




Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
 EMconsulte
www.em-consulte.com



RECOMMANDATIONS 2010 EN ONCO-UROLOGIE

Recommandations en Onco-Urologie 2010 : Tumeurs malignes du pénis

J. Rigaud*, C. Avancès, P. Camparo, S. Culine,
X. Durand, F. Iborra¹, N. Mottet¹, P. Sèbe, M. Soulié
et les membres du CCAFU

¹Membres experts du CCAFU

Introduction

Le cancer du pénis est rare. Peu de séries conséquentes, majoritairement rétrospectives, ont été rapportées dans la littérature. De même, aucune étude prospective randomisée ou revue de la Cochrane Database n'a été réalisée. Aussi, le niveau de preuve de ces Recommandations 2010-2013 est classé de Niveau 2b.

Épidémiologie et facteurs de risque

Les cancers du pénis sont rares. Leur incidence est variable selon les pays. En Europe comme aux États-Unis, l'incidence est estimée à 1 pour 100 000 hommes [1]. Il existe des variations d'incidence entre les différents pays européens et dans le monde avec des taux plus élevés chez les hispaniques, au Brésil et en Ouganda [2].

Il existe un rôle préventif de la circoncision dans la période périnatale ou avant la puberté, mais pas lorsqu'elle est réalisée à l'âge adulte. Cette circoncision précoce diminue de 3 à 5 fois le risque de cancer du pénis [3].

Le cancer du pénis est classiquement une pathologie du sujet âgé avec une incidence qui augmente avec l'âge. Le pic de fréquence est situé entre 60-70 ans. Les facteurs de risque (Odds Ratio > 10) sont principalement liés à une macération et à un manque d'hygiène locale consécutif à un phimosis. Les autres facteurs de risques sont :

- inflammation chronique (balanopostite, lichen scléro-atrophique) ;

- photochimiothérapie avec utilisation de sporalène et d'ultraviolet A.

Les habitudes sexuelles (partenaires multiples, premier rapport sexuel précoce) et des antécédents de condylomes sont associés à une augmentation de 3 à 5 fois du risque de cancer du pénis [4].

L'ADN du *Human Papilloma Virus* (HPV) a été identifié dans 70-100 % des néoplasies intra-épithéliales et dans 40-50 % des tumeurs infiltrantes. L'HPV-16 et HPV-18 sont des sous-types d'HPV ayant un rôle dans 50 % des cas du cancer du pénis [5]. Il n'y a aucune recommandation actuelle chez l'homme pour une vaccination à HPV-16 et HPV-18, tant que les résultats de la vaccination chez la femme ne seront pas connus. [6]

Même s'il existe une association forte entre l'HPV et le cancer du pénis, il n'y a pas de corrélation entre l'infection à HPV et le risque évolutif de la tumeur.

Anatomo-pathologie

La forme histologique la plus fréquente (95 % des cas) est le carcinome épidermoïde, mais il existe d'autres formes plus rares, comme les mélanomes, le carcinome baso-cellulaire, les sarcomes...

Lésion pré-cancéreuse

Les lésions précancéreuses : elles évoluent vers un carcinome pénien en l'absence de traitement dans près de 30 % des cas [7, 8]. Ces lésions doivent être identifiées afin de

*Auteur correspondant.

Adresse e-mail : jrignaud@chu-nantes.fr (J. Rigaud).

les traiter avant l'apparition d'un carcinome. Il s'agit des lésions de carcinome in situ (maladie de Bowen et érythroplasie de Queyrat).

Il est classique de distinguer des lésions sporadiques associées au carcinome qui ne sont pas des lésions précancéreuses mais plus des « conditions » précancéreuses favorisant l'apparition d'un cancer. Il s'agit du lichen scléro-atrophique (balanite xerotica obliterans), des papules bowénoïdes et des cornes cutanées sur le pénis.

Les carcinomes du pénis

Le carcinome épidermoïde (95 %) existe sous 2 formes principales avec une évolution et un pronostic différents :

- lésion papillaire exophytique qui a une évolution ganglionnaire tardive et rare ;
- lésion ulcéro-infiltrante qui est rapidement associée à un envahissement ganglionnaire dont le pronostic est plus péjoratif [9, 10].

Les deux localisations les plus fréquentes sont le gland (48 % des cas) et le prépuce (25 % des cas).

Le pronostic du carcinome épidermoïde est conditionné par sa profondeur d'infiltration, son grade histopronostique et l'existence d'embolies sanguines ou lymphatiques ou péri-nerveux [11].

Classifications

La classification TNM a été actualisée en 2009. Les modifications ont porté sur la sous-stadification du stade T1 en T1a et T1b en fonction de l'invasion lymphatique ou vasculaire. De même, la classification ganglionnaire entre le stade clinique et le stade pathologique a été reprécisée. Il avait été proposé de modifier le stade T2 en séparant l'invasion du corps spongieux (en T2a) qui est moins péjorative que celle du corps caverneux (en T2b) [12], mais cette proposition n'a pas été retenue dans la dernière version.

Classification TNM 2009

T Tumeur primitive

- pTx Renseignements insuffisants pour classer la tumeur primitive
- T0 Pas de signe de tumeur primitive
- Tis Carcinome in situ
- Ta Carcinome verruqueux non infiltrant
- T1 Tumeur envahissant le tissu conjonctif sous épithélial
 - T1a Tumeur envahissant le tissu conjonctif sous épithélial sans invasion lympho-vasculaire et non faiblement différencié ou non indifférencié (T1 G1-2)
 - T1b Tumeur envahissant le tissu conjonctif sous épithélial avec invasion lympho-vasculaire et faiblement différencié ou indifférencié (T1 G3-4)
- T2 Tumeur envahissant le corps spongieux ou caverneux
- T3 Tumeur envahissant l'urètre
- T4 Tumeur envahissant d'autres structures adjacentes

cN Ganglions régionaux

(clinique : palpation ou imagerie)

- Nx Renseignements insuffisants pour classer l'atteinte des ganglions lymphatiques régionaux (ganglions inguinaux)
- N0 Pas de ganglion inguinal palpé
- N1 Palpation d'un seul ganglion unilatéral mobile
- N2 Palpation de ganglions multiples ou bilatéraux mobiles
- N3 Ganglions inguinaux fixés ou ganglions pelviens, unilatéraux ou bilatéraux

pN Ganglions régionaux (pathologique : biopsie ou exérèse)

- pNx Renseignements insuffisants pour classer l'atteinte des ganglions lymphatiques régionaux (ganglions inguinaux)
- pN0 Pas d'atteinte ganglionnaire régionale
- pN1 Métastase ganglionnaire inguinale unique
- pN2 Métastases ganglionnaires inguinales multiples ou bilatérale
- pN3 Métastase ganglionnaire pelvienne, unilatérale ou bilatérale ou à distance

M Métastases à distance

- Mx Renseignements insuffisants pour classer des métastases à distance
- M0 Pas de métastases à distance
- M1 Présence de métastases à distance

Grade histologique

- Gx Renseignements insuffisants pour classer le grade histologique
- G1 Bien différencié
- G2 Moyennement différencié
- G3-4 Faiblement différencié ou indifférencié

Recommandations diagnostiques

L'ensemble de ces Recommandations diagnostiques est classé de **Grade C**.

