

UNIVERSITÉ DE NANTES

FACULTÉ DE MÉDECINE

Année : 2021

N°

THÈSE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

DES d'Urologie

par

Antoine JEANNE-JULIEN

Né le 21 mai 1993 à Nantes (44)

Présentée et soutenue publiquement le 21 mai 2021

**Morbidité des curages ganglionnaires inguinaux et résultats
oncologiques dans le cancer du pénis**

Président : Monsieur le Professeur Olivier BOUCHOT

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Jérôme RIGAUD

Membres du jury : Madame le Docteur Hélène SENELLART

Monsieur le Docteur Julien BRANCHEREAU

Monsieur le Professeur Éric MIRALLIE

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque.

Remerciements

A Monsieur le Professeur Jérôme RIGAUD,

Je vous remercie de m'avoir confié et fait confiance pour traiter ce sujet qui est si cher au service d'urologie depuis de nombreuses années. Merci de m'avoir accompagné tout au long de ce travail, pour votre grande disponibilité, votre réactivité et vos conseils clairvoyants. J'espère avoir été à la hauteur de vos attentes.

A Monsieur le Professeur Olivier BOUCHOT,

Je vous remercie de me faire l'honneur de présider ce jury. Merci de m'avoir ouvert les portes de l'urologie nantaise. Votre enseignement et vos précieux conseils lors de mon premier semestre d'urologie à vos côtés resteront gravés en moi.

A Madame le Docteur Hélène SENELLART,

Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail. Vous avez eu la bienveillance de m'accueillir dans votre service où j'ai pu découvrir toute la richesse de l'oncologie médicale. Vos qualités pédagogiques m'auront permis d'apprécier cette belle spécialité.

A Monsieur le Docteur Julien BRANCHEREAU,

Je te remercie d'avoir accepté de juger ce travail. Ton dynamisme et ta force de travail sont un exemple pour moi. Travailler à tes côtés est très enrichissant. Merci de ton investissement permanent dans notre formation. Nous te devons beaucoup !

A Monsieur le Professeur Éric MIRALLIE,

Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail. Vous avez été le premier à me faire confiance et à prendre le risque de me tendre un bistouri. J'admire votre talent chirurgical et vos qualités humaines bien au-delà de la chirurgie.

Au service d'urologie du CHU de Nantes,

A Madame le Docteur Marie-Aimée PERROUIN-VERBE. Merci pour ta gentillesse, ta patience et de t'efforcer à nous démystifier la neuro-urologie.

A Monsieur le Professeur Georges KARAM. Votre gentillesse n'a d'égal que votre aisance chirurgicale. C'est un plaisir et un honneur d'apprendre à vos côtés.

A Messieurs les Docteur Pascal GLEMAIN et Loïc LE NORMAND. Votre enseignement m'aura été précieux. Profitez bien de cette nouvelle vie qui s'offre à vous.

A toutes les infirmières (du service et du bloc opératoire), les aides-soignantes, les secrétaires. Votre savoir-faire et votre expérience nous sont, chaque jour, indispensables.

Aux différents services qui ont eu la gentillesse de m'accueillir pendant mon internat et qui m'ont appris tant de choses,

Au service de chirurgie digestive et endocrinienne du CHU de Nantes. Vous m'avez fait découvrir la chirurgie, je garderai un excellent souvenir de mon premier semestre passé avec vous.

Au service de chirurgie vasculaire du CHU de Nantes. En particulier, au Docteur Philippe CHAILLOU, un grand maître de la chirurgie.

Au service d'urologie de la Clinique Mutualiste de St Nazaire. Travailler dans une ambiance aussi sereine et familiale aura été un réel plaisir.

Au service d'oncologie médicale du Centre René Gauducheau. Votre accueil et votre bienveillance m'auront permis de m'ouvrir à une prise en charge différente de la chirurgie.

Au service de radiothérapie du Centre René Gauducheau.

Au service d'urologie du CHU de Rennes. En particulier au Professeur Romain MATHIEU que j'ai eu la chance d'accompagner durant un trimestre. Votre vision de la chirurgie et vos rapports avec les patients marqueront sans aucun doute ma pratique future.

A tous mes (ex)chefs de clinique et assistants,

A Mathilde, Ismaël, Maxime, Stéphane et Thomas. Mathilde tu auras su me transmettre ta passion pour l'urologie ainsi que ta rigueur. Un très grand merci pour tout cela, je m'en souviendrai !

A Anna, Camille, Carine, Marie G, Marie M, Sahar, Cyriac, Guénoles, Lucas, Ludovic, Ludwig, Pierre, Quentin, Vivien, Zine-Eddine.

A mes co-internes, sans qui tout serait différent,

A Oussama et Tristan qui m'auront fait découvrir l'urologie et tant d'autres choses ! Ce premier semestre d'urologie avec vous restera inoubliable. J'ai découvert deux amis. Sans oublier Elsa, Lauriane, Etienne (qui aura eu du mal à se remettre du décalage horaire !) et Thomas (journaliste sportif avant tout).

A Clémentine, Racky et Maxime. A jamais mes premiers co-internes ! A jamais la « Team Sud » ! Merci Clémentine de m'avoir pris par la main et rattrapé quelques bourdes ...

A Anna, Julia, Louis-Marie et Ziyad. Pour nos after-work conviviaux !

A Dahna, Gaëlle, Juliette, Marie, Pierrine et Paul. Merci pour ce semestre à l'ICO et de votre patience pour mes grands débuts en médecine !

A Astrid, Laurie, Oumaïma et Luc. Quatre belles recrues de la radiothérapie marocaine et française !

A Anne-Lise, Camille, Valentine, François, Paul et Ronan. Ce semestre breton restera inoubliable pour la chirurgie et le gros son !

A Cécilia, Fanny, Arthur, Aurélien, Benoît, Lucas, Marc, Samy, Thomas B, Thomas P. C'est un plaisir de faire partie de votre promo !

A toute la team « HD face à la mer », Tié la famille ! A Combal, notre amitié dépassera toujours la rose gravée en toi ! A Ali, une grande amitié s'est construite au fil des années ! A Cyp, notre semestre à venir s'annonce grandiose !

A Coline, Hajar, Philippine, Alexis, Édouard, Marc-Antoine et Nicolas, pour avoir embelli ces années d'externat. Nos retrouvailles me sont toujours si chères !

A Maylis et Olivia, une amitié née sur les pistes d'athlé.

A Arnaud, avec qui notre amitié ne souffrira jamais de la distance.

A mes parents, pour votre amour et votre soutien indéfectible durant toutes ces années. Pour toutes les valeurs que vous m'avez inculquées. Je ne vous remercierai jamais assez !

A Céline et Guillaume, pour tout ce qu'on a vécu tous les trois. Pour les souvenirs de notre enfance.

A mes grands-parents, qui m'ont appris la rigueur et qui, sans le savoir, m'ont probablement inspiré.

A toute ma famille, pour votre présence réconfortante.

A tous ceux que j'ai oublié mais auxquels j'ai quand même pensé !

Au COVID, pour m'avoir offert de longues soirées studieuses ...

A Adeline, pour tout le reste ! Le passé, le présent, et surtout l'avenir.

Tables des matières

| | |
|---|----|
| Liste des abréviations | 8 |
| I – Introduction | 9 |
| II – Matériel et Méthodes | 11 |
| 1) Population | 11 |
| a. Cancer du pénis | 11 |
| b. Cancers cutanés | 11 |
| 2) Bilan d’extension et prise en charge oncologique du cancer du pénis | 11 |
| 3) Techniques chirurgicales des curages inguinaux | 12 |
| a. Ganglion sentinelle | 13 |
| b. Curage modifié | 13 |
| c. Curage radical | 13 |
| d. Autres points | 14 |
| 4) Complications chirurgicales post-opératoires | 14 |
| 5) Suivi, résultats oncologiques et survie | 15 |
| 6) Statistiques | 16 |
| III – Résultats | 17 |
| 1) Caractéristiques de la population | 17 |
| a. Cancer du pénis | 17 |
| b. Cancers cutanés | 17 |
| 2) Caractéristiques des curages inguinaux | 18 |
| a. Cancer du pénis | 18 |
| b. Cancers cutanés | 19 |
| 3) Morbidité des curages inguinaux par patient | 20 |
| a. Morbidité de l’ensemble des curages inguinaux par patient | 20 |
| b. Comparaison de la morbidité des curages par patient selon le type de cancer ... | 23 |
| 4) Morbidité des curages inguinaux par type de curage | 24 |
| a. Morbidité de l’ensemble des curages inguinaux par type de curage | 24 |
| b. Comparaison de la morbidité de l’ensemble des curages modifiés et radicaux | 26 |
| c. Comparaison de la morbidité entre les curages modifiés et radicaux dans le cancer du pénis | 27 |
| d. Comparaison de la morbidité des curages radicaux entre le cancer du pénis et les cancers cutanés | 29 |
| e. Facteurs de risque de complications des curages inguinaux dans le cancer du pénis | 29 |
| 5) Résultats oncologiques dans le cancer du pénis | 31 |
| a. Résultats du bilan d’extension et traitement néo-adjuvant | 31 |
| b. Prise en charge initiale de la tumeur primitive | 32 |

| | | |
|------------|---|----|
| c. | Résultats histologiques de la tumeur primitive et des curages inguinaux | 32 |
| d. | Survie sans récurrence | 35 |
| e. | Survie spécifique | 36 |
| f. | Survie spécifique – analyse critique de la classification TNM 2016 | 38 |
| g. | Survie globale | 40 |
| h. | Survie globale – analyse critique de la classification TNM 2016 | 42 |
| i. | Prise en charge des récurrences de la maladie | 43 |
| IV – | Discussion | 46 |
| 1) | Complications des curages inguinaux dans le cancer du pénis | 46 |
| a. | Complications des curages inguinaux dans la littérature | 46 |
| b. | Facteurs de risque et techniques chirurgicales préventives | 48 |
| c. | Limites de notre étude | 50 |
| 2) | Curages inguinaux par voie coelioscopique dans le cancer du pénis | 50 |
| 3) | Place des traitements néo-adjuvants et adjuvants aux curages inguinaux | 52 |
| a. | Radiothérapie | 52 |
| b. | Chimiothérapie | 53 |
| i. | Chimiothérapie néo-adjuvante | 53 |
| ii. | Chimiothérapie adjuvante | 54 |
| c. | Perspectives pour le futur | 55 |
| V – | Conclusion | 56 |
| VI – | Bibliographie | 57 |
| Annexes | | 64 |
| Annexe 1 - | Classification TNM 2016 du cancer du pénis | 64 |
| Annexe 2 - | Classification des complications post-opératoires selon Clavien-Dindo | 65 |

Liste des abréviations

ASA : score de l'American Society of Anesthesiologists
CCAFU : Comité de Cancérologie de l'Association Française d'Urologie
CHU : Centre Hospitalier Universitaire
CNIL : Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
EAU : European Association of Urology
FDG : Fluoro-Désoxy-Glucose
HPV : Human Papillomavirus
IMC : Indice de Masse Corporelle
INCa : Institut National du Cancer
INSEE : Institut National de la Statistique et des Études Économiques
MTX : Méthotrexate
OR : Odds-ratio
ORL : Oto-rhino-laryngologie
SD : Standard Derivation (Écart type)
TEP : Tomographie par Émission de Positons
TNM : Tumor, Node, Metastasis
TPN : Thérapie par Pression Négative
UICC : Union for International Cancer Control
5-FU : 5-Fluorouracile

I – Introduction

Le cancer du pénis est un cancer peu fréquent, voire rare. Le nombre de nouveaux cas en France en 2018 était estimé à 449 selon le dernier rapport de l'INCa (1), ce qui représente moins de 1 % des cancers de la sphère urologique. Il touche préférentiellement les sujets âgés avec un âge médian au diagnostic de 71 ans (1). Dans plus de 95 % des cas, il s'agit d'un carcinome épidermoïde (2), avec un lien retrouvé avec une infection par l'HPV dans la moitié des cas selon une méta-analyses récente (3) (avec de fortes disparités selon les sous-types histologiques).

Les caractéristiques histologiques du carcinome épidermoïde en font une maladie à dissémination lymphatique et les ganglions inguinaux en sont toujours le premier relais, comme le suggéraient les données anatomiques cadavériques (4) et le confirment les études avec l'imagerie nucléaire (5,6). Exceptionnellement en cancérologie, la dissémination ganglionnaire régionale ne signifie pas ici maladie systémique. Le cancer du pénis est généralement à évolution lente. La progression est longtemps locale, puis par la suite loco-régionale au niveau des aires ganglionnaires inguinales superficielles et profondes, puis pelviennes. Si le traitement de la lésion primitive du pénis demeure indispensable, l'évaluation et la prise en charge ganglionnaire inguinale s'avère donc primordiale (7). D'autant plus que le statut ganglionnaire influe sur le pronostic et la survie des patients en tant que facteur indépendant (8–13).

Outre l'examen clinique et l'échographie inguinale, le TEP-scanner au 18-FDG a pris au fil des années une place importante dans l'évaluation ganglionnaire initiale. Avec une très bonne sensibilité (88-100 %) ainsi qu'une très bonne spécificité (98-100 %), il contribue à confirmer le caractère suspect d'une adénopathie palpable cliniquement (14–16). A partir de l'ensemble de ces données permettant de définir le statut ganglionnaire (cN), ainsi que des caractéristiques anatomo-pathologiques du cancer primitif, l'EAU (17) et le CCAFU (18) ont construit des arbres décisionnels proposant cinq types de prise en charge des aires ganglionnaires inguinales : surveillance, cytoponction à l'aiguille fine, ganglion sentinelle, curage modifié, ou curage radical. Ils s'appuient sur le rapport bénéfice oncologique/morbidité du curage inguinal.

Il est aujourd'hui indiscutable de pratiquer des curages inguinaux dans le cancer du pénis (9,19) pour leur contribution dans la stadification ganglionnaire avec le développement continu du ganglion sentinelle d'une part, et leur capacité curative d'autre part. Le curage radical est curatif chez environ 80 % des patients avec une maladie métastatique ganglionnaire inguinale limitée à 1 ou

2 adénopathies (20). Mais la morbidité de ces curages impose de poser les bonnes indications et de rester le moins invasif possible (7). Des complications cutanées (telles que les nécroses, les infections et les déhiscences) et lymphatiques (telles que les lymphocèles et les lymphœdèmes) ont été rapportées dans plusieurs études et revues de la littérature (19,21) et doivent être prises en compte dans la stratégie thérapeutique. Ces études ont cependant, pour la plupart, été réalisées sur un nombre limité de patients et restent assez rares.

Dans ce contexte, il nous a paru intéressant d'évaluer la pratique dans notre centre en reprenant l'ensemble des patients ayant bénéficié d'un curage inguinal dans le cadre de la prise en charge de leur cancer du pénis, en analysant les suites opératoires et en suivant leur évolution oncologique dans le temps.

En outre, puisque le service d'urologie de notre centre pratique également les curages inguinaux nécessaires dans le traitement des cancers cutanés métastatiques inguinaux, il nous a paru pertinent de les intégrer à notre travail.

L'objectif de cette étude a ainsi été d'évaluer rétrospectivement, dans notre centre, la morbidité des curages inguinaux et les résultats oncologiques dans le cancer du pénis, puis de comparer cette morbidité à celle dans les curages inguinaux réalisés dans le cadre du traitement des cancers cutanés.

II – Matériel et Méthodes

1) Population

a. Cancer du pénis

Nous avons analysé rétrospectivement l'ensemble des dossiers des patients ayant bénéficié d'un curage inguinal dans le cadre d'un cancer du pénis entre le 1^{er} janvier 2004 et le 31 décembre 2019 dans le service d'urologie du CHU de Nantes. Seuls les patients présentant un carcinome épidermoïde étaient inclus. Les patients pour lesquels le curage inguinal entraînait dans un processus palliatif, et était qualifié de « curage de propreté », ont été exclus.

b. Cancers cutanés

Nous avons repris rétrospectivement l'ensemble des dossiers des patients ayant bénéficié d'un curage inguinal dans le cadre d'un cancer cutané sur la même période dans le service d'urologie. Tous les patients ont été inclus, quelle que soit l'histologie de la tumeur primitive (mélanome, carcinome épidermoïde, et carcinome à cellules de Merkel).

2) Bilan d'extension et prise en charge oncologique du cancer du pénis

Le bilan d'extension du cancer du pénis consistait en un examen des aires ganglionnaires inguinales en consultation avec une palpation des creux inguinaux de façon bilatérale et une échographie avec une sonde de 10 MHz (haute résolution). Parfois, une cytoponction à l'aiguille sous échographie était pratiquée lorsque les adénopathies étaient palpables (cN1 et cN2). Une imagerie était réalisée dans la très grande majorité des cas, avant ou après le traitement de la tumeur primitive (scanner thoraco-abdomino-pelvien avant 2007, puis TEP-scanner au 18-FDG par la suite).

Les indications de curage inguinal ont quelque peu évolué au fil des années et des recommandations mais les grandes lignes n'ont jamais changé. Durant de nombreuses années, on procédait à des curages

inguinaux modifiés de « staging » pour les patients avec des tumeurs péniennes infiltrantes \geq pT2. Les patients pN+ se voyaient ensuite proposer un curage inguinal radical.

Avec le développement du TEP-scanner au 18-FDG, la stratégie s'est appuyée davantage sur le statut ganglionnaire. Les patients cN0, chez qui la réalisation d'une imagerie n'était pas recommandée, bénéficiaient d'un prélèvement du ganglion sentinelle, très souvent dans le même temps que la chirurgie de la tumeur primitive (un curage inguinal modifié était également possible). Si ce ganglion sentinelle s'avérait positif, un curage inguinal radical s'imposait. Pour les patients cN1 et cN2, un curage inguinal radical était réalisé du côté atteint et un curage modifié du côté sain, le cas échéant. Pour les patients cN3 inguinal, après la chimiothérapie néo-adjuvante, un curage inguinal radical était pratiqué. Pour les patients cN3 iliaque, après la chimiothérapie néo-adjuvante, un curage inguinal radical et iliaque était exécuté.

La chimiothérapie, néo-adjuvante et adjuvante, était également présente dans la prise en charge thérapeutique initiale chez certains malades. Les patients cN3 bénéficiaient d'une chimiothérapie néo-adjuvante avec 4 cycles de TIP (Taxol – Ifosfamide – Cisplatine). Il en était de même avec les patients pN3 qui bénéficiaient de cette même chimiothérapie en adjuvant. Dans le cadre d'essais thérapeutiques, des patients cN1-2 ou pN1-2 ont pu recevoir une chimiothérapie péri-opératoire de type TIP.

La classification TNM a été utilisée pour classer la tumeur primitive et les extensions ganglionnaires. Toutes les données ont été reclassées selon la classification TNM 2016 de l'UICC (voir annexe 1).

