Observation clinique

Régression clinique complète d'une lésion gingivo-mandibulaire de myélome multiple après chimiothérapie exclusive associant dexaméthasone et lénalidomide. A propos d'un cas

Jennifer Even^{1,*}, Capucine LeGoubey¹, Yannick Sudrat¹, Laurent Devoize^{1,2,3}

¹ Service d'Odontologie, CHU, Clermont-Ferrand, France

² Faculté de Chirurgie dentaire, Université d'Auvergne, Clermont-Ferrand, France

³ U1107, Neuro-Dol, Trigeminal Pain and Migraine, Inserm/UdA, Clermont-Ferrand, France

(Reçu le 23 janvier 2013, accepté le 28 janvier 2013)

Mots clés :
néoplasme à cellules
plasmocytaires /
myélome multiple /
plasmocytome / cavité
orale / lénalidomide

Résumé – Le cas d'une patiente de 55 ans souffrant d'un stade avancé de myélome multiple à IgA lambda ayant développé un plasmocytome gingivo-mandibulaire est rapporté. Les solutions thérapeutiques étaient restreintes car les traitements classiques avaient été tous épuisés ; il fut alors décidé de réaliser une chimiothérapie exclusive avec une association dexaméthasone + lénalidomide. La réévaluation post-cure à 1 mois et demi montrait une régression clinique complète de la lésion. Le lénalidomide, molécule dérivée du thalidomide, a reçu une autorisation de mise sur le marché uniquement pour le traitement du myélome multiple réfractaire à la chimiothérapie classique et au thalidomide. Il semble améliorer sensiblement la durée de survie des patients évaluée à 38 mois. Malgré la réponse initiale positive, l'évolution générale du myélome n'a pas été modifiée, la patiente décédant d'une localisation cérébrale 9 mois plus tard.

Key words:
plasma cell neoplasm /
multiple myeloma /
plasmocytoma / oral
cavity / lenalidomide

Abstract – Complete clinical regression of a mandibular gingival lesion of multiple myeloma after exclusive chemotherapy combining dexamethasone and lenalidomide: a case report. We present the case of a 55 year-old woman with advanced IgA lambda multiple myeloma who developed a mandibular gingival plasmacytoma. Therapeutic solutions are limited, conventional treatments had been all exhausted; it is decided to make an exclusive chemotherapy with a combination of dexamethasone + lenalidomide. Postcure re-evaluation at one and a half month shows a complete clinical regression of the lesion. Lenalidomide, a molecule derived from thalidomide, has an exclusive authorization for the treatment of refractory multiple myeloma to conventional chemotherapy and thalidomide. It seems to significantly improve the survival assessed at 38 months. Despite the initial positive response, the general evolution of myeloma could not be avoided, the patient dying of an ultimate cerebral localization after 9 months.

Le myélome multiple (MM) est une hémopathie maligne ayant une fréquence approximative, en France, de 5 000 nouveaux cas par an avec un total d'environ 12 000 patients en traitement [1]. Le MM représente moins de 2 % de l'ensemble des cancers et 10 à 12 % des hémopathies malignes; il vient en deuxième position après les lymphomes non hodgkiniens. Les données sur les facteurs de risque du MM sont controversées. Seules les radiations ionisantes liées à des expositions accidentelles sont reconnues comme facteur de risque avéré [2] ; les solvants organiques, les herbicides et les insecticides

pourraient jouer un rôle étiologique [3, 4]. Le facteur héréditaire semble faible [5, 6].

Le MM atteint en majorité les hommes, avec un âge médian de 70 ans lors de la découverte pour les hommes et de 74 ans pour les femmes ; 98 % des MM surviennent chez des sujets dont l'âge est supérieur à 40 ans [7].

Le MM est caractérisé par le développement de plasmocytes tumoraux, associé à la production monoclonale d'immunoglobulines dont le type de chaîne lourde est le plus souvent du groupe G (70 % des cas), puis du groupe A [8], et le type de

* Correspondance : evenjennifer@hotmail.com

Fig. 1a. Masse gingivale d'environ $3 \times 3 \times 2$ cm dans la région molaire mandibulaire droite édentée ; **1b.** Gêne à la mastication du fait de l'extension occlusale de la lésion.