Bilan pénien

Clinique

L'examen clinique du pénis est le plus souvent suffisant et apprécie la topographie tumorale, le nombre, la taille de la tumeur, l'infiltration ou non des corps spongieux et caverneux, l'aspect ulcéré ou infiltrant, la longueur pénienne saine en amont de la tumeur, l'éventuelle infiltration caverneuse, urétrale, ou des structures voisines. Le plus souvent, l'examen clinique seul est suffisant.

Radiologique

En cas de doute ou pour évaluer l'extension plus précisément, il est possible de s'aider :

Échographie

L'échographie peut montrer une infiltration caverneuse ou de l'albuginée, si la tumeur siège sur le gland. Cet examen est utile en cas de lésion volumineuse d'évaluation difficile.

IRM

L'IRM est l'examen le plus sensible pour identifier une extension urétrale ou caverneuse, mais elle n'apporte rien de plus que l'examen clinique dans les stades T1. Les lésions sont en hyposignal T1 et T2, elles se rehaussent modérément après injection de Gadolinium. La réalisation de cet examen lors d'un test d'érection pharmacologique permet de mieux apprécier l'éventuelle infiltration du corps caverneux et peut aider à déterminer si une chirurgie conservatrice est envisageable [13,14].

Biopsie de la lésion

La biopsie de la lésion n'est pas nécessaire s'il n'existe pas de doute diagnostique. En cas de réalisation de ce

geste, une biopsie-excision avec des marges en tissu sain est préférable à une simple biopsie.

Bilan ganglionnaire

Clinique

La palpation des aires doit être systématique et bilatérale. Elle recherche des adénopathies et apprécie leur nombre, leur consistance, leur taille et leur fixation aux plans profonds. Le premier relais ganglionnaire est situé dans le cadran supéro-interne inguinal. Tout stade confondu, près de 60 % des patients ont des adénopathies palpables. Environ 45 % des ganglions palpés correspondent à des métastases ganglionnaires et le reste correspond à des adénopathies inflammatoires [15]. Le taux de faux négatifs de l'examen clinique varie de 18 à 23 %, et ce dernier a pu être pris à défaut en cas d'obésité abdominale [16].

Cytoponction

En cas d'adénopathie palpée, il est intéressant de faire une cytoponction à l'aiguille du (des) ganglion(s), à la consultation associée à un guidage échographique (sonde 10 MHz). La cytoponction n'aura de valeur que si elle est positive, mais guidera l'attitude de la prise en charge ganglionnaire.

Sa sensibilité et sa spécificité pour des ganglions palpables, sont de 93 % et 91 %, respectivement. Pour des ganglions non palpables mais vus en échographie, cette technique a eu une sensibilité et une spécificité de 39 % et 100 %, respectivement [17,18]. Elle a permis d'augmenter le taux de détection de micro-métastases dans la technique du ganglion sentinelle [19].

Radiologique

Échographie

L'échographie avec une sonde à haute résolution peut détecter des modifications architecturales des ganglions, qui apparaissent avant leur augmentation de volume. Ces modifications peuvent être une asymétrie d'épaisseur ou des lobulations focales du cortex lymphatique et une disparition du hile [20].

La tomодensitométrie (TDM)

La tomодensitométrie inguinale et pelvienne est recommandée lorsque l'examen clinique est difficile (patient obèse) ou en cas d'atteinte ganglionnaire inguinale clinique (évaluation des aires pelviennes). Aucune atteinte ganglionnaire pelvienne n'a été mise en évidence sans atteinte ganglionnaire inguinale [19]. L'imagerie n'est pas indispensable en cas d'aire inguinale normale sans adénopathie palpée.

Imagerie par Résonance Magnétique (IRM)

L'IRM n'a pas prouvé de supériorité par rapport à la tomодensitométrie dans la détection des adénopathies inguinales.

La Tomographie par Emission de Positrons (TEP-Scan)

La TEP-Scan au ^{18}F -FDG (fluorodésoxyglucose marqué au fluor 18) est un examen prometteur dans le bilan d'extension ganglionnaire et métastatique du cancer du pénis. Une première étude sur 20 patients a mis en évidence une sensibilité de 75 % pour la détection ganglionnaire [21]. Depuis, plusieurs études ont confirmé ces résultats avec une sensibilité de 40-91 %, une spécificité de 97-100 %, une valeur prédictive positive de 67-100 %, une valeur prédictive négative de 91-96 % et une exactitude de 89 % [22,23].

La TEP-scanner a une limite pour la détection des micro-métastases de moins de 0,5 cm. Elle permet de faire un bilan d'extension à distance plus précis en cas d'adénopathie inguinale palpée. Elle est donc optionnelle, mais recommandée en cas de patient avec adénopathie palpée (cN+). Elle n'est pas recommandée en cas d'aire inguinale normale (cN0).

Ganglion sentinelle

Le principe de la technique du ganglion sentinelle est d'identifier le ou les premiers relais ganglionnaires inguinaux et d'en faire l'exérèse spécifiquement. La technique a été standardisée par l'équipe d'Horenblas avec un taux de faux négatifs de 4,8 % et un taux de complications de 6 % [19]. La technique du ganglion sentinelle a été plus efficace chez les patients cN0 que les cN+. Elle n'est pas recommandée chez les patients ayant une adénopathie palpable [24]. Elle a été reproductible dans 2 centres experts avec une période d'apprentissage spécifique courte, mais peu de centre l'utilise en pratique en France [25].

Risque d'extension ganglionnaire

Le risque de métastases ganglionnaires dépend du stade de la tumeur primitive, de son grade histologique, de la présence d'embolies veineux et lymphatiques et de la présence de ganglions palpables. Le risque d'envahissement ganglionnaire est significatif et nécessite une prise en charge en cas de tumeur pénienne \geq pT1bG2 ou en cas d'adénopathie palpée [26,27]. Des nomogrammes ont été proposés afin de déterminer le risque d'envahissement ganglionnaire et d'adapter la prise en charge, mais avec un taux de prédiction de 80 % [28]. Ils sont peu utilisables, n'ayant jamais été validés.

