

# **Item 304 (ex item 154) – Tumeurs des os primitives et secondaires**

**Collège Français des Pathologistes (CoPath)**

2013

## Table des matières

1. Généralités.....	3
1.1. Diagnostic – Prélèvements.....	3
1.2. Différents types de tumeurs osseuses.....	3
2. Tumeurs osseuses primitives.....	5
2.1. Tumeurs osseuses bénignes.....	5
2.2. Tumeurs osseuses primitives malignes.....	7
3. Tumeurs osseuses secondaires.....	8

## Objectifs ENC

- Connaître les principaux types histologiques des tumeurs.
- Connaître la place et l'apport de l'anatomie pathologique pour le diagnostic.

## 1. Généralités

### 1.1. Diagnostic – Prélèvements

Il existe quatre modes habituels de présentation des tumeurs osseuses : palpation d'une masse indolore, douleur, fracture pathologique, et découverte fortuite.

L'orientation diagnostique est fonction du terrain (âge du patient, antécédents, lésion osseuse préexistante) et de l'imagerie (radiographies, TDM +++, éventuellement IRM dans des cas particuliers).

L'imagerie (les examens doivent être interprétés par un radiologue spécialiste de l'appareil ostéo-locomoteur) :

- donne des arguments en faveur de l'agressivité d'une lésion osseuse ;
- permet une orientation diagnostique en fonction de l'aspect, la localisation, le terrain. Dans quelques cas, elle identifie certaines lésions bénignes qui ne nécessitent pas un geste biopsique ou chirurgical ;
- est nécessaire au bilan d'extension locale en cas d'indication chirurgicale.

L'IRM permet de déterminer avec précision les limites de la tumeur et ses rapports avec les structures adjacentes.

La biopsie osseuse avec examen anatomopathologique est nécessaire pour établir le diagnostic, sauf pour les métastases osseuses d'un cancer primitif connu évolutif ou pour les tumeurs bénignes d'aspect radiologique typique.

La biopsie peut être chirurgicale ou réalisée au trocart avec guidage par imagerie (TDM).

Les biopsies des tumeurs de l'enfant et/ou avec suspicion de sarcome doivent faire l'objet d'une cryopréservation d'un fragment tumoral frais pour d'éventuelles études moléculaires ultérieures à visée diagnostique ou pronostique (recommandations INCa, novembre 2011).

Dans le service d'anatomie pathologique, le prélèvement osseux devra le plus souvent être décalcifié, ce qui allonge le délai de réponse.

Les principaux diagnostics différentiels d'une tumeur osseuse sont :

- un cal osseux (processus cicatriciel), notamment sur fracture de fatigue (sans traumatisme) ;
- une infection (ostéomyélite, abcès, ostéite chronique) ;
- un infarctus osseux.

### 1.2. Différents types de tumeurs osseuses

On distingue les tumeurs osseuses primitives (qui peuvent être bénignes ou malignes) des tumeurs secondaires qui sont par définition toujours malignes (métastases par voie hématogène).

Les tumeurs hématopoïétiques à localisation osseuse ne sont pas traitées dans ce chapitre.

#### **1. Histologie des tumeurs osseuses primitives : généralités**

La classification des tumeurs primitives des os selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), publiée en 2002, dénombre plus de 50 entités tumorales bénignes et malignes.

La dénomination de ces tumeurs est basée sur :

- la lignée de différenciation de la cellule d'origine supposée. Exemples :
  - ostéoblaste : ostéoblastome, ostéosarcome,
  - chondrocyte : chondrome, chondrosarcome ;
  
- le caractère bénin ou malin de la prolifération tumorale (tableau 1) :
  - ostéoblastome : tumeur bénigne,
  - ostéosarcome : tumeur maligne,
  - sarcome : tumeur mésoenchymateuse maligne.

N.B : certaines tumeurs bénignes peuvent se transformer en tumeur maligne, principalement les tumeurs cartilagineuses.

**Tableau 1 : Caractère bénin ou malin de la prolifération tumorale**

Nature de la composante tumorale	Bénin	Malin
<b>Ostéoblaste</b>	Ostéome ostéoïde Ostéoblastome	Ostéosarcome
<b>Chondrocyte</b>	Chondrome Chondroblastome	Chondrosarcome
<b>Fibroblaste</b>	Fibrome non ossifiant	Fibrosarcome

Les biopsies sont préférentiellement chirurgicales en cas de suspicion de tumeur osseuse primitive non hématopoïétique, car ces tumeurs sont souvent hétérogènes.

La biopsie doit être faite dans un centre spécialisé car ce sont des tumeurs rares dont la prise en charge diagnostique et thérapeutique nécessite une équipe multidisciplinaire réunissant radiologues, chirurgiens et anatomopathologistes expérimentés.