Fig. 1a. Gingival mass about $3 \times 3 \times 2$ cm in the edentulous mandibular right molar region; 1b. Discomfort when chewing because of the occlusal extension of the lesion.

chaîne légère du groupe kappa (60 % des cas). De manière isolée, une chaîne légère monoclonale peut aussi être produite ; elle est alors seulement détectée dans les urines (protéine de Bence-Jones). Le tableau clinique est dominé par des manifestations osseuses, à type de douleurs ou de fractures pathologiques. Le MM implique, par ordre de fréquence décroissant, les vertèbres, le crâne, les os du bassin, les côtes, l'humérus et le fémur. Les structures maxillo-faciales, notamment le maxillaire et la mandibule, sont souvent affectées. Une revue portant sur 783 patients atteints de MM montre que l'atteinte maxillo-faciale est présente dans environ 30 % des cas avec une manifestation buccale dans 14 % des cas [9]. Il est par contre difficile de déterminer la localisation préférentielle maxillaire ou mandibulaire : certaines études montrent que le maxillaire est le plus souvent atteint [8, 10], d'autres que c'est la mandibule dans sa partie angulaire [9, 11].

Malgré les progrès thérapeutiques, le MM reste incurable avec une survie globale médiane faible. Selon l'International Staging System (ISS) pour le MM, la survie médiane est en moyenne de 62 mois pour le stade 1 ($\beta 2$ -microglobuline sérique $< 3,5$ mg/l et albumine sérique ≥ 35 g/l), de 45 mois pour le stade 2 (stade ni 1, ni 3), et de seulement 29 mois pour le stade 3 ($\beta 2$ -microglobuline sérique $> 5,5$ mg/l) [12]. La classification de Durie-Salmon semble moins précise car reposant plus sur des critères cliniques d'envahissement tumoral [13]. La variété histopathologique (plasmocytaire, anaplasique ou plasmoblastique) a également une valeur pronostique : la variété plasmoblastique, la plus rare (2 % des cas), possède le plus mauvais pronostic.

Observation

En mars 2011, une femme de 55 ans, d'origine tunisienne, a été adressée dans le Service d'Odontologie du Centre hospitalier universitaire de Clermont-Ferrand (France) par son

chirurgien-dentiste pour « diagnostic et prise en charge d'une lésion gingivale mandibulaire droite, d'évolution rapide, située entre 45 et 47 ».

L'anamnèse médicale a mis en évidence la présence d'un diabète insulino-dépendant équilibré, d'une hypertension stabilisée, ainsi qu'un myélome multiple à IgA lambda diagnostiqué en 2003. Le traitement du myélome a consisté, dans un premier temps, en 3 cures associant dexaméthasone et thalidomide. Une autogreffe de moelle osseuse a ensuite été réalisée en octobre 2004. Après 9 mois, la rémission était complète mais il y a eu une rechute en 2005 ; le traitement par thalidomide a été repris et poursuivi jusqu'en février 2009. En mai 2010, de multiples lésions osseuses ont été découvertes, notamment une lésion comportant un risque fracturaire sur le plateau tibial gauche. Un enclouage a alors été réalisé, suivi d'une modification du traitement associant dexaméthasone et bortezomib. En juillet 2010, il apparaît une exophtalmie gauche due à une lésion rétro-orbitaire d'allure plasmocytaire à l'examen tomodensitométrique. Enfin, en janvier 2011, 6 cures associant dexaméthasone, cyclophosphamide, lénalidomide et bortezomib (protocole VDCR) ont été réalisées après l'apparition d'un syndrome inflammatoire majeur.

L'examen clinique exobuccal, hormis la présence de l'exophtalmie gauche, était strictement normal. La palpation des aires ganglionnaires négative. L'ouverture buccale et sa cinématique n'étaient pas modifiées. À l'examen endobuccal, on notait d'emblée une tuméfaction gingivale droite siégeant entre 45 et 47 ; 46 était absente, 45 et 47 présentaient une mobilité de stade 2 selon la classification de Muhellmann. La lésion, qui évoluait progressivement depuis presque 3 semaines, était unique, de couleur rose vif avec un liseré périphérique carmin et mesurait environ $3 \times 3 \times 2$ cm ; sa surface était lisse, sa consistance « caoutchouteuse », et ses limites relativement nettes (Fig. 1a et 1b). La patiente ne se plaignait pas de douleurs spontanées mais elle était gênée lors de la mastication

Fig. 2a. La radiographie panoramique réalisée lors de la consultation initiale ne montre pas de lésion osseuse sous-jacente à la tuméfaction gingivale ; **2b.** Sur la radiographie rétro-alvéolaire, on note un léger élargissement des espaces trabéculaires.

Fig. 2a. Panoramic radiography made during the initial consultation shows no obvious bony lesion underlying the gingival swelling; 2b. Retro-alveolar radiography can help us to distinguish an increase of trabecular spaces.

du fait de l'extension occlusale de la lésion. La radiographie panoramique ne montrait pas de lésion osseuse sous-jacente évidente (Fig. 2a). Le cliché rétro-alvéolaire révélait par contre un léger élargissement des espaces trabéculaires (Fig. 2b).