Bilan métastatique

L'évolution métastatique est rare et elle se fait vers les ganglions pelviens puis vers les poumons. Par conséquent, une tomодensitométrie abdomino-pelvienne est recommandée en cas de métastases inguinales prouvées histologiquement à la recherche d'une atteinte pelvienne. La TEP-scanner a une place dans le bilan à distance dans ces cas. Les métastases pulmonaires étant exceptionnelles, la tomодensitométrie thoracique ou une radiographie thoracique ne sont pas recommandées, sauf en cas de signe d'appel. De même, la scintigraphie osseuse est recommandée en cas de symptômes osseux ou d'hypercalcémie (Tableau 1).

Tableau 1. Recommandations du bilan diagnostique d'un cancer du pénis.

Niveau de la lésion	Examen		
	Indispensable	Recommandé	Optionnel
Pénienne	- Examen Clinique	- Biopsie si doute	- Échographie - IRM
Ganglionnaire inguinale	- Examen Clinique	- Si ganglion palpé - cytoponction - TDM inguino-pelvienne	- TEP-scan
		- Si pas de ganglion palpé : - échographie ± cytoponction	- Ganglion sentinelle
Métastatique	- Examen Clinique - TDM pelvienne si ganglion inguinal palpé	- TDM abdominale	- TEP-scan - TDM thoracique si point d'appel - Scintigraphie osseuse si point d'appel

CE QU'IL FAUT RETENIR RECOMMANDATIONS DIAGNOSTIQUES

Bilan pénien

- Le bilan diagnostique d'une tumeur du pénis repose avant tout sur l'examen clinique de la lésion pénienne qui permet d'apprécier l'extension en profondeur.
- En cas de doute, une biopsie de la lésion doit être réalisée pour examen histologique.
- Un bilan radiologique, en particulier par IRM, est optionnel et peut permettre d'aider dans l'appréciation de l'extension en vue de réaliser un geste conservateur.

Bilan ganglionnaire

- Le bilan des aires ganglionnaires inguinales doit être systématique et bilatéral.
- Il repose sur l'examen clinique qui peut être suffisant.
- En cas d'examen difficile ou de patient obèse, il est possible de s'aider d'une échographie ou d'une tomodensitométrie inguinale.
- Le risque d'extension métastatique ganglionnaire est fonction de l'histologie de la tumeur pénienne (> pT1bG2) ou d'adénopathie palpée.
- La recherche du ganglion sentinelle, en cas d'adénopathie non palpée (cN0), est optionnelle.
- La cytoponction à l'aiguille, guidée éventuellement par échographie, est recommandée en cas d'adénopathie inguinale palpée (cN+).
- Un bilan d'extension par tomodensitométrie inguinal-pelvienne-abdominale est recommandé en cas d'adénopathie inguinale palpée (cN+).
- La TEP-Scanner au ¹⁸F-FDG est un examen prometteur pour le bilan d'extension ganglionnaire et métastatique du cancer du pénis. Elle est optionnelle en cas d'adénopathie palpée (cN+).

Bilan métastatique

- Un bilan par tomodensitométrie thoracique ou par scintigraphie osseuse est recommandé en fonction des signes d'appel cliniques.

Recommandations thérapeutiques

Lésion pénienne

Modalités thérapeutiques

Traitements conservateurs locaux

Les tumeurs de stade pTis ou pTa peuvent être traitées localement par :

- crèmes cytotoxiques :
 - 5-fluoro-uracile ;
 - imiquimod 5 % ;
- laser Yag ou CO2 (**Niveau de preuve 2b**) [29] ;
- photothérapie dynamique [30] ;
- technique de Mosh [31] : elle est réservée aux tumeurs pTa de grade 1 et de diamètre < 3 cm (**Niveau de preuve 3**).

La chirurgie

Principes généraux

La chirurgie doit au maximum être conservatrice tant que la lésion le permet.

Un examen anatomopathologique extemporané des marges chirurgicales ne sera demandé qu'en cas de doute macroscopique.

Une marge négative est un impératif absolu, le risque de récurrence étant multiplié par 3 en cas de marge positive [32].

L'exérèse doit être reprise si l'examen histologique extemporané ou définitif met en évidence des marges chirurgicales positives afin d'obtenir des limites d'exérèse en zone saine.

La chirurgie conservatrice

- **Biopsie exérèse** : la technique chirurgicale n'est pas standardisée, elle dépend des possibilités techniques, en fonction de la taille et de la localisation de la tumeur (**Niveau de preuve 2b**).
- **Circoncision** : elle est réservée aux tumeurs limitées au prépuce n'atteignant pas la couronne du gland. La pièce doit être orientée, en particulier l'extrémité proximale

pour une étude fiable des marges chirurgicales (**Niveau de preuve 2b**).

- *Plastie du gland* : pour des lésions situées sur le gland, des gestes spécifiques de plastie peuvent être proposés, comme la glandulectomie totale ou partielle avec greffe cutanée [33] (**Niveau de preuve 2b**).

Les amputations du pénis

- *L'amputation partielle* : la longueur du pénis restante doit être au moins de 3 cm. La complication principale est la sténose méatique (7-10 %) et elle est prévenue en spatulant l'extrémité distale de l'urètre. Une reconstruction du gland est possible (**Niveau de preuve 2b**).

- *L'amputation totale* : est indiquée en cas de tumeur du corps pénien ou de lésion très évoluée du gland. Elle impose une urétrostomie périnéale. L'émasculatation ou la désinsertion complète des corps caverneux sont uniquement des gestes de nécessité et ne sont pas réalisés en routine (**Niveau de preuve 2b**).

La radiothérapie

Une circoncision préalable est systématique avant toute radiothérapie.

La curiethérapie interstitielle par fils d'iridium 192 est la technique de choix et la seule utilisée en France [34]. La dose délivrée est > 60 Grays. Les complications sont les sténoses du méat, les douleurs et les nécroses du gland. La fonction sexuelle est conservée dans 70 à 80 % des cas (**Niveau de preuve 2b**).

La radiothérapie externe est peu utilisée (difficultés de positionnement du pénis pendant le traitement). Elle peut être indiquée comme traitement palliatif en cas de tumeur localement évoluée ou métastatique à la dose de 50-60 Grays (**Niveau de preuve 2b**).

Indications thérapeutiques

Lésions T1s ou Ta ou T1a

Un traitement conservateur local par crème cytotoxique, photothérapie, Mosh ou laser de l'ensemble du gland associé à une circoncision est recommandé.