Les tumeurs du pénis ont été également classées selon les trois groupes de risque d'extension ganglionnaire définis par l'EAU : tumeurs à faible risque (\leq pT1G1) ; tumeurs de risque intermédiaire (pT1G2) ; tumeurs à haut risque (pT1G3, pT2, pT3).

3) Techniques chirurgicales des curages inguinaux

Selon les indications, trois types de curage inguinal ont été pratiqués : le ganglion sentinelle, le curage modifié, et le curage radical.

a. Ganglion sentinelle

Le prélèvement du ganglion sentinelle devait obligatoirement être réalisé tumeur en place. Il nécessitait, préalablement à l'intervention, la détection isotopique du/des ganglion(s) sentinelle(s) à l'aide d'une scintigraphie après injection péri-tumorale d'un radiotracer marqué au Tc99m. L'incision était effectuée en regard de ce(s) ganglion(s) qui était(ent) ensuite prélevé(s) après un dernier repérage grâce à une sonde de détection des rayons gamma. Dans quelques cas, en plus de la détection isotopique, une injection péri-tumorale de bleu patenté a eu lieu en per-opératoire.

b. Curage modifié

Le curage inguinal modifié comprenait l'ablation des ganglions des quadrants supéro-interne et central péri-saphène. L'incision était faite 2 à 4 cm en dessous de l'arcade crurale, en suivant le même axe. Les limites étaient le ligament inguinal au niveau supérieur, la veine fémorale en externe, le bord externe du muscle long adducteur en interne, le feuillet antérieur de l'aponévrose en inférieur, le fascia superficialis en antérieur, et le muscle pectiné et les vaisseaux fémoraux en postérieur. La mobilisation était possible dès J1.

c. Curage radical

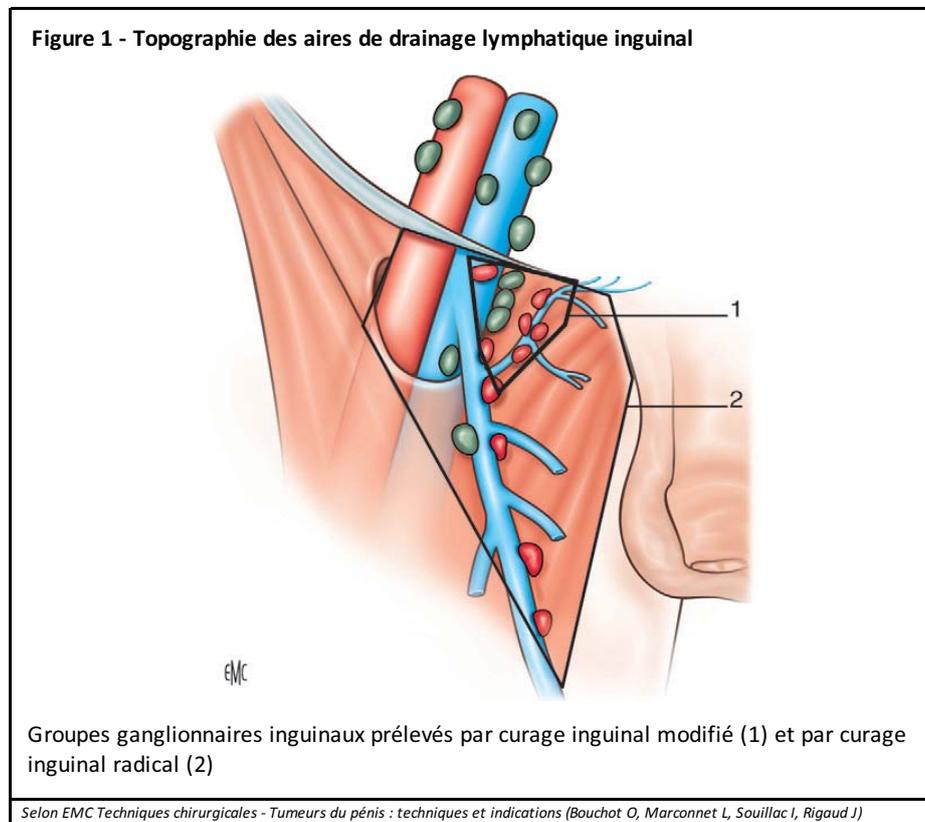
Le curage inguinal radical consistait en un curage de l'ensemble des ganglions du creux inguinal. L'incision était réalisée 2 à 4 cm en dessous de l'arcade crurale, en suivant le même axe, un peu plus grande que pour le curage modifié. Les limites étaient le ligament inguinal au niveau supérieur, le muscle sartorius en externe, le muscle long adducteur voire le cordon spermatique en interne, la pointe du triangle fémoral en inférieur, le fascia superficialis en antérieur, et le muscle pectiné et les vaisseaux fémoraux en postérieur. L'aponévrose cribiforme n'était pas ouverte. La réalisation d'une transposition du muscle sartorius en fin d'intervention était laissée à la discrétion de l'opérateur. Une anticoagulation préventive était instaurée pour deux à trois semaines et le port de bas de contention prescrit pour trois mois. La mobilisation était autorisée à partir de J5 et la flexion de la cuisse à partir de J15.

d. Autres points

Dans la mesure du possible, la veine saphène interne était respectée pour améliorer le retour veineux, de même que les branches de l'artère fémorale commune assurant la vascularisation cutanée (artère épigastrique superficielle et artère circonflexe iliaque superficielle).

Pour tous ces types de curage, l'hémostase et la lymphostase étaient faites avec des fils, des clips, un bistouri électrique ou une pince de fusion tissulaire. La mise en place de colle biologique et le drainage par un redon en fin d'intervention étaient laissés à l'appréciation du chirurgien.

La figure 1 illustre les groupes ganglionnaires inguinaux prélevés dans les curages modifié et radical.



4) Complications chirurgicales post-opératoires

Les complications chirurgicales d'intérêt étaient les collections (lymphocèle ou hématome), les infections cutanées, les déhiscences cicatricielles, les nécroses cutanées, les thromboses veineuses profondes, les lymphœdèmes des membres inférieurs et pelvien, et les décès. Elles ont toutes été

classées selon la classification de Clavien-Dindo (22) (voir annexe 2) et selon leur caractère précoce ou tardif. Une complication précoce était définie comme une complication observée durant le premier mois post-opératoire ou intervenant durant l'hospitalisation initiale, alors qu'une complication tardive intervenait après le premier mois (et jusqu'à un an). Les complications ont été déterminées comme suit :

- Collection (lymphocèle ou hématome) : collection sous-cutanée du site opératoire de lymphes ou de sang nécessitant ou non une ponction ou une désunion de la cicatrice au lit du patient ou en consultation (grade I), ou nécessitant une évacuation/drainage au bloc opératoire (grade IIIb)
- Infection cutanée : inflammation cutanée associée à un sepsis nécessitant des soins locaux (grade I), la prescription d'antibiotiques (grade II) ou l'évacuation d'un abcès au bloc opératoire (grade IIIb)
- Déhiscence cicatricielle : réouverture de la cicatrice nécessitant des soins locaux (grade I) ou une prise en charge au bloc opératoire (grade IIIb)
- Nécrose cutanée : nécrose de la peau péri-cicatricielle nécessitant des soins locaux (grade I) ou une prise en charge au bloc opératoire avec notamment une greffe cutanée (grade IIIb)
- Thrombose veineuse profonde : thrombose d'une veine profonde du membre inférieur confirmée à l'échographie-doppler et nécessitant une anticoagulation curative (grade II)
- Lymphœdème des membres inférieurs et pelvien/scrotal : augmentation du périmètre du membre inférieur, du volume scrotal ou du volume périnéal (grade I)

5) Suivi, résultats oncologiques et survie

Le suivi était essentiellement clinique et chaque patient s'est vu être sensibilisé à l'auto-palpation des creux inguinaux.

Les survies sans récurrence, spécifique et globale ont été étudiées. Pour chacune d'elles, la date de référence était la date du premier curage inguinal. La survie sans récurrence s'intéressait au délai avant récurrence locale, ganglionnaire ou à distance. La survie spécifique prenait en compte les décès liés à l'évolution du cancer du pénis, alors que la survie globale s'intéressait à l'ensemble des causes de décès.

Lorsque les patients n'étaient plus suivis au CHU de Nantes, les centres hospitaliers, cliniques ou cabinets urologiques de ville ont été contactés afin de récupérer le dossier médical de suivi. Pour la

survie globale, la base de données des décès de l'INSEE a été consultée pour l'ensemble des patients vivants au moment du recueil dont la date des dernières nouvelles était supérieure à six mois.

Les patients ont été suivis jusqu'à leur décès ou jusqu'au 1^{er} décembre 2020 (fin du suivi dans l'étude).

6) Statistiques

Toutes les analyses statistiques ont été conduites à l'aide des logiciels Excel® et R®.

Pour les statistiques descriptives, les variables quantitatives étaient exprimées en moyenne (écart-type) ou en médiane (étendue) alors que les variables qualitatives étaient exprimées en fréquence ou en proportion.

Le test de Student, le test exact de Fisher et le test du Khi-deux ont été utilisés pour les analyses univariées, et la régression logistique pour les analyses multivariées.

Les analyses de survie ont été effectuées selon la méthode de Kaplan-Meier.

La *p-value* retenue pour considérer les tests statistiques significatifs était $p < 0,05$.

Le projet a été enregistré auprès de la Direction de la Recherche Clinique du CHU de Nantes. Par ailleurs, une déclaration de conformité au référentiel MR-004 a été réalisée auprès de la CNIL (référence n° : 2221372 v 0).

III – Résultats

1) Caractéristiques de la population

a. Cancer du pénis

122 patients ont bénéficié d'un curage inguinal unilatéral ou bilatéral entre le 1^{er} janvier 2004 et le 31 décembre 2019 dans le cadre de la prise en charge de leur cancer du pénis et ont donc été inclus. Parmi ces patients, 15 patients ont bénéficié de deux interventions et 1 patient de trois interventions. Cela représentait ainsi 139 interventions.

En moyenne, ils étaient diagnostiqués à l'âge de 63,2 ans et avaient 63,8 ans au moment de l'intervention. L'IMC moyen était de 28,5 kg/m² et selon les comorbidités, elles étaient retrouvées chez 6 à 46 % d'entre eux. D'une manière générale, les patients avaient pour la plupart un nombre limité de comorbidités puisque plus de 80 % avaient un score ASA ≤ 2.

b. Cancers cutanés

56 patients ayant été opérés d'un curage inguinal unilatéral entre le 1^{er} janvier 2004 et le 31 décembre 2019 dans le cadre de la prise en charge de leur cancer cutané ont été inclus.

L'âge moyen était de 62,4 ans avec principalement des femmes (59 %). L'IMC moyen était de 25,6 kg/m² et suivant les comorbidités, on les retrouvait chez 2 à 45 % d'entre eux.

Les caractéristiques des patients sont décrites dans le tableau 1.

| Tableau 1 - Caractéristiques de la population | | | |
|---|--------------------------------------|-------------------------------------|----------------------------|
| | Cancer du pénis (N = 122) | Cancers cutanés (N = 56) | Total (N = 178) |
| Age (années, moy. ±SD) | 63,8 ± 11,0 | 62,4 ± 16,3 | 63,4 ± 12,9 |
| Sexe - % (N) | | | |
| Femme | 0 | 59 % (33) | 19 % (33) |
| Homme | 100 % (122) | 41 % (23) | 81 % (145) |
| Indice de masse corporelle (kg/m ² , moy. ±SD) | 28,5 ± 5,0* | 25,6 ± 4,9* | 27,6 ± 5,1 [§] |
| Obésité - % (N) | 30 % (36) | 16 % (9)* | 25 % (45)* |
| Tabagisme actif - % (N) | 21 % (26) | 11 % (6)* | 18 % (32)* |
| Diabète - % (N) | 24 % (29) | 13 % (7)* | 20 % (36)* |
| Terrain vasculaire - % (N) | 46 % (56) | 45 % (25)* | 46 % (81)* |
| Insuffisance rénale chronique - % (N) | 6 % (7) | 2 % (1)* | 5 % (8)* |
| Score ASA - % (N) | | § | § |
| 1 | 25 % (30) | 20 % (11) | 23 % (41) |
| 2 | 57 % (70) | 67 % (36) | 60 % (106) |
| 3 | 18 % (22) | 13 % (7) | 16 % (29) |

* : 1 donnée manquante § : 2 données manquantes

Obésité : IMC > 30 kg/m²
Terrain vasculaire : hypertension artérielle traitée, artériopathie oblitérante des membres inférieurs, sténose carotidienne
Insuffisance rénale chronique : clairance de la créatinine < 60 mL/min

2) Caractéristiques des curages inguinaux

a. Cancer du pénis

Pour la prise en charge des cancers du pénis, 139 interventions ont eu lieu, durant lesquelles 242 curages inguinaux ont été réalisés. Dans 74 % des situations, le curage inguinal était bilatéral. Les lymphadénectomies étaient réparties comme suit : 15 ganglions sentinelles, 131 curages modifiés et 96 curages radicaux.

La transposition du muscle sartorius en fin d'intervention était pratiquée dans 14 % des curages en globalité, et jusqu'à 36 % pour les curages radicaux. L'ensemble des transpositions du sartorius avaient lieu dans le cadre des curages radicaux.

L'utilisation de colle biologique a été retrouvée dans 78 % des curages modifiés et 98 % des curages radicaux. Un drain (redon) était mis en place dans 28 % des curages, quasiment exclusivement des curages radicaux (67 drainages au total, dont 62 dans des curages radicaux).

Lorsqu'un curage iliaque était réalisé en plus, la voie d'abord était aussi bien la laparotomie que la voie coelioscopique. Dans la grande majorité des cas (89 %), il était fait avant le curage inguinal.

Le temps opératoire moyen était de 130 ± 68 minutes mais, du fait de la diversité des interventions (curage inguinal uni- ou bilatéral, type de curage inguinal, curage iliaque éventuellement associé), on retrouve des durées variant de 41 minutes à 358 minutes.

b. Cancers cutanés

Pour la prise en charge des cancers cutanés, 56 interventions ont eu lieu, au cours desquelles 56 curages inguinaux ont été accomplis. Tous ces curages inguinaux étaient unilatéraux et radicaux. La transposition du sartorius était pratiquée dans 18 % des curages. La colle biologique était utilisée dans 96 % des cas et un drainage mis en place dans 79 % des curages.

Dans 2/3 des cas, les curages inguinaux étaient associés à un curage iliaque, avec une nette prédominance pour l'utilisation de la voie laparoscopique (81 %). Le temps opératoire moyen était de 98 ± 50 minutes lorsque qu'il s'agissait d'un curage inguinal seul, et augmentait à 234 ± 56 minutes quand un curage iliaque y était combiné.

Les caractéristiques de l'ensemble des curages inguinaux sont exposées dans les tableaux 2 et 2 bis.

| Tableau 2 - Caractéristiques des curages inguinaux | | | |
|--|--------------------------------------|-------------------------------------|----------------------------|
| | Cancer du pénis (N = 242) | Cancers cutanés (N = 56) | Total (N = 298) |
| Type curage inguinal - % (N) | | | |
| Ganglion sentinelle | 6 % (15) | 0 | 5 % (15) |
| Curage modifié | 54 % (131) | 0 | 44 % (131) |
| Curage radical | 40 % (96) | 100 % (56) | 51 % (152) |
| Transposition du sartorius - % (N) | 14 % (32) [£] | 18 % (10)* | 14 % (42) [£] |
| Colle biologique - % (N) | 82 % (190) [#] | 96 % (54) | 85 % (244) [#] |
| Drainage - % (N) | 28 % (67) [@] | 79 % (44) | 38 % (111) [@] |
| Curage iliaque associé - % (N) | 8 % (20) | 66 % (37) | 19 % (57) |
| Voie ouverte | 55 % (11) | 19 % (7) | 32 % (18) |
| Coelioscopie | 45 % (9) | 81 % (30) | 68 % (39) |
| Ordre des curages - % (N) | * | | * |
| Inguinal puis iliaque | 11 % (2) | 22 % (8) | 18 % (10) |
| Iliaque puis inguinal | 89 % (17) | 78 % (29) | 82 % (46) |
| Temps opératoire (minutes, moy. \pm SD) | 130 ± 68 [@] | 183 ± 85 [§] | 143 ± 76 |
| * : 1 donnée manquante @ : 6 données manquantes £ : 7 données manquantes € : 8 données manquantes # : 10 données manquantes § : 13 données manquantes | | | |

| | Tous types de curage (N = 242) | Ganglion sentinelle (N = 15) | Curage modifié (N = 131) | Curage radial (N = 96) |
|------------------------------------|---|---|-------------------------------------|-----------------------------------|
| Transposition du sartorius - % (N) | 14 % (32) [@] | 0 | 0 | 36 % (32) [@] |
| Colle biologique - % (N) | 82 % (190) [§] | 13 % (2) | 78 % (98) [€] | 98 % (90) [*] |
| Drainage - % (N) | 28 % (67) [€] | 0 | 4 % (5) | 69 % (62) [€] |

* : 4 données manquantes € : 6 données manquantes @ : 7 données manquantes § : 10 données manquantes

3) Morbidité des curages inguinaux par patient

a. Morbidité de l'ensemble des curages inguinaux par patient

Les tableaux 3, 4, 5 et 6 recensent les complications post-opératoires par patient de l'ensemble des curages inguinaux (à savoir 139 interventions pour les cancers du pénis et 56 interventions pour les cancers cutanés). Seul un patient ayant bénéficié d'un ganglion sentinelle unilatéral, sans aucune complication, n'a pas été intégré dans ces tableaux.

Dans le tableau 3 sont répertoriées les complications précoces.

La complication précoce la plus fréquente, quels que soient les types de curages réalisés, était la formation d'au moins une collection en post-opératoire. Celle-ci était présente au minimum chez 39 % des patients et allait même jusqu'à 81 % des patients dans le cadre des curages radicaux bilatéraux.

Les déhiscences cutanées et les infections, uni- ou bilatérales, étaient retrouvées, au maximum, chez 1/3 des patients. Les nécroses cutanées étaient principalement décrites chez les patients ayant bénéficié d'au moins un curage radical (prévalence entre 4 et 17 %). Un seul patient a présenté une thrombose veineuse en post-opératoire ; il s'agissait d'une embolie pulmonaire bilatérale, avec critère de gravité intermédiaire, qui a nécessité une anticoagulation curative et une oxygénothérapie en hospitalisation conventionnelle.

On constate, qu'au mieux, 58 % des patients n'ont pas présenté de complications (curages modifiés bilatéraux). Dans le cadre des curages radicaux bilatéraux, près de la moitié des patients (45 %) ont eu au moins 2 types de complications.