À ce stade, une lésion plasmocytaire a été fortement suspectée, ce qui a motivé la réalisation d'une biopsie. L'analyse histologique montrait un tissu de granulation constitué par du tissu collagène lâche, richement néovascularisé, surmonté par un enduit fibrino-leucocytaire. Ce tissu était infiltré par des plasmocytes atypiques, d'allure pro-plasmocytaire, possédant un nucléole de taille moyenne et un rapport nucléocytoplasmique élevé. Ces plasmocytes étaient parfois binucléés et le siège de nombreuses mitoses (Fig. 3). L'étude immunohisto-chimique sur coupes en paraffine a confirmé l'expression d'IgA lambda par les cellules tumorales. Il s'agissait donc bien d'une localisation de son myélome multiple.

Suite à ces résultats et après discussion avec l'hématologue, la décision a été alors prise d'une nouvelle cure de chimiothérapie associant dexaméthasone + lénalidomide ; la dose habituelle de 25 mg/jour a été diminuée à 10 mg/jour en raison de la toxicité hématologique révélée par une neutropénie

Fig. 3. Sur le prélèvement biopsique, les cellules tumorales sont constituées par des plasmocytes atypiques, d'allure pro-plasmocytaire, possédant un nucléole de taille moyenne et un rapport nucléocytoplasmique élevé ; ils sont parfois binucléés. Marquage positif avec le CD138 (grossissement $\times 40$).

Fig. 3. In the biopsy, tumor cells are atypical plasmacyte cells, with pro-plasmacytic looking, with an average size of nucleoli and a high nucleocytoplasmic ratio; they are sometimes binucleated plasmacytes. Staining is positive to CD138 ($\times 40$ magnification).

fébrile. La radiothérapie a été jugée trop toxique à ce stade de la maladie (stade 3 de Durie-Salmon).

Le contrôle à 1 mois et demi a montré une évolution très favorable de la lésion gingivale avec disparition complète de celle-ci (Fig. 4a et b). L'évolution générale a été toutefois péjorative, la patiente est décédée 9 mois plus tard d'une localisation cérébrale temporo-pariétale droite d'évolution fulgurante.

Commentaires

L'atteinte des structures maxillo-faciales dans l'évolution du myélome multiple est assez commune et peut même représenter la circonstance de découverte de la maladie. Les signes cliniques les plus souvent rapportés sont l'apparition d'une tuméfaction faciale liée à la déformation des structures osseuses sous-jacentes, de douleurs faciales et/ou dentaires, de troubles sensitifs à type de paresthésies par compression de l'une des branches du nerf trijumeau, de mobilité(s) dentaire(s) associée(s) ou non à une rhizalyse, de tumeurs gingivales, ou encore la survenue d'une fracture pathologique [14, 15]. Il est à noter que ces atteintes sont annonciatrices d'un stade avancé de la maladie.

Fig. 4a et b. Contrôle 1 mois et demi après un traitement chimiothérapique exclusif associant dexaméthasone + lénalidomide. Notez la disparition complète du plasmocytome gingival.
Fig. 4a and b. Control one and a half month after exclusive chemotherapy combining dexamethasone + lenalidomide. Note the complete regression of the gingival plasmacytoma.

Le traitement spécifique d'une atteinte des maxillaires ne repose sur aucun consensus et dépend essentiellement du degré d'évolution de la maladie ; la chirurgie peut être envisagée en cas de plasmocytome osseux solitaire, pour ensuite préférer une approche médicale pure associant radiothérapie et/ou chimiothérapie dans les cas où les atteintes sont multiples comme dans le MM.

Le lénalidomide correspond à une molécule dont la structure chimique est un dérivé du thalidomide. Il a une action à la fois immunomodulatrice, antiproliférative et anti-angiogénique ; une activité pro-ostéoblastique a également été évoquée [16]. Actuellement, il a une seule indication validée en France : le traitement des myélomes multiples résistants à la chimiothérapie habituelle et au thalidomide. La dose recommandée per os est de l'ordre de 25 mg/jour. Cependant, il convient d'ajuster la dose en fonction des principaux effets indésirables : toxicité hématologique, thrombose veineuse et neuropathies périphériques. Il est administré per os pendant 21 jours consécutifs suivis d'une période de repos d'une semaine en cas de nouvelle cure. L'association dexaméthasone + lénalidomide a montré des réponses positives avec diminution du volume tumoral de l'ordre de 60 % versus 22 % pour l'association dexaméthasone + placebo [17] et avec une durée de survie globale de 38 mois [18]. L'efficacité du lénalidomide semble néanmoins diminuer s'il y a déjà eu un traitement avec d'autres molécules immunomodulatrices et/ou inhibitrices du protéasome ; ainsi, si le patient a déjà été traité par le thalidomide et/ou le bortezomib, le taux de réponse est plus faible et la durée de survie également plus courte [19].

