

ASSOCIATION D'UN CARCINOME PAPILLAIRE DE LA VESSIE À UN MYÉLOME MULTIPLE : A PROPOS D'UN CAS

Zohra Aydi, Imen Rachdi, Besma Ben Dhaou, Fatma Daoud, Lilia Baili, Fatma Boussema

*Service de Médecine Interne Hôpital Habib Thameur
Tunis*

RÉSUMÉ

Introduction : L'association d'une tumeur solide à un myélome multiple est rarement décrite.

But : Nous rapportons l'observation d'un patient ayant une tumeur papillaire de la vessie et qui développe un myélome multiple.

Observation : Patient âgé de 60 ans, sans antécédents pathologiques, ayant présenté un carcinome papillaire et transitionnel de la vessie diagnostiqué suite à une hématurie totale. Le patient a reçu une BCG thérapie selon le protocole de MOLES. Un an après, il présente un myélome stade IIIB selon la classification de Durie et Salmon. Par ailleurs, il a présenté une tuméfaction de la paroi latérale de l'orbite droite avec exophtalmie en rapport avec un probable plasmocytome.

Conclusion : Chez les malades présentant un myélome multiple, une tumeur solide peut préexister ou se développer avec une incidence plus marquée par rapport à la population générale mais sans pour autant être plus importante que l'incidence de la tumeur secondaire chez des patients ayant une tumeur maligne solide.

Mots-clés : tumeur papillaire ; vessie ; myélome multiple.

INTRODUCTION

L'association de deux néoplasies ou plus a été rapportée chez certains patients. Dans la majorité des cas publiés, une thérapeutique anticancéreuse est rendue responsable de la survenue de la tumeur secondaire. Cependant, l'association fortuite de tumeurs malignes a été décrite en dehors de toute thérapeutique. A ce propos, nous rapportons l'observation d'un malade ayant une tumeur papillaire de la vessie et qui développe 12 mois après un myélome multiple.

OBSERVATION

Il s'est agi d'un patient âgé de 60 ans, sans antécédents pathologiques, qui était admis pour exploration d'un syndrome inflammatoire biologique associé à une anémie profonde à 7g / dl d'hémoglobine. En février 2005, le patient a présenté une hématurie totale en rapport avec un processus végétant de la face postéro-latérale gauche de la vessie sans signe de retentissement sur le haut appareil urinaire ou d'infiltration. La cytologie urinaire était en faveur d'une tumeur urothéliale papillaire.

La résection par voie endoscopique de la tumeur a montré une tumeur papillaire à large base d'implantation, trigonale, empiétant sur le méat urétéral gauche dont l'examen anatomo-pathologique avait montré des lambeaux correspondant à une prolifération carcinomateuse d'architecture papillaire. Les papilles, assez épaisses, sont revêtues de plusieurs assises de cellules d'allure transitionnelle montrant des atypies cyto-nucléaires et une perte de la polarité avec, par place, de nombreuses mitoses. Le chorion sous-jacent est congestif mais paraît indemne de toute infiltration tumorale.

Ces aspects histologiques étaient ceux d'un carcinome papillaire et transitionnel de la vessie. Une immunothérapie était indiquée compte tenu des résultats de l'histologie. Le patient a reçu une BCG thérapie selon le protocole de MOLES. Un an après, le patient a présenté des douleurs osseuses diffuses aux 2 membres inférieurs avec coxalgies, associées à un amaigrissement chiffré à 8 kg en un mois avec des épistaxis à répétition.

L'examen à l'admission avait montré des douleurs osseuses à la palpation des os longs et à la manœuvre d'écartement et de rapprochement des ailes iliaques ainsi qu'une tuméfaction du bord externe de l'orbite droite avec exophtalmie unilatérale.

La biologie a objectivé un syndrome inflammatoire avec une VS à 135 à la 1ère heure, une anémie normochrome normocytaire à 7g / dl d'hémoglobine, une hypercalcémie à 3.18 mmol/l, une insuffisance rénale avec une créatinémie à 390 µmol/l (clearance à 18 ml/mn) et une hyperuricémie à 676 µmol/l. L'électrophorèse des protéines plasmatiques a objectivé un pic à base étroite.