Toutes ces complications étaient quasiment exclusivement mineures (grade ≤ II). En prenant la totalité des patients, on constate que parmi les 122 patients présentant au moins une complication (63 % du total), 99 patients (soit 81 %) avaient seulement une ou des complications grade I.

Les complications graves (grade \geq III) étaient très rares et donc très peu de patients ont nécessité une reprise chirurgicale. En regardant dans le détail, au maximum, 5 % des patients avaient une complication avec un grade \geq III. On dénotait un seul décès (grade V) ; il s'agissait d'un patient de 80 ans ayant présenté une pleurésie compressive hypoxémiante à J13.

Le détail des complications précoces classées selon la classification de Clavien-Dindo est représenté dans le tableau 4.

| | Total (N = 195) | Ganglion sentinelle bilatéral (N = 7) | Curage modifié unilatéral (N = 7) | Curage modifié bilatéral (N = 59) | Curage radical unilatéral (N = 84) | Curage radical bilatéral (N = 31) | Curage modifié / Curage radical (N = 6) |
|--|----------------------------|--|--|--|---|--|--|
| Durée d'hospitalisation (jours, médiane M ou moyenne m) | m = 9,0 \pm 6,1 | M = 6 | M = 5 | m = 6,1 \pm 3,6 | m = 10,4 \pm 6,0 | m = 11,6 \pm 5,9 | M = 8,5 |
| Collection : lymphocèle, hématome (uni- ou bilatérale) - % (N) | 55 % (107)* | 43 % (3) | 43 % (3) | 39 % (23) | 59 % (49)* | 81 % (25) | 67 % (4) |
| Nécrose cutanée (uni- ou bilatérale) - % (N) | 5 % (9)* | 0 | 0 | 2 % (1) | 4 % (3)* | 13 % (4) | 17 % (1) |
| Déhiscence (uni- ou bilatérale) - % (N) | 18 % (34)* | 0 | 14 % (1) | 8 % (5) | 27 % (22)* | 16 % (5) | 17 % (1) |
| Infection (uni- ou bilatérale) - % (N) | 15 % (29)* | 14 % (1) | 29 % (2) | 12 % (7) | 12 % (10)* | 23 % (7) | 33 % (2) |
| Thrombose veineuse profonde (uni- ou bilatérale) - % (N) | 0,5 % (1)* | 0 | 0 | 0 | 0* | 0 | 17 % (1) (EP) |
| Décès - % (N) | 0,5 % (1) | 0 | 0 | 0 | 1 % (1) | 0 | 0 |
| Complications par patient - % (N) | | | | | | | |
| 0 | 37 % (73) | 57 % (4) | 43 % (3) | 58 % (34) | 29 % (24) | 19 % (6) | 17 % (1) |
| 1 | 36 % (71) | 29 % (2) | 29 % (2) | 25 % (15) | 45 % (38) | 35 % (11) | 50 % (3) |
| 2 | 24 % (46) | 14 % (1) | 29 % (2) | 15 % (9) | 24 % (20) | 42 % (13) | 17 % (1) |
| 3 ou plus | 3 % (5) | 0 | 0 | 2 % (1) | 2 % (2) | 3 % (1) | 17 % (1) |

EP : embolie pulmonaire * : 1 donnée manquante

| | Total (N = 195) | Ganglion sentinelle bilatéral (N = 7) | Curage modifié unilatéral (N = 7) | Curage modifié bilatéral (N = 59) | Curage radical unilatéral (N = 84) | Curage radical bilatéral (N = 31) | Curage modifié / Curage radical (N = 6) |
|--|----------------------------|--|--|--|---|--|--|
| Grade I - % (N) | | | | | | | |
| Collection (lymphocèle, hématome) | 53 % (103)* | 43 % (3) | 43 % (3) | 37 % (22) | 57 % (47)* | 77 % (24) | 67 % (4) |
| Nécrose cutanée | 5 % (9)* | 0 | 0 | 2 % (1) | 4 % (3)* | 13 % (4) | 17 % (1) |
| Déhiscece | 16 % (32)* | 0 | 14 % (1) | 8 % (5) | 24 % (20)* | 16 % (5) | 17 % (1) |
| Infection | 6 % (11)* | 0 | 14 % (1) | 3 % (2) | 5 % (4)* | 6 % (2) | 33 % (2) |
| Grade II - % (N) | | | | | | | |
| Thrombose veineuse profonde | 0,5 % (1)* | 0 | 0 | 0 | 0* | 0 | 17 % (1) (EP) |
| Infection | 8 % (16)* | 14 % (1) | 14 % (1) | 7 % (4) | 6 % (5)* | 16 % (5) | 0 |
| Grade IIIa - % (N) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Grade IIIb - % (N) | | | | | | | |
| Collection (lymphocèle, hématome) | 2 % (4)* | 0 | 0 | 2 % (1) | 2 % (2)* | 3 % (1) | 0 |
| Déhiscece | 1 % (2)* | 0 | 0 | 0 | 2 % (2)* | 0 | 0 |
| Infection | 1 % (2)* | 0 | 0 | 2 % (1) | 1 % (1)* | 0 | 0 |
| Grade IV - % (N) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Grade V - % (N) | 0,5 % (1)* | 0 | 0 | 0 | 1 % (1) | 0 | 0 |
| Complication la plus importante - % (N) | | | | | | | |
| Grade I | 51 % (99) | 29 % (2) | 43 % (3) | 34 % (20) | 60 % (50) | 65 % (20) | 67 % (4) |
| Grade II | 8 % (15) | 14 % (1) | 14 % (1) | 5 % (3) | 6 % (5) | 13 % (4) | 17 % (1) |
| Grade III | 4 % (7) | 0 | 0 | 3 % (2) | 5 % (4) | 3 % (1) | 0 |
| Grade IV | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Grade V | 0,5 % (1) | 0 | 0 | 0 | 1 % (1) | 0 | 0 |

EP : embolie pulmonaire * : 1 donnée manquante

Dans le tableau 5 sont répertoriées les complications tardives.

La complication post-opératoire tardive la plus fréquente, quels que soient les types de curages réalisés, était la présence d'un lymphœdème du membre inférieur, au moins unilatéral. Celle-ci devenait d'autant plus fréquente qu'il y avait au moins un curage radical (de 38 à 67 %).

Le lymphœdème pelvien ou scrotal était rare, sauf dans le cas des curages radicaux bilatéraux où 43 % des patients en développaient un. Les thromboses veineuses et les nécroses cutanées étaient très rares, au maximum, respectivement, 7 % et 3 % dans le cadre des curages radicaux bilatéraux.

Dans la très grande majorité des cas, les complications post-opératoires tardives se manifestaient chez des patients ayant bénéficié d'au moins un curage radical. Ces patients-là présentaient au moins un type de complication dans 39 à 67 % des cas.

En prenant la totalité des patients, 2/3 n'ont pas présenté de complication tardive.

Hormis une situation de nécrose cutanée nécessitant une prise en charge chirurgicale, toutes les complications post-opératoires tardives étaient mineures (grade ≤ II).

Le détail des complications tardives classées selon la classification de Clavien-Dindo est représenté dans le tableau 6.

| | Total (N = 195) | Ganglion sentinelle bilatéral (N = 7) | Curage modifié unilatéral (N = 7) | Curage modifié bilatéral (N = 59) | Curage radical unilatéral (N = 84) | Curage radical bilatéral (N = 31) | Curage modifié / Curage radical (N = 6) |
|---|-------------------------|--|--|--|--|---|---|
| Lymphoedème du membre inférieur (uni- ou bilatéral) - % (N) | 28 % (50) [§] | 17 % (1)* | 0* | 6 % (3) [®] | 38 % (29) [^] | 43 % (13)* | 67 % (4) |
| Lymphoedème pelvien/scrotal - % (N) | 11 % (19) [§] | 0* | 0* | 6 % (3) [®] | 3 % (2) [^] | 43 % (13)* | 17 % (1) |
| Thrombose veineuse profonde (uni- ou bilatérale) - % (N) | 2 % (3) [§] | 0* | 0* | 0 [®] | 1 % (1) [^] | 7 % (2)* | 0 |
| Nécrose cutanée (uni- ou bilatérale) - % (N) | 0,6 % (1) [§] | 0* | 0* | 0 [®] | 0 [^] | 3 % (1)* | 0 |
| Patient sans complication - % (N) | 67 % (120) [§] | 83 % (5)* | 100 % (6)* | 91 % (49) [®] | 61 % (46) [^] | 37 % (11)* | 33 % (2) |

* : 1 donnée manquante ® : 5 données manquantes ^ : 8 données manquantes § : 16 données manquantes

| | Total (N = 195) | Ganglion sentinelle bilatéral (N = 7) | Curage modifié unilatéral (N = 7) | Curage modifié bilatéral (N = 59) | Curage radical unilatéral (N = 84) | Curage radical bilatéral (N = 31) | Curage modifié / Curage radical (N = 6) |
|---------------------------------|------------------------|--|---|---|--|---|---|
| Grade I - % (N) | | | | | | | |
| Lymphoedème du membre inférieur | 28 % (50) [§] | 17 % (1)* | 0* | 6 % (3) [®] | 38 % (29) [^] | 43 % (13)* | 67 % (4) |
| Lymphoedème pelvien/scrotal | 11 % (19) [§] | 0* | 0* | 6 % (3) [®] | 3 % (2) [^] | 43 % (13)* | 17 % (1) |
| Grade II - % (N) | | | | | | | |
| Thrombose veineuse profonde | 2 % (3) [§] | 0* | 0* | 0 [®] | 1 % (1) [^] | 7 % (2)* | 0 |
| Grade IIIa - % (N) | 0 | 0* | 0* | 0 [®] | 0 [^] | 0* | 0 |
| Grade IIIb - % (N) | | | | | | | |
| Nécrose cutanée | 0,6 % (1) [§] | 0* | 0* | 0 [®] | 0 [^] | 3 % (1)* | 0 |
| Grade IV - % (N) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Grade V - % (N) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

* : 1 donnée manquante ® : 5 données manquantes ^ : 8 données manquantes § : 16 données manquantes

b. Comparaison de la morbidité des curages par patient selon le type de cancer

L'ensemble des patients pris en charge pour un cancer cutané ont bénéficié d'un curage inguinal radical unilatéral (N = 56). Nous avons donc décidé de les comparer aux patients ayant été opéré d'un curage inguinal radical unilatéral dans la prise en charge de leur cancer du pénis (N = 28). Les résultats sont présentés dans le tableau 7.

Aucune différence significative de prévalence des complications précoce et tardive n'a pu être mise en évidence entre ces patients. Nous avons seulement pu montrer que la durée moyenne d'hospitalisation était significativement supérieure pour les patients ayant un cancer du pénis (13,3 jours vs. 9,0 jours).

Tableau 7 - Comparaison de la morbidité par patient ayant eu un curage radical unilatéral (analyse univariée)

| | Cancer du pénis (N = 28) | Cancers cutanés (N = 56) | P-value |
|--|-------------------------------------|-------------------------------------|----------------|
| Durée d'hospitalisation (jours, moy. ± SD) | 13,3 ± 8,2 | 9,0 ± 3,9 | 0,01 |
| Collection (lymphocèle, hématome) - % (N) | 64 % (18) | 56 % (31) | 0,65 |
| Nécrose cutanée - % (N) | 4 % (1) | 4 % (2) | 1 |
| Déhiscence - % (N) | 32 % (9) | 24 % (13) | 0,57 |
| Infection - % (N) | 18 % (5) | 9 % (5) | 0,29 |
| Thrombose veineuse profonde - % (N) | 0 | 0 | |
| Décès - % (N) | 0 | 2 % (1) | 1 |
| Lymphoedème du membre inférieur - % (N) | 44 % (11) | 35 % (18) | 0,63 |
| Lymphoedème scrotal/pelvien - % (N) | 0 | 4 % (2) | 1 |
| Thrombose veineuse profonde - % (N) | 4 % (1) | 0 | 0,32 |
| Nécrose cutanée - % (N) | 0 | 0 | |

4) Morbidité des curages inguinaux par type de curage

a. Morbidité de l'ensemble des curages inguinaux par type de curage

Les tableaux 8, 9, 10 et 11 exposent les complications par curage de l'ensemble des curages inguinaux (à savoir 242 curages pour les cancers du pénis et 56 curages pour les cancers cutanés).

Les tableaux 8 et 9 répertorient les complications précoces par curage.

La collection post-opératoire était de loin la complication précoce la plus courante avec de grandes disparités en fonction du type de curage inguinal, allant de 27 % pour le ganglion sentinelle et le curage modifié à 60 % pour le curage radical. La nécrose cutanée, la déhiscence cutanée et l'infection étaient présentes, au plus, dans 1 curage sur 5 avec une nette prédominance pour les curages radicaux. Aucune thrombose veineuse du membre inférieur n'a été diagnostiquée, mais une embolie pulmonaire bilatérale a été retrouvée dans un cas, comme expliqué dans le paragraphe 3)a, sans qu'on puisse formellement l'imputer à un curage modifié ou à un curage radical.

D'une manière globale, 69 % des curages radicaux se compliquaient, contre 31 % des curages modifiés et 27 % des ganglions sentinelles. Cependant, toutes ces complications étaient quasiment exclusivement mineures (grade ≤ II). On retrouvait seulement 2 % des curages modifiés avec une complication grave (grade ≥ III) et 4 % pour les curages radicaux.

Tableau 8 - Complications post-opératoires précoces par curage des curages inguinaux

| | Ganglion sentinelle (N = 15) | Curage modifié (N = 131) | Curage radial (N = 152) |
|---|---------------------------------|-----------------------------|----------------------------|
| Durée de drainage (jours, moy. ± SD) | 0 | 0,1 ± 0,6 | 4,3 ± 3,4 [§] |
| Collection (lymphocèle, hématome) - % (N) | 27 % (4) | 27 % (35) | 60 % (91)* |
| Nécrose cutanée - % (N) | 0 | 1 % (1) | 6 % (9)* |
| Déhiscence - % (N) | 0 | 6 % (8) | 19 % (29)* |
| Infection - % (N) | 7 % (1) | 8 % (11) | 13 % (20)* |
| Thrombose veineuse profonde - % (N) | 0 | 1 EP* | |
| Décès - % (N) | 0 | 0 | 1 % (1) |
| Complications par curage - % (N) | | | |
| 0 | 73 % (11) | 69 % (91) | 31 % (47) |
| 1 | 20 % (3) | 19 % (25) | 43 % (66) |
| 2 | 7 % (1) | 11 % (14) | 23 % (35) |
| 3 ou plus | 0 | 1 % (1) | 3 % (4) |

EP : embolie pulmonaire * : 1 donnée manquante [§] : moyenne uniquement sur les données du cancer du pénis

Tableau 9 - Complications post-opératoires précoces par curage des curages inguinaux (selon Clavien-Dindo)

| | Ganglion sentinelle (N = 15) | Curage modifié (N = 131) | Curage radial (N = 152) |
|---|---------------------------------|-----------------------------|----------------------------|
| Grade I - % (N) | | | |
| Collection (lymphocèle, hématome) | 27 % (4) | 26 % (34) | 58 % (88)* |
| Nécrose cutanée | 0 | 1 % (1) | 6 % (9)* |
| Déhiscence | 0 | 6 % (8) | 18 % (27)* |
| Infection | 0 | 3 % (4) | 5 % (8)* |
| Grade II - % (N) | | | |
| Thrombose veineuse profonde | 0 | 1 EP | |
| Infection | 7 % (1) | 5 % (6) | 7 % (11)* |
| Grade IIIa - % (N) | | | |
| Grade IIIb - % (N) | | | |
| Collection (lymphocèle, hématome) | 0 | 1 % (1) | 2 % (3)* |
| Déhiscence | 0 | 0 | 1 % (2)* |
| Infection | 0 | 1 % (1) | 1 % (1)* |
| Grade IV - % (N) | | | |
| Grade V - % (N) | | | |
| Grade IV | 0 | 0 | 0 |
| Grade V | 0 | 0 | 1 % (1) |
| Complication la plus importante - % (N) | | | |
| Grade I | 20 % (3) | 24 % (32) | 59 % (89) |
| Grade II | 7 % (1) | 5 % (6) | 7 % (10) |
| Grade III | 0 | 2 % (2) | 3 % (5) |
| Grade IV | 0 | 0 | 0 |
| Grade V | 0 | 0 | 1 % (1) |

EP : embolie pulmonaire * : 1 donnée manquante

Les tableaux 10 et 11 exposent les complications tardives par curage.

La complication tardive la plus fréquente était le lymphœdème du membre inférieur qui était mis en évidence jusqu'à 36 % des cas sur la jambe ayant subi le curage radical. Les thromboses veineuses profondes et les nécroses cutanées étaient exceptionnelles (respectivement 2 % et 1 %), voire inexistantes pour les ganglions sentinelles et les curages modifiés.

Le lymphœdème scrotal n'a pas été représenté dans ces tableaux car il est difficile de savoir à quel curage est liée cette complication lorsque les curages sont bilatéraux. Cependant, il est à noter que lorsque le curage était unilatéral, 2 lymphœdèmes scrotal/pelvien ont été relevés lors de curages radicaux (sur 92 curages unilatéraux, dont 84 radicaux).

| Tableau 10 - Complications post-opératoires tardives par curage des curages inguinaux | | | |
|--|---|-------------------------------------|------------------------------------|
| | Ganglion sentinelle (N = 15) | Curage modifié (N = 131) | Curage radial (N = 152) |
| Lymphoedème du membre inférieur - % (N) | 13 % (2)* | 3 % (4) [€] | 36 % (51) [^] |
| Thrombose veineuse profonde - % (N) | 0* | 0 [€] | 2 % (3) [€] |
| Nécrose cutanée - % (N) | 0 | 0 [€] | 1 % (1) [@] |

* : 2 donnée manquante @ : 6 données manquantes € : 8 données manquantes ^ : 9 données manquantes € : 11 données manquantes

| Tableau 11 - Complications post-opératoires tardives par curage des curages inguinaux (selon Clavien-Dindo) | | | |
|--|---|-------------------------------------|------------------------------------|
| | Ganglion sentinelle (N = 15) | Curage modifié (N = 131) | Curage radial (N = 152) |
| Grade I - % (N) | | | |
| Lymphoedème du membre inférieur | 13 % (2) [@] | 3 % (4) [€] | 36 % (51) [^] |
| Grade II - % (N) | | | |
| Thrombose veineuse profonde | 0 | 0 | 2 % (3) [€] |
| Grade IIIa - % (N) | 0 | 0 | 0 |
| Grade IIIb - % (N) | | | |
| Nécrose cutanée | 0 | 0 | 1 % (1) [@] |
| Grade IV - % (N) | 0 | 0 | 0 |
| Grade V - % (N) | 0 | 0 | 0 |

* : 2 donnée manquante @ : 6 données manquantes € : 8 données manquantes ^ : 9 données manquantes € : 11 données manquantes

b. Comparaison de la morbidité de l'ensemble des curages modifiés et radicaux

Le tableau 12 compare les morbidités précoce et tardive entre les curages modifiés et les curages radicaux pour l'ensemble des curages inguinaux.

