

I.	INTRODUCTION .....	2
II.	RAPPELS .....	3
A.	Historique (2,3).....	3
B.	Définitions .....	4
C.	Classification (10,11).....	5
III.	MATERIELS ET METHODES .....	6
A.	Méthodologie.....	6
1.	Critères d'inclusion (12,13) .....	6
2.	Etude clinique .....	7
3.	Techniques histopathologiques (8) .....	7
B.	Exposé des cas cliniques .....	7
1.	Patient n°1 .....	7
2.	Patient n°2.....	10
3.	Patient n°3.....	12
4.	Patient n°4.....	14
5.	Patient n°5.....	16
6.	Tableau récapitulatif .....	19
IV.	RESULTATS.....	20
A.	Population étudiée.....	20
B.	Circonstances de découverte de la tumeur .....	21
C.	Caractérisation de la tumeur .....	22
D.	Histologie .....	23
E.	Traitements .....	24
F.	Survie.....	25
V.	DISCUSSION.....	26
VI.	SYNTHESE.....	35
VII.	CONCLUSION.....	36
VIII.	REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	37

## **I. INTRODUCTION**

Le plasmocytome extra-médullaire est une tumeur rare, résultant de la prolifération maligne de lymphocytes B particuliers, les plasmocytes. Ceux-ci infiltrent le plus souvent la moëlle osseuse et génèrent une tumeur disséminée : le myélome multiple (MM) (1). Il existe néanmoins des formes localisées, réparties en plasmocytomes osseux solitaires (POS) et surtout en plasmocytomes extra-médullaires (PEM), auxquels l'oto-rhino-laryngologiste doit être particulièrement attentif puisque survenant dans 90% des cas au niveau des voies aéro-digestives supérieures.

Depuis le premier cas décrit par Schridde en 1905, plus de cinq cents cas ont été recensés dans la littérature anglo-saxonne. Malgré ces nombreuses publications, le PEM reste de nos jours de diagnostic difficile et de prise en charge controversée.

Cinq cas de PEM ont été diagnostiqués ces vingt dernières années au CHU de Nantes. L'étude a été menée rétrospectivement. Les cinq cas présentaient un PEM diagnostiqué selon les critères reconnus dans la littérature. Le but de ce travail a été de préciser les modalités de prise en charge diagnostique et thérapeutique du PEM et de les comparer aux données de la littérature.

Les progrès récents des techniques anatomo-pathologiques permettent de réduire les risques d'erreur et d'errance diagnostiques mais le PEM reste une tumeur méconnue et aucun consensus n'a encore pu être dégagé quant à son traitement ...

## II. RAPPELS

### A. Historique

La première tumeur plasmocytaire fut décrite en 1846 par Dalrymple et Bence-Jones comme une « prolifération néoplasique disséminée » caractérisée cliniquement, par des douleurs osseuses et biologiquement, par une protéinurie (actuellement dite protéinurie de Bence-Jones) **(2,3)**.

Rustizky en 1873 applique à cette pathologie le nom de « myélome multiple ». Il s'agit de la forme généralisée des dyscrasies plasmocytaires et la plus largement décrite dans la littérature.

A l'opposé, les formes localisées sont rares et font l'objet d'articles conflictuels. Le premier plasmocytome solitaire extra-médullaire fut ainsi décrit par Schridde en 1905 et localisé dans la fosse nasale.

La première grande étude fut publiée en 1952 par Ewing et Foote et incluait 27 cas de PEM. Elle fut suivie par de nombreuses publications qui ont permis de progresser quant à la prise en charge diagnostique mais qui n'ont toujours pas permis d'établir un consensus pour le traitement du PEM.

Willis en 1961 proposa une classification des tumeurs plasmocytaires en trois groupes :

- ◆ Le myélome multiple : envahissement osseux diffus, images radiologiques caractéristiques, protéinémie et protéinurie de Bence-Jones.
- ◆ Le plasmocytome osseux solitaire sans maladie généralisée.
- ◆ Le plasmocytome primaire des tissus mous, unique ou multiple.

Helmus en 1964 soumit l'idée d'inter-relations entre ces trois entités, ce qui reste encore aujourd'hui le sujet de nombreux débats... **(4)**

## B. Définitions

Les tumeurs plasmocytaires forment un groupe de néoplasies caractérisées par la prolifération monoclonale de lymphocytes B produisant une immunoglobuline de façon homogène. Cette immunoglobuline est de structure normale, soit complète( 2 chaînes lourdes et 2 chaînes légères) soit incomplète avec une seule chaîne légère kappa ou lambda. Elle est le reflet indirect de la masse tumorale.

On distingue parmi les proliférations plasmocytaires **(5,6,7)** :

- a. Le myélome multiple (MM ou maladie de Kahler): la moëlle osseuse est envahie de façon diffuse avec une plasmocytose médullaire supérieure à 10%. La masse tumorale élevée entraîne une hyperprotidémie et/ou une protéinurie (de Bence-Jones). Cliniquement, il existe une altération de l'état général et des douleurs osseuses rebelles liées à de nombreuses lésions ostéolytiques et à une ostéoporose accélérée.
- b. Le plasmocytome osseux solitaire (POS) : le POS est actuellement considéré comme une présentation inhabituelle du MM, caractérisé par une lésion ostéolytique isolée sans plasmocytose médullaire à la biopsie ostéomédullaire (BOM). La présence d'une protéinémie et /ou d'une protéinurie n'exclut pas le diagnostic. Les sites de prédilection sont le rachis, le pelvis et le fémur. L'évolution se fait le plus souvent vers le MM en trois à cinq ans après le diagnostic initial**(2,8)**.
- c. Le plasmocytome extra-médullaire(PEM) : les PEM sont dotés des mêmes propriétés histologiques et immunologiques que les myélomes multiples (prolifération d'un clone plasmocytaire malin sécrétant une immunoglobuline monoclonale) mais s'en distinguent par l'absence d'invasion médullaire, leur survenue au sein des tissus mous et par le caractère localisé, unique ou plus rarement multiple, de la prolifération. L'évolution vers le MM est rare de même qu'une localisation de PEM au cours d'un MM. La littérature actuelle reste

contradictoire quant à considérer le PEM dans un continuum avec le MM ou comme une entité particulière **(5,2,9)**.

- d. Le granulome plasmocytaire : il s'agit d'une lésion inflammatoire bénigne sans relation avec les trois tumeurs précédentes et survenant avec prédilection au niveau des gencives. Du fait de la présence de nombreux plasmocytes au niveau des voies aéro-digestives supérieures, toute réaction inflammatoire exagérée qui s'organise en tumeur prend le nom de granulome plasmocytaire bénin.

### **C. Classification**

Une classification du PEM a pu être établie, fonction de l'extension tumorale (10,11) :

- ◆ Stade I : tumeur limitée à un seul site
- ◆ Stade II : envahissement loco-régional tissulaire et /ou ganglionnaire
- ◆ Stade III : extension métastatique dite « myéломatose »

Le terme « myéломatose » désigne ici un PEM en dissémination. Nous n'employons pas le terme de « myélorne multiple » puisque tous les auteurs ne reconnaissent pas le PEM comme une forme particulière de MM.

### **III. MATERIELS ET METHODES**

#### **A. Méthodologie**

Cet exposé présente une étude rétrospective réalisée dans le service d'ORL du CHU de Nantes au cours de ces dix-huit dernières années (1985 à 2003). Cinq cas de PEM ont été diagnostiqués durant cette période et ont bénéficié d'une prise en charge multidisciplinaire (hématologues, anatomopathologistes, radiothérapeutes, chimiothérapeutes et ORL).

##### **1. Critères d'inclusion**

Pour être étiquetée « plasmocytome extra-médullaire », chacune des cinq tumeurs a répondu aux critères diagnostiques reconnus dans la littérature (12,13) .

Deux critères sont admis par toutes les équipes :

- a. Evidence histologique du caractère plasmocytaire de la tumeur.
- b. Présence d'un ou deux foyers tumoraux au maximum.

D'autres critères ne sont pas reconnus de tous :

- a. Normalité de la biopsie ostéomédullaire.
- b. Normalité du bilan radiologique osseux.
- c. Absence d'anémie, d'hypercalcémie, d'hyperazotémie, témoins indirects de la toxicité de l'immunoglobuline sur les hématies, l'os et le rein respectivement.
- d. La présence d'une paraprotéinémie monoclonale dans le sérum et/ou dans les urines n'est pas un motif d'exclusion.

## 2. Etude clinique

L'âge des patients au diagnostic, la présentation clinique, le bilan paraclinique, les modalités thérapeutiques et le suivi ont été étudiés et comparés aux données de la littérature.

## 3. Techniques histopathologiques

Les pièces opératoires ont été étudiées en microscopie électronique haute résolution avec coloration à l'hématoxyline-éosine (H & E) pour déterminer le degré de différenciation des plasmocytes (bien, moyennement ou peu différenciés).

Des techniques immunohistochimiques (immunomarquage par anticorps, immunoperoxydase) ont été appliquées afin d'identifier les chaînes légères kappa ou lambda et les chaînes lourdes IgG, IgA et IgM (IgD et IgE rares) des immunoglobulines intracytoplasmiques, en cas de doute sur la monoclonalité des plasmocytes **(8)**.

D'éventuels dépôts amyloïdes au sein de la tumeur ont été recherchés par coloration au Rouge-congo, au crystal-violet et en lumière polarisée.

## B. Exposé des cas cliniques

### 1. Patient n°1

Monsieur M., âgé de 52 ans, a consulté pour une tuméfaction sub-mandibulaire gauche, ayant récemment augmenté de volume. **L'exérèse chirurgicale** a retrouvé une adénopathie dont l'analyse anatomopathologique a conclu : PEM ganglionnaire. Il s'agissait donc d'un PEM stade II dont le primitif était inconnu.

Les bilans ORL, digestif et osseux étaient normaux ainsi que le myélogramme et la BOM.

La biologie standard était normale (absence d'anémie, fonctions rénale et hépatique normales) mais il existait une hyperprotidémie à 89g/l et un pic d'IgG kappa monoclonale à 25g/l. Il n'y avait pas de protéinurie et la Bêta 2 microglobuline était normale.