Globalement, les meilleurs résultats des traitements conservateurs sont obtenus avec le laser, même s'il n'existe pas d'étude comparative.

Les techniques de « resurfaçage » du gland ont également une place pour ces tumeurs [35].

Lésions T1b

Quand la lésion est préputiale ou dans le sillon balano-préputial, la circoncision ou une biopsie-exérèse est le traitement de référence.

Un traitement conservateur est fortement recommandé : soit un traitement par laser, soit une exérèse ou glandulectomie avec une plastie [36, 37].

Une curiethérapie peut être proposée pour les tumeurs du gland ou du sillon balano-préputial situées à distance de l'urètre et de son méat, sans envahissement de l'albuginée des corps caverneux, d'une taille n'excédant pas 40 mm.

Un geste non conservateur à type d'amputation partielle peut se discuter en fonction de la compliance du patient et de la situation de la tumeur.

Lésions T2 du gland

Un traitement conservateur est recommandé par une glandulectomie avec ou sans reconstruction de l'extrémité distale du corps du pénis.

Une curiethérapie peut être discutée en cas de tumeur < 40 mm à distance de l'urètre.

Un geste non conservateur à type d'amputation partielle peut se discuter en fonction de la compliance du patient et de la situation de la tumeur.

Lésions T2 du corps du pénis

Une amputation partielle est le traitement recommandé en cas d'atteinte distale. Dans les cas d'atteinte proximale du corps du pénis, une amputation totale est recommandée.

Une reconstruction pénienne est possible [38].

Lésions T3 ou T4

Une amputation pénienne totale avec urétrostomie péri-néal est recommandée.

Parfois l'infiltration profonde des structures adjacentes ne permet pas une exérèse satisfaisante. Une prise en charge palliative ou par chimiothérapie est souvent plus appropriée.

Récidive locale

Le taux de récidive locale après un geste conservateur est de 15 % à 30 % quel que soit le traitement : radiothérapie externe, curiethérapie, laser ou exérèse locale. Elle survient dans les 2 premières années. La glandulectomie a le taux le plus faible de récidive locale (2 %) [39].

En cas de geste conservateur initial, une reprise par un geste conservateur doit être préférée, s'il est possible. En cas d'atteinte profonde, une amputation partielle ou totale est recommandée (Tableau 2).

Les aires ganglionnaires

Modalités thérapeutiques

La chirurgie

La lymphadénectomie inguinale superficielle « modifiée » [40] : elle consiste en une ablation des ganglions inguinaux superficiels situés en dedans de la grande veine saphène. La morbidité est faible avec environ 6,8 % de complications précoces et 3,4 % de complications tardives [41]. La réduction de l'extension du curage augmente le taux de faux négatif (**Niveau de preuve 2a**).

La lymphadénectomie inguinale totale (ou radicale) : elle consiste en une ablation de tous les ganglions inguinaux superficiels et profonds. La morbidité de ce curage est plus importante (30-70 %) avec risque de lymphocèle, nécrose cutanée, infection pariétale, hémorragique, lymphoedème [41] (**Niveau de preuve 2a**).

La lymphadénectomie inguinale totale par voie endoscopique : cette technique a été décrite récemment sur un petit nombre de patients et semblerait diminuer la morbidité [42] (**Niveau de preuve 3**).

La lymphadénectomie iliaque : elle doit intéresser les 3 chaînes iliaques : externe, interne et primitive. Elle peut être réalisée par voie laparoscopique (**Niveau de preuve 2a**).

Tableau 2. Recommandations des indications thérapeutiques de la lésion pénienne

Type de lésion	Options thérapeutiques	Niveau de Preuve	Grade de Recommandation
Tis, Ta, T1a	- Laser CO2 ou Yag	2b	C
	- Biopsie-exérèse	2b	C
	- Glandulectomie	2b	C
	- Mosh (si Tis ou Ta grade 1)	3	C
T1b ou T2 du gland	- Biopsie-exérèse	2b	B
	- Glandulectomie	2b	B
	- Amputation partielle	2b	B
	- Radiothérapie/Curiothérapie	2b	B
T2 du corps du pénis	- Amputation partielle	2b	B
T3	- Amputation totale	2b	B
T4	- Chimiothérapie néo-adjuvante et amputation si répondeur	3	C
Récidive locale	- Chirurgie conservatrice	2b	B
	- Amputation partielle ou totale	2b	B

La radiothérapie

Il n'y a pas d'indication à une radiothérapie inguinale prophylactique sans réalisation d'une lymphadénectomie inguinale préalable du fait des effets secondaires à type d'œdème ou de douleur sans bénéfice oncologique évident.

Elle peut être proposée en adjuvant après une lymphadénectomie inguinale pour un meilleur contrôle local en cas d'exérèse incomplète ou de marges positives [43].

La chimiothérapie

Aucun produit de chimiothérapie n'a l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) pour son utilisation dans le cancer du pénis.

La chimiothérapie néo-adjuvante : quelques séries avec un petit nombre de patients ont étudié la place de la chimiothérapie avant la réalisation d'un curage ganglionnaire. Des protocoles à base de cisplatine, méthotrexate et bléomycine (BMP) ou bléomycine, vincristine et méthotrexate (BVM) (hors AMM) ont été réalisés avec une réponse faible et une toxicité importante [44, 45]. Plus récemment, un protocole de paclitaxel, ifosfamide, cisplatine (TIP) (hors AMM) a été rapporté dans deux séries avec des résultats encourageants de même pour un protocole associant paclitaxel, cisplatine et 5-fluorouracil (TPF) (hors AMM) [46-48] (**Niveau de preuve 3**).

La chimiothérapie adjuvante : plusieurs séries ont étudié la place de la chimiothérapie en adjuvant associant soit du BMP soit BVM (hors AMM) [44] (**Niveau de preuve 3**).

Globalement, les résultats sur la chimiothérapie néo-adjuvante ou adjuvante ne permettent pas de conclure de l'intérêt sur la survie et le contrôle local, étant donné le petit nombre de cas dans les séries et l'absence de randomisation. Il semble intéressant de proposer une chimiothérapie en trithérapie incluant un taxane et du cisplatine (hors AMM). Elle est recommandée au moins en adjuvant, voire en néo-adjuvant, en cas de tumeur pN2-3 et en néo-adjuvant en cas de masse non extirpable ou de récurrence ganglionnaire [49].