Concernant les complications précoces, on retrouvait, de façon significative, une plus grande prévalence des collections post-opératoires, des nécroses et des déhiscences cutanées dans les curages radicaux.

Pour les complications tardives, le lymphoedème du membre inférieur apparaissait être significativement plus présent dans les curages radicaux (36 % vs. 3 %).

| | Curage modifié (N = 131) | Curage radical (N = 152) | P-value |
|---|-------------------------------------|-------------------------------------|----------------|
| Collection (lymphocèle, hématome) - % (N) | 27 % (35) | 60 % (91) | 0,001 |
| Nécrose cutanée - % (N) | 1 % (1) | 6 % (9) | 0,02 |
| Déhiscence - % (N) | 6 % (8) | 19 % (29) | 0,01 |
| Infection - % (N) | 8 % (11) | 13 % (20) | 0,27 |
| Thrombose veineuse profonde - % (N) | 1 EP | | |
| Décès - % (N) | 0 | 1 % (1) | 1 |
| Lymphoedème du membre inférieur - % (N) | 3 % (4) | 36 % (51) | 0,001 |
| Thrombose veineuse profonde - % (N) | 0 | 2 % (3) | 0,25 |
| Nécrose cutanée - % (N) | 0 | 1 % (1) | 1 |

c. Comparaison de la morbidité entre les curages modifiés et radicaux dans le cancer du pénis

Les tableaux 13 et 14 comparent les morbidités précoce et tardive entre les curages modifiés et les curages radicaux dans le cancer du pénis.

Pour les curages radicaux, la durée moyenne de drainage en post-opératoire était significativement plus longue (4,3 jours vs. 0,1 jour).

Concernant les complications précoces, on retrouvait, de façon significative, une plus grande prévalence des collections post-opératoires, des nécroses et des déhiscences cutanées dans les curages radicaux.

Pour les complications tardives, le lymphoedème du membre inférieur apparaissait être significativement plus présent dans les curages radicaux (36 % vs. 3 %).

Aucune différence de prévalence des complications grade III n'a été mise en évidence.

Tableau 13 - Comparaison de la morbidité par curage des curages dans le cancer du pénis (analyse univariée)

| | Curage modifié (N = 131) | Curage radical (N = 96) | P-value |
|---|-------------------------------------|------------------------------------|----------------|
| Durée de drainage (jours, moy. ±SD) | 0,1 ±0,6 | 4,3 ±3,4 | 0,001 |
| Collection (lymphocèle, hématome) - % (N) | 27 % (35) | 63 % (60) | 0,001 |
| Nécrose cutanée - % (N) | 1 % (1) | 7 % (7) | 0,01 |
| Déhiscence - % (N) | 6 % (8) | 17 % (16) | 0,02 |
| Infection - % (N) | 8 % (11) | 16 % (15) | 0,14 |
| Thrombose veineuse profonde - % (N) | 0 | 0 | |
| Décès - % (N) | 0 | 0 | |
| Lymphoedème du membre inférieur - % (N) | 3 % (4) | 36 % (33) | 0,001 |
| Thrombose veineuse profonde - % (N) | 0 | 3 % (3) | 0,08 |
| Nécrose cutanée - % (N) | 0 | 1 % (1) | 1 |

Tableau 14 - Comparaison de la morbidité par curage des curages dans le cancer du pénis (analyse univariée)

| | Curage modifié (N = 131) | Curage radial (N = 96) | P-value |
|-------------------------------------|-------------------------------------|-----------------------------------|----------------|
| Grade I - % (N) | | | |
| Collection (lymphocèle, hématome) | 26 % (34) | 61 % (59) | 0,001 |
| Nécrose cutanée | 1 % (1) | 7 % (7) | 0,01 |
| Déhiscence | 6 % (8) | 17 % (16) | 0,02 |
| Infection | 3 % (4) | 6 % (6) | 0,33 |
| Lymphoedème du membre inférieur | 3 % (4) [€] | 36 % (33) [^] | 0,001 |
| Grade II - % (N) | | | |
| Thrombose veineuse profonde précoce | | 1 EP | |
| Thrombose veineuse profonde tardive | 0 | 3 % (3) [^] | 0,08 |
| Infection | 5 % (6) | 9 % (9) | 0,24 |
| Grade IIIa - % (N) | 0 | 0 | |
| Grade IIIb - % (N) | | | |
| Collection (lymphocèle, hématome) | 1 % (1) | 1 % (1) | 1 |
| Déhiscence | 0 | 0 | |
| Infection | 1 % (1) | 0 | 1 |
| Nécrose cutanée | 0 | 1 % (1) [^] | 1 |
| Grade IV - % (N) | 0 | 0 | |
| Grade V - % (N) | 0 | 0 | |

EP : embolie pulmonaire ^ : 5 données manquantes € : 11 données manquantes

d. Comparaison de la morbidité des curages radicaux entre le cancer du pénis et les cancers cutanés

Comme le souligne le tableau 15, aucune différence significative de prévalence des complications précoce et tardive n'a pu être mise en évidence entre les curages radicaux dans le cancer du pénis et les curages radicaux dans les cancers cutanés.

| | Cancer du pénis (N = 96) | Cancers cutanés (N = 56) | P-value |
|---|-------------------------------------|-------------------------------------|----------------|
| Collection (lymphocèle, hématome) - % (N) | 63 % (60) | 56 % (31) | 0,46 |
| Nécrose cutanée - % (N) | 7 % (7) | 4 % (2) | 0,49 |
| Déhiscence - % (N) | 17 % (16) | 24 % (13) | 0,3 |
| Infection - % (N) | 16 % (15) | 9 % (5) | 0,25 |
| Thrombose veineuse profonde - % (N) | 0 | 0 | |
| Décès - % (N) | 0 | 2 % (1) | 0,37 |
| Lymphoedème du membre inférieur - % (N) | 36 % (33) | 35 % (18) | 0,91 |
| Thrombose veineuse profonde - % (N) | 3 % (3) | 0 | 0,55 |
| Nécrose cutanée - % (N) | 1 % (1) | 0 | 1 |

e. Facteurs de risque de complications des curages inguinaux dans le cancer du pénis

En analyse univariée, onze facteurs avaient une influence significative sur les complications post-opératoires : le score ASA = 3, la chimiothérapie néo-adjuvante, la réalisation simultanée de la pénectomie et du curage inguinal, le curage inguinal modifié, le curage inguinal radical, le curage inguinal du côté controlatéral, la transposition du sartorius, un curage iliaque associé, le temps opératoire, un drainage, et le nombre de ganglions prélevés.

En s'intéressant à l'état général et aux antécédents du patient, seul le score ASA = 3 était significativement associé à plus de complications.

L'analyse univariée des facteurs de risque de complications est présentée dans le tableau 16.

Tableau 16 - Facteurs de risque de complications des curages inguinaux (analyse univariée)

| | Pas de complication (N = 122) | Complication (N = 120) | P-value |
|---|--|-----------------------------------|----------------|
| Age (années, moy.) | 64,6 | 62 | 0,0695 |
| Score ASA = 3 - % | 10% | 25% | 0,0039 |
| Indice de masse corporelle (kg/m ² , moy.) | 27,8 | 28,7 | 0,159 |
| Tabagisme actif - % | 26 % | 22 % | 0,6064 |
| Diabète - % | 21 % | 25 % | 0,5636 |
| Insuffisance rénale chronique - % | 4 % | 9 % | 0,1326 |
| Chimiothérapie néo-adjuvante - % | 4 % | 13 % | 0,0389 |
| Pénectomie concomitante au curage - % | 46 % | 28 % | 0,0071 |
| Curage modifié - % | 75 % | 36 % | 0,0001 |
| Curage radical - % | 17 % | 60 % | 0,0001 |
| Curage inguinal bilatéral - % | 94 % | 79 % | 0,0017 |
| Transposition du sartorius - % | 5 % | 21 % | 0,0013 |
| Curage iliaque associé - % | 3 % | 10 % | 0,0397 |
| Drainage - % | 15 % | 42 % | 0,0001 |
| Temps opératoire (minutes, moy.) | 103 | 147 | 0,0001 |
| Ganglions prélevés (moy.) | 3,4 | 6,8 | 0,0001 |

En analyse multivariée, on a retrouvé deux facteurs qui conduisaient significativement à une augmentation des complications post-opératoires : le score ASA = 3 (OR = 3,09) et le temps opératoire (OR = 1,01).

L'âge, le curage inguinal bilatéral et la réalisation simultanée de la pénectomie avec le curage inguinal étaient, quant à eux, associés à une diminution des complications (Odds-ratio respectivement à 0,95 ; 0,27 et 0,42).

L'analyse multivariée des facteurs de risque de complications est présentée dans le tableau 17.

Tableau 17 - Facteurs de risque de complications des curages inguinaux (analyse multivariée)

| | Odds-ratio | P-value |
|-----------------------------------|-------------------|----------------|
| Age | 0,95 | 0,0078 |
| Score ASA = 3 | 3,09 | 0,0248 |
| Indice de masse corporelle | 1,01 | 0,8403 |
| Tabagisme actif | 0,70 | 0,4192 |
| Diabète | 0,83 | 0,6914 |
| Insuffisance rénale chronique | 1,59 | 0,5399 |
| Chimiothérapie néo-adjuvante | 0,94 | 0,9308 |
| Pénectomie concomitante au curage | 0,42 | 0,0337 |
| Curage modifié | 0,44 | 0,2412 |
| Curage radical | 1,21 | 0,8335 |
| Curage inguinal bilatéral | 0,27 | 0,0267 |
| Transposition du sartorius | 0,61 | 0,4538 |
| Curage iliaque associé | 0,45 | 0,4011 |
| Drainage | 0,89 | 0,8415 |
| Temps opératoire | 1,01 | 0,0202 |
| Ganglions prélevés | 1,11 | 0,068 |

5) Résultats oncologiques dans le cancer du pénis

Pour les résultats oncologiques, nous nous sommes uniquement intéressés au cancer du pénis.

a. Résultats du bilan d'extension et traitement néo-adjuvant

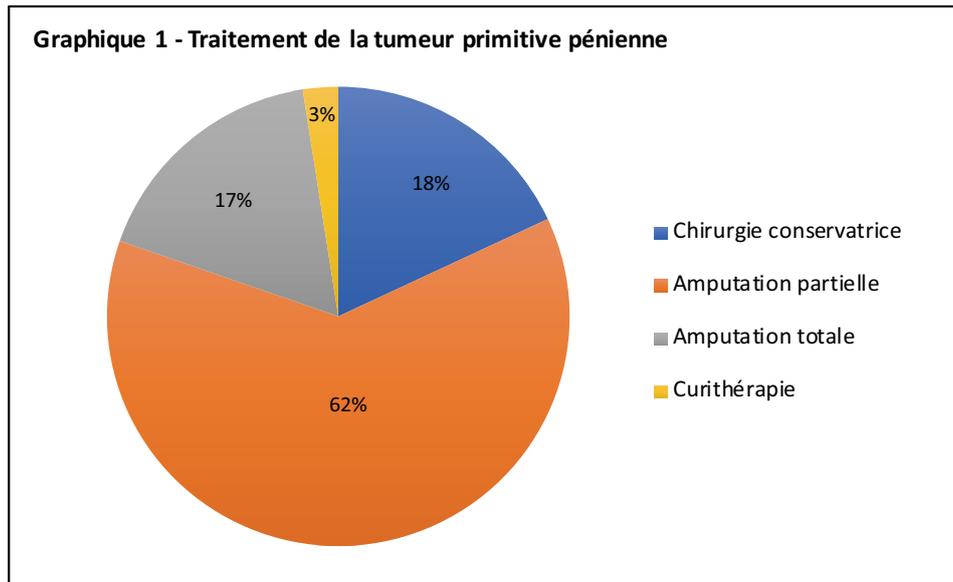
105 patients (86 %) ont bénéficié d'une évaluation ganglionnaire par un TEP-scanner au 18-FDG lors de la prise en charge initiale de la maladie. Parmi ces patients, 65 (soit 62 % d'entre eux) ont passé cette imagerie avant le traitement de la tumeur pénienne primitive.

67 patients (64 %) présentaient au moins une fixation sur cet examen. Chez 50 patients était retrouvée seulement une fixation inguinale uni- ou bilatérale, et chez 17 patients une fixation iliaque associée à la fixation inguinale.

12 patients (10 %) ont reçu une chimiothérapie néo-adjuvante. Parfois, cela rentrait dans le cadre de protocole thérapeutique de recherche (AFU GETUG 25 - MEGACEP).

b. Prise en charge initiale de la tumeur primitive

Le traitement de la tumeur primitive était chirurgical dans la très grande majorité des cas (chirurgie conservatrice, amputation partielle du pénis ou amputation totale du pénis) ou par radiothérapie (curiethérapie) dans 3 % des cas. La répartition des différentes prises en charge est exposée dans le graphique 1.



Dans 42 % des cas, le curage inguinal était réalisé dans le même temps que la chirurgie pénienne. Lorsque la lymphadénectomie était pratiquée après la chirurgie, elle avait lieu en moyenne 127 ± 147 jours après.

c. Résultats histologiques de la tumeur primitive et des curages inguinaux

Dans presque la totalité des cas, la tumeur pénienne primitive touchait au moins le gland. En moyenne, sa taille était de 37 ± 18 mm dans son plus grand axe. Dans presque un tiers des cas (31 %), elle infiltrait l'urètre (ce qui n'a pas de conséquence dans la classification TNM 2016).

Selon la classification TNM 2016, 19 % des tumeurs étaient classées pT1, 44 % pT2, 33 % pT3 et seulement 2% pT4. La moitié des tumeurs étaient bien différenciées (grade 1).

Selon la classification des groupes à risque de l'EAU, 84 % des tumeurs étaient à haut risque de diffusion ganglionnaire inguinale.

Toutes les caractéristiques des tumeurs sont détaillées dans le tableau 18.

| Tableau 18 - Anatomopathologie des tumeurs primitives du pénis (N = 122) | |
|---|------------------------|
| Localisation tumeur - % (N) | |
| Prépuce | 5 % (6) |
| Gland | 48 % (59) |
| Gland et prépuce | 16 % (19) |
| Gland et sillon balano-préputial | 16 % (20) |
| Gland et corps | 13 % (16) |
| Urètre | 2 % (2) |
| Taille tumeur (mm, moy. ± SD) | 37 ± 18 |
| Infiltration urètre - % (N) | 31 % (38)* |
| Infiltration lympho-vasculaire - % (N) | 33 % (33) [£] |
| Stade TNM (2016) - % (N) | |
| pTa | 2 % (3) |
| pT1 | 19 % (23) |
| pT2 | 44 % (54) |
| pT3 | 33 % (40) |
| pT4 | 2 % (2) |
| Grade - % (N) | |
| | @ |
| Grade 1 | 50 % (60) |
| Grade 2 | 28 % (34) |
| Grade 3 | 19 % (23) |
| Non applicable | 3 % (3) |
| Groupe à risque EAU - % (N) | |
| | * |
| Faible | 12 % (14) |
| Intermédiaire | 4 % (5) |
| Haut | 84 % (102) |

* : 1 donnée manquante @ : 2 données manquantes £ : 23 données manquantes

Le nombre moyen de ganglions prélevés était corrélé au type de curage. Ainsi, en moyenne, on retrouvait 1,5 ganglion dans le ganglion sentinelle, 3 ganglions dans le curage modifié et 8,8 ganglions dans le curage radical.

Le nombre de ganglions envahis et les dépassements capsulaires étaient le plus fréquemment retrouvés dans le curage radical ; en moyenne 1,5 ganglion envahi et 45 % de dépassement capsulaire. Le détail des résultats anatomo-pathologiques des curages est rapporté dans le tableau 19.

| | Tous types de curage (N = 242) | Ganglion sentinelle (N = 15) | Curage modifié (N = 131) | Curage radial (N = 96) |
|-------------------------------------|---|---|-------------------------------------|-----------------------------------|
| Ganglions prélevés - moy. [étendue] | 5,2 [0-18] [®] | 1,5 [0-4] | 3 [0-17] | 8,8 [0-18] [®] |
| 0 à 2 - % (N) | 39 % (93) | 87 % (13) | 59 % (77) | 3 % (3) |
| 3 à 5 - % (N) | 21 % (51) | 13 % (2) | 27 % (35) | 15 % (14) |
| 6 à 10 - % (N) | 26 % (62) | 0 | 13 % (17) | 48 % (45) |
| > 10 - % (N) | 14 % (34) | 0 | 2 % (2) | 34 % (32) |
| Ganglions envahis - moy. [étendue] | 0,7 [0-17] [®] | 0,13 [0-1] | 0,2 [0-5] | 1,5 [0-17] [®] |
| Dépassement capsulaire - % (N) | 21 % (50)* | 13 % (2) | 4 % (5) | 45 % (43)* |

* : 1 donnée manquante [®] : 2 données manquantes

Sur les 122 patients, on retrouvait 71 pN0 (58 %), 9 pN1 (7 %), 4 pN2 (3 %) et 38 pN3 (31 %).

Les corrélations entre le statut ganglionnaire pN du patient et la classification pT de la tumeur ainsi que son grade sont exposées dans le tableau 20.

| | pTa | pT1 | pT2 | pT3 | pT4 | Grade 1 | Grade 2 | Grade 3 |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|----------------|----------------|----------------|
| pN0 | 3 | 16 | 34 | 18 | 0 | 42 | 16 | 10 |
| pN1 | 0 | 2 | 4 | 3 | 0 | 4 | 4 | 1 |
| pN2 | 0 | 0 | 2 | 2 | 0 | 1 | 1 | 1 |
| pN3 | 0 | 5 | 14 | 17 | 2 | 13 | 13 | 11 |

Pour les grades : 2 données manquantes et 3 non applicables

Le tableau 21 rapporte le statut ganglionnaire pN en fonction des groupes à risque d'envahissement ganglionnaire des tumeurs (selon l'EAU).

Pour le groupe à faible risque d'envahissement ganglionnaire (N = 14), seulement 21 % des patients (3) étaient pN+. Concernant le groupe à haut risque d'envahissement (N = 102), moins de la moitié des patients (44 %) étaient pN+.

| | Faible | Intermédiaire | Haut |
|-------------|--------|---------------|------|
| pN0 | 11 | 2 | 57 |
| pN1 | 1 | 1 | 7 |
| pN2 | 0 | 0 | 4 |
| pN3 | 2 | 2 | 34 |
| pN + | 3 | 3 | 45 |

1 tumeur inclassable par manque de données anatomo-pathologiques

d. Survie sans récurrence

Le suivi clinique moyen des patients a été de 37 ± 34 mois.