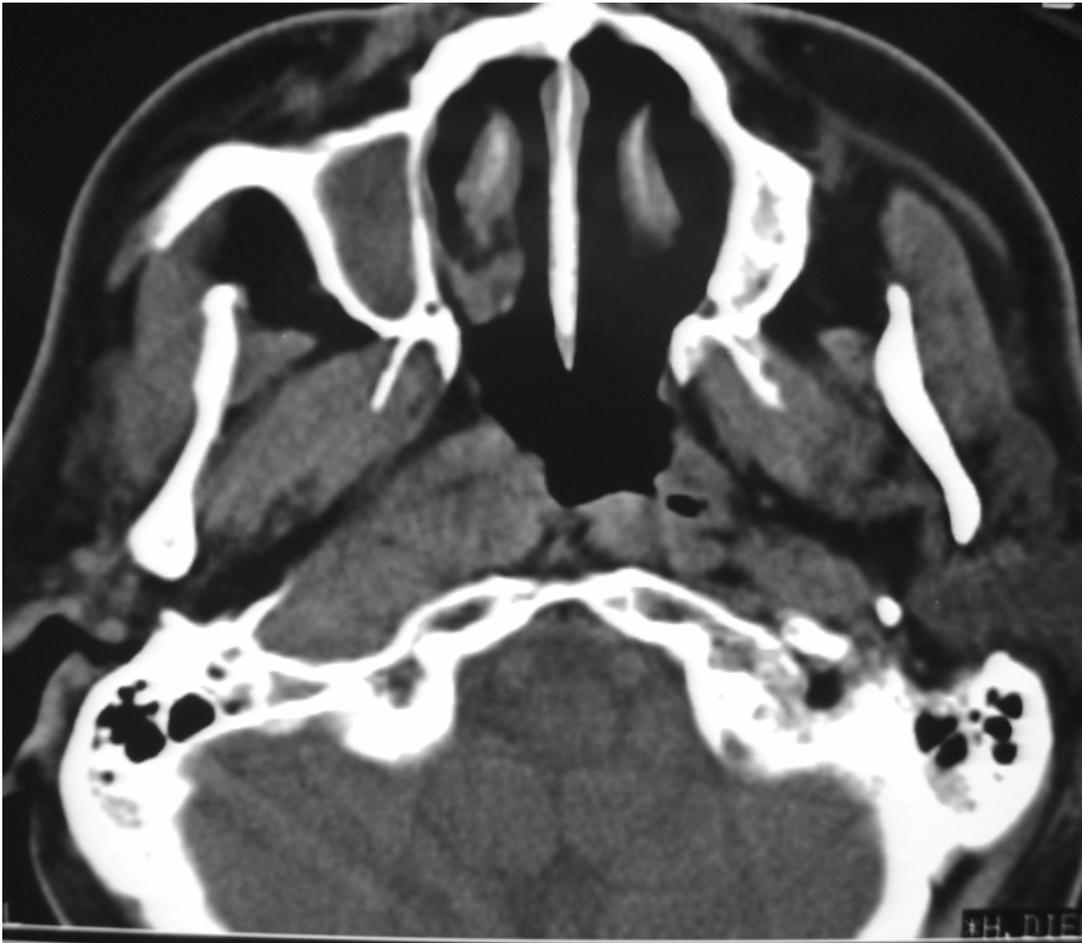
**CONCLUSION : PEM ganglionnaire sub-mandibulaire gauche sécrétant une IgG monoclonale (Stade I).**

Du fait de l'exérèse complète, une surveillance simple a été appliquée avec Numération-Formule Sanguine (NFS) et Electrophorèse des protéines (EPP) tous les trois mois.

Après une **rémission de 12 mois**, une adénopathie axillaire droite est apparue, dont la cytoponction a retrouvé 10% de plasmocytes et dont l'**exérèse chirurgicale** avec histopathologie a révélé la nature plasmocytaire. Le bilan de MM est resté négatif et de nouveau le patient a été surveillé.

Après **25 mois de rémission**, une nouvelle tuméfaction axillaire droite, des douleurs dorsales et une altération de l'état général sont apparues. L'hyperprotidémie s'est majorée à 95g/l avec un pic monoclonal à 45g/l mais le bilan de MM est resté négatif (moëlle toujours indemne). Devant cette évolutivité manifeste, **une monochimiothérapie séquentielle** de type MCP (melphalan-cyclophosphamide-prednisone) a été mise en place.

Un nouveau bilan ORL pratiqué 5 mois après le début de la chimiothérapie a révélé deux autres localisations au cavum et dans le sinus maxillaire droit dont les biopsies ont été positives. Une protéinurie de Bence-Jones est également apparue. Le plasmocytome a alors été classé **PEM sub-mandibulaire en dissémination stade III**.



### **Localisation plasmocytaire au cavum**

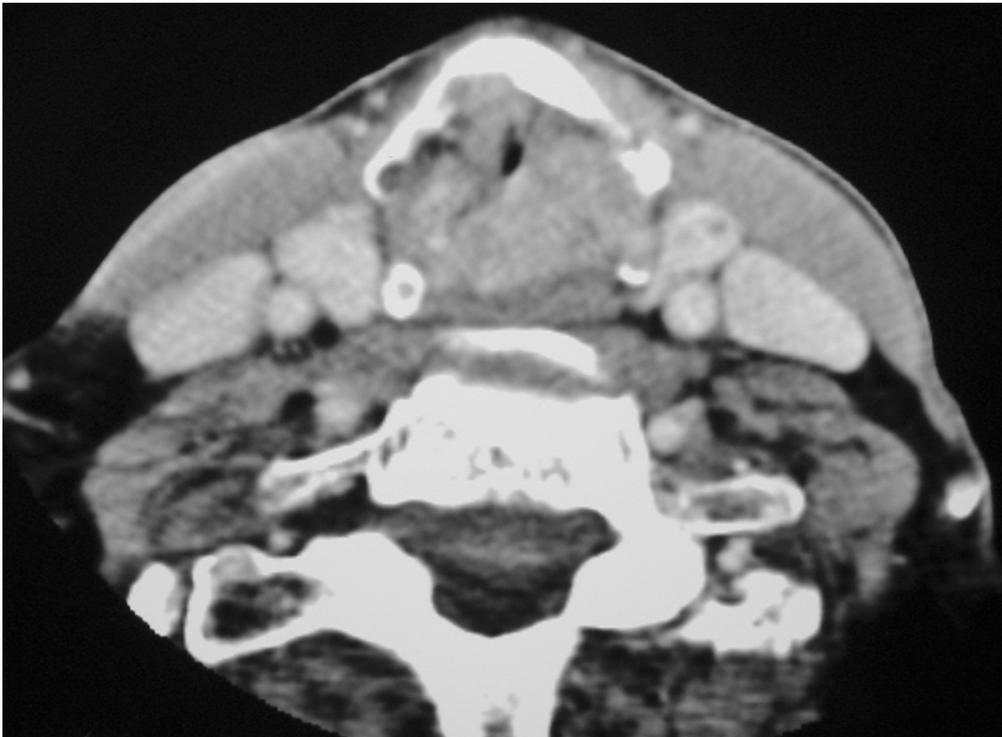
Le patient a alors bénéficié d'une chimiothérapie par Melphalan hautes doses en secteur stérile puis, devant un échec manifeste, d'une irradiation corporelle totale suivie d'auto-greffe de moëlle osseuse.

Monsieur M. a présenté une aplasie post-greffe rebelle aux différents traitements (IL-3, GM-CSF) et est décédé 5 ans et 9 mois après le diagnostic initial, d'un choc septique.

## 2. Patient n°2

Monsieur D., âgé de 78 ans, est adressé en consultation d'ORL pour prise en charge d'une sténose sous-glottique s'étendant jusqu'au deuxième anneau trachéal.

Il s'agissait d'un patient traité trois ans auparavant pour MM à chaînes légères lambda par seize cures de MCP. Après deux ans de rémission, un wheezing a été découvert lors d'une consultation de surveillance. Des épreuves fonctionnelles respiratoires ont révélé un syndrome obstructif proximal modéré et une fibroscopie bronchique a confirmé la présence d'un bourrelet circonférentiel sous-glottique étendu au deuxième anneau trachéal ainsi qu'une hypomobilité de la corde vocale gauche. La tomodensitométrie a mis en évidence une masse tumorale développée aux dépens du cricoïde et accompagnée d'une lyse du cartilage thyroïde.



**PEM laryngé avant désobstruction laser**



**PEM après désobstruction laryngée au laser**

Une panendoscopie a été réalisée avec biopsies multiples et geste de désobstruction au laser. Ces premières biopsies ont été non contributives. Devant une aggravation de l'état respiratoire, monsieur D. a été trachéotomisé et de nouveaux prélèvements ont permis de conclure à un **PEM laryngé (stade II) à chaînes légères lambda**.

Après consultation multidisciplinaire, il a été décidé d'un traitement par **radiothérapie exclusive** et le patient a reçu 55 Gray au niveau du squelette laryngé. Les suites ont été marquées par la persistance d'un rétrécissement sous-glottique et par la survenue d'une paralysie des dilatateurs de la glotte, empêchant toute décanulation. Un geste d'aryténoïdopexie a été proposé mais refusé par le patient.

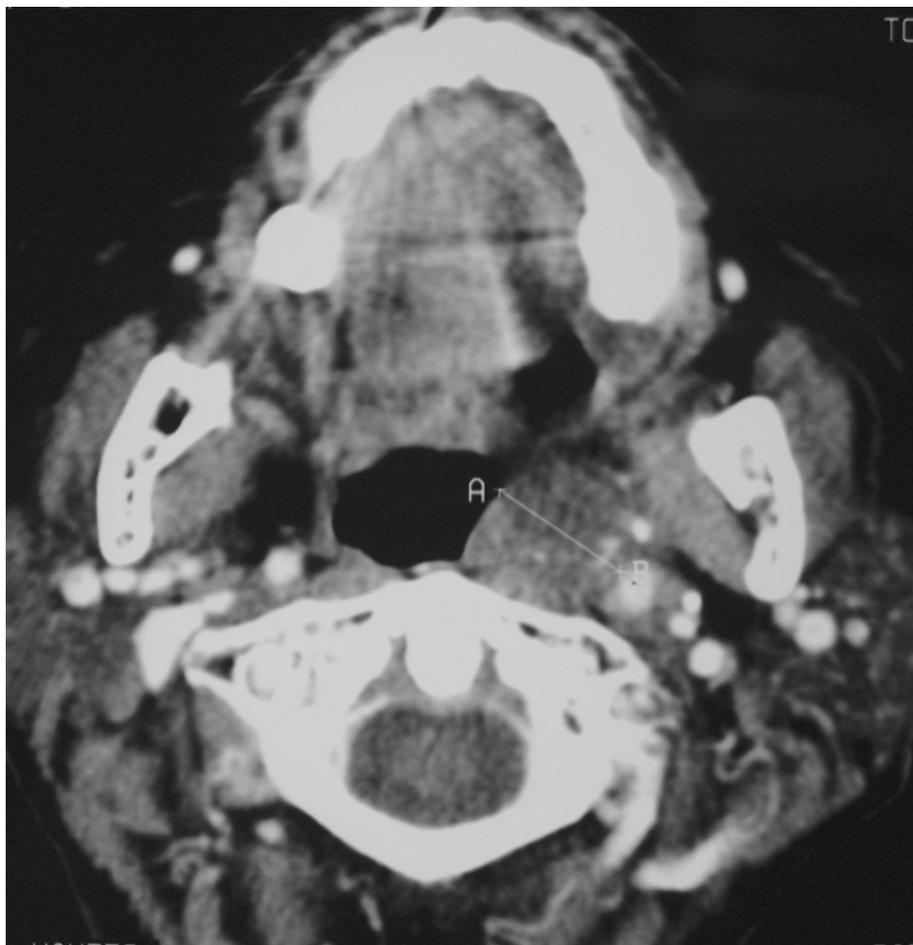
L'état de monsieur D. est resté stable pendant une année avec une bonne qualité de vie malgré la trachéotomie.

Puis sont réapparues des douleurs osseuses diffuses (humérus droit, les deux scapula et le maxillaire) et des tuméfactions crâniennes signant une récurrence de MM.

