

Case series

Lésions osseuses kystiques traitées par denosumab : résultats préliminaires d'une série prospective de 4 cas et revue de la littérature



Denosumab treatment in patients with cystic tumor in the bone: preliminary results of a prospective study of 4 cases and literature review

Hatim Abid^{1,&}, Mohamed El Idrissi¹, Abdelhalim El Ibrahimi¹, Abdelmajid Elmrini¹

¹Service de Chirurgie Ostéo-articulaire B4, CHU Hassan II, Fès, Maroc

[&]Auteur correspondant: Hatim Abid, Service de Chirurgie Ostéo-articulaire B4, CHU Hassan II, Fès, Maroc

Received: 04 Mar 2020 - Accepted: 08 Apr 2020 - Published: 27 Apr 2020

Domain: Orthopedic surgery

Mots clés: Tumeurs osseuses, kyste anévrysmal, tumeur à cellules géantes, denosumab

Résumé

Il s'agit d'une étude prospective analytique portant sur 4 cas de tumeurs à cellules géantes traitées au Service de Chirurgie Ostéo-articulaire B4 du CHU Hassan II de Fès par denosumab en raison de l'impossibilité d'une résection chirurgicale complète. Les résultats préliminaires de notre série rejoignent ceux de la littérature quant à la place de cette molécule en tant qu'une véritable alternative à la chirurgie dans les tumeurs osseuses kystiques de localisations anatomiques à morbidité opératoire élevée avec une bonne tolérance thérapeutique.

Case series | Volume 2, Article 162, 27 Apr 2020 | 10.11604/pamj-cm.2020.2.162.22172

Available online at: <https://www.clinical-medicine.panafrican-med-journal.com/content/article/2/162/full>

© Hatim Abid et al. PAMJ - Clinical Medicine (ISSN: 2707-2797). This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution International 4.0 License (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Abstract

We conducted a prospective, analytical study of 4 patients with giant cell tumors treated in the Department of Osteo-Articular Surgery B4 at the University Hospital Center Hassan II, Fez. Complete surgical resection couldn't be performed, then these patients received denosumab therapy. Our preliminary results have been added to those in the literature highlighting the role of this molecule as a real alternative to surgery in patients with cystic tumour in the bone, with high surgical morbidity due to its anatomical location and with a good therapeutic tolerance.

Key words: Bone tumors, aneurysmal bone cyst, giant cell tumor, denosumab

Introduction

Les lésions osseuses kystiques sont rencontrées dans les pseudo-tumeurs osseuses et les tumeurs osseuses proprement dites, bénignes plus que malignes. Ces lésions qui siègent préférentiellement au niveau de la colonne vertébrale (corps vertébraux) et les os longs (en particulier la métaphyse du fémur distal et du tibia proximal), peuvent se révéler par des douleurs, des déformations osseuses et dans les cas extrêmes par des fractures pathologiques. La compréhension de la physiologie et de la physiopathologie du tissu osseux et de son remodelage, a permis de mettre à jour plusieurs nouvelles thérapies contre ces lésions kystiques notamment le denosumab qui est un anticorps monoclonal humain qui cible le Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand (RANKL, ligand du récepteur RANK) situé à la surface des ostéoclastes qui se trouvent ainsi inhibées, avec pour conséquence une diminution de la résorption osseuse au niveau cortical et trabéculaire. Nous partageons à travers cet article nos résultats préliminaires concernant l'utilisation de cette molécule dans la prise en charge des lésions osseuses kystiques en les comparant aux données de la littérature.

Méthodes

Il s'agit d'une étude prospective analytique d'une série de 04 cas de lésions osseuses kystiques traitées par le denosumab sur une période étalée de janvier 2018 jusqu'à novembre 2019.

Les patients inclus dans le travail étaient porteurs d'une lésion osseuse kystique, chez qui l'indication du traitement par le denosumab a été posée en vue de l'impossibilité de réaliser une résection chirurgicale complète, l'atteinte multiple ou la localisation à haute morbidité chirurgicale. Le denosumab a été administré en injection sous-cutanée à la dose de 120 mg les 1^{er}, 8^e, 15^e et 29^e jours puis toutes les 4 semaines. Pour prévenir l'hypocalcémie, une supplémentation quotidienne de 500 mg de calcium et de 400 UI de vitamine D a été administrée. Les malades ont bénéficié d'un suivi rigoureux portant sur l'évolution clinique (effets indésirables, complications, douleur, raideur, volume de la tumeur) et radiologique. Les données recueillies étaient rapportées sur une fiche d'exploitation établie à cet effet.