La survie sans récurrence chez l'ensemble des patients, et en fonction du stade pT et du stade pN est détaillée dans le tableau 22.

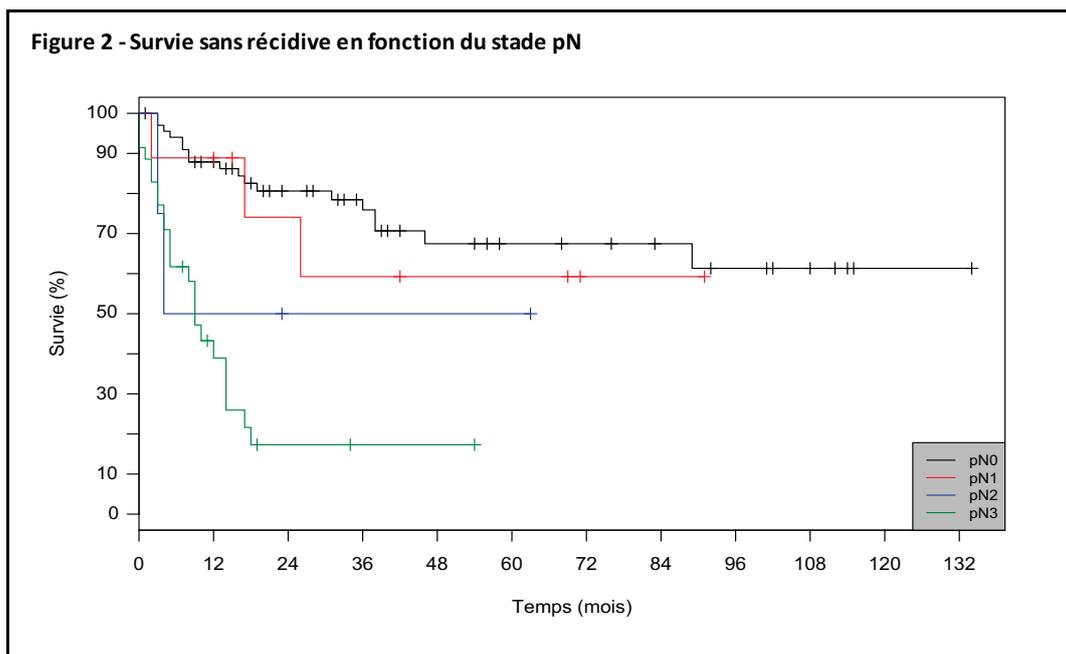
La survie sans récurrence pour l'ensemble des patients était de 58 % à 3 ans et la médiane de survie de 89 mois.

Le taux de récurrence à 3 ans s'élevait à 83 % pour les patients pN3 alors qu'il était de 24 % pour les patients pN0. La médiane de survie sans récurrence était de 9 mois pour les pN3 et n'était pas attendue pour les pN0.

Les courbes de survie sans récurrence en fonction du stade pN sont représentées dans la figure 2.

| | A 1 an | A 3 ans |
|---------------------|--------|---------|
| Population générale | 73 % | 58 % |
| pN0 | 88 % | 76 % |
| pN1 | 90 % | 60 % |
| pN2 | 50 % | 50 % |
| pN3 | 39 % | 17 % |
| pT1 | 77 % | 71 % |
| pT2 | 72 % | 62 % |
| pT3 | 70 % | 41 % |

Survies pour pN1 et pN2 imprécises à cause du faible effectif (N = 9 et 4)



e. Survie spécifique

Concernant les données de mortalité, le suivi moyen a été de 51 ± 45 mois.

La survie spécifique chez l'ensemble des patients, et en fonction du stade pT et du stade pN est détaillée dans le tableau 23.

En prenant l'ensemble des patients, la survie spécifique était de 60 % à 5 ans, avec une médiane non atteinte sur la durée du suivi.

Pour les patients pN0, la survie spécifique à 5 ans était de 82 % avec une médiane de survie non atteinte durant l'étude. Pour les patients pN3, le pronostic était beaucoup plus sombre avec des survies spécifiques à 1 et 3 ans de, respectivement, 62 % et 19 %, et une médiane de survie atteinte dès 16,4 mois.

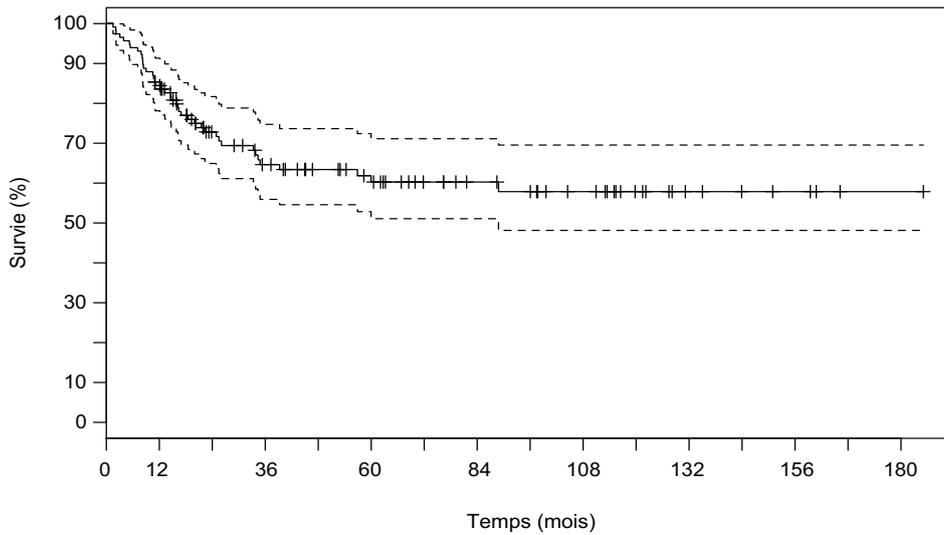
Les courbes de survie spécifique de l'ensemble des patients et en fonction du stade pN sont représentées dans les figures 3 et 4.

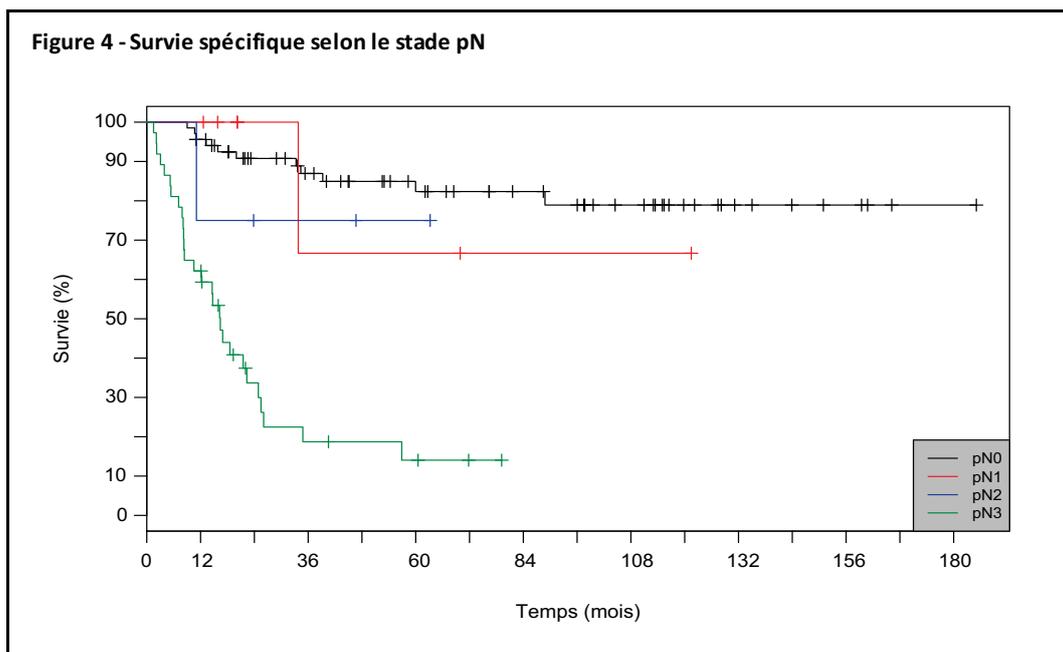
Tableau 23 - Survie spécifique

| | A 1 an | A 3 ans | A 5 ans |
|---------------------|---------------|----------------|----------------|
| Population générale | 85 % | 65 % | 60 % |
| pN0 | 96 % | 87 % | 82 % |
| pN1 | 100 % | 67 % | 67 % |
| pN2 | 75 % | 75 % | 75 % |
| pN3 | 62 % | 19 % | 14 % |
| pT1 | 95 % | 74 % | 74 % |
| pT2 | 89 % | 69 % | 65 % |
| pT3 | 76 % | 55 % | 48 % |

Survies pour pN1 et pN2 imprécises à cause du faible effectif (N = 9 et 4)

Figure 3 - Survie spécifique dans la population globale avec intervalle de confiance à 95 %





f. Survie spécifique – analyse critique de la classification TNM 2016

Secondairement, nous avons décidé de modifier la classification TNM 2016 et notamment le stade pN3 puisque celui-ci comprend deux types de patients : les patients avec un dépassement capsulaire sur au moins une adénopathie inguinale et les patients avec au moins une adénopathie iliaque.

Dans la classification TNM 2016, les stades ganglionnaires sont définis comme suit :

- pN0 : pas d'atteinte ganglionnaire régionale
- pN1 : ≤ 2 métastases ganglionnaires inguinales unilatérales, sans dépassement capsulaire
- pN2 : ≥ 3 métastases ganglionnaires inguinales unilatérales ou atteinte bilatérale, sans dépassement capsulaire
- pN3 : dépassement capsulaire ou métastase ganglionnaire pelvienne

Nous avons décidé de tracer les courbes de survie selon une classification TNM qui ne prendrait plus en compte le dépassement capsulaire. On définit donc les nouveaux stades ganglionnaires comme suit :

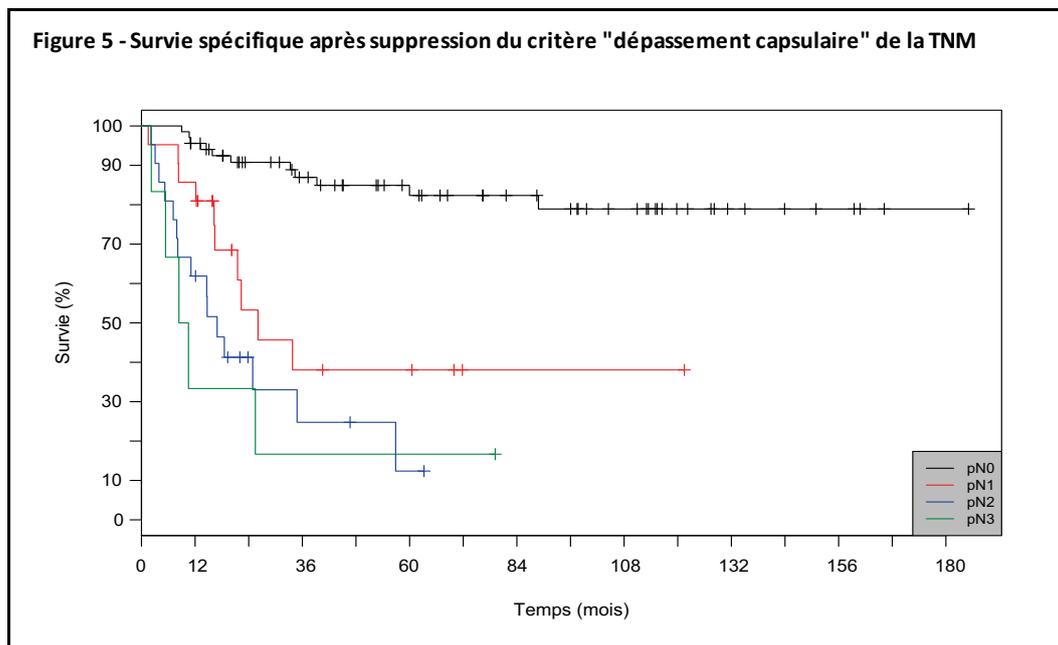
- pN0 : pas d'atteinte ganglionnaire régionale (N = 71)
- pN1 : ≤ 2 métastases ganglionnaires inguinales unilatérales, avec ou sans dépassement capsulaire (N = 23)

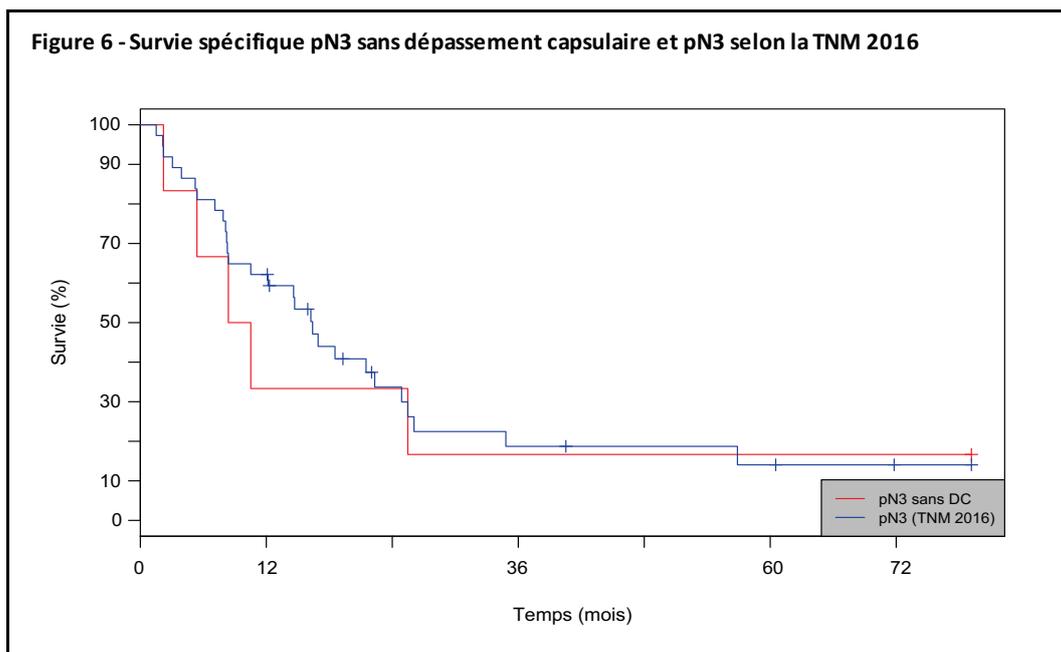
- pN2 : ≥ 3 métastases ganglionnaires inguinales unilatérales ou atteinte bilatérale, avec ou sans dépassement capsulaire (N = 22)
- pN3 : métastase ganglionnaire pelvienne (N = 6)

Avec cette modification de la classification TNM, on observe une augmentation de pN1 (23 vs. 9) et des pN2 (22 vs. 4) aux dépens des pN3 (6 vs. 38).

Dans la figure 5 sont représentées les courbes de survie spécifique des patients selon leur statut pN avec cette classification TNM modifiée.

Dans la figure 6 sont représentées les courbes de survie spécifique des patients pN3 selon la TNM 2016 et des patients pN3 selon la TNM modifiée. On note que pour les patients pN3 de la TNM modifiée, la survie spécifique à 1 an chutait à 33 %, tandis que la survie spécifique à 3 ans était quasiment similaire à celle des pN3 selon la TNM 2016 à 17 %. La médiane de survie spécifique des patients pN3 de la TNM modifiée tombait à 9,5 mois. Aucun test statistique de comparaison de ces deux survies n'a été effectué devant le nombre trop faible de patients pN3 selon la TNM modifiée (N = 6).





g. Survie globale

La survie globale chez l'ensemble des patients, et en fonction du stade pT et du stade pN est décrite dans le tableau 24.

En prenant l'ensemble des patients, la survie globale à 5 ans s'élevait à 55 %, avec une médiane de survie à 102,5 mois (soit plus de 8 ans ½).

Pour les patients pN0, la survie globale à 5 ans était de 73 %, celle à 10 ans de 64 %, et la médiane de survie non atteinte durant l'étude. Pour les patients pN3, le pronostic était beaucoup plus sombre avec une survie globale à 1 et 3 ans de, respectivement, 63 % et 21 %, et une médiane de survie atteinte à 16,4 mois. Pour ces patients pN3, les chiffres de survie spécifique et globale étaient très proches ce qui attestait de causes de décès quasiment exclusivement carcinologiques.

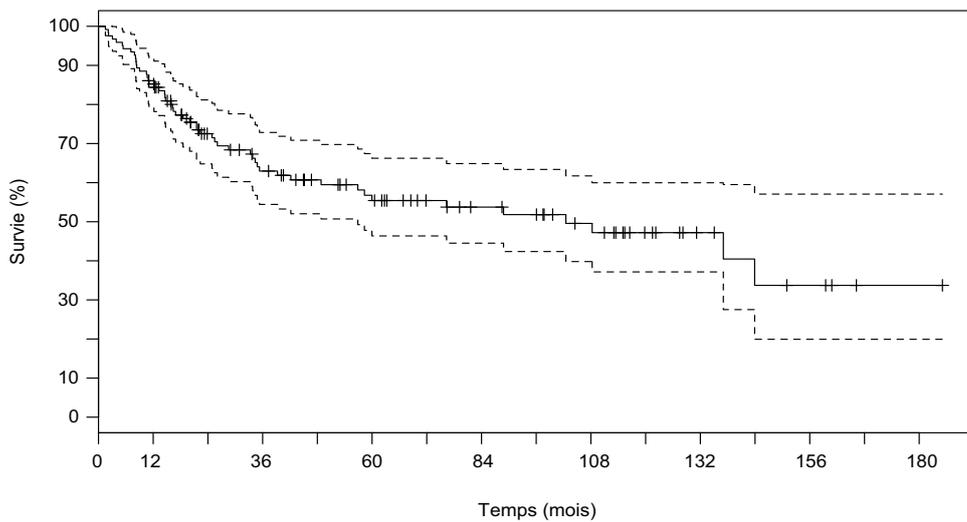
Les courbes de survie globale de l'ensemble des patients et en fonction du stade pN sont figurées dans les figures 7 et 8.