Le patient a alors reçu un flash de radiothérapie à visée antalgique (30 Gy en dix séances). **Une chimiothérapie** a été débutée mais le patient est décédé de son MM quelques mois plus tard.

### 3. Patient n°3

Madame D., 65 ans, a été adressée par son médecin traitant pour voix nasonnée avec sensation de « boule dans la gorge » et obstruction nasale. A l'examen clinique, la patiente présentait une tumeur du cavum et de la loge amygdalienne gauche. Une tomodensitométrie a montré une forte prise de contraste faisant discuter une tumeur vasculaire. Une artériographie sélective de la carotide interne gauche a alors été réalisée, montrant une vascularisation tumorale aux dépens des branches de l'artère maxillaire (artères dentaire et buccale). Des biopsies ont ensuite été réalisées.



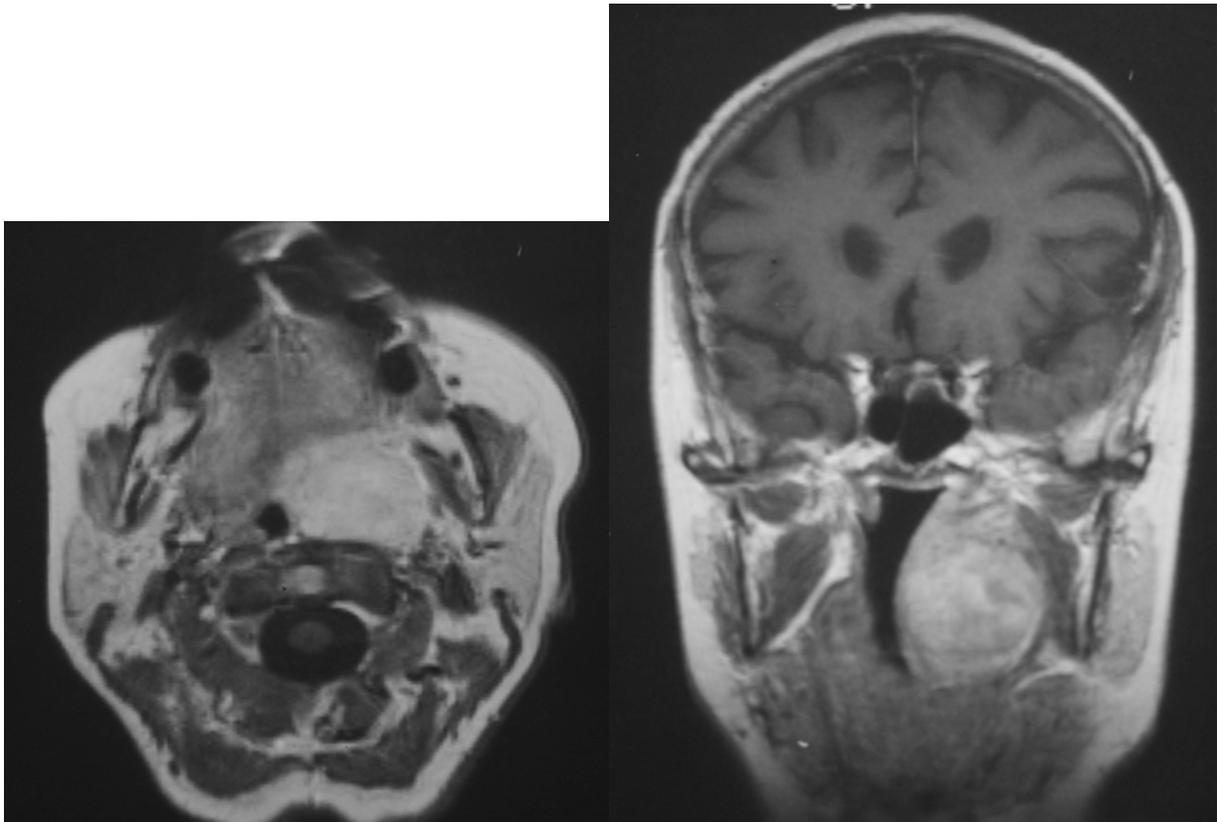
**PEM du cavum et de la loge amygdalienne gauche**

Deux diagnostics histologiques ont été discutés : un lymphome lympho-plasmocytaire ou un PEM. Après relecture des lames, il s'agissait d'un **PEM à chaînes légères kappa et chaînes lourdes IgG (stade I)**.

Le bilan biologique, radiologique, le myélogramme et la BOM étaient négatifs.

La patiente a été traitée par **radiothérapie exclusive (50 Gy en 25 séances)**, sans effets secondaires notoires.

Dix-sept mois plus tard, la patiente a de nouveau consulté pour la récurrence d'une tuméfaction oropharyngée qui atteignait également la paroi pharyngée latérale gauche. La patiente présentait un cas rare de **PEM radiorésistant**. Une exploration parapharyngée a permis l'exérèse complète d'une tumeur de 4 sur 6 cm dont l'analyse a confirmé la nature plasmocytaire (à chaînes légères kappa) avec dépôts amyloïdes.



**PEM de la paroi pharyngée latérale gauche**

Au cours de la surveillance post-opératoire, un pic IgG kappa est apparu sur l'électrophorèse des protéines plasmatiques, évoquant un risque de conversion en MM. Six cures de **chimiothérapie type VAD** (Vincristine-Adriamycine-Dexaméthasone) ont alors été administrées à la patiente.

Madame D. a été perdue de vue pendant deux ans puis a de nouveau consulté pour l'ablation de la chambre implantable qu'elle avait jusqu'alors conservée. Le bilan local et général effectué à cette occasion était strictement négatif.

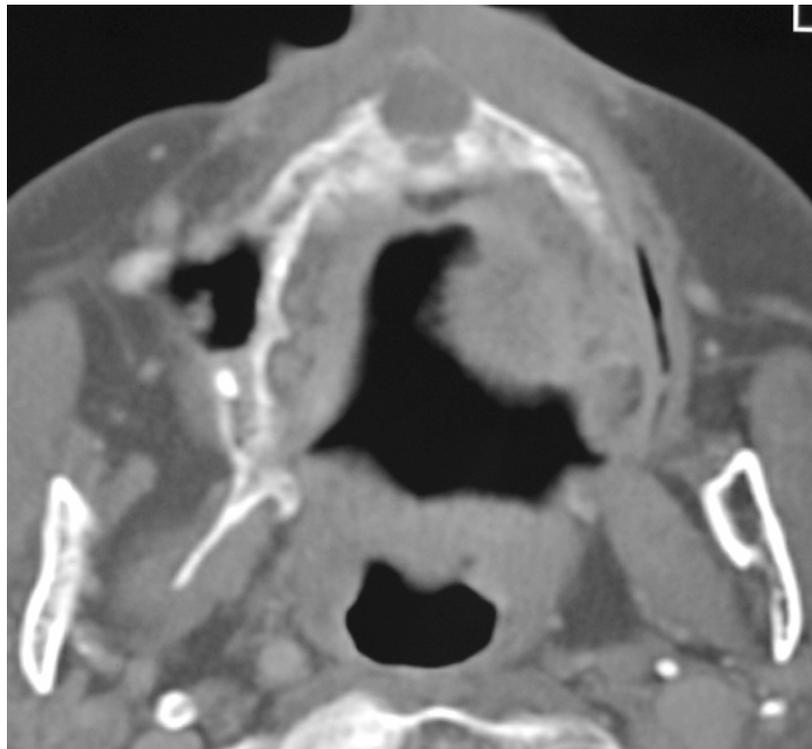
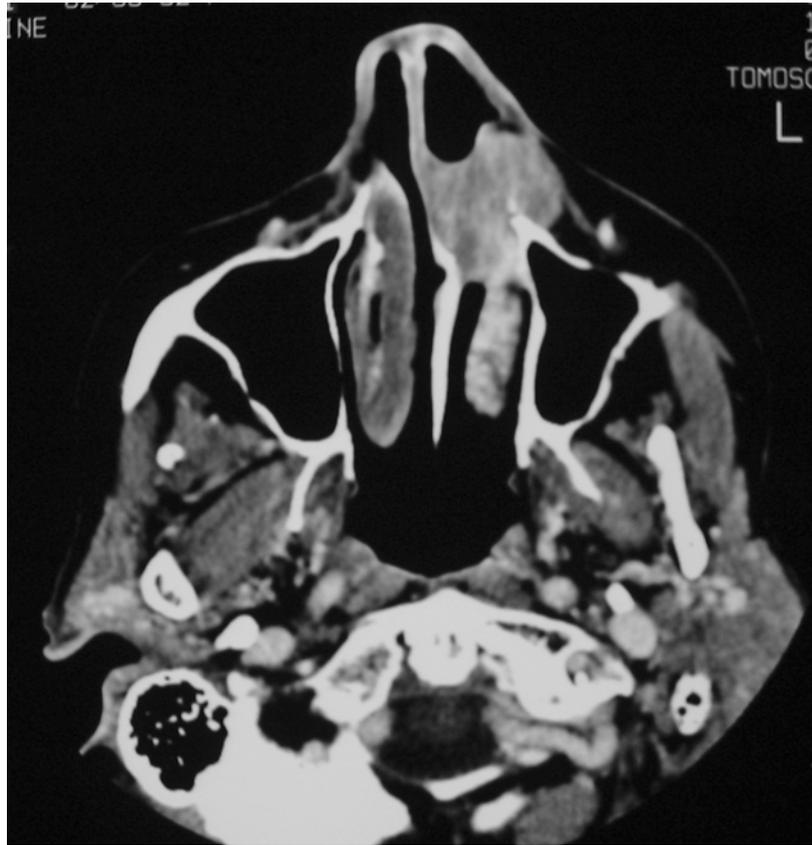
A l'heure actuelle, Madame D. est âgée de 73 ans, en bonne santé, sans signe de récurrence de son PEM.

#### **4. Patient n°4**

Madame U., 93 ans, a été adressée en ORL pour épistaxis gauches récidivantes. La nasofibroscopie n'a retrouvé aucune cause locale. Un mois plus tard, la patiente a été revue pour une tuméfaction endo- et latéronasale gauche accompagnée de douleurs gingivales supérieures.

A l'examen clinique, il existait un aspect boursoufflé s'étendant de la columelle jusqu'au canthus interne et au malaire homolatéraux.

Le scanner du massif facial a conclu à une masse endonasale gauche avec lyse de l'échancrure nasale et du processus nasal du maxillaire ; avec extension aux parties molles et contact avec les vaisseaux faciaux.



**PEM endonasal gauche avec lyse osseuse adjacente**

Les prélèvements effectués ont révélé un PEM de la fosse nasale gauche.

Le bilan de MM était négatif.

Madame U. présentait donc **un PEM de la fosse nasale gauche stade II à chaînes légères kappa.**

Du fait d'antécédents lourds (insuffisance cardiaque, embolie pulmonaire), de l'âge de la patiente et d'une chirurgie forcément mutilante, un traitement par **radiothérapie exclusive a été instauré (47 Gy en 3 champs, 2 latéraux et un antérieur avec protection oculaire)**. Celui-ci a permis une régression totale de la tumeur.