Les radiographies standards avaient montré des géodes multiples à l'emporte-pièce au niveau du crâne, du bassin et des os long (figure 1).

L'évolution immédiate était marquée par la survenue d'une fracture spontanée du fémur gauche sur une géode (figure 2). Devant les douleurs osseuses avec fracture spontanée, les géodes à l'emporte-pièce, l'hypercalcémie et le pic monoclonal à l'électrophorèse des protéines, le diagnostic de myélome multiple était fortement évoqué. Ce diagnostic a été confirmé par une infiltration du myélogramme par 70% de plasmocytes dystrophiques et la présence d'une immunoglobuline monoclonale type IgG λ avec une protéinurie de Bence Jones à 3.9 g/24h. Il s'agissait d'un myélome stade IIIB selon la classification de Durie et Salmon.

Devant la tuméfaction de la paroi latérale de l'orbite droite avec exophtalmie, un scanner orbito-cérébral a permis de conclure à une masse tissulaire lytique de la paroi postéro-latérale de l'orbite droite à extension intra-orbitaire extraconale, intracrânienne et infra-temporale. Le patient a été traité par cure de Dexaméthasone à raison de 40 mg/j pendant 4 jours tous les 15 jours avec un total de 6 cures. Le patient a aussi bénéficié d'un traitement symptomatique de l'hypercalcémie et de séances de radiothérapie en flash afin d'obtenir une décompression de la masse orbitaire prise pour un plasmocytome.

L'évolution était marquée par une dégradation de la fonction rénale nécessitant des séances itératives d'hémodialyse, suivie par l'apparition de crises convulsives en l'absence de tout désordre métabolique. L'électroencéphalogramme a conclu à un tracé du type comitial. Le patient est alors mis sous phénobarbital à la dose de 300 mg /jour. Un scanner orbito-cérébral de contrôle conclut à une masse de nature tissulaire de la paroi postéro-latérale de l'orbite à extension intra-orbitaire entrant en contact avec le lobe temporal qu'elle comprime sans stigmata d'infiltration (Figure 3). Devant la progression de la masse latéro-orbitaire malgré les séances de radiothérapie, le diagnostic de plasmocytome était révisé. S'agit-il d'un plasmocytome ou d'une métastase de la tumeur vésicale primitive ? Une biopsie stéréotaxique a été alors proposée au patient qu'il a malheureusement refusée.

DISCUSSION

L'association d'une tumeur solide à un myélome multiple est rarement décrite. Selon certains auteurs, la prévalence de cette association est estimée à 6.5% des cas des patients atteints d'un myélome multiple. Elle est généralement diagnostiquée chez des sujets âgés de plus de 65 ans ce qui plaide en faveur d'un facteur génique secondaire au vieillissement (1).

La tumeur solide peut être diagnostiquée avant, au moment ou après le diagnostic du myélome multiple. En effet, selon une étude effectuée sur une quinzaine d'années, Choueiri TK et al ont identifié 1100 patients atteints de myélome multiple, 2704 atteints de carcinome du rein et 8 patients présentant les 2 types de cancer. Chez la moitié de ces patients, le carcinome du rein était diagnostiqué 3 à 46 mois après le diagnostic du

myélome multiple. Dans les autres cas, le carcinome rénal était diagnostiqué de 1 à 108 mois avant le myélome multiple (2).

Dans certains cas, une thérapeutique anticancéreuse (radiothérapie et/ou chimiothérapie) est rendue responsable de la survenue de la tumeur secondaire (3). Cependant, l'association fortuite des deux tumeurs malignes en dehors de toute thérapeutique spécifique anticancéreuse est aussi décrite. Selon les données de la littérature, plusieurs types de tumeurs solides peuvent être associés à un myélome multiple en particulier les cancers du rein (2), de la prostate (4,5), de l'endomètre (6,7,8,9) et le sarcome de Kaposi (10,11).