Indications thérapeutiques

La prise en charge ganglionnaire doit être systématique, bilatérale et doit être faite lors du diagnostic de la maladie avec des meilleurs résultats sur la survie en cas de prise en charge initiale adaptée plutôt que d'attendre une évolution locale [50]. La lymphadénectomie inguinale a un rôle curateur chez les patients ayant une atteinte métastatique d'un ganglion (stade pN1). En cas d'extension ganglionnaire plus étendue (cN2-cN3), une prise en charge multimodale associant chimiothérapie, chirurgie et éventuellement radiothérapie doit être discutée [51].

L'indication thérapeutique dépend avant tout de l'examen clinique : savoir s'il existe ou non des adénopathies palpées et du risque d'atteinte ganglionnaire qui est fonction du stade et du grade de la lésion pénienne (\geq pT1b G2).

Si une lymphadénectomie inguinale modifiée est réalisée et confirme l'envahissement ganglionnaire (extemporanée ou examen définitif), elle doit systématiquement être reprise pour une totalisation (lymphadénectomie total ou radical) du côté des ganglions envahis (Tableau 3, Fig. 1).

Patients avec régions inguinales cliniquement normales : cN0

- Tumeur pénienne à faible risque d'envahissement ganglionnaire (pTis, pTa, pT1a G1-G2) : une surveillance des aires ganglionnaires inguinales est recommandée.
- Tumeur pénienne à risque d'envahissement ganglionnaire (\geq pT1b G2) : l'évaluation ganglionnaire inguinale peut être faite par la technique du ganglion sentinelle.
- Si la technique du ganglion sentinelle n'est pas disponible, une lymphadénectomie inguinale modifiée bilatérale est recommandée

Tableau 3. Recommandations des indications thérapeutiques de l'atteinte ganglionnaire			
Aire ganglionnaire	Options thérapeutiques	Niveau de preuve	Grade de recommandation
Pas de ganglion palpé	Type de lésion pénienne		
	pTis, pTaG1, pT1aG1	- Surveillance	2a B
Ganglion palpé	≥ pT1b G2	- Ganglion sentinelle - Lymphadénectomie modifié bilatérale	2a B 2a B
	Cytoponction à l'aiguille		
Ganglions fixés	Négative	- Surveillance et refaire cytoponction - Lymphadénectomie modifié bilatérale	2a B 2a B
	Positive	- Lymphadénectomie inguinale totale du côté cN+ - Lymphadénectomie inguinale modifiée du côté cN0	2a B
Ganglions fixés		- Chimiothérapie néo-adjuvante - Lymphadénectomie totale si bon répondeur - Radiothérapie ou prise en charge palliatif si non répondeur	2a B
Ganglion pelvien		- Lymphadénectomie pelvienne si au niveau inguinal : - > 2 ganglions métastatiques - Dépassement capsulaire - Image vue à la TDM en pelvien - Chimiothérapie néo-adjuvant ou adjuvante	2a B

Patients avec régions inguinales cliniquement palpables et mobiles : cN1-2

La recherche du ganglion sentinelle n'est pas recommandée.

Une cytoponction de la (des) adénopathie(s) est recommandée.

Une lymphadénectomie inguinale bilatérale est recommandée, le type de lymphadénectomie est fonction de l'examen clinique par côté et de la cytoponction :

- Du côté cN+
 - Si cytoponction positive :
 - Lymphadénectomie inguinale totale
 - Si cytoponction négative :
 - Refaire une cytoponction à distance ou
 - Lymphadénectomie inguinale modifiée

- Du côté cN0
 - Lymphadénectomie inguinale modifiée

Une lymphadénectomie iliaque unilatérale ou bilatérale est indiquée si :

- ≥ 2 ganglions inguinaux métastatiques ;
- effraction capsulaire sur un ganglion.
- image vue lors du bilan d'extension ;

Pour les patients pN1 après la lymphadénectomie inguinale bilatérale, il n'y a pas d'indication à un traitement

adjuvant. Dans les autres cas (pN2 ou pN3), une chimiothérapie adjuvante est recommandée.

Patients avec régions inguinales fixées et/ou ganglions pelviens métastatiques : cN3

Une chimiothérapie néo-adjuvante est recommandée.

En cas de réponse objective, une chirurgie agressive inguinale et pelvienne peut être discutée.

Dans les autres situations (stabilisation ou progression tumorale), seul un traitement palliatif est licite : chimiothérapie de rattrapage, radiothérapie, traitement de support.

Ganglions inguinaux apparaissant lors de la surveillance

En cas d'apparition secondaire d'adénopathies inguinales sans prise en charge ganglionnaire initiale, une lymphadénectomie inguinale bilatérale est recommandée, selon les mêmes principes que cités ci-dessus.

En cas de récurrence secondaire tardive, après une prise en charge ganglionnaire adaptée réalisée initialement, le traitement recommandé est une lymphadénectomie inguinale totale du côté de la récurrence, plus ou moins associé à une chimiothérapie néo-adjuvante ou adjuvante.