Une surveillance trimestrielle alternée ORL / Radiothérapeute a été initiée.

Madame U. est décédée dix mois après le début des signes d'une insuffisance cardiaque terminale, sans aucun signe de récurrence locale.

## 5. Patient n°5

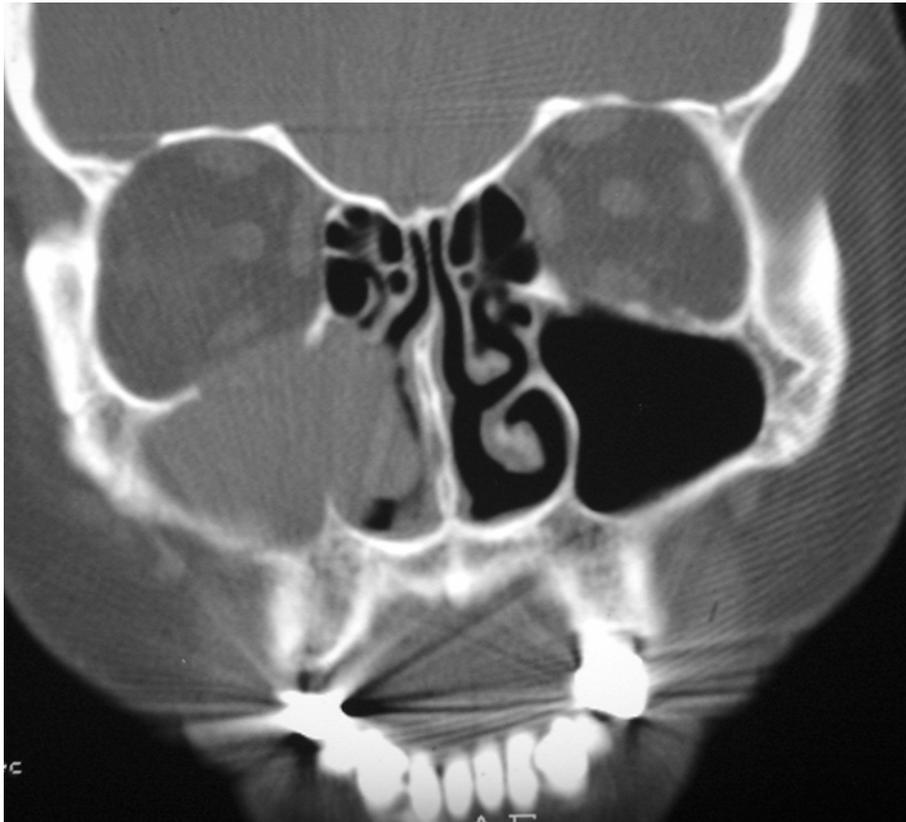
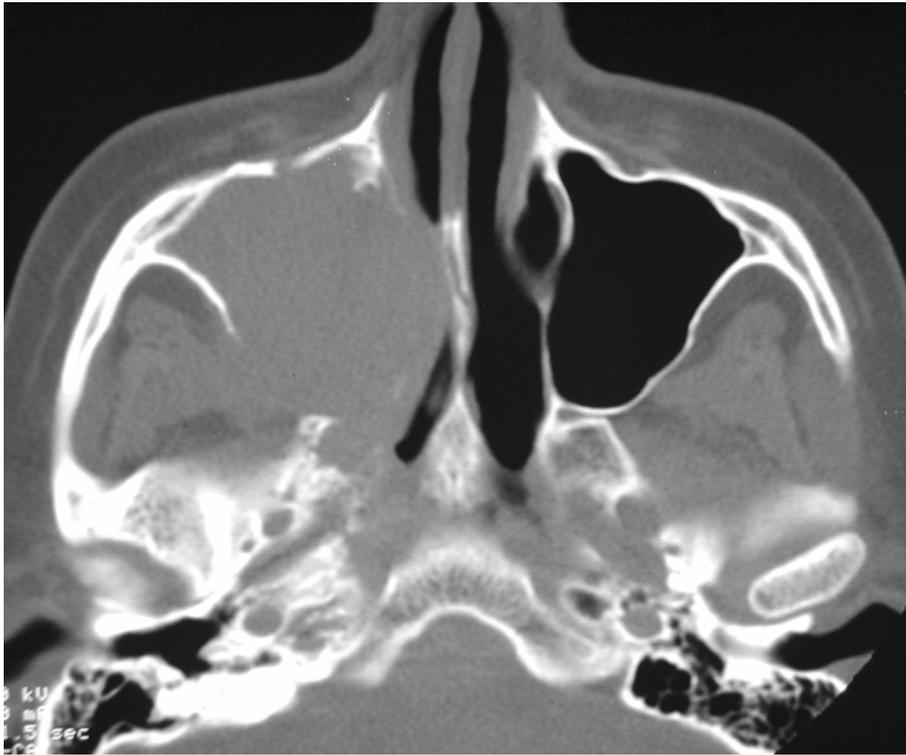
Madame N., 65 ans, a consulté en ORL pour obstruction nasale droite progressive depuis un an mais d'aggravation récente avec apparition, depuis quelques semaines, d'une hypoesthésie jugale droite.

La rhinoscopie antérieure montrait un refoulement de la lame des cornets obstruant totalement la fosse nasale droite. La nasofibroscopie pratiquée à gauche était normale, en particulier le cavum. L'examen endobuccal constatait une zone érosive très limitée du vestibule buccal supérieur droit mais une voûte palatine normale par ailleurs. Une hypoesthésie dans le territoire du V2 était présente. Il n'y avait ni signe oculomoteur ni adénopathie.

Le scanner des sinus a révélé :

- Une opacité complète du sinus maxillaire droit
- Lyse de ses parois latérales permettant une extension dans la fosse nasale d'une part et dans la fosse ptérygo-maxillaire d'autre part
- Extension postérieure, lyse de l'apophyse ptérygoïde homolatérale et envahissement partiel de la fosse infra-temporale
- Envahissement des parties molles para-pharyngées avec empreinte sur la lumière du cavum

- Destruction partielle de l'hémi-palais osseux droit et atteinte du maxillaire supérieur
- Lyse du plancher orbitaire droit.



**PEM du sinus maxillaire droit avec extensions locales majeures**

Aucun bourgeon tumoral n'était cliniquement accessible à la biopsie. Le traitement proposé initialement a donc été : un abord vestibulaire supérieur droit pour réalisation de biopsies, un examen extemporané puis une voie paralatéronasale droite pour résection du massif facial, de la région dentaire postérieure +/- de la voûte palatine +/- de l'orbite en fonction des constatations per-opératoires. Ce traitement a été envisagé dans l'hypothèse d'un carcinome épidermoïde du sinus maxillaire droit.

L'examen extemporané a conclu, étonnamment, à un plasmocytome.

L'intervention a donc été stoppée et la cavité créée par la voie vestibulaire a été mûchée en raison d'un saignement important. Les suites opératoires ont été marquées par une hémorragie cataclysmique au démêchage ayant nécessité une embolisation par radiologie interventionnelle. L'artériographie menée lors de l'embolisation a ainsi révélé une néovascularisation tumorale développée aux dépens de l'artère maxillaire.

Le bilan mené en hématologie à la recherche d'un MM était négatif.

Il s'agissait donc d'un **PEM du sinus maxillaire droit avec extensions locales majeures, donc stade II, et à chaînes légères kappa.**

Du fait d'un traitement chirurgical mutilant, il a été décidé en comité multidisciplinaire d'une **radiothérapie exclusive (50 Gy sur 5 semaines).**

Cette irradiation est actuellement achevée depuis quelques mois et Madame N. ne présente pas de signe de récurrence.

## 6. Tableau récapitulatif

	sexe	âge	circonstance de découverte	localisation tumorale	traitement initial	suivi
patient n°1	homme	52	tuméfaction submandib.	ganglion submandib.	chirurgie	myélomatose décédé
patient n°2	homme	78	wheezing	larynx	radiothérapie	MM décédé
patient n°3	femme	65	obstruction nasale	cavum et amygdale	radiothérapie	en vie sans récurrence
patient n°4	femme	93	épistaxis	fosse nasale	radiothérapie	décédé de comorbidités
patient n°5	femme	65	obstruction nasale	sinus maxillaire	radiothérapie	en vie sans récurrence

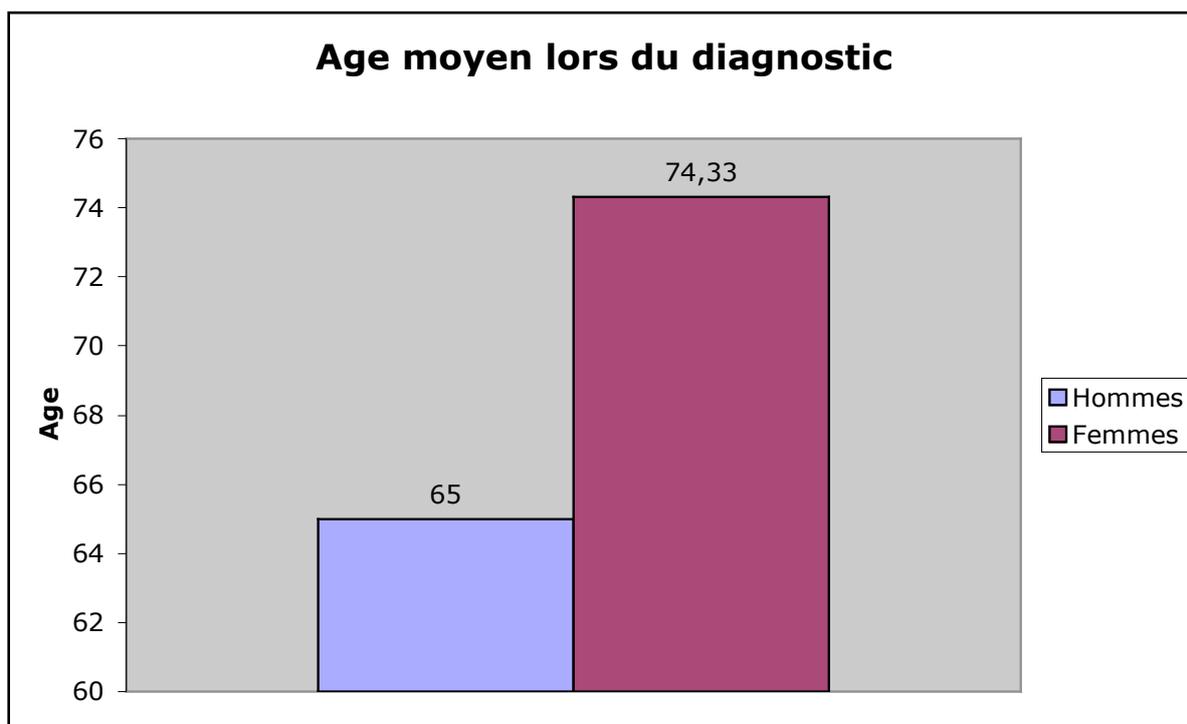
## IV. RESULTATS

### A. Population étudiée

Les cinq cas de PEM rapportés ces vingt dernières années à Nantes ont concerné trois femmes et deux hommes.