Dans l'étude de Choueiri TK et al (2), la survenue d'un myélome multiple a été décrite chez 8 patients parmi 2704 atteints. D'autres études ont montré que l'incidence du myélome multiple parmi les patients atteints de cancer de la prostate est en augmentation (4,5). Dans l'étude de Kao et al (5), 700 patients avaient un cancer de la prostate. Le myélome multiple avait précédé la survenue de ce cancer dans 4 cas. En se basant sur l'incidence du myélome multiple dans la population générale (4 cas pour 100 000 habitants), les auteurs ont conclu que seulement 0.028 cas de myélome multiple sont attendus chez les patients ayant un cancer de la prostate.

D'autres études ayant analysé la possible association du myélome multiple avec le cancer en général, ont montré une susceptibilité aux autres affections hématologiques malignes et aux tumeurs secondaires en particulier le cancer de la prostate au cours du myélome multiple (12,13).

D'autres études ont rapporté une association possible du myélome multiple au cancer de l'endomètre. C'est ainsi qu'une étude a montré une augmentation du risque de survenue de myélome multiple parmi les patients ayant un cancer de l'endomètre et leur parents de 1^{er} degré. Ceci a permis de suggérer la présence de facteurs génétiques impliqués dans cette association (8).

Dans une autre étude récente, Lynch et al ont étudié 39 familles de patients atteints de cancer avec de multiples cas de myélome multiple (6). Un seul cas de tumeur utérine a été rapporté chez une patiente de 50 ans ayant une sœur suivie pour myélome multiple. Par ailleurs, dans une autre étude entreprise auprès de familles atteintes de cancer de l'ovaire, on distinguait un nombre élevé de cas de cancer de l'endomètre et de myélome multiple (7). D'autre part, Todolí Parra et al ont décelé deux cas de tumeurs de l'endomètre en analysant la fréquence et le site des tumeurs secondaires chez 210 patients atteints de myélome multiple (1). D'autres études ont rapporté une association possible du myélome multiple à une maladie de Kaposi. C'est ainsi que Cohen et al ont rapporté, en l'an 2000, le 17^{ème} cas de maladie de Kaposi compliquant un myélome multiple (10).

Dans ces différentes études, les auteurs ont essayé d'expliquer la survenue du myélome multiple en association avec les différentes tumeurs citées. C'est ainsi que dans l'association du carcinome du rein au myélome multiple, ont été impliqués des facteurs génétiques, environnementaux ou des mécanismes immunologiques prédisposant à la tumeur secondaire. Biologiquement, des cytokines comme l'interleukine 6 sont impliquées dans les 2 tumeurs permettant la croissance et la survenue de métastases au cours de la maladie (2).

Les facteurs génétiques seraient impliqués dans d'autres tumeurs. C'est ainsi qu'un risque accru de myélome multiple était observé chez les individus ayant des parents de 1^{er} degré atteints de néoplasies particulièrement les néoplasies de la prostate et du cerveau (5,12,13).

À côté des facteurs génétiques, on a expliqué cette association par le fait que le myélome multiple peut produire un microenvironnement ou une dysfonction immunitaire favorisant la progression d'une néoplasie. C'est le cas des néoplasies intra-épithéliales de la prostate (5). En effet, il semble qu'il y ait d'importantes ressemblances entre le microenvironnement du cancer de la prostate et celui du myélome multiple et que certaines cytokines sont incriminées dans le processus clinique des 2 pathologies (5). L'Interleukine 6, un facteur de croissance essentiel des cellules malignes du myélome

multiple, est aussi un facteur essentiel dans la signalisation de la protéine kinase mitogène activée au cours du cancer de la prostate (14).