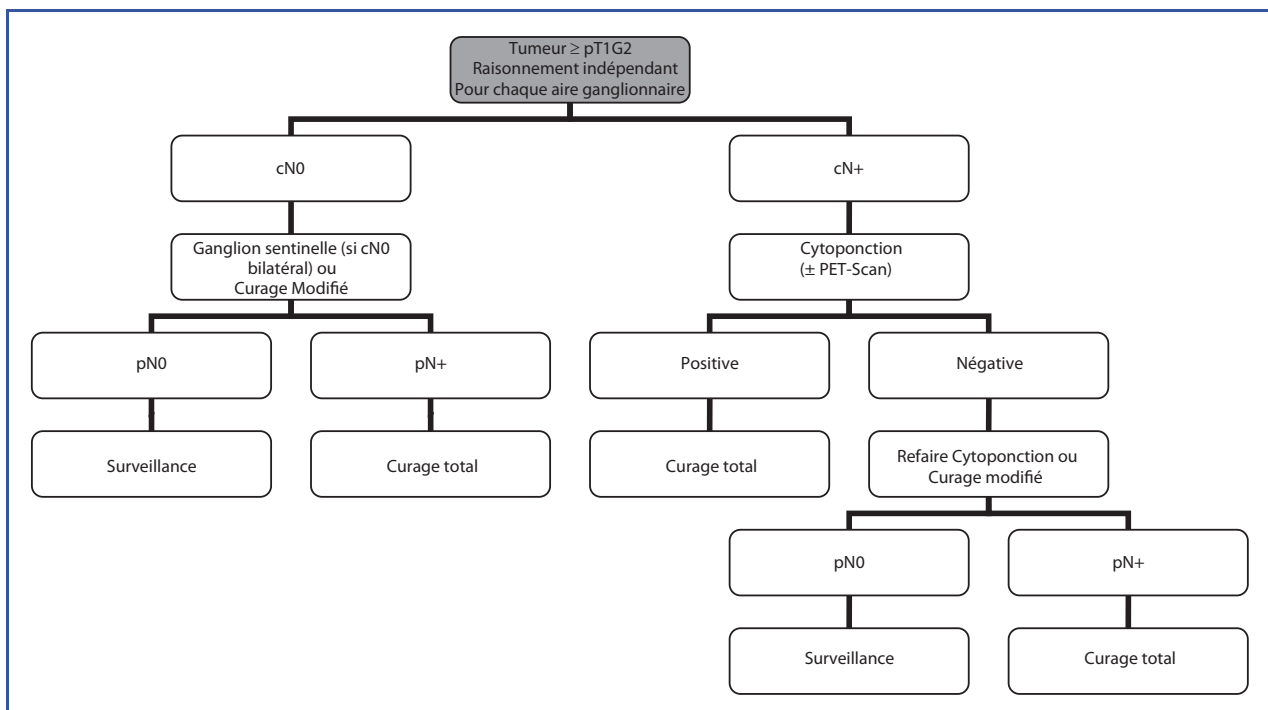


Figure 1. Arbre décisionnel de la prise en charge ganglionnaire inguinale chez des patients à risque d'atteinte ganglionnaire. Raisonnement à appliquer de manière indépendante pour chaque aire ganglionnaire inguinale (droite et gauche)

Surveillance

Il n'existe pas de consensus dans les modalités et la fréquence de la surveillance. Classiquement, il s'agit d'une surveillance clinique pénienne et des aires ganglionnaires. L'examen des aires ganglionnaires peut s'aider de l'échographie. L'apport de la tomodensitométrie et de la TEP-scan est prometteur mais sans recommandation actuelle.

Une étude rétrospective multicentrique a analysé les récurrences locales et ganglionnaires de 700 patients afin de déterminer un schéma de surveillance [52] : 92,2 % des récurrences sont apparues dans les 5 premières années dont 74,3 % dans les 2 premières années.

La durée du suivi est dans tous les cas de 5 ans minimum. Le schéma de surveillance proposé est fonction du risque de la tumeur pénienne et du statut ganglionnaire [52] (Tableau 4).

Tableau 4. Recommandations pour la surveillance des cancers du pénis

	Fréquence de surveillance		Examen de Surveillance	Grade de Recommandation
	1 ^{re} et 2 ^e année	3 ^e , 4 ^e et 5 ^e année		
Suivie de la tumeur pénienne				
Traitement conservateur	3 mois	6 mois	- Examen clinique ou - Auto-palpation	C
Amputation	6 mois	12 mois	- Examen clinique ou - Auto-palpation	C
Suivie des aires ganglionnaires				
Surveillance sans lymphadénectomie initiale	3 mois	6 mois	- Examen clinique ou - Auto-palpation	C
pN0 après lymphadénectomie	6 mois	12 mois	- Examen clinique ou - Auto-palpation - Échographie inguinale - Cytoponction si adénopathie	C
pN+ après lymphadénectomie	3 mois	6 mois	- Examen clinique ou - Auto-palpation - Échographie inguinale - Cytoponction si adénopathie	C

Résultats oncologiques

Près de 80 % des patients ayant un cancer du pénis vont être guéris. La survie dépend du stade pT, mais surtout du stade pN qui est le facteur pronostique principal. Le risque de récurrence locale est de 15 à 30 % en cas de chirurgie conservatrice contre 5 % en cas d'amputation. Une récurrence locale prise en charge précocement n'altère par le pronostic à long terme [53].

Les récurrences régionales ganglionnaires surviennent dans 86 % des cas durant les 2 premières années. L'écho-

graphie des aires ganglionnaires et une cytoponction au moindre doute permettent de détecter précocement des évolutions métastatiques occultes. Chez les patients initialement pN+, le risque de récurrence régionale est de 19 % [52].

La survie globale à 5 ans a été estimée à 85 % pour les patients N0 et à 40 % pour les patients N+. Pour les patients pN+, la survie globale à 5 ans a été de 70 à 80 % pour les pN1 (1 seul ganglion envahi), de 30 à 40 % pour les pN2 et de 0 à 10 % pour les pN3 [51, 54, 55].

CE QU'IL FAUT RETENIR RECOMMANDATIONS THÉRAPEUTIQUES

Tumeur pénienne

- Le traitement doit être au maximum conservateur avec un impératif d'avoir des limites d'exérèse en zone saine d'au moins 5 mm.
- Le choix du traitement est fonction de la localisation de la tumeur et des données histologiques.
- En cas de tumeur touchant uniquement le gland ($\leq T2$) : une biopsie-exérèse, une glandulectomie, un traitement par laser ou une radiothérapie (curiethérapie ou radiothérapie externe) est recommandée.
- En cas de tumeur touchant au moins les corps caverneux ($\geq T3$) : un geste d'amputation partielle ou totale en fonction de l'étendue de la lésion est recommandé.
- Le taux de récurrence locale est plus élevé en cas de traitement conservateur, mais une reprise chirurgicale avec un geste conservateur doit être préférée s'il n'existe pas d'atteinte du corps caverneux et si elle est possible.
- La récurrence locale est fonction des marges d'exérèse, mais n'influence pas la survie si elle est prise en charge précocement de manière adaptée.

Aires ganglionnaires

- La prise en charge des aires ganglionnaires doit être systématique et bilatérale lors de la prise en charge initiale.
- La lymphadénectomie inguinale a un rôle primordial et curateur chez les patients ayant une atteinte métastatique d'un ganglion unique (stade pN1).
- L'indication du curage inguinal dépend de l'examen clinique des aires ganglionnaires inguinales et du risque d'atteinte ganglionnaire qui est fonction du stade et du grade de la lésion pénienne ($\geq pT1b G2$). La prise en charge est spécifique pour chaque aire ganglionnaire inguinale.
- Pour les patients n'ayant pas d'adénopathie palpée à l'examen (cN0) : une surveillance est indiquée si la tumeur pénienne est $< pT1b G2$; dans les autres cas ($\geq pT1b G2$), une recherche du ganglion sentinelle ou une lymphadénectomie modifiée est recommandée.
- Pour les patients ayant des adénopathies palpées, une cytoponction à l'aiguille est recommandée. Une lymphadénectomie totale est recommandée si la cytoponction est positive.
- Une lymphadénectomie modifiée ou une surveillance avec une nouvelle cytoponction est recommandée si la cytoponction est négative.
- En cas de lymphadénectomie modifiée avec métastase ganglionnaire (pN+) lors de l'examen histologique (extemporané ou définitif), le geste doit systématiquement être complété par une lymphadénectomie totale.
- Si la lymphadénectomie modifiée ne met pas en évidence de métastase ganglionnaire (pN0), une surveillance est recommandée.
- Une lymphadénectomie iliaque est recommandée si : image vue lors du bilan d'extension, ≥ 2 ganglions inguinaux métastatiques ou effraction capsulaire sur un ganglion.
- Il n'y a pas de place pour la radiothérapie inguinale sauf en cas de situation palliative.
- La chimiothérapie néo-adjuvante pour les $\geq cN2$ ou adjuvante pour les $\geq pN2$ est recommandée.