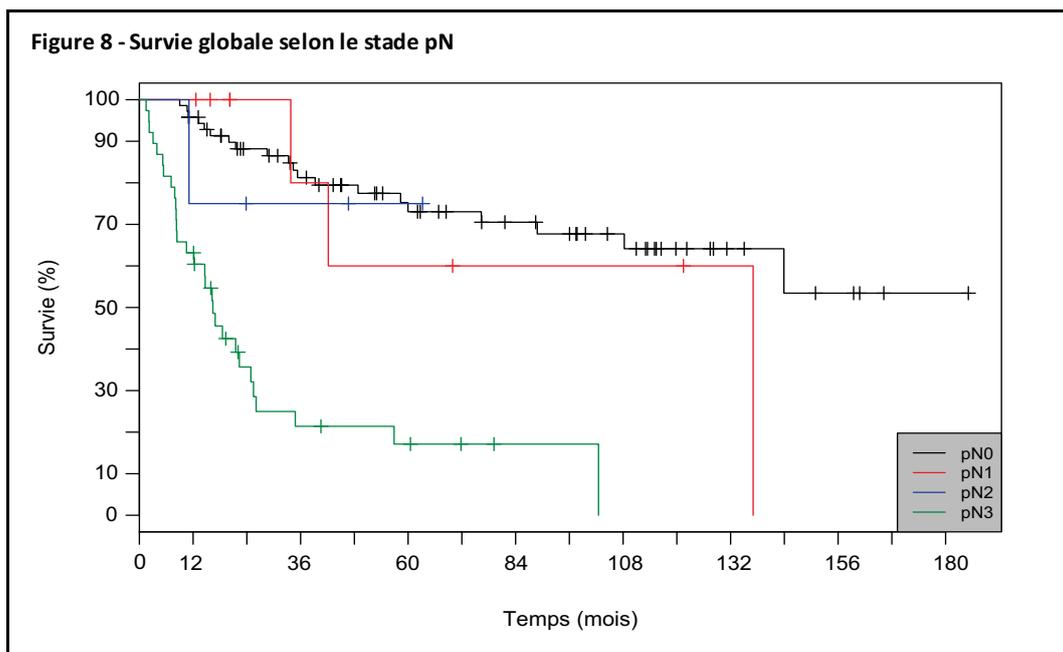
Tableau 24 - Survie globale

| | A 1 an | A 3 ans | A 5 ans |
|---------------------|---------------|----------------|----------------|
| Population générale | 85 % | 63 % | 55 % |
| pN0 | 96 % | 81 % | 73 % |
| pN1 | 100 % | 80 % | 60 % |
| pN2 | 75 % | 75 % | 75 % |
| pN3 | 63 % | 21 % | 17 % |
| pT1 | 96 % | 72 % | 72 % |
| pT2 | 89 % | 64 % | 57 % |
| pT3 | 77 % | 55 % | 46 % |

Survies pour pN1 et pN2 imprécises à cause du faible effectif (N = 9 et 4)

Figure 7 - Survie globale dans la population globale avec intervalle de confiance à 95 %





h. Survie globale – analyse critique de la classification TNM 2016

Comme pour la survie spécifique, nous avons représenté des courbes de survie globale avec une classification TNM modifiée.

Dans la figure 9 sont représentées les courbes de survie globale des patients selon leur statut pN avec cette classification TNM modifiée.

Dans la figure 10 sont représentées les courbes de survie globale des patients pN3 selon la TNM 2016 et des patients pN3 selon la TNM modifiée. On note que pour les patients pN3 de la classification modifiée, la survie globale à 1 an chutait à 33 %, tandis que la survie globale à 3 ans était quasiment similaire à celle des pN3 selon la TNM 2016 à 17 %. La médiane de survie globale des patients pN3 de la TNM modifiée tombait à 9,5 mois. Comme pour la survie spécifique, aucun test statistique de comparaison de ces deux survies n'a été effectué devant le nombre trop faible de patients pN3 selon la TNM modifiée (N = 6).

Figure 9 - Survie globale après suppression du critère "dépassement capsulaire" de la TNM

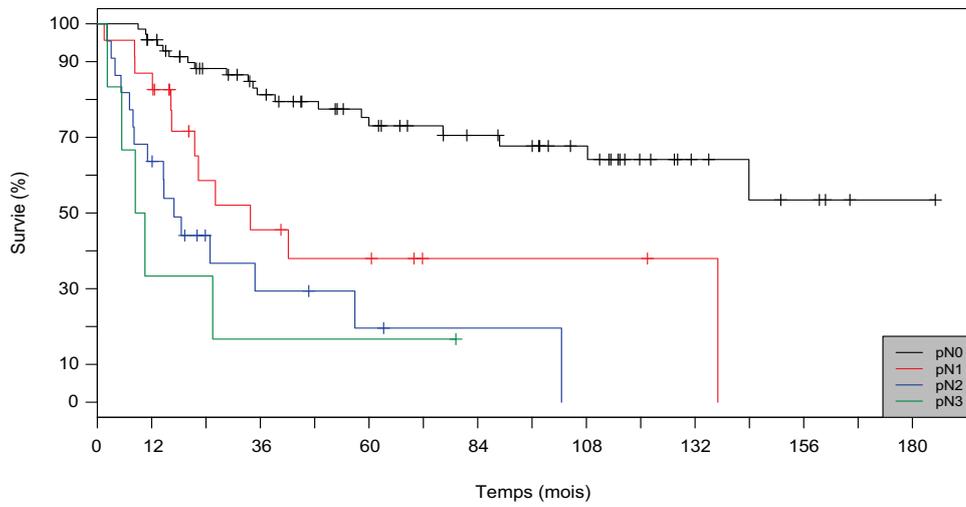
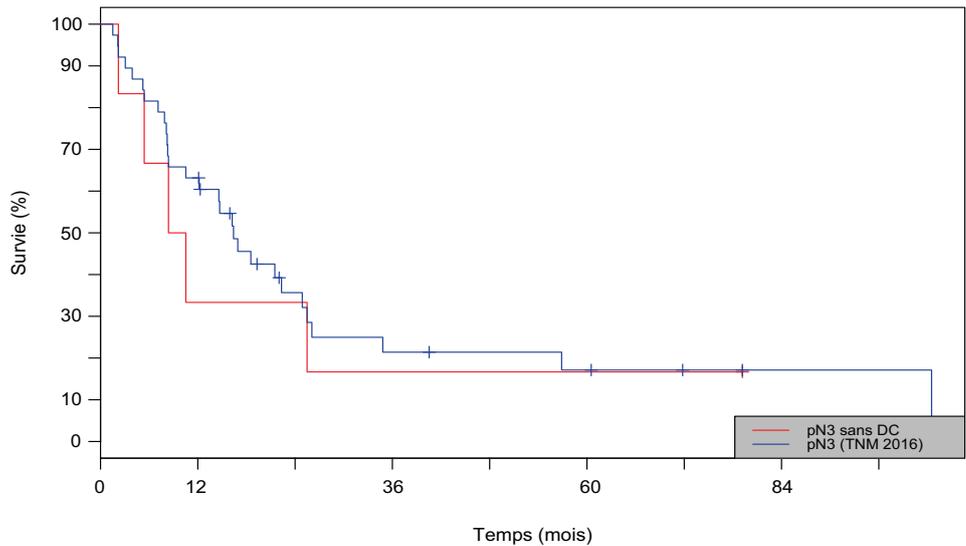


Figure 10 - Survie globale pN3 sans dépassement capsulaire et pN3 selon la TNM 2016



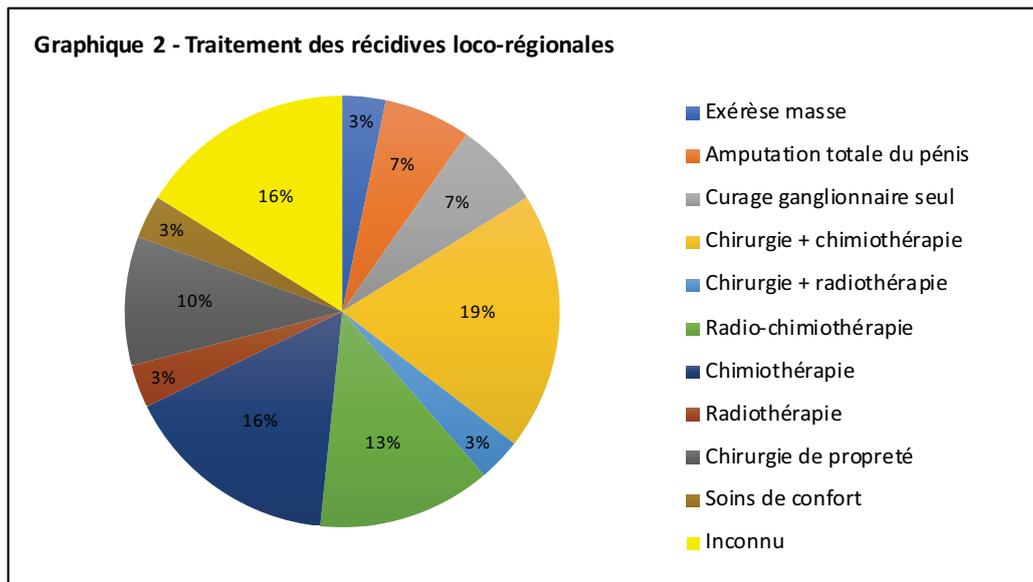
i. Prise en charge des récives de la maladie

Le suivi clinique moyen s'est étalé sur 37 ± 34 mois (1-150). Au cours de celui-ci, nous avons assisté à une récive locale, loco-régionale ou une progression métastatique de la maladie chez 47 patients (39 %).

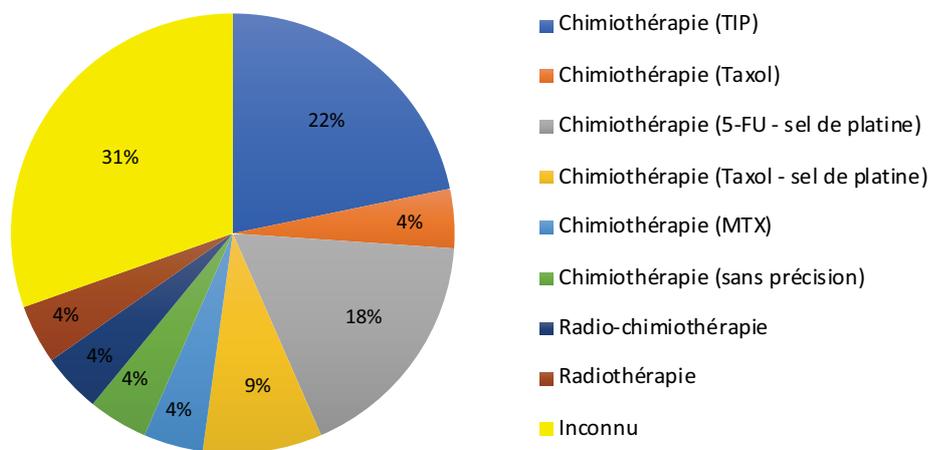
Chez 7 patients, seule une récurrence locale au niveau du pénis ou du moignon pénien a été mise en évidence durant le suivi. 5 patients ont été pris en charge par résection de la récurrence ou amputation partielle du pénis, et 2 patients par amputation totale du pénis.

Chez 31 patients, une récurrence loco-régionale a été retrouvée. Concernant les principaux traitements en première ligne pour ces récurrences, 6 patients (19 %) ont bénéficié d'une prise en charge chirurgicale associée à une chimiothérapie néo-adjuvante ou adjuvante à base de sel de platine, 5 patients (16 %) d'une chimiothérapie seule, et 4 patients (13 %) d'une radio-chimiothérapie. Les chirurgies de propreté pour prévenir ou traiter une fistulisation des adénopathies au niveau cutané ont concerné 3 patients (10 %). L'ensemble des traitements des récurrences loco-régionales sont décrits dans le graphique 2.

Chez 23 patients, une progression métastatique a été diagnostiquée durant le suivi (progression d'emblée à distance ou après une première récurrence loco-régionale). La première ligne de traitement métastatique a été, pour la majorité d'entre eux, de la chimiothérapie avec au moins un sel de platine. Les deux associations privilégiées étaient le TIP (Taxol – Ifosfamide – Cisplatine) et le 5-FU – sel de platine. 1 patient a bénéficié d'une radiothérapie seule et 1 patient d'une radio-chimiothérapie. Pour 7 patients, nous n'avons pas retrouvé de précision sur le traitement administré. Les traitements de 1^{ère} ligne métastatique sont détaillés dans le graphique 3.



Graphique 3 - Traitement de 1ère ligne des progressions métastatiques



IV – Discussion

1) Complications des curages inguinaux dans le cancer du pénis

a. Complications des curages inguinaux dans la littérature

Notre série apporte de nouvelles données sur la morbidité post-opératoire des curages inguinaux dans le cancer du pénis. Avec un total de 242 curages analysés, elle s’immisce parmi les cinq plus grandes séries publiées à ce jour.

Sur les vingt dernières années, 12 publications s’intéressant à la morbidité du curage inguinal radical ont vu le jour (23–34) et sont présentées dans le tableau 22. Il en ressort des taux de complications globales par curage assez considérables allant jusqu’à 68 %, ce que nous retrouvons aussi avec 69 % des curages se compliquant au moins une fois dans notre série. Dans la plupart des cas, ces complications sont très majoritairement mineures (grades I et II). Si dans la littérature, la lymphocèle ne complique qu’au plus 24 % des curages (hormis une étude la retrouvant chez 55 % des patients), notre série rapporte étonnamment 63 % de collections post-opératoires, ce que nous expliquons difficilement. Il est également intéressant de constater que finalement, malgré le risque thrombogène potentiellement augmenté en post-opératoire en chirurgie carcinologique, la thrombose veineuse profonde du membre inférieur demeure très rare dans les plus grandes séries (< 1 %).

La morbidité des curages inguinaux modifiés a été moins décrite sur ces dernières années puisque le ganglion sentinelle a, en partie, pris sa place. Néanmoins, les principales séries rapportent une morbidité plus limitée grâce à une dissection moins étendue que pour le curage radical (24,35–38). Les complications lymphatiques demeurent assez fréquentes avec des lymphocèles dans 3 à 27 % des cas et des lymphœdèmes dans 3 à 21 % des cas (respectivement 27 % et 3 % dans notre série). Les complications cutanées sont plus rares avec des infections dans 1 à 14 % des curages et environ 3 % de nécrose (respectivement 8 % et 1 % dans notre série). Les thromboses veineuses profondes sont étonnamment présentes jusqu’à 5 % des cas, mais cela s’explique par le biais lié aux petits échantillons.

Dans la littérature, on trouve de grandes séries s’intéressant au ganglion sentinelle dans le cancer du pénis. En 2007, sur 262 ganglions sentinelles, Leijte et al. rapportaient 8,4 % de complications globales, toutes mineures, avec l’infection cutanée comme complication principale (4,6 % des curages) (39). Lam et al. retrouvent des complications chez 7,6 % des patients avec 3,4 % de lymphocèle et 1,9 %

| Tableau 22 - Morbidité des curages inguinaux radicaux par curage (noir) et par patient (bleu) | | | | | | | | | | | | |
|---|-------------------------------|-------------|-----------------|----------------|------------------------|-----------------------|---------------------------------|-------------------|--------------------------------|---------------|-----------------------------|-----------------------------------|
| Auteurs | Type d'étude | Période | Nombre patients | Nombre curages | Complications globales | Lymphocèle (+ seroma) | Lymphoedème | Infection cutanée | Nécrose cutanée | Grefe cutanée | Thrombose veineuse profonde | Durée hospitalisation moyenne (j) |
| Bouchot et al., 2004 | Rétrospective, monocentrique | 1989 - 2000 | 88 | 58 | 31 % (18/58) | 19 % (11/58) | 22 % (13/58) | 7 % (4/58) | 9 % (5/58) | 3 % (2/58) | 14 % (8/58) | - |
| Nelson et al., 2004 | Rétrospective, monocentrique | 1992 - 2003 | 22 | 40 | - | 15 % (6/40) | Précoce : 10 % Tardif : 5 % | 8 % (3/40) | 8 % (3/40) | 3 % (1/40) | 0 | 3,2 |
| Kroon et al., 2005 | Prospective, monocentrique | 1994 - 2003 | 29 | 34 | 68 % (23/34) | 21 % (7/34) | 32 % (11/34) | 27 % (9/34) | 15 % (5/34) | - | - | 16 |
| Perdonà et al., 2005 | Rétrospective, monocentrique | 1994 - 2004 | 48 | 96 | - | 8 % (8/96) | 10 % (10/96) | 4 % (4/96) | 4 % (4/96) | 2 % (2/96) | 4 % (4/96) | - |
| Gopman et al., 2014 | Rétrospective, multicentrique | 1995 - 2013 | 327 | 374 | 55 % (181/327) | 22 % (73/327) | - | 31 % (103/327) | 7 % (23/327) | - | - | 9,6 |
| Yao et al., 2010 | Rétrospective, monocentrique | 1999 - 2008 | 75 | 150 | 14 % (21/150) | 4 % (6/150) | 14 % (21/150) | 1 % (2/150) | 5 % (7/150) | - | 0,7 % (1/150) | - |
| Koifman et al., 2013 | Prospective, monocentrique | 2002 - 2011 | 170 | 340 | 10 % (35/340) | 2 % (7/340) | 4 % (14/340) | 1 % (4/340) | 2 % (5/340) | - | 0,6 % (2/340) | 6,4 |
| Yao et al., 2013 | Rétrospective, monocentrique | 2002 - 2011 | 104 | 201 | 15 % (31/201) | 7 % (13/201) | 11 % (22/201) | 3 % (5/201) | 6 % (11/201) | - | 0,5 % (1/201) | - |
| Stuiver et al., 2013 | Rétrospective, monocentrique | 2003 - 2012 | 163 | 237 | 58 % | 24 % (56/237) | - | 43 % (102/237) | 16 % (37/237) | - | - | M = 9 |
| Singh et al., 2018 | Rétrospective, monocentrique | 2012 - 2016 | 100 | - | - | 55 % | Précoce : 38 % Tardif : 50 % | 17 % | Lambeau : 13 % Bords : 23 % | - | - | M = 4 |
| Yadav et al., 2018 | Prospective, monocentrique | 2013 - 2017 | 29 | 29 | - | 14 % (4/29) | 14 % (4/29) | 14 % (4/29) | 24 % (7/29) | 3 % (1/29) | - | 10,3 |

M : médiane

d'infection cutanée grade II (40). De façon surprenante, deux études récentes avancent des chiffres assez considérables de complications, sans donner les détails : 21,4 % pour Dimopoulos et al. (41) et 22 %, dont 87 % de complications mineures, pour Dell'Oglio et al. (42).

b. Facteurs de risque et techniques chirurgicales préventives

Les principaux facteurs de risque de complications actuellement décrits sont la sarcopénie (indice de muscle squelettique $< 55 \text{ cm}^2/\text{m}^2$) (43), l'IMC, la transposition du sartorius (25) et le nombre de ganglions retirés (29). La transposition du sartorius en tant que facteur de risque de complication doit cependant être interprété avec une certaine prudence. Cette technique étant souvent pratiquée pour recouvrir les vaisseaux fémoraux chez des patients considérés à risque de complications par le chirurgien en per-opératoire, cela constitue un biais non négligeable. De même, le nombre de ganglions retirés étant un facteur pronostique, il est inconcevable de faire des curages moins extensifs lorsque cela est nécessaire. Chipollini et al. ont d'ailleurs montré que les patients avec un nombre de ganglions inguinaux retirés ≥ 15 avaient, de façon significative, une meilleure survie globale à 5 ans que ceux avec un nombre de ganglions retirés < 15 (70 % vs. 59 %) (44).