Résultats

De janvier 2018 à novembre 2019, 4 patients (1 homme et 3 femmes) étaient traités dans notre service par le denosumab pour tumeurs osseuses kystiques dont la biopsie est revenue en faveur de tumeurs à cellules géantes. L'âge moyen des malades était de 39 ans avec des extrêmes allant de 23 à 65 ans. Les tumeurs siégeaient au niveau des métacarpes (1 cas), l'extrémité supérieure du fémur (1 cas), l'extrémité supérieure (1 cas) et inférieure du tibia (2 cas). Les patients ont reçu en moyenne 14 injections sous cutanées de denosumab selon le même protocole. Concernant l'évolution clinique, la douleur s'est estompée progressivement chez tous nos patients pour

disparaître complètement dans 2 cas. La taille de la tuméfaction a diminué dans 100% des cas. Nous avons noté chez tous nos malades une amélioration significative des amplitudes articulaires. En imagerie, on rapporte une ostéo-condensation avec une diminution nette des images ostéolytiques observées dans 3 cas au niveau des métacarpes (Figure 1) et du tibia (Figure 2). Jusqu'au dernier recul qui est de 14 mois en moyenne, 2 malades ont présenté des signes d'hypovitaminose D confirmée par un bilan biologique. Aucun cas d'ostéonécrose des maxillaires n'a été recensé.

Discussion

L'incidence des lésions osseuses kystiques n'est pas bien connue. Ceci est dû en partie à leur évolution asymptomatique dans la plupart des cas. Le diagnostic est souvent soulevé soit accidentellement, ou dans la suite d'une complication telle qu'une fracture [1]. Le denosumab est actuellement le principe actif de deux spécialités pharmaceutiques commercialisées : il s'agit du Prolia® dosé à 60 mg et du Xgéva® dosé à 120 mg [2].

Dans la littérature, les cas rapportés mettant en évidence l'efficacité du denosumab sur les tumeurs osseuses kystiques de la colonne vertébrale et du sacrum sont multiples. Cependant, les séries portant sur les effets thérapeutiques de cette molécule sur les tumeurs kystiques des os longs sont plus rares. En 2013, Lange *et al.* [3] publient la première description de l'usage du denosumab pour le traitement du kyste anévrysmal récidivant du rachis chez deux enfants en Allemagne, de sexe masculin dont les âges étaient de 8 et 11 ans. Les auteurs rapportent une amélioration clinique significative de la douleur et des signes neurologiques sans effets secondaires graves. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) réalisée à 2 et 4 mois du traitement avait montré une régression tumorale dans les 2 cas.

En 2014, Pauli *et al.* [4] partagent à travers une publication suisse le cas d'une patiente de 21 ans, porteuse d'un kyste anévrysmal du radius droit, douloureux, récidivant et inaccessible à une résection chirurgicale complète. La malade a bénéficié hors indication, d'un protocole de 4 doses de denosumab à raison d'une injection de 120 mg par mois. A cinq mois du traitement, la taille de la tumeur a nettement régressé permettant ainsi son excision complète. Dans la même année et aux Etats-Unis d'Amérique, Pelle *et al.* [5] rapportent leur expérience avec la molécule via le cas d'un enfant de 5 ans qui présentait un kyste anévrysmal du sacrum avec une incontinence urinaire et anale. Après 12 mois du traitement, l'imagerie montrait une réduction de la taille tumorale, une ostéo-condensation et une consolidation de la fracture pathologique sous-jacente. Cliniquement, les auteurs signalent une résolution complète des symptômes uro-digestifs.

En 2015, Skubitz *et al.* [6] publient le cas d'un patient aux Etats-Unis d'Amérique, de sexe masculin, âgé de 27 ans avec un kyste anévrysmal volumineux et douloureux du sacrum qui ne se prêtait pas à une résection chirurgicale. Le malade a reçu le denosumab hors AMM (autorisation de mise sur le marché) à raison de 120 mg les 1^{er}, 8^e, 15^e et 29^e jours, puis une injection toutes les quatre semaines pendant 11 mois. L'évolution était favorable aussi bien cliniquement que radiologiquement. Une biopsie a été pratiquée au dernier recul, ayant montré la relance du processus d'ossification avec l'absence de cellules géantes multinuclées. Ces constatations cliniques, radiologiques et histologiques ressortent également dans les travaux de Ghermandi *et al.* [7] en Italie (2016), de Dubory *et al.* [8] en France (2016), de Ntalos *et al.* [9] en Allemagne (2017), de Fontenot *et al.* [10] et Asi *et al.* [11] aux Etats-Unis d'Amérique (2018), de Patel *et al.* [12] à Singapour (2018), de Palmerini *et al.* [13] en Italie (2018) et de Kurucu *et al.* [14] en Turquie (2018), portant respectivement sur 2, 9, 1, 1, 1, 9 et 9 cas de kystes osseux symptomatiques et/ou récidivants de différentes localisations (rachis, bassin, sinus maxillaire,

mandibule, humérus, cubitus, tibia et fibula distal). Ces auteurs [7-14] concluent à la place du denosumab comme réelle alternative à la chirurgie pour les tumeurs osseuses kystiques de localisation anatomiques à haut risque de morbidité avec une bonne tolérance thérapeutique.