D'autre part, l'Insulin-like growth factor, potentiel facteur de croissance impliqué dans la prolifération des plasmocytes, est incriminé dans la progression du cancer de la prostate (5). Pour les tumeurs de l'endomètre, les facteurs communs entre les 2 tumeurs ne sont pas clairs. Un certain nombre de mutations héréditaires ont été décrites chez les patients atteints de myélome multiple et leurs parents. Par exemple, il existe une évidence d'une augmentation du risque de myélome multiple chez les parents de personnes portant des mutations BRCA1 et BRCA2 (15). En plus, une mutation dans le CDKN2A a été rapportée dans un cas de myélome multiple identifié dans une famille atteinte de mélanomes suggérant qu'un gène peut être associé avec une susceptibilité accrue aussi bien dans les mélanomes, les cancers pancréatiques et le myélome multiple (16). Un ADN défectif a été également impliqué dans la progression du myélome multiple (17).

En plus des facteurs génétiques, immunologiques et environnementaux, il semble que certains virus peuvent être impliqués dans une telle association. C'est le cas de la maladie de Kaposi qui fait partie des tumeurs induites par les virus. En effet, quelle que soit sa forme, elle est très probablement associée à une infection virale chronique par l'herpès-virus humain type 8 (HHV8). Ceci suggère l'hypothèse d'une possible incrimination de ce virus dans la survenue de myélome multiple au cours de la maladie de Kaposi (11).

En outre, d'autres facteurs comme la radiothérapie et la chimiothérapie peuvent être impliqués dans la survenue de tumeurs secondaires. Concernant la radiothérapie, les organes les plus sensibles à la transformation sont la thyroïde, le système nerveux central, le sein, l'os ainsi que le poumon, principalement chez les fumeurs. Le nombre de tumeurs radio-induites augmente, dans la plupart des cas, avec la dose (2). D'autre part, il semble que certaines tumeurs sont induites par une chimiothérapie et c'est le cas des tumeurs vésicales. Dans notre observation, la tumeur primitive est un carcinome papillaire et transitionnel de la vessie et le malade n'a pas reçu de chimiothérapie. Il était traité par immunothérapie à base de BCG. Concernant ce traitement et à notre connaissance, il n'y a pas d'études qui l'incriminent dans le développement d'une tumeur secondaire.

L'existence d'une tumeur primitive retarde le diagnostic de la tumeur secondaire en plus d'un doute diagnostique sur les lésions secondaires, ceci en raison d'une focalisation sur la tumeur primitive et la recherche de métastases. De ce fait et chez notre malade, une métastase était le premier diagnostic suspecté.

Cependant et devant les résultats des explorations, le diagnostic était rectifié sans pour autant avoir un retard diagnostique. Ceci peut être expliqué par des critères d'orientation facile à obtenir par les examens de routine courante. Une fois le diagnostic de la tumeur secondaire fait, se pose le problème des lésions secondaires. Ainsi, dans notre observation et devant la masse latéro-orbitaire, un doute diagnostique existait et il ne pouvait être résolu que par un examen histologique moyennant une biopsie de la masse.

Le pronostic, chez ces malades, dépend de plusieurs facteurs : le terrain, la nature de la tumeur et l'accessibilité à une thérapeutique radicale. En fait et dans la majorité des cas, la tumeur secondaire est diagnostiquée à un stade avancé.

Chez notre malade, l'attitude vis-à-vis du myélome multiple, classé III B avec une importante masse tumorale, était influencée par ses antécédents de tumeur vésicale et l'existence d'une insuffisance rénale. Il était traité par corticoïdes associés aux bisphosphonates. Du fait de l'absence de traitement radical, la réponse était partielle (régression de la masse tumorale de 17%). L'existence de la tumeur primitive a eu une répercussion néfaste sur le protocole thérapeutique. Ceci prouve que l'association des deux tumeurs aggrave le pronostic.

CONCLUSION

Chez les malades présentant un myélome multiple, une tumeur solide peut préexister ou se développer avec une incidence plus marquée par rapport à la population générale mais sans pour autant être plus importante que l'incidence de la tumeur secondaire chez des patients ayant une tumeur maligne solide.