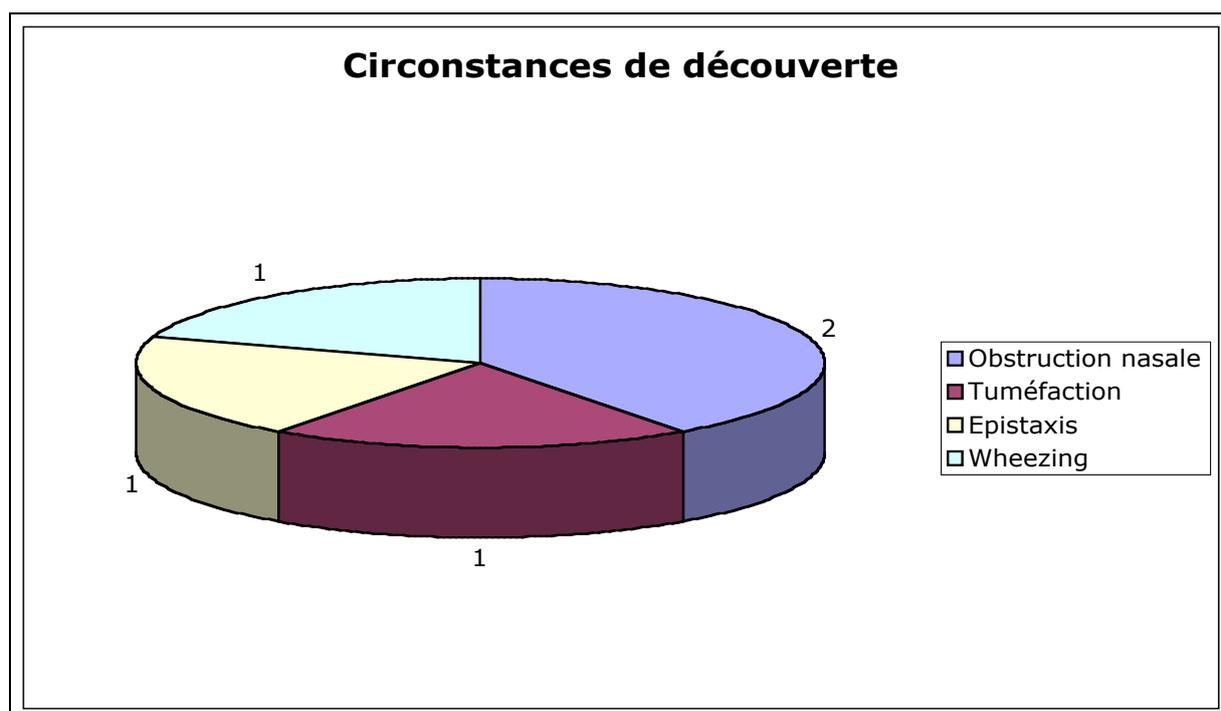
**L'âge moyen lors du diagnostic** initial était de 70,6 ans avec des extrêmes allant de 52 à 93 ans.

L'âge moyen au diagnostic était de 65 ans chez les hommes et de 74,33 ans chez les femmes.



## B. Circonstances de découverte de la tumeur

Deux des cinq PEM ont été découverts devant une obstruction nasale, l'une accompagnée de voix nasonnée, l'autre d'hypoesthésie jugale. Les trois autres se sont manifestés par des épistaxis récidivantes, une tuméfaction sub-mandibulaire et un wheezing.



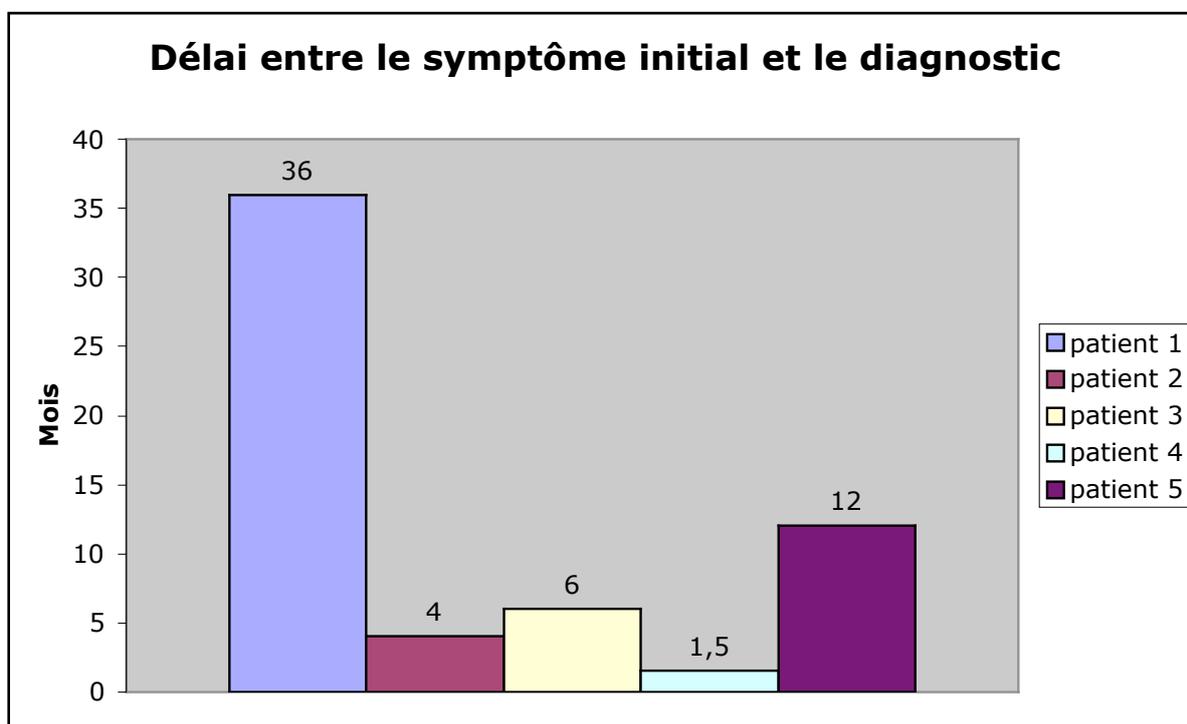
Il faut noter qu'aucun des signes cliniques initiaux n'orientaient vers une tumeur hématologique sauf la tumeur du cavum responsable d'obstruction nasale.

## C. Caractérisation de la tumeur

Les cinq PEM ont présenté des **localisations** différentes :

- Ganglion sub-mandibulaire
- Larynx
- Cavum / loge amygdalienne
- Fosse nasale
- Sinus maxillaire

La **latence moyenne** avant d'établir un diagnostic de certitude a été de 11,9 mois, avec la répartition ci-dessous :



Les cinq tumeurs rapportées ont été **classées initialement** en deux stades I et trois stades II :

- Patients n°1 et n°3 = stades I
- Patients n°2, n°4 et n°5 = stades II

Le patient n°1 a évolué vers un stade III de myélomatose.

Le patient n°2 a présenté un cas rare de PEM survenant après un MM en rémission depuis deux ans lors du diagnostic de PEM.

## D. Histologie

L'analyse immuno-histochimique des pièces opératoires a mis en évidence la présence de chaînes légères kappa ou lambda et /ou de chaînes lourdes IgG, IgM ou IgA, avec la répartition suivante :

	Chaîne légère		Chaîne lourde		
	lambda	kappa	IgG	IgM	IgA
patient n°1	–	–	oui	–	–
patient n°2	oui	–	–	–	–
patient n°3	–	oui	oui	–	–
patient n°4	–	oui	–	–	–
patient n°5	–	oui	–	–	–

Les patients n°1 et n°3 ont présenté des anomalies de leur électrophorèse des protéines plasmatiques avec présence d'un pic d'immunoglobuline correspondante à celle identifiée au sein de la prolifération plasmocytaire : pic IgG pour le patient n°1 et pic IgG kappa pour le n°3. Il s'agissait de **PEM sécrétants**.

Le patient n°2 a développé un MM à chaîne légère lambda retrouvée au sein de son PEM.

## E. Traitements

Quatre patients sur cinq ont reçu une irradiation première à visée curatrice. Deux d'entre eux (n°4 et n°5) n'ont pas nécessité de traitement complémentaire. Le patient n°2 a reçu une chimiothérapie secondaire pour conversion en MM. Le patient n°3 a subi une chirurgie complémentaire pour PEM radorésistant puis une chimiothérapie pour apparition d'une paraprotéinémie plasmatique.

Seul le patient n°1 a eu une chirurgie de première intention puisqu'il s'agissait d'une adénectomie pour obtention d'un diagnostic histologique. Aucun traitement complémentaire n'a été envisagé car l'exérèse était complète. Ceci s'est reproduit pour une adénopathie axillaire puis le patient a reçu deux chimiothérapies successives, une irradiation totocorporelle suivie d'autogreffe de moëlle osseuse pour myélomatose diffuse sans envahissement médullaire (pas de MM).

	radiothérapie	chirurgie	chimiothérapie
Patient n°1	ultime recours avec autogreffe	première intention:adénectomie	complémentaire, type MCP puis Melphalan
Patient n°2	première:55 Gy	–	complémentaire pour MM
Patient n°3	première:50 Gy	complémentaire pour radorésistance	complémentaire pour paraprotéinémie
Patient n°4	exclusive:47 Gy	–	–
Patient n°5	exclusive:50 Gy	–	–

Parmi les patients traités par radiothérapie première, la dose moyenne d'irradiation a été de 50,5 Gy (de 47 à 55 Gy) délivrés sur cinq semaines.

Les effets secondaires ont été fonction des champs d'irradiation. Ont été notés principalement des troubles salivaires, des épithélites et une paralysie des dilatateurs de la glotte pour le patient n°2.

## F. Survie

Le suivi moyen des patients est de 38,8 mois avec des extrêmes allant de 6 mois à 8 ans. Seuls deux patients sont encore en vie, avec un recul de 6 mois pour l'un (n°5) et de 8 ans pour l'autre (n°3).

Le premier malade est décédé d'une complication post-thérapeutique : un choc septique sur aplasie après auto-greffe de moelle osseuse.

Le malade n°2 est mort d'un MM 13 mois après le diagnostic de PEM.

Le patient n°4 a succombé à une insuffisance cardiaque terminale sans signe de récurrence de son PEM.

La disparité de cette étude qui porte sur un nombre limité de cas ne permet pas d'établir de statistiques quant à la survie et au pronostic des patients atteints de PEM. Nous pouvons seulement affirmer que la survenue d'un MM ou d'une myélomatose réduit considérablement la survie des patients atteints initialement de PEM.