Dans notre série, nous avons mis en évidence deux nouveaux facteurs de risque de complications : le score ASA = 3 (OR = 3,09) et le temps opératoire (OR = 1,01). Ces découvertes doivent donc nous conduire à être encore plus méticuleux et rigoureux chez les patients très comorbides puisqu'ils constituent la population privilégiée pour les complications post-opératoires.

Une méta-analyse, dont l'objectif était de mettre en évidence une technique chirurgicale afin de réduire le lymphœdème du membre inférieur suite à un curage inguinal radical dans le mélanome, a montré que la préservation de la veine saphène interne était associée à une réduction significative de lymphœdème de 76 %, ainsi qu'une diminution significative des déhiscences cicatricielles de 66 % (45). Cela confirme les résultats de la publication de Catalona qui suggérait cela dans une étude sur seulement 6 patients (46). Cette méta-analyse évoque également l'efficacité de la réalisation d'une épiploplastie pour diminuer le risque de lymphœdème, notamment lors de la réalisation d'un curage iliaque associé.

Des pansements avec des systèmes de thérapie par pression négative (TPN) ont été étudiés dans le cancer du pénis puisqu'ils s'avèrent efficaces dans la prévention des complications lymphatiques et

cutanées inguinales en chirurgie vasculaire après abord du triangle de Scarpa (47,48). Une récente étude prospective n'a cependant mis en avant aucune efficacité que ce soit sur les complications lymphatiques et cutanées, notamment la lymphocèle, ou sur les ré-interventions dans le cancer du pénis (49). Cette étude a même été stoppée après les analyses intermédiaires devant l'inefficacité du système. Cependant, en 2007, une publication révélait une probable supériorité des TPN par apport aux pansement classiques pour gérer les échecs de cicatrisation du creux inguinal après curage (50).

Dans notre série, la colle biologique a été utilisée dans plus des $\frac{3}{4}$ des curages. Cependant, dans la littérature, la colle de fibrine ne semble pas réduire la morbidité. Deux revues systématiques de la littérature publiées en 2014 et 2020, analysant les curages inguinaux et ilio-inguinaux dans divers cancers, ne montrent pas de diminution des complications post-opératoires avec la colle de fibrine, notamment concernant les complications lymphatiques (51,52).

Dans une publication désormais ancienne, Baronofsky (53) a décrit la vascularisation cutanée inguinale comme étant horizontale (vascularisation artérielle par les artères épigastrique superficielle et circonflexe iliaque superficielle). Cela expliquerait donc que les incisions verticales sont plus fréquemment associées à une nécrose cutanée. Dans notre centre, nous pratiquons une incision horizontale 2 à 4 cm en dessous de l'arcade crurale.

Plusieurs techniques de reconstruction de l'aire inguinale ont été proposées, notamment dernièrement par Ottenhof et al. avec un lambeau myo-cutané à partir des grands droits (54). Ces techniques sont intéressantes pour recouvrir les pertes de substances importantes suite aux curages radicaux mais la morbidité reste élevée avec 80 % de complications, dont presque la moitié de grade III.

Récemment, Marshall et al. ont proposé une technique innovante visant à l'avenir à réduire l'étendue du curage radical pour limiter la morbidité, sans pour autant prendre le risque d'oublier de retirer des adénopathies. En utilisant une technique d'imagerie 3D, la microtomographie aux rayons X, ils cartographient l'anatomie lymphatique avant de réaliser le curage inguinal. Sur 5 cadavres, il en ressort que le nombre d'adénopathies retirées est similaire par rapport au curage inguinal radical « classique » (médiane à 13,5 ganglions) avec une surface opérée 39 à 41 % plus petite (55). Il convient désormais d'analyser la morbidité avec cette technique.

c. Limites de notre étude

Tout d'abord, le caractère rétrospectif de notre étude est une des principales limites et entraîne de nombreux biais inhérents à ce type d'étude, bien que les dossiers médicaux des patients étaient complétés de manière prospective.

Concernant les données per-opératoires, le manque d'informations précises sur les moyens utilisés durant l'intervention pour l'hémostase et la lymphostase (fils, clips, bistouri électrique ou pince de fusion tissulaire) est décevant puisqu'une analyse de ceux-ci aurait pu conduire à mettre en évidence un facteur de risque ou un facteur protecteur. Une étude publiée par La-Touche et al. a déjà montré que le contrôle lympho-vasculaire par clips provoquait moins de complications globales que par la coagulation diathermique (5,7 % vs. 24 %), notamment moins de lymphocèle (3,4 % vs. 14,7 %) (56).

Le recueil des données post-opératoires est un des éléments également discutables puisque pour la plupart d'entre elles, la présence ou l'absence de la complication était estimée de manière subjective et non objective. Par exemple, pour le lymphœdème du membre inférieur, une mesure du périmètre de la cuisse comparé à celui en pré-opératoire aurait pu être pertinente. De plus, le suivi de certains patients étant conduit hors de notre centre, nous ne pouvons pas affirmer que chaque type de complications post-opératoires ait bien été recherché en consultation.

2) Curages inguinaux par voie cœlioscopique dans le cancer du pénis

Avec l'avènement de la cœlioscopie, et dans un objectif de réduction de la morbidité post-opératoire, les premières équipes ont commencé à réaliser des curages inguinaux par voie cœlioscopique au début des années 2000. En 2006, l'équipe brésilienne de Sao Paulo a été la première à décrire la technique chirurgicale sur 1 patient lors d'un curage inguinal prophylactique bilatéral (voie cœlioscopique d'un côté, voie ouverte de l'autre) (57), puis sur 7 patients (58). Il en était ressorti des résultats très prometteurs puisqu'aucune complication cutanée n'avait été observée, hormis la présence attendue d'un emphysème sous-cutané. Les résultats oncologiques semblaient également satisfaisants car le nombre moyen de ganglions prélevés était comparable à celui obtenu par voie ouverte. En 2011, cette même équipe est allée encore plus loin dans le mini-invasif en décrivant une technique par voie cœlioscopique single-port (59). Cette technique single-port a depuis été réévaluée et il en ressort que, si elle est faisable et valide sur le plan oncologique, elle a seulement un avantage esthétique sans

diminuer les complications post-opératoires par rapport à la technique coelioscopique « classique » (60).

Sur les dix dernières années, de nombreuses publications ont confirmé une diminution de la morbidité avec le curage inguinal par voie coelioscopique dans le cancer du pénis (61–64), et plus récemment avec la voie coelioscopique robot-assistée (33,65–69). Le temps opératoire moyen s'étale de 69 à 141 minutes par curage. Les complications cutanées sont retrouvées dans 0 à 12 % des cas pour la nécrose et 0 à 7 % des cas pour les infections. Pour les complications lymphatiques, une lymphocèle est présente dans 3 à 20 % des curages (avec une publication cependant qui en décrit 47 %) et un lymphoedème dans 0 à 11 %. Les complications majeures sont observées dans 2 à 9 % des cas.

En 2018, une étude prospective et comparative en cross-over a été menée sur 29 patients N0-2 bénéficiant de curages inguinaux radicaux (voie coelioscopique robot-assistée à droite, voie ouverte à gauche, en deux temps opératoires différents) (34). Les résultats montraient une durée opératoire moyenne significativement plus importante pour la voie coelioscopique (163 minutes vs. 92 minutes) mais une durée moyenne de séjour à l'hôpital significativement plus faible (4,7 jours vs. 10,3 jours). D'un point de vue carcinologique, l'efficacité était comparable avec un nombre moyen de ganglions prélevés similaire (7,6 ganglions pour la voie coelioscopique vs. 8,3 ganglions pour la voie ouverte). Concernant la morbidité, on observait des complications sur 10 % des membres inférieurs pour la voie coelioscopique et 34 % pour la voie ouverte, avec significativement moins de nécrose cutanée (2 (7 %) vs. 8 (28 %) dont 1 de grade IIIb) et moins d'infection cutanée (0 vs. 4 (14 %)). Il n'y avait pas de différence pour les lymphocèles et les lymphoedèmes. Ces résultats ont été confirmés dans l'étude comparative de Singh et al. (33) qui n'était, cependant, pas en cross-over.

Toutes ces publications suggèrent que, dans les curages inguinaux, la voie coelioscopique, robot-assistée ou non, diminue la morbidité post-opératoire par rapport aux abordages directs standards et apporte également un avantage médico-économique avec une réduction des durées d'hospitalisation (malgré un coût opératoire supérieur lorsqu'elle est robot-assistée). Ces conclusions doivent cependant être quelque peu nuancées par rapport aux complications lymphatiques avec notamment la lymphocèle qui complique jusqu'à 47 % des curages. Par ailleurs, la fiabilité de la procédure sur le plan oncologique a été validée (70).

3) Place des traitements néo-adjuvants et adjuvants aux curages inguinaux

a. Radiothérapie

La radiothérapie ganglionnaire inguinale a été peu étudiée, que ce soit en néo-adjuvant pour réduire le volume des adénopathies, en traitement curateur exclusif de l'aire ganglionnaire inguinale, en traitement adjuvant, ou encore en tant que traitement palliatif.

Une des seules études prospectives publiées, et désormais ancienne, avait montré que sur 64 patients (37 N0 et 27 N+) pris en charge soit par curage inguinal bilatéral, soit par radiothérapie, soit par surveillance, les survies étaient meilleures dans le groupe curage inguinal bilatéral (71).

Dans une revue systématique de la littérature datant de 2018 conduite par Robinson et al. (72), avec une inclusion de seulement sept études toutes rétrospectives et avec des effectifs assez limités, aucune efficacité d'une radiothérapie adjuvante n'a pu être prouvée. Cependant, en 2020, Ager et al. (73) suggèrent des conclusions différentes en se concentrant exclusivement sur la radiothérapie adjuvante chez les patients pN3 dans une étude de suivi non comparative, sur 125 patients. Dans leur série, 56 % des patients ne présentaient pas de récurrence après radiothérapie adjuvante, mais on notait tout de même 21 % de récurrence dans la zone irradiée. Les survies spécifique et globale à 5 ans étaient, respectivement, de 51 % et 44 %, ce qui est supérieur aux survies publiées dans les dix dernières années dans les plus larges cohortes (74,75) (survie spécifique à 5 ans comprise entre 33 % et 37 %). Toutefois, une étude très récente, publiée en 2021, comparant la radiothérapie adjuvante seule à la radio-chimiothérapie adjuvante sur 93 patients pN3, retrouve un gain significatif de survie spécifique de 7,7 mois lorsque la radiothérapie est associée à la chimiothérapie (17,7 mois vs. 10,0 mois) (76).

De façon très surprenante, presque aucune étude ne rapporte la morbidité et la toxicité de la radiothérapie inguinale alors que celles-ci semblent être assez importantes. Dans le cancer du pénis, seules des données sont disponibles dans une étude rétrospective sur 23 patients (14 patients avec une indication adjuvante, 9 patients avec une indication palliative, et 1 patient avec une extension locale) où 83 % ont présenté des complications cutanées aiguës (77).

Dans ses dernières recommandations, parues en Novembre 2020, le CCAFU (18) réaffirme que « aucun effet curatif de la radiothérapie n'a été démontré chez les patients pN+, que ce soit en adjuvant ou en néo-adjuvant ». La radiothérapie adjuvante peut seulement être « une option » chez les patients N3

avec extension extra-capsulaire et en cas de traitement palliatif pour les adénopathies inextirpables. Les dernières recommandations de l'EAU (17) confirment ces propos.

Cependant, il est très intéressant de constater que dans la prise en charge du cancer du sein, une étude a totalement révolutionné la place de la radiothérapie axillaire (qui peut être comparée à la radiothérapie inguinale dans le cancer du pénis). Sur 1 425 patientes sans adénopathie palpable et avec un ganglion sentinelle positif, l'étude prospective et randomisée AMAROS a montré que les résultats oncologiques (récidive ganglionnaire axillaire) étaient comparables entre curage axillaire et radiothérapie axillaire avec une morbidité significativement moindre pour la radiothérapie, notamment pour le lymphœdème du membre supérieur (6 % vs. 13 % à 5 ans) (78). Aucune étude d'une telle ampleur n'a jamais vu le jour dans le cancer du pénis, principalement à cause de la différence considérable de prévalence de ces deux cancers (449 cas annuels de cancer du pénis vs. 58 459 dans le cancer du sein).

b. Chimiothérapie

Actuellement, la chimiothérapie péri-opératoire est devenue incontournable dans le cadre d'une prise en charge multimodale pour les patients cN3/pN3. Ces recommandations se basent, cependant, sur des essais avec un faible nombre de patients et quasiment toujours rétrospectifs.

i. Chimiothérapie néo-adjuvante

En situation néo-adjuvante, les principaux objectifs de la chimiothérapie résident dans la réduction du volume des adénopathies inguinales difficilement ou pas résécables (79) et la diminution du risque de récurrence. L'essai qui fait désormais référence est l'étude prospective non randomisée de phase II menée par Pagliaro et al. (80) sur 30 patients N2 ou N3. 50 % des patients avaient une réponse objective et 10 % une réponse complète, avec une bonne tolérance. Cette étude a permis d'entériner le protocole avec 4 cycles de TIP. Toutefois, une limite importante de cet essai est son design qui ne permettait pas de comparer la chimiothérapie néo-adjuvante suivie du curage inguinal au curage inguinal seul.

Les résultats de l'essai de Pagliaro et al. ont été validés par l'étude de Dickstein et al. en 2016 (81) sur 61 patients ayant une maladie localement avancée (N1-3) avec 90 % bénéficiant d'une chimiothérapie pré-opératoire type TIP. La survie globale à 5 ans chez les hommes ayant présenté une réponse

partielle ou complète à la chimiothérapie néo-adjuvante s'élevait à 50 %, contre 25 % pour ceux dont la maladie était stable et 7,7 % pour ceux dont la maladie avait progressé pendant la chimiothérapie.

Par analogie avec les traitements proposés dans les cancers de la sphère ORL, des essais ont également été réalisés avec une chimiothérapie type TPF (Taxol – Cisplatine – 5-FU) (82,83). Sur 26 patients avec une maladie localement avancée (cT4 ou cN3), Djajadiningrat et al. ont retrouvé des réponses objectives chez 60 % des patients mais avec seulement 4 % de réponse complète. Malgré ces bons résultats, les analyses de survie ont été décevantes (survie sans progression à 2 ans de 12 %) et la tolérance du traitement très médiocre (tous les patients rapportaient au moins une toxicité grade 2).

Dans une récente revue systématique de la littérature publiée en 2020 (84), avec 10 études évaluant différentes chimiothérapies mais seulement 182 patients, il a été mis en évidence une réponse chez 53 % des patients et une réponse complète chez 16 % des patients, tout cela au prix d'une toxicité majeure (grade 3 ou plus) présente chez 40 % des patients. Il est intéressant de noter que chez les patients recevant une association de chimiothérapies à base de taxane, la réponse complète semble être obtenue plus fréquemment que chez ceux n'en recevant pas (20 % vs. 9 %) au prix d'une toxicité majeure plus importante cependant (49 % vs. 26 %). Toujours dans une étude multicentrique internationale très récente, Bandini et al. ont confirmé que les patients cN2 et cN3 avec hypermétabolisme ganglionnaire au TEP-scanner au 18-FDG avaient une survie globale à 2 ans significativement meilleure lorsqu'ils bénéficiaient d'une chimiothérapie néo-adjuvante (54 % vs. 33 %) (85).

Dans notre série, sur les 12 patients ayant reçu une chimiothérapie néo-adjuvante, 25 % ont présenté une réponse complète. A noter que certains patients étant dans un essai clinique, ils pouvaient avoir un statut ganglionnaire cN1, cN2 ou cN3.

ii. Chimiothérapie adjuvante

Dans leurs dernières recommandations, le CCAFU et l'EAU préconisent une chimiothérapie adjuvante pour les stades pN2 et pN3. Les associations de chimiothérapies à utiliser ne sont pas clairement définies et la littérature est assez pauvre et ancienne (86,87).

Une étude originale a été publiée en 2016 par Nicolai et al. (88) comparant la chimiothérapie TPF (Taxol – Cisplatine – 5-FU) adjuvante et néo-adjuvante chez 47 hommes avec un stade ganglionnaire N2 ou N3. Il en ressort qu'administrée en adjuvant, cette chimiothérapie augmenterait la survie globale ainsi que la survie sans récurrence à 2 ans (36,8 % vs. 7,1 %).

En 2015, sur une étude rétrospective avec 84 patients recevant ou non différents types d'associations de chimiothérapie, Sharma et al. (89) ont également prouvé l'intérêt de recevoir une chimiothérapie adjuvante après lymphadénectomie iliaque en mettant en évidence une augmentation de la survie globale (gain de 11,6 mois), sans toutefois pouvoir mettre en avant une association de chimiothérapie par rapport à une autre.

c. Perspectives pour le futur

Toujours dans une optique de prise en charge multimodale du cancer du pénis localement avancé, un essai prospectif multicentrique de phase II est actuellement en cours (AFU GETUG 25 - MEGACEP) (90). Il vise à évaluer l'efficacité de 4 cycles de chimiothérapie TIP en néo-adjuvant ou en adjuvant d'un curage ganglionnaire inguinal chez des patients atteints d'un carcinome épidermoïde du pénis localement avancé (N1-2, M0). L'objectif principal est d'évaluer la survie sans récurrence ganglionnaire loco-régionale.

En 2016, l'Organisation Mondiale de la Santé a proposé une nouvelle classification des tumeurs du pénis qui, en plus de s'appuyer sur les spécificités clinico-pathologiques, intègre la relation avec une éventuelle infection par l'HPV (2). Cette dichotomie semble aujourd'hui primordiale à prendre en compte dans les thérapeutiques à entreprendre. L'expérience acquise grâce à des cancers beaucoup plus fréquents, et dont l'histologie prédominante est également le carcinome épidermoïde (cancer du col de l'utérus, cancer de la sphère ORL, cancer du canal anal), nous apprend qu'une infection par l'HPV rend ces néoplasies plus chimio-sensibles et plus radio-sensibles (91–93). Cela nous incite donc à réfléchir dans les années à venir à une prise en charge plus « personnalisée » non pas du cancer du pénis, mais des cancers du pénis. Fin 2020, Bandini et al. ont d'ailleurs pris cette direction en montrant que la survie globale semblait augmentée chez les patients recevant HPV+ recevant une radiothérapie péri-opératoire par rapport aux patients HPV- (94).