Les données de la littérature viennent conforter les résultats de notre série en termes d'évolution clinique et radiologique de nos patients sous denosumab. En effet, on note chez tous nos malades une diminution nette de la douleur avec une amélioration des signes physiques (tuméfaction et amplitudes articulaires). Sur le plan radiologique l'évolution a été marquée par une stabilisation radiologique des lésions dans 1 cas et une ostéo-condensation tumorale avec minéralisation osseuse chez 3 malades et ce jusqu'au dernier recul.

Conclusion

Le denosumab représente, à la lumière des résultats préliminaires de notre série et ceux de la littérature, une véritable option thérapeutique pour le traitement des tumeurs osseuses kystiques à haute morbidité chirurgicale ou de localisation multiples. Dans ces cas, et avec une grande conviction, nous comptons l'utiliser chez nos malades dans l'optique d'une étude prospective avec un recul et un nombre de patient plus important.

Etat des connaissances actuelles sur le sujet

- Dans la littérature, les travaux qui mettent en évidence l'efficacité du denosumab sur les tumeurs osseuses kystiques (le kyste anévrysmal en particulier) de la colonne vertébrale et du sacrum sont multiples.

Contribution de notre étude à la connaissance

- Le denosumab représente une réelle alternative à la chirurgie dans la prise en charge des tumeurs

osseuses kystiques des membres notamment des tumeurs à cellules géantes inaccessibles à une résection complète avec une bonne tolérance thérapeutique.

Conflits d'intérêts

Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêts.

Contributions des auteurs

Tous les auteurs ont contribué à la prise en charge des patients et à la rédaction du manuscrit. Ils ont lu et approuvé la version finale du manuscrit.

Figures

Figure 1 : radiographies de la main de face montrant l'évolution des lésions métacarpiennes sous denosumab : A) à 3 mois ; B) à 6 mois ; C) à 12 mois

Figure 2 : radiographies de la cheville de face et de profil illustrant l'évolution d'une tumeur à cellules géantes (TCG) de l'extrémité inférieure du tibia traitée par denosumab : A) à 3 mois ; B) à 12 mois

Références

1. Doğanavşargil B, Ayhan E, Argin M, Pehlivanoğlu B, Keçeci B, Sezak M, Başdemir G, Öztop F. Cystic bone lesions : histopathological spectrum and diagnostic challenges. Turkish Journal of Pathology. 2015; 31(2):95-103.

PubMed | Google Scholar

2. Kim SY, Ok HG, Birkenmaier C, Kim KH. Can denosumab be a substitute, competitor, or complement to bisphosphonates? *Korean J Pain*. 2017; 30(2):86-92. **PubMed | Google Scholar**
3. Lange T, Stehling C, Fröhlich B, Klingenhöfer M, Kunkel P, Schneppenheim R *et al*. Denosumab : a potential new and innovative treatment option for aneurysmal bone cysts. *Eur Spine J*. 2013;22(6):1417-22. **PubMed | Google Scholar**
4. Pauli C, Fuchs B, Pfirrmann C, Bridge JA, Hofer S, Bode B. Response of an aggressive periosteal aneurysmal bone cyst (ABC) of the radius to denosumab therapy. *World J Surg Oncol*. 2014;12:17. **PubMed | Google Scholar**
5. Pelle DW, Ringler JW, Peacock JD, Kampfschulte K, Scholten DJ 2nd, Davis MM *et al*. Targeting receptor-activator of nuclear kappaB ligand in aneurysmal bone cysts: verification of target and therapeutic response. *Transl Res*. 2014; 164(2):139-48. **PubMed | Google Scholar**
6. Skubitz KM, Peltola JC, Santos ER, Cheng EY. Response of aneurysmal bone cyst to denosumab. *Spine*. 2015; 40(22):1201-1204. **PubMed | Google Scholar**
7. Ghermandi R, Terzi S, Gasbarrini A, Boriani S. Denosumab: non-surgical treatment option for selective arterial embolization resistant aneurysmal bone cyst of the spine and sacrum. Case report. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2016; 20(17):3692-5. **PubMed | Google Scholar**
8. Dubory A, Missenard G, Domont J, Court C. Interest of denosumab for the treatment of giantcells tumors and aneurysmal bone cysts of the spine. About nine cases. *Spine*. 2016; 41(11):654-660. **PubMed | Google Scholar**
9. Ntalos D, Priemel M, Schlickewei C, Thiesen DM, Rueger JM, Spiro AS. Therapeutic management of a substantial pelvic aneurysmatic bone cyst including the off-label use of denosumab in a 35-year-old female patient. *Case Rep Orthop*. 2017; 2017:9125493. **PubMed | Google Scholar**
10. Fontenot PB, Jesurajan J, Bui M, Reed D, Binitie O. Recurrent aneurysmal bone cyst of the distal fibula treated with denosumab and curettage. *Case Rep Oncol Med*. 2018; 2018:1574343. **PubMed | Google Scholar**
11. Asi KW, Abdelmeguid A, Bell D, Hanna EY. Massive aneurysmal bone cyst of the skull base treated with denosumab. *Head Neck*. 2018;40(12):107-113. **PubMed | Google Scholar**
12. Patel RS, Dhamne CA, Gopinathan A, Kumar N, Kumar N. Denosumab: a potential treatment option for aneurysmal bone cyst of the atlas. *Eur Spine J*. 2018;27(Suppl 3):494-500. **PubMed | Google Scholar**
13. Palmerini E, Ruggieri P, Angelini A, Boriani S, Campanacci D, Milano GM *et al*. Denosumab in patients with aneurysmal bone cysts: a case series with preliminary results. *Tumori*. 2018;104(5):344-351. **PubMed | Google Scholar**
14. Kurucu N, Akyuz C, Ergen FB, Yalcin B, Kosemehmetoglu K, Ayvaz M *et al*. Denosumab treatment in aneurysmal bone cyst: evaluation of nine cases. *Pediatr Blood Cancer*. 2018; 65(4). **PubMed | Google Scholar**