Cette incidence plus importante par rapport à la population générale et la similitude avec la population des cancéreux nous laissent évoquer une étiopathogénie relative à une modification génique commune ou à un rôle immunomodulateur de la tumeur primitive prédisposant au développement d'une tumeur.

Figure1. Radiographie du crâne de profil : géode à l'emporte pièce

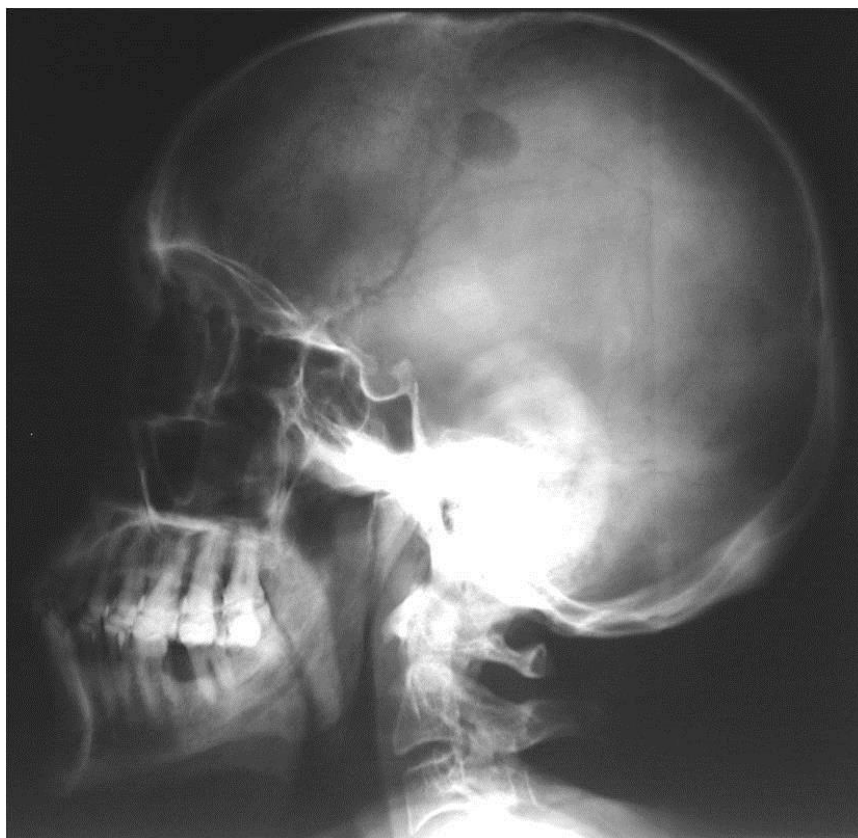


Figure2 et figure 2-2 : Fracture spontanée du fémur gauche sur une géode

Figure 2



Figure 2-2



Figure3 et figure3-3. Scanner orbito-cérébral : masse tissulaire de la paroi postéro-latérale de l'orbite à extension intra-orbitaire entrant en contact avec le lobe temporal qu'elle comprime sans stigmatte d'infiltration