	SURVIE	CAUSE DU DECES
Patient n°1	5 ans 9 mois	Choc septique
Patient n°2	13 mois	MM
Patient n°3	8 ans	En vie
Patient n°4	10 mois	Insuffisance cardiaque
Patient n°5	6 mois	En vie

## **V. DISCUSSION**

- **Epidémiologie**

Le PEM est rare avec une incidence moyenne de 3 pour 100 000 habitants par an **(3)**, représentant **moins de 1% des tumeurs de la tête et du cou (14)**, mais 4% des tumeurs non épithéliales de cette région anatomique **(15)**. Il s'agit dans 80 à 90% des cas d'une tumeur sous-muqueuse des voies aéro-digestives supérieures (VADS) **(3,7,8,14,15,16,17,18,19,20)**. Les 10 à 20% des cas restants surviennent le plus souvent au niveau du tractus gastro-intestinal justifiant des explorations digestives systématiques dans certains centres comme le C.H.U de Nantes. Au cours de notre étude, nous n'avons retrouvé ces vingt dernières années **aucun PEM en dehors des VADS.**

Le PEM affecte plus volontiers l'homme que la femme avec un **sex ratio de 3/1 à 4/1 (16)** ce qui correspond à une incidence annuelle moyenne de 4,7/100000/an pour l'homme et 3,2/100000/an pour la femme **(17)**. Nous ne retrouvons pas cette disproportion parmi nos cinq cas de PEM avec un sex ratio de 1,5 femme pour un homme.

L'âge moyen au diagnostic est de 65 ans **(17)** et 90% des patients ont plus de 40 ans **(18)**, ce que nous retrouvons effectivement.

- **Etiologie et facteurs de risques**

L'étiologie des PEM reste inconnue.

Des facteurs génétiques, l'exposition aux radiations, la stimulation antigénique chronique sont avancés dans la littérature comme facteurs de risques de développer des tumeurs plasmocytaires **(Wiltshaw 1976, Bergsagel 1979)**, mais aucune association n'a jamais été prouvée **(21)**.

Villanueva et al. ont rapporté en 1990 un cas de PEM associé à un syndrome de Gougerot-Sjögren, Kerr et Dort en 1991 ont relaté un cas de PEM associé à une amylose pulmonaire de type AL mais ces cas ponctuels décrits abondamment dans

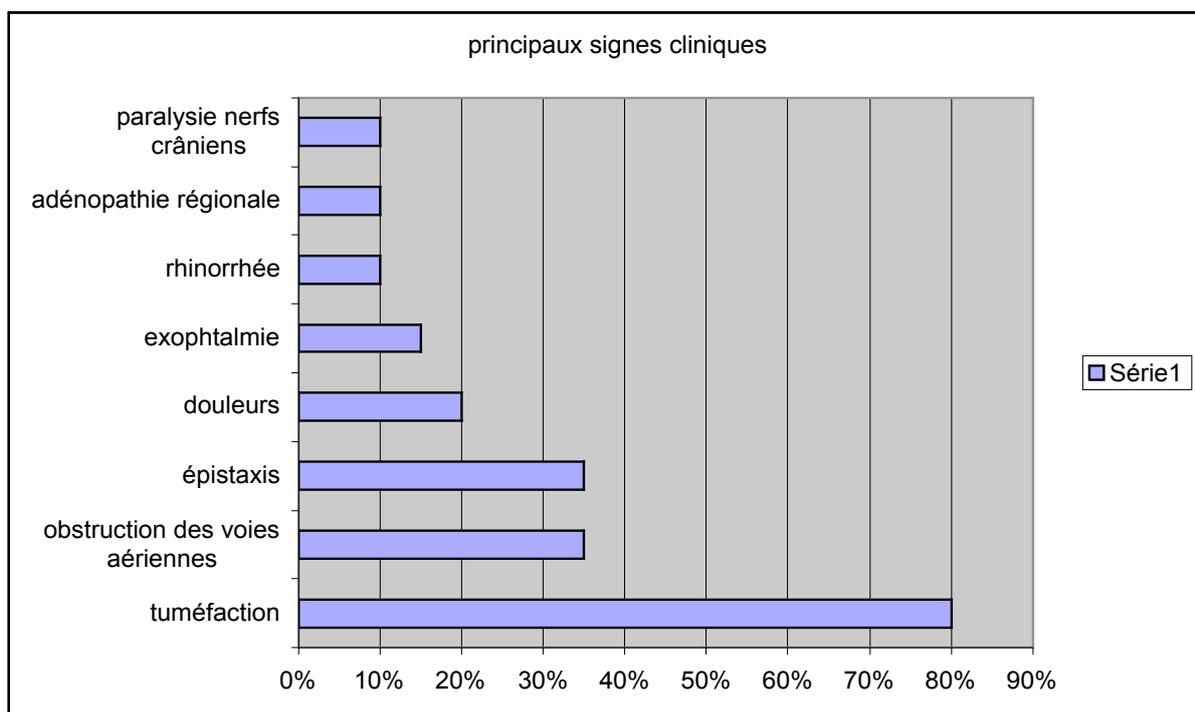
la littérature n'ont pas encore permis d'identifier des facteurs étiologiques certains (21).

Pour notre part, nous n'avons retrouvé aucune exposition particulière, aucune prédisposition génétique, aucun antécédent marquant pour quatre des cinq patients étudiés. Seul le patient n°2 avait été traité trois ans auparavant pour MM et présentait donc un cas particulier (stimulation antigénique chronique ?) qui soulève le problème de filiation PEM / MM.

- **Diagnostic**

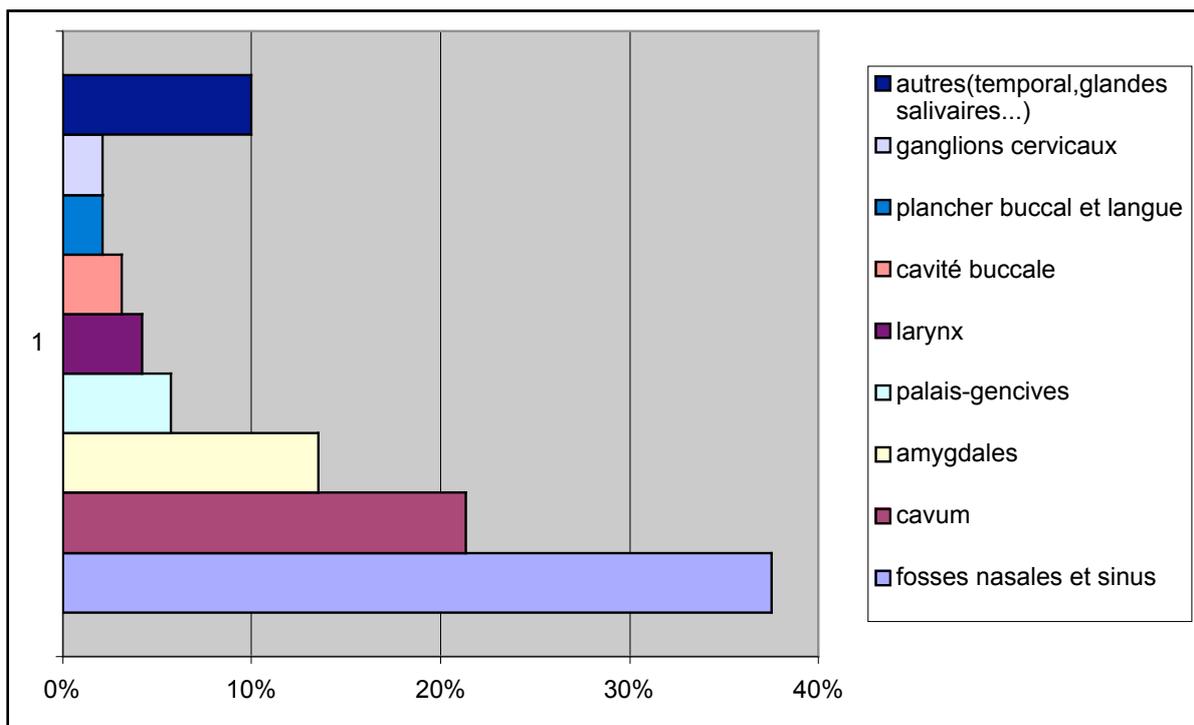
L'ORL est le plus souvent confronté au diagnostic de plasmocytome **devant le résultat inattendu d'une biopsie tumorale**. En effet, ni les symptômes ni l'aspect macroscopique de la tumeur n'orientent d'emblée vers le plasmocytome ; bien au contraire, ils contribuent souvent à **un retard diagnostic** non négligeable (18) . Ainsi, nous avons dans notre série un délai moyen au diagnostic de 11,9 mois, ce qui est considérable pour une tumeur qui bénéficie d'un bon pronostic après prise en charge adaptée.

Les signes cliniques sont le résultat d'un **effet de masse produit localement** par la tumeur (3) et sont fonction de la localisation tumorale avec la répartition ci-dessous (3,18,22) :



Malgré l'importante vascularisation des PEM, l'hémorragie est un signe inhabituel et se rencontre essentiellement dans les localisations nasales et nasopharyngées où la tumeur peut devenir friable ou encore après biopsies comme cela est survenu avec la patiente n°5 (18). Navarette (19) préconise ainsi un traitement chirurgical des PEM endonasaux avec ligature première de l'artère carotide externe (avant l'abord paralatéronasal) car ces PEM sont directement vascularisés par l'artère maxillaire.

Les principales localisations des PEM sont (17,24) :



Parmi nos cinq dossiers, seul le PEM laryngé sub-glottique est une rareté. Pahor en 1978 a collecté trente-et-un cas de PEM laryngé et a décrit 15 localisations supra-glottiques, 10 glottiques et seulement 3 sub-glottiques. (25) Weissman et al , lors d'une revue de la littérature mondiale, a retrouvé 82 cas de PEM laryngés avec l'épiglotte, les bandes ventriculaires puis les ventricules comme principales localisations.

Le diagnostic de certitude d'un PEM repose sur **l'analyse anatomopathologique de biopsies** réalisées sous anesthésie locale ou générale en fonction du site tumoral. Trois de nos patients ont dû subir plusieurs biopsies avant de parvenir au diagnostic de « plasmocytome ». **Le diagnostic histologique de PEM est particulièrement difficile (26)** car les plasmocytes sont des cellules que l'on retrouve en abondance dans diverses pathologies comme l'inflammation chronique, la sarcoïdose, la syphilis, les neuroblastomes ou encore certains sarcomes (25 , 21). Ainsi, de nombreux auteurs comme Pahor en 1978, Maniglia en 1983 ou encore Kost en 1990 ont décrit des erreurs diagnostiques ayant conduit soit à un retard de prise en charge préjudiciable soit à un traitement inadéquat et potentiellement néfaste. Kerr et Dort avançaient en 1991 **jusqu'à 36% de diagnostics initiaux erronés (21)**. Dans notre série, la patiente n° 3 était initialement étiquetée « lymphome lymphocytaire » (dont le traitement repose sur la chimiothérapie contrairement au PEM ). Les biopsies de la patiente n°5 étaient non contributives et ,si l'examen extemporané n'avait pas établi un diagnostic de plasmocytome, la patiente aurait subi une résection de massif facial devant des signes d'agressivité locale et dans l'hypothèse d'un carcinome épidermoïde.

Un PEM « bien différencié » est ainsi difficile à distinguer d'une pseudo-tumeur inflammatoire ou d'un pseudo-lymphome ; à l'inverse, un PEM « peu différencié » peut être confondu avec un neuroblastome olfactif, un carcinome anaplasique ou un lymphome (27).