Conflits d'intérêt

Aucun.

Références

- [1] Barnholtz-Sloan JS, Maldonado JL, Pow-sang J, Giuliano AR. Incidence trends in primary malignant penile cancer. *Urol Oncol* 2007;25:361-7.
- [2] Bray F, Sankila R, Ferlay J, Parkin DM. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 1995. *Eur J Cancer* 2002;38:99-166.
- [3] Misra S, Chaturvedi A, Misra NC. Penile carcinoma : a challenge for the developing world. *Lancet Oncol* 2004;5:240-7.
- [4] Nordenvall C, Chang ET, Adami HO, Ye W. Cancer risk among patients with condylomata acuminata. *Int J Cancer* 2006;119:888-93.
- [5] Munoz N, Castellsague X, de Gonzalez AB, Gissmann L. HPV in the etiology of human cancer. *Vaccine* 2006;24:1-10.
- [6] Gerend MA, Barley J. Human papillomavirus vaccine acceptability among young adult men. *Sex Transm Dis* 2009;36:58-62.
- [7] Renaud-Vilmer C, Cavelier-Balloy B, Verola O, Morel P, Servant JM, Desgrandchamps F, et al. Analysis of alterations adjacent to invasive squamous cell carcinoma of the penis and their relationship with associated carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 2010;62:284-90.

