de face et de profil, tumeur centrée sur le cortex postérieur du fémur distal



Figure 7
Ostéosarcome
télangiectatique, haut
grade, de l'humérus
proximal gauche,
radiographie de face.
Notez l'aspect perméatif
de la matrice osseuse.
Il existe peu de réaction
périostée tant la lésion
progressive rapidement

par chimiothérapie néoadjuvante, chirurgie puis chimiothérapie adjuvante. Leur pronostic est entre autres fonction du degré de réponse à la chimiothérapie.

CHONDROSARCOME

Le chondrosarcome central est une tumeur diaphysaire et est composé de chondrocytes malins de grade variable (FIG. 8 et 9).

Le chondrosarcome de bas grade explique le caractère relativement chronique de la gêne et contrastera avec celui d'un grade plus haut, plus symptomatique. Il se rencontre de préférence à la colonne et au squelette appendiculaire proximal.

Un chondrosarcome de bas grade a la possibilité certes faible de métastaser et de récidiver localement. Il a de plus la possibilité de se différencier (FIG. 10) en produisant des cellules de grade plus élevé. Ainsi, dans un chondrosarcome différencié, coexiste une tumeur de bas grade avec celle d'un haut grade qui fera, elle, le pronostic.



Figure 8 - Chondrosarcome central de grade III. L'agrandissement vous montre de petites calcifications centrales. Il est probable que ce CS soit secondaire à un vieil enchondrome de grande taille chez ce patient âgé de 55 ans.

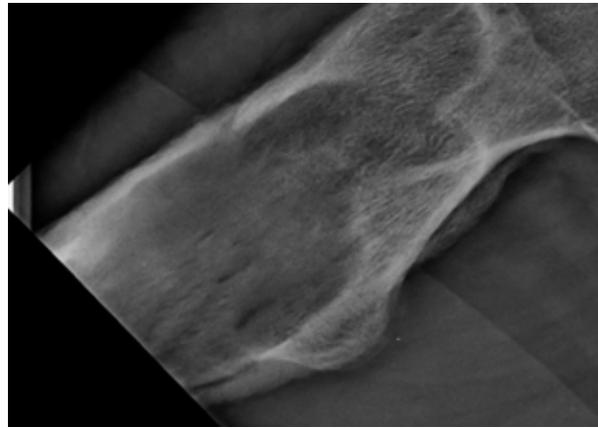


Figure 9 - Agrandissement de la face latérale du fémur proximal montrant la destruction corticale dans la portion la plus agressive de la lésion.



Figure 10 - Fracture pathologique sur chondrosarcome dédifférencié du fémur distal en 2015 chez une patiente ayant bénéficié d'une résection du condyle fémoral interne et reconstruction par allogreffe pour chondrosarcome de grade I (lésion cartilagineuse atypique) en 2007.

Un chondrosarcome secondaire est un cancer qui dérive d'une tumeur bénigne telle un ostéochondrome, un chondrome ou encore une dysplasie fibreuse. Ce cancer est quasi toujours un chondrosarcome de bas grade.

SARCOMES D'EWING

Classifié à part dans les tumeurs malignes, l'ES (FIG. 11) peut toucher n'importe quelle structure du squelette, mais également (plus rarement et généralement à un âge plus avancé) les tissus mous. L'ES fut initialement décrit comme « sarcome à petites cellules rondes bleues ». Son diagnostic repose aujourd'hui sur la

génétique : la fusion des gènes EWS-FLI1 suite à une translocation t(11-22) le plus fréquemment.

Il faut se méfier d'une tuméfaction indolente, parfois à l'aspect inflammatoire. La température peut être présente, mimant ainsi facilement une pathologie septique. Il n'existe pas de grade dans les ES : ils sont tous considérés comme des tumeurs de haut grade.



Figure 11
Sarcome d'Ewing du fémur proximal droit chez un garçon de 12 ans. L'agrandissement vous montre la réaction du périoste dite « en pelure d'oignon » typique d'une tumeur de haut grade.

RÉFÉRENCES

1. JD. Laredo: **Conduite à tenir devant une image osseuse unique d'allure tumorale**. In : JD Laredo, B. Tomeno, J. Malghem, JL Drapé, M. Wybier, JJ. Railhac (eds). Conduite à tenir devant une image osseuse ou des parties molles d'allure tumorale. Getroa Opus XXXI, Sauramps médical ; Paris, 2004.
2. Traina F, Errani C, Toscano A, Pungetti C, Fabbri D, Mazzotti A, et al. **Current concepts in the biopsy of musculoskeletal tumors**. J. Bone Joint Surg. Am. 2015;97:e7.
3. **WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone**. Fourth Edition Fletcher, C. D.M., Bridge, J.A., Hogendoorn, P., Mertens, F. IARC 2013
4. Enneking WF, Spanier SS, Goodman MA. **A system for the surgical staging of musculoskeletal sarcoma**. 1980. Clin Orthop Relat Res. 2003;4–18.
5. Biermann, J. **Musculoskeletal tumors**. Orthopaedic knowledge Update, opus 3. AAOS Rosemont, Il, 2014