Depuis dix ans, plusieurs auteurs (Das et al. en 1986, Chernoff et al. en 1992) ont tenté de situer la **ponction cytologique à l'aiguille fine** comme moyen diagnostique du PEM puisque les tumeurs plasmocytaires sont le plus souvent accessibles à ce geste (3,28). Néanmoins, la ponction cytologique ne permet pas de recueillir un tissu suffisant pour appliquer les études immunohistochimiques. Au mieux, elle identifie des agrégats de plasmocytes, sans aucune spécificité. Par contre, elle permet d'éliminer d'autres pathologies (carcinome épidermoïde) et présente un intérêt dans le diagnostic des récurrences loco-régionales (3,28). Nous n'avons pas réalisé de ponctions cytologiques chez nos patients soit parce que des biopsies ont été d'emblée pratiquées soit parce que la masse n'était pas accessible (larynx).

Une fois le diagnostic de plasmocytome établi, encore faut-il prouver **son caractère « extra-médullaire » et isolé**. Tous les auteurs sont unanimes quant au bilan à pratiquer pour éliminer le MM, à quelques examens près **(3,6,13,16,18)**. Ce bilan comporte :

- Une numération-formule sanguine, un ionogramme sanguin
- Calcémie, phosphorémie
- Electrophorèse des protéines sanguines
- Urémie, créatininémie
- Recherche de protéinurie
- Biopsie ostéo-médullaire
- Radiographies du squelette entier

Certains auteurs complètent ce bilan par : un myélogramme, une IRM corps entier. Au CHU de Nantes, nous pratiquons également une endoscopie digestive à la recherche de localisations plasmocytaires gastro-intestinales associées. Les PEM sont en effet **multiples** dans 10% des cas lors du diagnostic **(3,7,8,14,15,16,17,18,20)**.

**Une fois le MM éliminé, on peut poser le diagnostic de PEM selon les critères décrits au chapitre II.** Certains auteurs **(17,19)** ajoutent à ces critères un délai de trois années après le diagnostic sans survenue de dissémination. Ceci est contestable si l'on considère le PEM dans un continuum avec le MM.

- **Histoire naturelle et modalités évolutives**

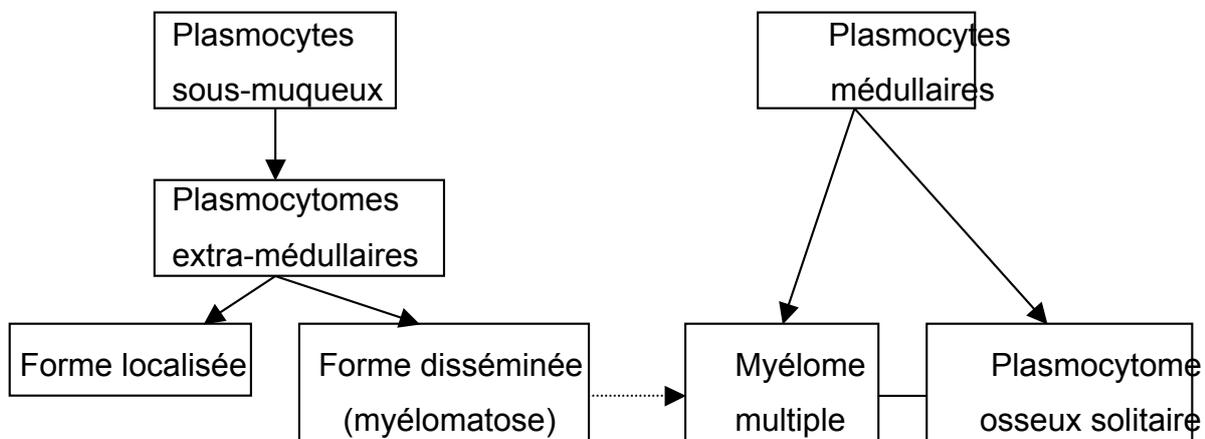
Le fait de considérer le PEM comme un stade précoce et localisé de MM ou comme une entité distincte est sujet à de nombreuses controverses dans la littérature. A la différence du POS pour lequel la dissémination ou l'évolution en MM survient dans plus de 85% des cas **(3,7)**, le PEM reste le plus souvent bien localisé **(3)**. Seuls 15 à 20% des PEM développent des métastases régionales ou évoluent en MM **(3,18)**. **La dissémination survient en général dans les deux années qui suivent le diagnostic initial** et rarement au-delà **(3,18,29)**. Deux de nos patients ont effectivement présenté une dissémination un an après le diagnostic de PEM. Les

deux patients présentaient un PEM qui sécrétait la même immunoglobuline et /ou la même chaîne légère que le MM diagnostiqué par la suite. **Ceci tend à intégrer le PEM dans un continuum avec le MM**, d'autant que d'autres auteurs (30,31) ont fait les mêmes constatations chez des patients ayant développé un MM 22 et 36 ans après le diagnostic de PEM. Les non-partisans de cette théorie avancent le fait qu'un PEM en dissémination ne donne absolument pas les mêmes lésions osseuses (25,32) qu' un MM, et bénéficie d'un pronostic bien plus favorable avec 31% de survie à 5 ans contre 18% pour un MM « de novo » (22).

Il est donc difficile de conclure impérativement sur les interrelations PEM /MM mais il semble, en confrontant les différentes expériences de la littérature, qu'il existe une continuité entre les deux.

## Interrelations entre les différentes tumeurs plasmocytaires

D'après John BATSAKIS et coll.



- **Prise en charge thérapeutique**

Le traitement du PEM reste le sujet de nombreux débats dans la littérature. Du fait d'un **nombre restreint de patients par série**, il est difficile d'obtenir des statistiques significatives.

Les modalités thérapeutiques comportent la **chirurgie**, la **radiothérapie** ou l'association des deux. Rubin et al (**22**) en 1990 ont étudié 219 cas de PEM recensés parmi 14 publications et n'ont pas pu conclure à la supériorité de la chirurgie ou de la radiothérapie. L'une ou l'autre apporte un excellent contrôle local et régional. Wiltshaw (**32**) retrouvait un taux de récurrence de 34% pour l'irradiation contre 40% pour la chirurgie et un taux de dissémination de 35% quel que soit le traitement.

**Comparaison des différents traitements du PEM en ORL d'après Rubin et coll.**

traitement	nombre de patients	Absence de récurrence	Décès lié à la maladie	récurrence
radiothérapie	126	70 (55%)	35 (28%)	21 (17%)
chirurgie	54	29 (54%)	11 (20%)	14 (26%)
radiothérapie et chirurgie	39	15 (38,5)	15 (38,5)	4 (23%)

Certains auteurs défendent la chirurgie première plus ou moins complétée par une irradiation (**13,14,16,33,34,35,36**). Kerr et Dort en 1991 estimaient qu'une chirurgie radicale avec éventuelle radiothérapie complémentaire en cas de marges de sécurité limites était préférable à une chirurgie de rattrapage en territoire irradié. De même l'équipe lilloise (**16**) opte pour une exérèse première qui, si elle est difficile ou incomplète s'accompagne d'une irradiation systématique. Traserra et al à Barcelone applique d'emblée les deux traitements, estimant qu'une prise en charge agressive pour une tumeur de bon pronostic vaut mieux qu'un

traitement en demi-teinte qui expose à la récurrence (13). D'autres encore ont tenté récemment l'**électrocoagulation (17)** d'un PEM endonasal ou le laser KTP/532 (15). Depuis 1986 en effet, le **laser KTP/532** est employé chez des patients atteints de sinusite chronique, de mucocèle ou de kyste sinusien. L'avantage est l'utilisation de fibres flexibles pouvant atteindre des tumeurs profondes et permettre leur traitement sous contrôle endoscopique (15). Il est ainsi utilisé par certains pour éradiquer une petite tumeur ou un résidu tumoral après radiothérapie.

Dans de nombreux autres centres, la radiothérapie première est de mise, la chirurgie n'ayant qu'un but diagnostique (3,6,18,20,21,25,29). Les PEM sont effectivement des **tumeurs reconnues comme très radiosensibles (18,25)**. De plus, il s'agit de lésions sous-muqueuses des voies aéro-digestives supérieures qui ne se prêtent pas à une résection chirurgicale large de par la proximité de structures vitales. Ces tumeurs sont souvent, comme nous l'avons vu, l'objet d'un retard diagnostique (et sont aussi l'objet d'erreurs de diagnostic histologique) et donc déjà de taille non négligeable. La chirurgie peut ainsi entraîner des troubles phonatoires, de déglutition ou un préjudice esthétique (3). La patiente n°5 de cette étude aurait ainsi pu subir un abord paralatéronasal avec hémimaxillectomie et exentération orbitaire ce qui n'est pas sans conséquences fonctionnelles et esthétiques (prothèse palatine secondaire avec difficultés d'alimentation et préjudice esthétique). A Nantes, les patients (sauf le n°1) ont reçu une dose moyenne de 50,5 Gy sur 5 semaines. Une excellente étude de Kost (25,37) en 1990 montrait que des **doses de 30 à 50 Gy** administrées sur 3 à 5 semaines étaient adaptées au traitement des PEM. La majorité des radiothérapeutes s'accordent pour traiter les PEM de petite taille par 30 à 40 Gy et montent jusqu'à 50-60 Gy pour les PEM avec invasion osseuse ou musculaire (29). Enfin, une chirurgie est toujours possible en rattrapage de même qu'une radiothérapie peut compléter une résection insuffisante...

Il nous semble judicieux de tempérer ce débat en **fonction de la localisation des PEM**. Devant une adénopathie cervicale persistante (cas n°1), l'ORL pratique une adénectomie première pour diagnostic histologique et non pas une radiothérapie. Pour obtenir une biopsie d'un PEM salivaire, le chirurgien pratique une sub-mandibulectomie ou une parotidectomie superficielle avec dissection du nerf facial (21). De même, les partisans de la chirurgie première ne pratique pas d'emblée une laryngectomie totale pour les PEM laryngés mais bien une irradiation dans un but de préservation d'organes. Il ressort de ces constatations que la

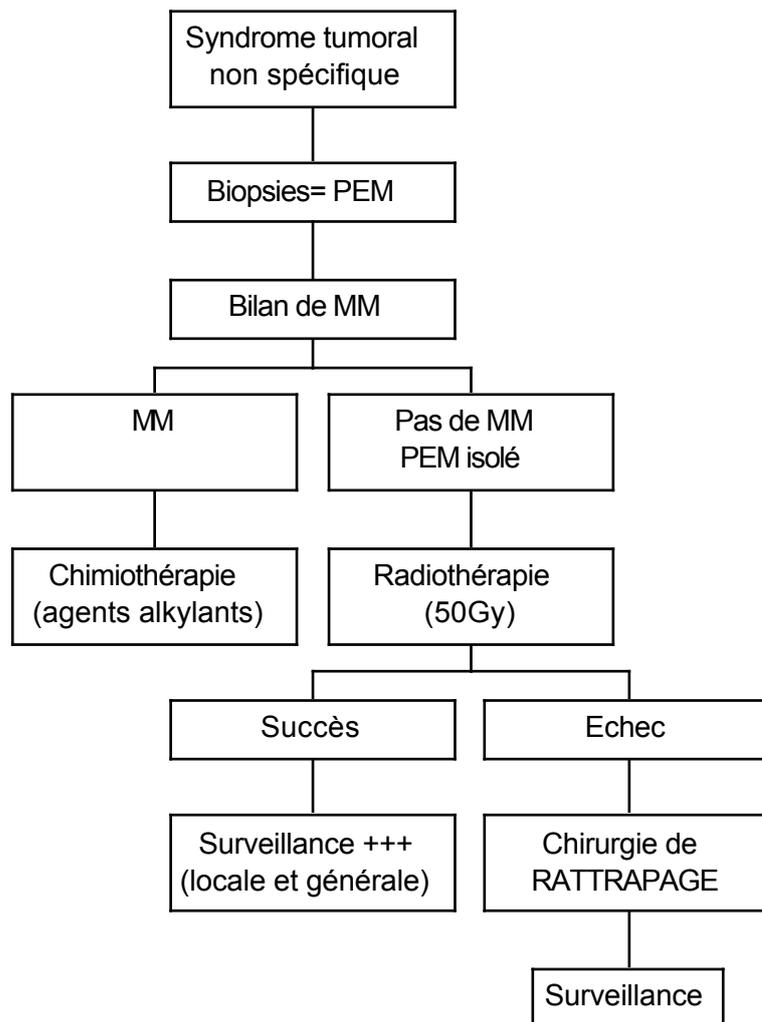
radiothérapie peut toujours être employée de première intention sauf si l'obtention d'un diagnostic histologique a nécessité une résection chirurgicale complète (traitement fait), ce qui n'est pas vérifié pour la chirurgie.