Figure 1 : radiographies de la main de face montrant l'évolution des lésions métacarpiennes sous denosumab : A) à 3 mois ; B) à 6 mois ; C) à 12 mois

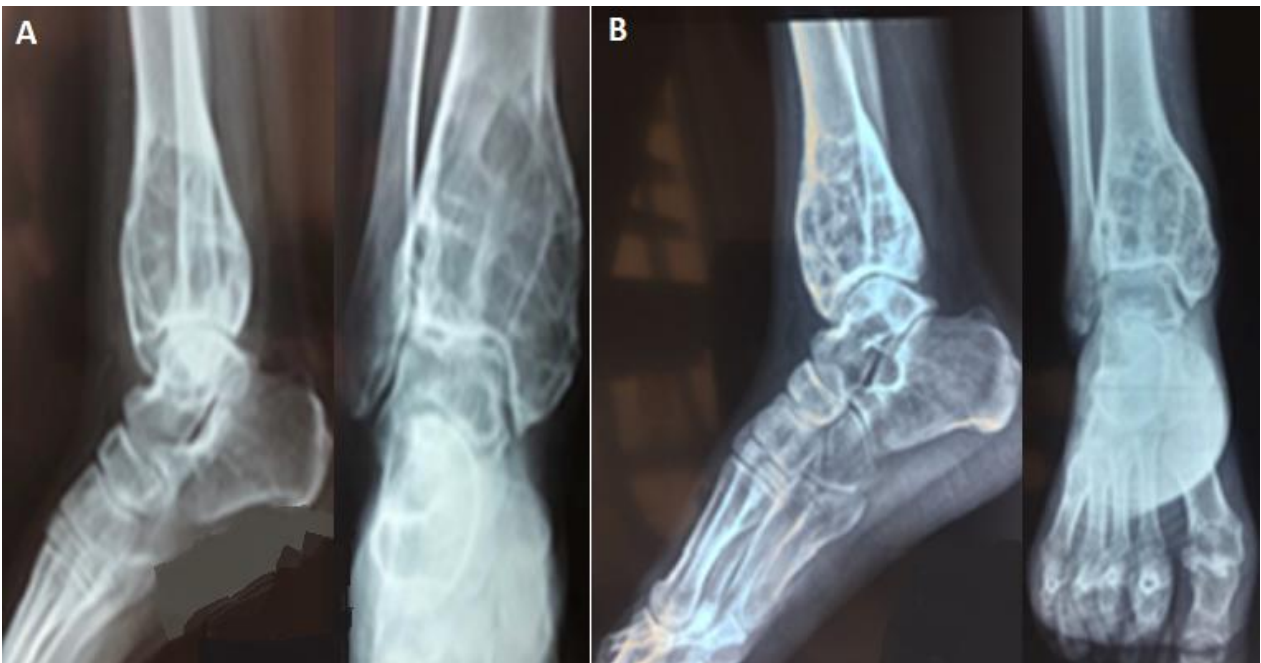


Figure 2 : radiographies de la cheville de face et de profil illustrant l'évolution d'une tumeur à cellules géantes (TCG) de l'extrémité inférieure du tibia traitée par denosumab : A) à 3 mois ; B) à 12 mois