La biopsie doit être faite de préférence par le chirurgien qui prendra ensuite en charge le patient pour le traitement chirurgical ultérieur éventuel : le trajet de la biopsie, qui doit être enlevé avec la tumeur osseuse primitive en cas de malignité en raison du risque d'essaimage tumoral le long du trajet, doit respecter certaines règles techniques afin de minimiser la contamination des tissus sains et ne pas compromettre la possibilité d'une chirurgie conservatrice dans un deuxième temps.

Si une biopsie au trocart est choisie, la voie d'abord de la biopsie faite par le radiologue sera discutée avec le chirurgien qui prendra ensuite en charge le traitement ultérieur.

Les images histologiques s'interprètent en fonction de la clinique (âge ++, antécédents, lésion osseuse préexistante) et de l'imagerie +++.

Par exemple un cal de fracture peut être similaire morphologiquement à un ostéosarcome de haut grade sur une biopsie. En l'absence de renseignements cliniques et d'imagerie, le pathologiste peut confondre ces deux lésions.

Sur la pièce d'exérèse chirurgicale d'une tumeur primitive, l'examen anatomopathologique doit préciser, en plus de confirmer la nature histologique de la lésion, les autres caractéristiques de la tumeur : taille, extension de l'envahissement (parties molles, articulation), qualité de l'exérèse avec les marges histologiques.

En cas de traitement par chimiothérapie néoadjuvante (préopératoire), ce qui est fait dans les ostéosarcomes de haut grade et les sarcomes d'Ewing, l'examen anatomopathologique évalue aussi la réponse de la tumeur à la chimiothérapie en quantifiant la nécrose tumorale. Dans les deux cas

(ostéosarcome et sarcome d'Ewing), un patient est considéré comme bon répondeur si la nécrose tumorale est supérieure ou égale à 90 %.

## **2. Histologie des tumeurs secondaires (métastases) : généralités**

La biopsie à visée diagnostique est le plus souvent une biopsie au trocart, plus rarement chirurgicale. Devant une très forte suspicion de métastase osseuse (carcinome connu, lésions osseuses multiples) dans le cadre d'une fracture pathologique, un prélèvement pour confirmation histologique peut être réalisé au cours du geste opératoire thérapeutique.

La biopsie permet :

- le diagnostic histologique de la tumeur (exemple : adénocarcinome) ;
- assez souvent, mais pas dans tous les cas, l'orientation vers un primitif (ex : origine mammaire ?) ;
- l'identification éventuelle de cibles thérapeutiques (ex : dans le cas d'un adénocarcinome d'origine mammaire, recherche de l'expression des récepteurs hormonaux et de HER-2 par les cellules tumorales par étude immunohistochimique ; dans la métastase d'un primitif pulmonaire, recherche de mutations prédictives de réponse ou non-réponse à des traitements dits « ciblés »).

Le diagnostic histologique d'une métastase se base sur :

- la lignée cellulaire d'origine de la composante tumorale maligne (tumeur épithéliale maligne = carcinome ; tumeur mélanocytaire maligne = mélanome, etc.) ;
- l'expression de certaines protéines et/ou la sécrétion de certaines substances par les cellules tumorales, mises en évidence le plus souvent par immunohistochimie ou histochimie (récepteurs hormonaux, mucines, grains sécrétoires neuroendocrines...).

Le choix des anticorps pour une étude immunohistochimique complémentaire dépend des hypothèses diagnostiques faites sur l'aspect morphologique de la tumeur observée sur la coloration standard (HES), sur les renseignements cliniques, et également de l'incidence thérapeutique éventuelle.

## **2. Tumeurs osseuses primitives**

Les tumeurs osseuses primitives sont :

- plus fréquentes chez l'enfant ;
- de siège principalement métaphysaire.

Les tumeurs malignes sont rares : la tumeur osseuse primitive la plus fréquente est l'ostéosarcome (toutes formes confondues). Son incidence est évaluée à environ 150 cas par an en France.

### **2.1. Tumeurs osseuses bénignes**

Les tumeurs osseuses bénignes peuvent se comporter de façon variable : certaines sont quiescentes, d'autres actives, et enfin certaines sont agressives localement.

#### **1. Ostéome ostéoïde**

- Relativement fréquent, patient jeune (enfant, adolescent, jeune adulte).
- Douleur classiquement à recrudescence nocturne calmée par l'aspirine et les autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).
- Imagerie typique en radiographie standard et TDM avec « nidus » : lacune claire avec condensation centrale de taille inférieure à 2 cm, entourée par une sclérose osseuse réactionnelle (TDM) et par de l'œdème (IRM).
- Le plus souvent, la biopsie n'est pas nécessaire au diagnostic.
- Le traitement de choix est la thermo-ablation par radiofréquence ou la cryothérapie, avec examen histologique sur biopsie au trocart faite dans le même temps pour confirmation diagnostique (confirmation

possible dans 30 à 60 % des cas seulement).