La chimiothérapie (notamment les agents alkylants) est quant à elle réservée aux récurrences majeures et aux disséminations (**Chiu et al. 1994**).

Les taux de survie à 5 ans varient de 31% à 75% (**22,29**). Des taux de 50%(**29,40**), 60%(**31,40,41**) et 66% (**43**) ont été rapportés. Les études avec suivi au long cours rapportent **des taux de survie à 10 ans de 50 à 70%**. Le décès survient le plus souvent dans le cadre d'une dissémination. Néanmoins, le pronostic d'un MM est meilleur s'il survient dans le cadre d'un PEM plutôt que de novo. Un **suivi au long cours** est donc indispensable comportant un examen ORL pour détecter des récurrences locales et un bilan hématologique pour déceler une dissémination.

## VI. SYNTHESE

Après analyse de la littérature, nous proposons la conduite à tenir suivante devant un PEM en ORL .



## VII. CONCLUSION

Les PEM sont des néoformations rares, de diagnostics clinique et histologique difficiles. Le bilan doit s'efforcer d'éliminer le MM qui relève de la chimiothérapie. Aucun consensus n'existe à l'heure actuelle quant à la prise en charge thérapeutique des PEM. Nous approuvons à Nantes **la radiothérapie première et exclusive** sauf dans les cas où l'obtention du diagnostic histologique a nécessité une résection tumorale complète, assurant par là le traitement. Le suivi des patients doit être prolongé afin de déceler précocément toute récurrence ou dissémination. Les principales perspectives visent à diminuer les erreurs diagnostiques, à préciser les relations existant entre PEM et MM, à préciser la place de différentes techniques comme la ponction-cytologique ou le laser KTP et surtout à définir une attitude thérapeutique unanime et reconnue de tous.

## VIII. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Bataille R. Plasmocytomes humains : épidémiologie, étiologie, physiopathologie. In : Hématologie. Editions Encycl Med Chir 1994 : 13-014-A-10.
2. Abemayor E, Canalis R, Greenberg P, Wortham DG, Rowland JP, Sun NCJ. Plasma cell tumors of the head and neck. *J Oto-laryngol* 1988 ;17 :376-81.
3. Wax MK, Yun KJ, Omar RA. Extramedullary plasmacytomas of the head and neck. *Otolaryngol Head and neck Surg* 1993 Nov ;109(5) : 877-85.
4. Chaudhuri J.N, Khatri B.B, Chatterji P. Plasmacytoma of the nose with intracranial extension. *J of Laryngol and Otol* 1988 june ; 102 : 538-9
5. Colbert N., Vacher S., Peytral C., Merlier J., Prot C., Jacob A. Myélome multiple révélé par une localisation plasmocytaire laryngée. *Ann. Oto-Laryng.* (Paris), 1993 ;100 : 599-601.
6. Petrovich Z., Fishkin B., Hittle R.E., Acquarelli M., Barton R. Extramedullary plasmacytoma of the upper respiratory passages. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 1977 ;2 : 723-30.
7. Batsakis JG. Pathology consultation. Plasma cell tumors of the head and neck. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1983 ;92(3 pt 1) : 311-3.
8. Meis J, Butler JJ, Osborne BM, Ordonez NG. Solitary plasmacytoma of the bone and extramedullary plasma cytomas. *Cancer* 1987 ;59 : 1475-85.
9. Holland J, Trenkner DA, Wasserman TH, Fineberg B. *Plasmacytoma. Treatment Results and Conversion to Myeloma.* 1992 ;69(6) : 1513-17.
10. Waldron J., Mitchell D.B. Unusual presentations of extramedullary plasmacytoma in the head and neck. *The J of Laryngol and Otol* 1988 ;102 : 102-104.
11. Woodruff RG, Whittle JM, Malpas JS. Solitary plasmacytoma I : Extramedullary Soft Tissue Plasmacytoma. *Cancer* 1979 ;43 : 2340-43.
12. Paris J., Dessi P., Moulin G., Chrestian M.A., Braccini F., Zanaret M. Plasmocytome solitaire extramédullaire de la fosse nasale : à propos d'un cas. *Rev Laryngol Otol Rhinol* 1999 ;120,5 :343-345.

13. Traserra J., Cardesa A., Roura J. , Avellaneda R., Condom E., Campos E. Plasmocytome solitaire des voies aéro-digestives supérieures. Présentation de trois observations. *Ann. Oto-Laryng.* (Paris),1988 ;105 :103-7.
14. Gonzales-Garcia J., Ghufloor K., Sandhu G., Thorpe A., Hadley J. Primary extramedullary plasmacytoma of the parotid gland : a case report and review of the literature. *The J of Laryngol and Otol* 1988 ;112 :179-81.
15. Hidaka H., Ikeda K., Oshima T., Ohtani H., Suzuki H., Takasaka T. A case of extramedullary plasmacytoma arising from the nasal septum. *The J of Laryng and Otol* 2000 ;114 :53-55.
16. Merrot O., Fayoux P., Maetz B., Darras J., Chevalier D. Diagnostic et prise en charge du plasmocytome endonasal : à propos d'un cas. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac* 2002 ;119,5,296-300.
17. Courtmans I., Pigeolet Y., Hedayat A.H., Vilain J. Upper airways locations of plasmacytoma. *Acta oto-rhino-laryngol belg.* 2000 ;54 :487-90.
18. Sulzner S., Amdur R.J., Weider D.J. Extramedullary Plasmacytoma of the head and neck. *AM J of Otolaryngol* 1998 ;19(3) :203-8.
19. Navarette M.L., Quesada P., Pellicer M., Ruitz C. Extramedullary nasal plasmacytoma. *The J of Laryngol and Otol* 1991 ;105 :41-43.
20. Soo G., Chan A., Lam D., Abdullah V., van Hasselt C.A. Extramedullary Nasal Plasmacytoma. An Unusual Clinical Entity. *ENT J* 1996 ;75(3) :171-3.
21. Kerr P.D., Dort J.C. Primary extramedullary plasmacytoma of the salivary glands . *The J of Laryngol and Otol* 1991 ;105 :687-92.
22. Rubin J., Johnson J., Killeen R., Barnes L. Extramedullary Plasmacytoma of the Thyroïd Associated with a serum Monoclonal Gammopathy. *Arch Otolaryngol Head and Neck Surg* 1990 ;116 :855-9.
23. Bataille R. Plasmocytomes humains :Etude clinique,diagnostic et pronostic. In : Hématologie. Editions *Encycl Med Chir* 1994 13-014-C-10.
24. Castro E.B., Lewis J.S., Strong E.W. Plasmacytoma of paranasal sinuses and nasal cavity. *Arch Otolaryngol* . 1973 ;97 :326-9.
25. Kost K.M. Plasmacytomas of the larynx. *The J of Otolaryngol* 1990 ;19(2) :141-6.

26. Natali R., Rachinel O., Corfu G., Menager G. Contribution à l'étude du plasmocytome des voies aériennes supérieures. A propos de trois observations. *Ann. Oto-Laryngol.* (Paris) 1980 ;97(10-11) :889-96.
27. Weissman J.L., Myers J.N., Kapadia S.B. Extramedullary Plasmacytoma of the Larynx. *Am J of Otolaryngol.* 1993 ;14(2) :128-31.
28. Chernoff WG, Lampe HB, Cramer H, Banergee D. The potential clinical impact of the fine-needle aspiration/flow cytometric diagnosis of malignant lymphoma. *J Otolaryngol* 1992 ;21(Suppl 1) : 1-15.
29. Kapadia S.B., Desai U., Cheng V.S. Extramedullary Plasmacytoma of the Head and Neck. A clinicopathologic Study of 20 cases. *Medicine* 1982 ;61 (5) : 317-29.
30. Bjelkenkrantz K., Lundgren J., Olofsson J. Extramedullary of the larynx. *J Otolaryngol* 1981 ;10 :28-34.
31. Pahor A.L. Extramedullary plasmacytoma of the head, neck, parotid and submandibular salivary glands. *J Laryngol Otol* 1977 ;91 :241-58.
32. Wiltshaw E. The natural history of extramedullary plasmacytoma and its relationship to solitary myeloma of bone and myelomatosis. *Medicine* 1976 ;55 :217-38.
33. Webb HE, Harrison EG, Masson JK, Re Mine WH. Solitary extramedullary myeloma (plasmacytoma) of the upper part of the respiratory tract and oropharynx. *Cancer* 1962 ;15 :1142-55.
34. Corwin J, Lindberg RD. Solitary plasmacytomas of bone vs. Extramedullary plasmacytomas and their relationship to multiple myeloma. *Cancer* 1979 ;43 :1007-13.
35. Fu YS, Perzin KH. Non-epithelial tumours of the nasal cavity, paranasal sinuses and nasopharynx. A clinicopathologic study. *Cancer* 1978 ;42 :2399-406.
36. Booth JB, Cheesman AD, Vincenti NH. Extramedullary plasmacytoma of the upper respiratory tract. *ANN OTOL Rhinol Laryngol* 1983 ;82 :709-15.
37. Loh HS. A retrospective evaluation of 23 reported cases of solitary plasmacytoma of the mandible with an additional case report. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1984 ;22 :216-24.

38. Horny HP, Kaisening E. Involvement of the larynx by hemopoietic neoplasms : an investigation autopsy cases and review of the literature. *Pathol Res Pract* 1995 ;191 :130-38.
39. Barat M., Sciubba JJ. Pathologic quiz case 2. *Arch Otolaryngol Head and Neck Surg* 1984 ;110 :820-23.
40. Gorenstein A, Neel HB, Devine KD et al. Solitary extramedullary plasmacytoma of the larynx. *Arch Otolaryngol Head and Neck Surg* 1977 ;103 :159-61.