Conflits d'intérêt : aucun

Références

1. Estimation nationale issue d'une modélisation des données d'incidence observées jusqu'en 2005 : « Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer en France en 2010 ; fiche Myélome multiple et maladies immunoprolifératives INVS » : http://www.invs.sante.fr/applications/cancers/projections2010/donnees_localisation/myelome_multiple.pdf.
2. Alexander DD, Mink PJ, Adami HO, Cole P, Mandel JS, Oken MM, Trichopoulos D. Multiple myeloma: a review of the epidemiologic literature. *Int J Cancer* 2007;120:40-61.
3. Carli PM, Bailly F, Tavernier C, Milan C, Heudes D, Lavault JF. Multiple myeloma: epidemiological features in a well-defined population in Burgundy, France. *Int J Epidemiol* 1989;18:330-3.
4. Dieye M, Quénéel P, Gorla S, Bateau A, Colonna M, Azaloux H. Étude de la répartition spatiale des cancers possiblement liés à la pollution des sols par les pesticides organochlorés, en Martinique (27 p). Institut de veille sanitaire 2009.
5. Stoopler ET, Vogl DT, Stadtmauer EA. Medical management update: multiple myeloma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007;103:599-609.
6. Mozaffari E, Mupparapu M, Otis L. Undiagnosed multiple myeloma causing extensive dental bleeding: report case and review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2002;94:448-53.
7. Kyle RA. Multiple myeloma: review of 869 cases. *Mayo Clin Proc* 1975;50:29-40.
8. Lae ME, Ventio EF, Inwards CY, Unni KK, Nascimento AG. Myeloma of the jaw bones: a clinicopathologic study of 33 cases. *Head Neck* 2003;25:373-81.
9. Epstein JB, Voss NJ, Stevenson-Moore P. Maxillofacial manifestations of multiple myeloma. An unusual case and review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1984;57:267-71.
10. Pisano JJ, Coupland R, Chen SY, Miller AS. Plasmacytoma of the oral cavity and jaws: a clinicopathologic study of 13 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1997;83:265-71.
11. Lambertenghi-Delilieri G, Bruno E, Cortelezzi A, Fumagalli L, Morosini A. Incidence of jaw lesions in 193 patients with multiple myeloma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1988;65:533-7.
12. Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, Crowley JJ, Barlogie B, Bladé J, Boccadoro M, Child JA, Avet-Loiseau H, Kyle RA, Lahuerta JJ, Ludwig H, Morgan G, Powles R, Shimizu K, Shustik C, Sonneveld P, Tosi P, Turesson I, Westin J. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2005;23:3412-20.
13. Durie BG, Salmon SE. A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival. *Cancer* 1975;36:842-54.
14. Lee SH, Huang JJ, Pan WL, Chan CP. Gingival mass as the primary manifestation of multiple myeloma: report of two cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1996;82:75-9.
15. Torres Urbina CA, Arellano Flores AM, Vazquez Salvador JL, Barbosa Ibarra AA, Fernandez Lopez RG, Aldape Barrios BC.

- Plasmocytome mandibulaire révélateur d'un myélome multiple. Présentation d'un cas. *Med Buccale Chir Buccale* 2010;16:183-8.
16. Tsuda H, Yamasaki H, Tsuji T, Yokoo E. Therapy with lenalidomide plus dexamethasone-induced bone formation in a patient with refractory multiple myeloma. *Int J Hematol* 2012;95:706-10.
 17. Larocca A, Cavallo F, Mina R, Boccadoro M, Palumbo A. Current treatment strategies with lenalidomide in multiple myeloma and future perspectives. *Future Oncol* 2012;8:1223-38.
 18. Chanan-Khan AA, Lonial S, Weber D, Borrello I, Foà R, Hellmann A, Dimopoulos M, Swern AS, Knight R. Lenalidomide in combination with dexamethasone improves survival and time-to-progression in patients ≥ 65 years old with relapsed or refractory multiple myeloma. *Int J Hematol* 2012;96:254-62.
 19. Delforge M, Michiels A, Doyen C, Kentos A, Van Droogenbroeck J, Offner F, Bries G, Demuynck H, Vekemans MC, Meuleman N, Mineur PO, Ravoet C, Depryck B, Van de Velde A, Pierre P, Wu KL, Schots R. Lenalidomide in relapsed refractory myeloma patients: impact of previous response to bortezomib and thalidomide on treatment efficacy. Results of a medical need program in Belgium. *Acta Clin Belg* 2011;66:371-5.