- Microscopiquement, il s'agit d'une tumeur ostéoformatrice bénigne avec néotravées d'os immature courtes et anastomosées, bordées par des ostéoblastes et des ostéoclastes, et avec des espaces entre les travées richement vascularisés.

## **2. Tumeur cartilagineuse bénigne : ostéochondrome**

- Le plus souvent, diagnostic fait sur l'imagerie (radiographie standard), biopsie pas nécessaire, abstention ou traitement chirurgical si symptomatique ou en cas de suspicion de transformation en chondrosarcome de bas grade (résection d'un ostéochondrome, curetage d'un enchondrome).

- Formes multiples : enchondromes multiples dans les enchondromatoses (maladie d'Ollier et syndrome de Maffucci), ostéochondromes multiples dans la maladie des exostoses multiples.

- Possibilité de dégénérescence en chondrosarcome, fréquente dans les enchondromatoses, peu fréquente dans les ostéochondromes.

- Ostéochondrome : tumeur développée à la surface de l'os, d'aspect pédiculé, constituée par une coiffe cartilagineuse surmontant un tissu osseux d'architecture normale.

- Chondrome : tumeur constituée de nodules de cartilage hyalin, bien limités et séparés par de la moelle adipeuse.

## **3. Fibrome non ossifiant (cortico-médullaire)/« cortical defect » (quand la lésion est limitée à la corticale)**

- Enfant, tumeur très fréquente.

- Formes typiques diagnostiquées par le radiologue sur radiographie standard.

- Cellules fibroblastiques organisées en faisceaux courts entrecroisés mêlées à des lymphocytes et à des macrophages.

## **4. Tumeur à cellules géantes de l'os**

- Adulte jeune.

- Tumeur bénigne mais agressive localement.

- Localisation métaphyso-épiphysaire +++ sur les os longs, atteinte possible des os plats et courts.

- Tumeur lytique excentrée avec déformation des contours de l'os, limitée par une fine coque osseuse (pas de réelle infiltration des tissus mous).

- Parfois implants pulmonaires considérés comme « bénins ».

- Microscopiquement, tumeur riche en cellules géantes de type ostéoclastique (cellules non tumorales) sur un fond de petites cellules stromales sans atypies.

## **5. Dysplasie fibreuse**

- Lésion fréquente.

- À tout âge, découverte chez l'enfant et l'adulte jeune.

- Lésion unique (70 %) ou multiple (30 %).

- Os longs, os du crâne et de la face, côtes.

- Signes cliniques : déformation osseuse, fracture pour les os longs.

- Diagnostic par imagerie (radiographie standard ± TDM) : lésion bien limitée, avec aspect en verre dépoli.

•Lésion fibro-osseuse : contingent osseux sous la forme de néotravées d'os immature de formes variées (classiquement décrite comme alphabétique), sur un fond fibreux avec petites cellules non atypiques (pré-ostéoblastes).

## 6. Autres tumeurs primitives bénignes

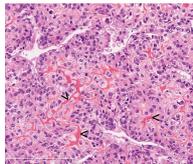
Angiome, kyste osseux essentiel, kyste osseux anévrismatique...

## 2.2. Tumeurs osseuses primitives malignes

### 1. Ostéosarcome conventionnel de haut grade

- Fémur distal +++, tibia proximal, humérus proximal, bassin.
- Dissémination par voie hématogène : métastases pulmonaires.
- Aspect radiologique ostéolytique, ostéocondensant ou mixte.
- Confirmation histologique indispensable avant traitement.
- Par définition, ostéosarcome : prolifération cellulaire tumorale maligne (ostéoblastes atypiques) élaborant, au moins focalement, une matrice ostéoïde (figure 1). À noter que cette tumeur peut produire du cartilage malin et du tissu fibreux malin.

**Figure 1 : Ostéosarcome conventionnel de haut grade, microscopie : prolifération dense, faite de cellules atypiques. Élaboration focale par les cellules tumorales d'une matrice (flèches)**



Le traitement habituel de l'ostéosarcome comporte une chimiothérapie néoadjuvante, puis une résection chirurgicale en bloc de la tumeur (c'est-à-dire avec des marges chirurgicales larges, laissant une couche de tissu sain autour de la pièce de résection), et enfin une chimiothérapie après adjuvante qui dépend de la réponse histologique de la tumeur.