Figure 3

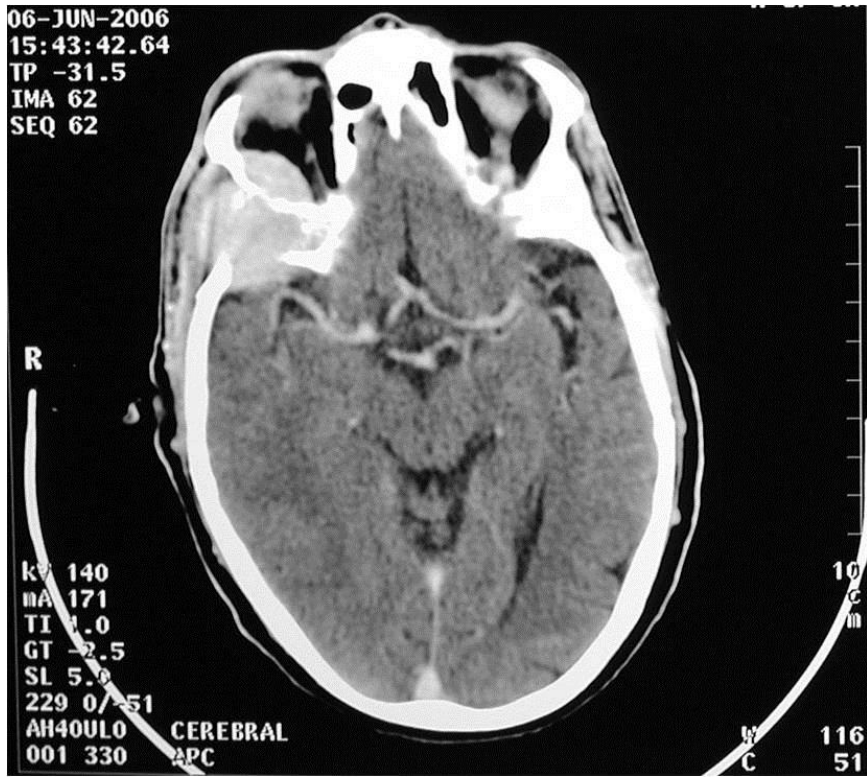
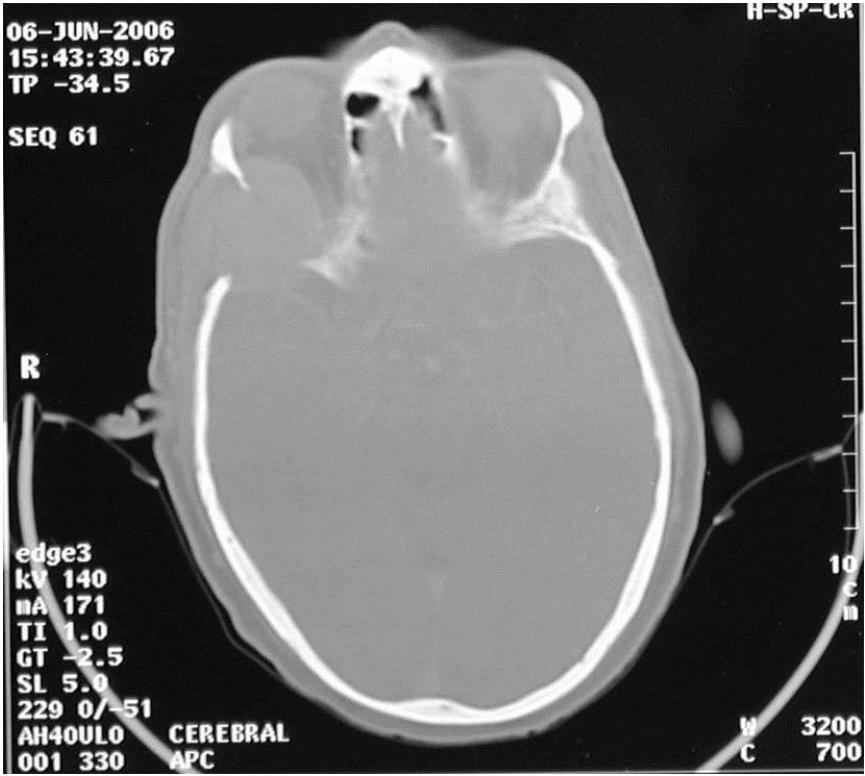