- [8] Velazquez EF, Soskin A, Bock A, Cudas R, Barreto JE, Cubilla AL. Positive resection margins in partial penectomies : sites of involvement and proposal of local routes of spread of penile squamous cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2004;28:384-9.
- [9] Guimaraes GC, Lopes A, Campos RS, Zequi Sde C, Leal ML, Carvalho AL, et al. Front pattern of invasion in squamous cell carcinoma of the penis : new prognostic factor for predicting risk of lymph node metastases. *Urology* 2006;68:148-53.
- [10] Busby JE, Pettaway CA. What's new in the management of penile cancer ? *Curr Opin Urol* 2005;15:350-7.
- [11] Cubilla AL. The role of pathologic prognostic factors in squamous cell carcinoma of the penis. *World J Urol* 2009;27:169-77.
- [12] Rees RW, Freeman A, Borley N, Ralf DJ, Minhas S. pT2 penile squamous cell carcinomas : cavernosus vs. spongiosus invasion. *Eur Urol Suppl* 2008;7:111;abstract 163.
- [13] Kayes O, Minhas S, Allen C, Hare C, Freeman A, Ralph D. The role of magnetic resonance imaging in the local staging of penile cancer. *Eur Urol* 2007;51:1313-8;discussion 1318-9.
- [14] Lont AP, Besnard AP, Gallee MP, van Tinteren H, Horenblas S. A comparison of physical examination and imaging in determining the extent of primary penile carcinoma. *BJU Int* 2003;91:493-5.
- [15] Ornellas AA, Seixas AL, Marota A, Wisnesky A, Campos F, de Moraes JR. Surgical treatment of invasive squamous cell carcinoma of the penis : retrospective analysis of 350 cases. *J Urol* 1994;151:1244-9.
- [16] Lont AP, Horenblas S, Tanis PJ, Gallee MP, van Tinteren H, Nieweg OE. Management of clinically node negative penile carcinoma : improved survival after the introduction of dynamic sentinel node biopsy. *J Urol* 2003;170:783-6.
- [17] Saisorn I, Lawrentschuk N, Leewansangtong S, Bolton DM. Fine-needle aspiration cytology predicts inguinal lymph node metastasis without antibiotic pretreatment in penile carcinoma. *BJU Int* 2006;97:1225-8.
- [18] Kroon BK, Horenblas S, Deurloo EE, Nieweg OE, Teertstra HJ. Ultrasonography-guided fine-needle aspiration cytology before sentinel node biopsy in patients with penile carcinoma. *BJU Int* 2005;95:517-21.
- [19] Leijte JA, Kroon BK, Valdes Olmos RA, Nieweg OE, Horenblas S. Reliability and safety of current dynamic sentinel node biopsy for penile carcinoma. *Eur Urol* 2007;52:170-7.
- [20] Esen G. Ultrasound of superficial lymph nodes. *Eur J Radiol* 2006;58:345-59.
- [21] Scher B, Seitz M, Reiser M, Hungerhuber E, Hahn K, Tiling R, et al. 18F-FDG PET/CT for staging of penile cancer. *J Nucl Med* 2005;46:1460-5.
- [22] Schlenker B, Scher B, Tiling R, Siegert S, Hungerhuber E, Gratzke C, et al. Detection of inguinal lymph node involvement in penile squamous cell carcinoma by 18F-fluorodeoxyglucose PET/CT : A prospective single-center study. *Urol Oncol* 2009 [In Press].
- [23] Graafland NM, Leijte JA, Valdes Olmos RA, Hoefnagel CA, Teertstra HJ, Horenblas S. Scanning with 18F-FDG-PET/CT for detection of pelvic nodal involvement in inguinal node-positive penile carcinoma. *Eur Urol* 2009;56:339-45.
- [24] Hungerhuber E, Schlenker B, Frimberger D, Linke R, Karl A, Stief CG, et al. Lymphoscintigraphy in penile cancer : limited value of sentinel node biopsy in patients with clinically suspicious lymph nodes. *World J Urol* 2006;24:319-24.
- [25] Leijte JA, Hughes B, Graafland NM, Kroon BK, Olmos RA, Nieweg OE, et al. Two-center evaluation of dynamic sentinel node biopsy for squamous cell carcinoma of the penis. *J Clin Oncol* 2009;27:3325-9.
- [26] Hughes BE, Leijte JA, Kroon BK, Shabbir MA, Swallow TW, Heenan SD, et al. Lymph Node Metastasis in Intermediate-Risk Penile Squamous Cell Cancer : A Two-Centre Experience. *Eur Urol* 2009 [In press].
- [27] Schlenker B, Tilki D, Gratzke C, Seitz M, Reich O, Schneede P, et al. Intermediate-differentiated invasive (pT1 G2) penile cancer-oncological outcome and follow-up. *Urol Oncol*. 2009 [In press].
- [28] Ficarra V, Zattoni F, Artibani W, Fandella A, Martignoni G, Novara G, et al. Nomogram predictive of pathological inguinal lymph node involvement in patients with squamous cell carcinoma of the penis. *J Urol* 2006;175:1700-4;discussion 1704-5.
- [29] Bandieramonte G, Colecchia M, Mariani L, Lo Vullo S, Pizzocaro G, Piva L, et al. Peniscopically controlled CO2 laser excision for conservative treatment of in situ and T1 penile carcinoma : report on 224 patients. *Eur Urol* 2008;54:875-82.
- [30] Paoli J, Ternesten Bratel A, Lowhagen GB, Stenquist B, Forslund O, Wennberg AM. Penile intraepithelial neoplasia : results of photodynamic therapy. *Acta Derm Venereol* 2006;86:418-21.
- [31] Shindel AW, Mann MW, Lev RY, Sengelmann R, Petersen J, Hruza GJ, et al. Mohs micrographic surgery for penile cancer : management and long-term followup. *J Urol* 2007;178:1980-5.
- [32] Lont AP, Gallee MP, Meinhardt W, van Tinteren H, Horenblas S. Penis conserving treatment for T1 and T2 penile carcinoma : clinical implications of a local recurrence. *J Urol* 2006;176:575-80;discussion 580.
- [33] Bracka A. Glans resection and plastic repair. *BJU Int* 2010;105:136-144.
- [34] de Crevoisier R, Slimane K, Sanfilippo N, Bossi A, Albano M, Dumas I, et al. Long-term results of brachytherapy for carcinoma of the penis confined to the glans (N- or NX). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;74:1150-6.
- [35] Hadway P, Corbishley CM, Watkin NA. Total glans resurfacing for premalignant lesions of the penis : initial outcome data. *BJU Int* 2006;98:532-6.
- [36] Morelli G, Pagni R, Mariani C, Campo G, Menchini-Fabris F, Minervini R, et al. Glansectomy with split-thickness skin graft for the treatment of penile carcinoma. *Int J Impot Res* 2009;21:311-4.
- [37] Palminteri E, Berdondini E, Lazzeri M, Mirri F, Barbagli G. Resurfacing and reconstruction of the glans penis. *Eur Urol* 2007;52:893-8.
- [38] Garaffa G, Raheem AA, Christopher NA, Ralph DJ. Total phallic reconstruction after penile amputation for carcinoma. *BJU Int* 2009;104:852-6.
- [39] Smith Y, Hadway P, Biedrzycki O, Perry MJ, Corbishley C, Watkin NA. Reconstructive surgery for invasive squamous carcinoma of the glans penis. *Eur Urol* 2007;52:1179-85.
- [40] Catalona WJ. Modified inguinal lymphadenectomy for carcinoma of the penis with preservation of saphenous veins : technique and preliminary results. *J Urol* 1988;140:306-10.
- [41] Bouchot O, Rigaud J, Maillet F, Hetet JF, Karam G. Morbidity of inguinal lymphadenectomy for invasive penile carcinoma. *Eur Urol* 2004;45:761-765;discussion 765-6.
- [42] Tobias-Machado M, Tavares A, Silva MN, Molina WR Jr, Forseto PH, Juliano RV, et al. Can video endoscopic inguinal lymphadenectomy achieve a lower morbidity than open lymph node dissection in penile cancer patients ? *J Endourol* 2008;22:1687-91.
- [43] Pandey D, Mahajan V, Kannan RR. Prognostic factors in node-positive carcinoma of the penis. *J Surg Oncol* 2006;93:133-8.
- [44] Hakenberg OW, Nippgen JB, Froehner M, Zastrow S, Wirth MP. Cisplatin, methotrexate and bleomycin for treating advanced penile carcinoma. *BJU Int* 2006;98:1225-7.
- [45] Leijte JA, Kerst JM, Bais E, Antonini N, Horenblas S. Neoadjuvant chemotherapy in advanced penile carcinoma. *Eur Urol* 2007;52:488-94.
- [46] Bermejo C, Busby JE, Spiess PE, Heller L, Pagliaro LC, Pettaway CA. Neoadjuvant chemotherapy followed by aggressive surgical consolidation for metastatic penile squamous cell carcinoma. *J Urol* 2007;177:1335-8.
- [47] Pagliaro LC, Crook J. Multimodality therapy in penile cancer : when and which treatments ? *World J Urol* 2009;27:221-5.
- [48] Pizzocaro G, Nicolai N, Milani A. Taxanes in combination with cisplatin and fluorouracil for advanced penile cancer : preliminary results. *Eur Urol* 2009;55:546-51.
- [49] Protzel C, Hakenberg OW. Chemotherapy in patients with penile carcinoma. *Urol Int* 2009;82:1-7.
- [50] Kroon BK, Horenblas S, Lont AP, Tanis PJ, Gallee MP, Nieweg OE. Patients with penile carcinoma benefit from immediate resection of clinically occult lymph node metastases. *J Urol* 2005;173:816-9.

- [51] Protzel C, Alcaraz A, Horenblas S, Pizzocaro G, Zlotta A, Hakenberg OW. Lymphadenectomy in the surgical management of penile cancer. *Eur Urol* 2009;55:1075-88.
- [52] Leijte JA, Kirrander P, Antonini N, Windahl T, Horenblas S. Recurrence patterns of squamous cell carcinoma of the penis : recommendations for follow-up based on a two-centre analysis of 700 patients. *Eur Urol* 2008;54:161-8.
- [53] Gotsadze D, Matveev B, Zak B, Mamaladze V. Is conservative organ-sparing treatment of penile carcinoma justified ? *Eur Urol* 2000;38:306-12.
- [54] Marconnet L, Bouchot O, Culine S, Avances C, Rigaud J. Prise en charge ganglionnaire dans le carcinome épidermoïde du pénis : revue de la littérature par le comité de cancérologie de l'Association française d'urologie-groupe organes génitaux externes (CCAFU-OGE). *Prog Urol* 2010; 20:332-42.
- [55] Marconnet L, Rigaud J, Bouchot O. Long-term followup of penile carcinoma with high risk for lymph node invasion treated with inguinal lymphadenectomy. *J Urol* 2010;183:2227-32.