La nécrose tumorale postchimiothérapie est un élément indispensable du compte-rendu anatomopathologique de la pièce de résection, pour l'évaluation de l'efficacité du traitement chimiothérapeutique (conditionne le choix du traitement chimiothérapeutique postrésection).

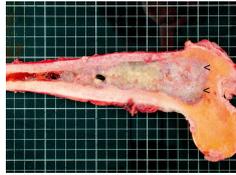
### 2. Sarcome d'Ewing

Sur cette question, voir *supra* chapitre 39 « Principaux cancers de l'enfant », item 294 (144).

### 3. Chondrosarcome (tumeur cartilagineuse maligne)

- De novo ou développé à partir d'une lésion cartilagineuse sur le même site (chondrome, ostéochondrome).•Diagnostic suspecté dès l'imagerie : tumeur cartilagineuse avec signes d'agression de l'os préexistant (encoches corticales profondes et étendues, ± rupture de la corticale et envahissement des tissus mous).
- Preuve histologique nécessaire avant résection. •Nodules cartilagineux avec augmentation du nombre des chondrocytes par rapport à un chondrome, atypies cytonucléaires des chondrocytes et critères architecturaux de malignité +++ : résorption active de l'os préexistant par les nodules cartilagineux (diagnostic parfois difficile entre chondrome et chondrosarcome) (figure 2).
- Traitement uniquement chirurgical (résection complète en monobloc).

**Figure 2 : Chondrosarcome, macroscopie : tumeur intramédullaire, faite de nodules blanc grisâtres confluents, qui s'étend depuis la métaphyse fémorale supérieure jusqu'à la diaphyse. La tumeur est nécrosée au centre (coloration jaune verdâtre)**



### 3. Tumeurs osseuses secondaires

Ce sont les tumeurs osseuses les plus fréquentes :

- à évoquer en premier chez l'adulte ;
- l'os est le troisième site métastatique le plus fréquent après le foie et le poumon ;
- le type histologique le plus fréquent : carcinomes ;
- les cancers les plus ostéophiles : sein, prostate, thyroïde, rein, poumon.

Les métastases osseuses peuvent être inaugurales (révélatrices) ou non.

Les métastases sont d'aspect radiologique très variable.

Une biopsie avec examen anatomopathologique est souvent nécessaire. La lésion la plus accessible sera biopsiée.

Toute lésion osseuse présentant des éléments de discordance entre la clinique, l'imagerie, et le primitif devra être biopsiée.

Les buts de cette biopsie sont :

- le diagnostic histologique de la lésion (lymphome ? sarcome ? adénocarcinome ? ... ) ;
- l'orientation vers un primitif lorsqu'il n'est pas connu ou retrouvé ;
- l'identification éventuelle de cibles thérapeutiques (récepteurs hormonaux, HER-2, recherche de mutations prédictives de réponse ou non-réponse à des traitements dits « ciblés »).

La preuve histologique (certitude diagnostique) est nécessaire car :

- les traitements sont potentiellement toxiques ;
- les traitements dépendent des types histologiques et du cancer primitif ;
- certains traitements sont « ciblés » (c'est-à-dire qu'ils ne sont efficaces qu'en présence de l'expression de certaines protéines ou qu'en présence ou non de certaines mutations).

Il peut arriver que l'on ne retrouve pas le primitif (environ 10 % des cas). Ce sont en général des adénocarcinomes dits alors de « primitif inconnu » (*adenocarcinoma of unknown primary, ACUP*) et ils sont de mauvais pronostic.

### Points essentiels

- On distingue les tumeurs osseuses primitives (qui peuvent être bénignes ou malignes) des tumeurs secondaires qui sont par définition toujours malignes (métastases par voie hématogène).
- Une biopsie osseuse avec examen anatomopathologique est nécessaire pour établir le diagnostic d'une tumeur osseuse, sauf pour les métastases osseuses d'un cancer primitif connu évolutif ou pour les tumeurs bénignes d'aspect radiologique typique.
- Les biopsies de tumeurs de l'enfant et/ou avec suspicion de sarcome doivent faire l'objet d'une cryopréservation d'un fragment de tumeur non fixé pour éventuelles études moléculaires ultérieures.

- La biopsie d'une lésion osseuse suspectée de correspondre à une tumeur osseuse primitive non hématopoïétique doit être faite dans un centre spécialisé, car ce sont des tumeurs rares dont la prise en charge diagnostique et thérapeutique nécessite une équipe multidisciplinaire réunissant radiologues, chirurgiens et anatomopathologistes expérimentés.
- La biopsie d'une métastase osseuse permet :
  - le diagnostic histologique de la tumeur ;
  - l'orientation vers un primitif (pas toujours) ;
  - l'identification éventuelle de cibles thérapeutiques.