Figure 3-3



RÉFÉRENCES

1. Todolí Parra JA, Campo López C, Segura Huerta A, Alonso Estellés R, Saro Pérez E, Torrego Giménez A, Santaballa Bertrán A, Pastor Borgoñón M, Calabuig Alborch JR. Association of multiple myeloma and solid neoplasms: analysis of 13 cases. *Rev Clin Esp* 1999; 199: 725–728.
2. Choueiri TK, Baz RC, McFadden CM, Khasawneh M, Karam MA, Kelly M, Hussein MA. An association between renal cell carcinoma and multiple myeloma: a case series and clinical implications. *BJU Int*. 2008; 101: 712-5.
3. Chauveinc L, Giraud P, Dahnier S, Mounier N, Cosset JM. Les tumeurs solides induites par une radiothérapie : revue de la littérature et évaluation des risques. *Cancer/Radiothérapie* 1998 ; 2 : 12-18.
4. Sučić M, Bišof V, Cačić M, Kinda SB, Kolenc D, Ljubić N, Sučić T, Potočki K. A patient with prostate cancer and multiple myeloma—diagnostics and possible association of both diseases. *Ann Diagn Pathol*. 2011 Aug 11. [Epub ahead of print]
5. Kao J, Jani AB, Vijayakumar S. Is there an association between multiple myeloma and prostate cancer? *Med Hypotheses* 2004;63:226-31.
6. Lynch HT, Watson P, Tarantolo S, Wiernik PH, Quinn-Laquer B, Isgur Bergsagel K, Huiart L, Olopade OI, Sobol H, Sanger W, Hogg D, Weisenburger D. Phenotypic heterogeneity in multiple myeloma families. *J Clin Oncol* 2005; 23: 685–693.
7. Hemminki K, Granström C. Familial clustering of ovarian and endometrial cancers. *Eur J Cancer* 2004;40: 90–95.
8. Zigelboim I, Babb S, Gao F, Powell MA, Mutch DG, Goodfellow PJ. Excess of early onset multiple myeloma in endometrial cancer probands and their relatives suggests common susceptibility. *Gynecol Oncol* 2007;105:390-4.
9. Buda G, Orciuolo E, Galimberti S, Petrini M, Maggini V, Barale R, Rossi AM. Unusual association of endometrial cancer and multiple myeloma. *Gynecol Oncol*. 2008;110:265-6.
10. Cohen JD, Thomas E, Garnier N, Hellier I, Durand L, Guilhou JJ, Baldet P, Blotman F. Association maladie de Kaposi – myélome multiple. Un nouveau cas. *Rev Med Interne*. 2000; 21:998-1000.
11. Gao SJ, Alsina M, Deng JH, Harrison CR, Montalvo EA, Leach CT, Roodman GD, Jenson HB. Antibodies to Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus (human herpesvirus 8) in patients with multiple myeloma. *J Infect Dis*. 1998;178:846-9.
12. Dong C, Hemminki K. Second primary neoplasms among 53,159 haematolymphoproliferative malignancy patients in Sweden, 1958-1996: a case search for common mechanisms. *Br J Cancer* 2001;85:997-1005.
13. Lichtenstein P, Holm NV, Verkasalo PK, Iliadou A, Kaprio J, Koskenvuo M, Pukkala E, Skytthe A, Hemminki K. Environmental and heritable factors in the causation of cancer—analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland. *N Engl J Med*. 2000;343:78-85.
14. Qiu Y, Ravi L, Kung HJ. Requirement of ErbB2 for signalling by interleukin-6 in prostate carcinoma cells. *Nature*. 1998 May 7; 393(6680):83-5.
15. Struewing JP, Hartge P, Wacholder S, Baker SM, Berlin M, McAdams M, Timmerman MM, Brody LC, Tucker MA. The risk of cancer associated with specific mutations of BRCA1 and BRCA2 among Ashkenazi Jews. *N Engl J Med*. 1997;336:1401-8.
16. Dilworth D, Liu L, Stewart AK, Berenson JR, Lassam N, Hogg D. Germline CDKN2A mutation implicated in predisposition to multiple myeloma. *Blood*. 2000;95:1869-71.
17. Velangi MR, Matheson EC, Morgan GJ, Jackson GH, Taylor PR, Hall AG, Irving JA. DNA mismatch repair pathway defects in the pathogenesis and evolution of myeloma. *Carcinogenesis* 2004;25:1795-803.