V – Conclusion

Les curages inguinaux sont des procédures chirurgicales morbides dont il convient de bien poser les indications. Cependant, les complications sont presque exclusivement mineures et le bénéfice oncologique est désormais indiscutable.

Les complications précoces et tardives les plus fréquentes sont, respectivement, la collection post-opératoire (dans 44 % des curages en général et 60 % des curages radicaux) et le lymphœdème du membre inférieur (jusqu'à 36 % dans les curages radicaux). Les complications majeures (grade \geq III) demeurent très rares (4 % des curages radicaux). Nous avons mis en évidence deux facteurs conduisant significativement à une augmentation de la morbidité post-opératoire dans le cancer du pénis : le score ASA = 3 (OR = 3,09) et le temps opératoire (OR = 1,01).

Les curages radicaux entraînent significativement plus de collection post-opératoire, de nécrose et de déhiscence cutanées, ainsi que de lymphœdème du membre inférieur par rapport aux curages modifiés. Cependant, ils ne provoquent pas plus de complications majeures.

Dans le cancer du pénis, après un curage inguinal, la survie est intimement liée au stade ganglionnaire. Le taux de récurrence à 3 ans s'élève à 24 % pour les patients pN0 contre 83 % pour les patients pN3. Les survies spécifiques et globales à 5 ans sont, respectivement, de 82 % et 73 % pour les stades pN0, alors qu'elles sont de 14 % et 17 % pour les stades pN3.

VI – Bibliographie

1. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Institut National du Cancer; 2019 juill.
2. Moch H, Cubilla AL, Humphrey PA, Reuter VE, Ulbright TM. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs-Part A: Renal, Penile, and Testicular Tumours. *Eur Urol.* juill 2016;70(1):93-105.
3. Olesen TB, Sand FL, Rasmussen CL, Albieri V, Toft BG, Norrild B, et al. Prevalence of human papillomavirus DNA and p16INK4a in penile cancer and penile intraepithelial neoplasia: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Oncology.* 1 janv 2019;20(1):145-58.
4. Wood HM, Angermeier KW. Anatomic considerations of the penis, lymphatic drainage, and biopsy of the sentinel node. *Urol Clin North Am.* août 2010;37(3):327-34.
5. Leijte JAP, Valdés Olmos RA, Nieweg OE, Horenblas S. Anatomical mapping of lymphatic drainage in penile carcinoma with SPECT-CT: implications for the extent of inguinal lymph node dissection. *Eur Urol.* oct 2008;54(4):885-90.
6. Jakobsen JK, Høyer S, Bouchelouche K, Jensen JB. DaPeCa-8: drawing the map of lymphatic drainage in patients with invasive penile cancer - evidence from SPECT/CT and sentinel node surgery. *Scand J Urol.* 11 févr 2021;1-9.
7. O'Brien JS, Perera M, Manning T, Bozin M, Cabarkapa S, Chen E, et al. Penile Cancer: Contemporary Lymph Node Management. *J Urol.* 2017;197(6):1387-95.
8. 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.* juin 2010;183(6):2227-32.
9. Correa AF, Handorf E, Joshi SS, Geynisman DM, Kutikov A, Chen DY, et al. Differences in Survival Associated with Performance of Lymph Node Dissection in Patients with Invasive Penile Cancer: Results from the National Cancer Database. *J Urol.* 2018;199(5):1238-44.
10. Woldu SL, Ci B, Hutchinson RC, Krabbe L-M, Singla N, Passoni NM, et al. Usage and survival implications of surgical staging of inguinal lymph nodes in intermediate- to high-risk, clinical localized penile cancer: A propensity-score matched analysis. *Urol Oncol.* 2018;36(4):159.e7-159.e17.
11. Kroon BK, Horenblas S, Lont AP, Tanis PJ, Gallee MPW, Nieweg OE. Patients with penile carcinoma benefit from immediate resection of clinically occult lymph node metastases. *J Urol.* mars 2005;173(3):816-9.
12. Johnson TV, Hsiao W, Delman KA, Jani AB, Brawley OW, Master VA. Extensive inguinal lymphadenectomy improves overall 5-year survival in penile cancer patients: results from the Surveillance, Epidemiology, and End Results program. *Cancer.* 15 juin 2010;116(12):2960-6.
13. Wen S, Ren W, Xue B, Fan Y, Jiang Y, Zeng C, et al. Prognostic factors in patients with penile cancer after surgical management. *World J Urol.* 1 mars 2018;36(3):435-40.
14. Souillac I, Rigaud J, Ansquer C, Marconnet L, Bouchot O. Prospective evaluation of (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computerized tomography to assess inguinal lymph node status in invasive squamous cell carcinoma of the penis. *J Urol.* févr 2012;187(2):493-7.

15. 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.* févr 2012;30(1):55-9.
16. Sadeghi R, Gholami H, Zakavi SR, Kakhki VRD, Horenblas S. Accuracy of 18F-FDG PET/CT for Diagnosing Inguinal Lymph Node Involvement in Penile Squamous Cell Carcinoma: Systematic Review and Meta-Analysis of the Literature. *Clinical Nuclear Medicine.* mai 2012;37(5):436-41.
17. Hakenberg OW, Compérat E, Minhas S, Necchi A, Protzel C, Watkin N. EAU Guidelines on Penile Cancer 2020 [Internet]. Uroweb. Disponible sur: <https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-on-Penile-Cancer-2020.pdf>
18. Savoie P-H, Morel-Journel N, Murez T, Ferretti L, Rocher L, Fléchon A, et al. Recommandations françaises du Comité de cancérologie de l'AFU – actualisation 2020–2022 : tumeurs malignes du pénis. *Prog Urol.* nov 2020;30(12S):S252-79.
19. Protzel C, Alcaraz A, Horenblas S, Pizzocaro G, Zlotta A, Hakenberg OW. Lymphadenectomy in the surgical management of penile cancer. *Eur Urol.* mai 2009;55(5):1075-88.
20. Pandey D, Mahajan V, Kannan RR. Prognostic factors in node-positive carcinoma of the penis. *J Surg Oncol.* 1 févr 2006;93(2):133-8.
21. Spiess PE, Hernandez MS, Pettaway CA. Contemporary inguinal lymph node dissection: minimizing complications. *World J Urol.* avr 2009;27(2):205-12.
22. Dindo D, Demartines N, Clavien P-A. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg.* août 2004;240(2):205-13.
23. Jacobellis U. Modified radical inguinal lymphadenectomy for carcinoma of the penis: technique and results. *J Urol.* avr 2003;169(4):1349-52.
24. Bouchot O, Rigaud J, Maillet F, Hetet JF, Karam G. Morbidity of inguinal lymphadenectomy for invasive penile carcinoma. *Eur Urol.* juin 2004;45(6):761-5; discussion 765-766.
25. Stuver MM, Djajadiningrat RS, Graafland NM, Vincent AD, Lucas C, Horenblas S. Early wound complications after inguinal lymphadenectomy in penile cancer: a historical cohort study and risk-factor analysis. *Eur Urol.* sept 2013;64(3):486-92.
26. Kroon BK, Lont AP, Valdés Olmos RA, Nieweg OE, Horenblas S. Morbidity of dynamic sentinel node biopsy in penile carcinoma. *J Urol.* mars 2005;173(3):813-5.
27. Perdonà S, Autorino R, De Sio M, Di Lorenzo G, Gallo L, Damiano R, et al. Dynamic sentinel node biopsy in clinically node-negative penile cancer versus radical inguinal lymphadenectomy: a comparative study. *Urology.* déc 2005;66(6):1282-6.
28. Nelson BA, Cookson MS, Smith JA, Chang SS. Complications of inguinal and pelvic lymphadenectomy for squamous cell carcinoma of the penis: a contemporary series. *J Urol.* août 2004;172(2):494-7.
29. Gopman JM, Djajadiningrat RS, Baumgarten AS, Espiritu PN, Horenblas S, Zhu Y, et al. Predicting postoperative complications of inguinal lymph node dissection for penile cancer in an international multicentre cohort. *BJU Int.* août 2015;116(2):196-201.

30. Yao K, Tu H, Li Y-H, Qin Z-K, Liu Z-W, Zhou F-J, et al. Modified technique of radical inguinal lymphadenectomy for penile carcinoma: morbidity and outcome. *J Urol.* août 2010;184(2):546-52.
31. Koifman L, Hampl D, Koifman N, Vides AJ, Ornellas AA. Radical open inguinal lymphadenectomy for penile carcinoma: surgical technique, early complications and late outcomes. *J Urol.* déc 2013;190(6):2086-92.
32. Yao K, Zou Z, Li Z, Zhou F, Qin Z, Liu Z, et al. Fascia lata preservation during inguinal lymphadenectomy for penile cancer: rationale and outcome. *Urology.* sept 2013;82(3):642-7.
33. Singh A, Jaipuria J, Goel A, Shah S, Bhardwaj R, Baidya S, et al. Comparing Outcomes of Robotic and Open Inguinal Lymph Node Dissection in Patients with Carcinoma of the Penis. *J Urol.* 2018;199(6):1518-25.
34. Yadav SS, Tomar V, Bhattar R, Jha AK, Priyadarshi S. Video Endoscopic Inguinal Lymphadenectomy vs Open Inguinal Lymphadenectomy for Carcinoma Penis: Expanding Role and Comparison of Outcomes. *Urology.* mars 2018;113:79-84.
35. Bevan-Thomas R, Slaton JW, Pettaway CA. Contemporary morbidity from lymphadenectomy for penile squamous cell carcinoma: the M.D. Anderson Cancer Center Experience. *J Urol.* avr 2002;167(4):1638-42.
36. Coblentz TR, Theodorescu D. Morbidity of modified prophylactic inguinal lymphadenectomy for squamous cell carcinoma of the penis. *J Urol.* oct 2002;168(4 Pt 1):1386-9.
37. Milathianakis C, Bogdanos J, Karamanolakis D. Morbidity of prophylactic inguinal lymphadenectomy with saphenous vein preservation for squamous cell penile carcinoma. *Int J Urol.* août 2005;12(8):776-8.
38. Tsaour I, Biegel C, Gust K, Huesch T, Borgmann H, Brandt MPJK, et al. Feasibility, complications and oncologic results of a limited inguinal lymph node dissection in the management of penile cancer. *Int Braz J Urol.* juin 2015;41(3):486-95.
39. Leijte JAP, Kroon BK, Valdés Olmos RA, Nieweg OE, Horenblas S. Reliability and safety of current dynamic sentinel node biopsy for penile carcinoma. *Eur Urol.* juill 2007;52(1):170-7.
40. Lam W, Alnajjar HM, La-Touche S, Perry M, Sharma D, Corbishley C, et al. Dynamic sentinel lymph node biopsy in patients with invasive squamous cell carcinoma of the penis: a prospective study of the long-term outcome of 500 inguinal basins assessed at a single institution. *Eur Urol.* avr 2013;63(4):657-63.
41. Dimopoulos P, Christopoulos P, Shilito S, Gall Z, Murby B, Ashworth D, et al. Dynamic sentinel lymph node biopsy for penile cancer: a comparison between 1- and 2-day protocols. *BJU Int.* juin 2016;117(6):890-6.
42. Dell'Oglio P, de Vries HM, Mazzone E, KleinJan GH, Donswijk ML, van der Poel HG, et al. Hybrid Indocyanine Green-99mTc-nanocolloid for Single-photon Emission Computed Tomography and Combined Radio- and Fluorescence-guided Sentinel Node Biopsy in Penile Cancer: Results of 740 Inguinal Basins Assessed at a Single Institution. *Eur Urol.* déc 2020;78(6):865-72.
43. Sharma P, Zargar-Shoshtari K, Caracciolo JT, Richard GJ, Poch MA, Pow-Sang J, et al. Sarcopenia as a predictor of complications in penile cancer patients undergoing inguinal lymph node dissection. *World J Urol.* oct 2015;33(10):1585-92.

44. Chipollini J, Azizi M, Lo Vullo S, Mariani L, Zhu Y, Ye DW, et al. Identifying an optimal lymph node yield for penile squamous cell carcinoma: prognostic impact of surgical dissection. *BJU Int.* janv 2020;125(1):82-8.
45. Abbas S, Seitz M. Systematic review and meta-analysis of the used surgical techniques to reduce leg lymphedema following radical inguinal nodes dissection. *Surg Oncol.* juin 2011;20(2):88-96.
46. Catalona WJ. Modified inguinal lymphadenectomy for carcinoma of the penis with preservation of saphenous veins: technique and preliminary results. *J Urol.* août 1988;140(2):306-10.
47. Kwon J, Staley C, McCullough M, Goss S, Arosemena M, Abai B, et al. A randomized clinical trial evaluating negative pressure therapy to decrease vascular groin incision complications. *J Vasc Surg.* déc 2018;68(6):1744-52.
48. Hasselmann J, Björk J, Svensson-Björk R, Acosta S. Inguinal Vascular Surgical Wound Protection by Incisional Negative Pressure Wound Therapy: A Randomized Controlled Trial-INVIPS Trial. *Ann Surg.* janv 2020;271(1):48-53.
49. Schmid SC, Seitz AK, Haller B, Fritsche H-M, Huber T, Burger M, et al. Final results of the PräVAC trial: prevention of wound complications following inguinal lymph node dissection in patients with penile cancer using epidermal vacuum-assisted wound closure. *World J Urol.* févr 2021;39(2):613-20.
50. Denzinger S, Lübke L, Roessler W, Wieland WF, Kessler S, Burger M. Vacuum-assisted closure versus conventional wound care in the treatment of wound failures following inguinal lymphadenectomy for penile cancer: a retrospective study. *Eur Urol.* mai 2007;51(5):1320-5.
51. Weldrick C, Bashar K, O'Sullivan TA, Gillis E, Clarke Moloney M, Tang TY, et al. A comparison of fibrin sealant versus standard closure in the reduction of postoperative morbidity after groin dissection: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol.* nov 2014;40(11):1391-8.
52. Tranoulis A, Georgiou D, Sayasneh Mrcog A, Inetianbor E, Papadopoulos AJ, Devaja O, et al. A meta-analysis evaluating the intra-operative use of collagen-fibrin sealants during inguino-femoral lymphadenectomy: A new direction in reducing post-operative morbidity or another disappointment? *Eur J Surg Oncol.* oct 2020;46(10 Pt A):1795-806.
53. Baronofsky ID. Technique of inguinal node dissection. *Surgery.* sept 1948;24(3):555-67.
54. Ottenhof SR, Leone A, Djajadiningrat RS, Azizi M, Zargar K, Kidd LC, et al. Surgical and Oncological Outcomes in Patients After Vascularised Flap Reconstruction for Locoregionally Advanced Penile Cancer. *Eur Urol Focus.* sept 2019;5(5):867-74.
55. Marshall K, Nair SM, Willmore KE, Beveridge TS, Power NE. Anatomical characterization of the inguinal lymph nodes using microcomputed tomography to inform radical inguinal lymph node dissections in penile cancer. *J Surg Oncol.* déc 2020;122(8):1785-90.
56. La-Touche S, Ayres B, Lam W, Alnajjar HM, Perry M, Watkin N. Trial of ligation versus coagulation of lymphatics in dynamic inguinal sentinel lymph node biopsy for staging of squamous cell carcinoma of the penis. *Ann R Coll Surg Engl.* juill 2012;94(5):344-6.
57. Tobias-Machado M, Tavares A, Molina WR, Zambon JP, Medina JA, Forseto PH, et al. Video endoscopic inguinal lymphadenectomy (VEIL): initial case report and comparison with open radical procedure. *Arch Esp Urol.* oct 2006;59(8):849-52.

58. Tobias-Machado M, Tavares A, Molina WR, Forseto PH, Juliano RV, Wroclawski ER. Video endoscopic inguinal lymphadenectomy (VEIL): minimally invasive resection of inguinal lymph nodes. *Int Braz J Urol.* juin 2006;32(3):316-21.
59. Tobias-Machado M, Correa WF, Reis LO, Starling ES, de Castro Neves O, Juliano RV, et al. Single-site video endoscopic inguinal lymphadenectomy: initial report. *J Endourol.* avr 2011;25(4):607-10.
60. Yuan J-B, Chen M-F, Qi L, Li Y, Li Y-L, Chen C, et al. Preservation of the saphenous vein during laparoendoscopic single-site inguinal lymphadenectomy: comparison with the conventional laparoscopic technique. *BJU Int.* avr 2015;115(4):613-8.
61. Sommariva A, Pasquali S, Rossi CR. Video endoscopic inguinal lymphadenectomy for lymph node metastasis from solid tumors. *Eur J Surg Oncol.* mars 2015;41(3):274-81.
62. Chaudhari R, Khant SR, Patel D. Video endoscopic inguinal lymphadenectomy for radical management of inguinal nodes in patients with penile squamous cell carcinoma. *Urol Ann.* sept 2016;8(3):281-5.
63. Pahwa HS, Misra S, Kumar A, Kumar V, Agarwal A, Srivastava R. Video Endoscopic Inguinal Lymphadenectomy (VEIL)--a prospective critical perioperative assessment of feasibility and morbidity with points of technique in penile carcinoma. *World J Surg Oncol.* 22 févr 2013;11:42.
64. Master VA, Jafri SMA, Moses KA, Ogan K, Kooby DA, Delman KA. Minimally invasive inguinal lymphadenectomy via endoscopic groin dissection: comprehensive assessment of immediate and long-term complications. *J Urol.* oct 2012;188(4):1176-80.
65. Tobias-Machado M, Tavares A, Ornellas AA, Molina WR, Juliano RV, Wroclawski ER. Video endoscopic inguinal lymphadenectomy: a new minimally invasive procedure for radical management of inguinal nodes in patients with penile squamous cell carcinoma. *J Urol.* mars 2007;177(3):953-7; discussion 958.
66. Kharadjian TB, Matin SF, Pettaway CA. Early experience of robotic-assisted inguinal lymphadenectomy: review of surgical outcomes relative to alternative approaches. *Curr Urol Rep.* juin 2014;15(6):412.
67. Kumar V, Sethia KK. Prospective study comparing video-endoscopic radical inguinal lymph node dissection (VEILND) with open radical ILND (OILND) for penile cancer over an 8-year period. *BJU Int.* 2017;119(4):530-4.
68. Russell CM, Salami SS, Niemann A, Weizer AZ, Tomlins SA, Morgan TM, et al. Minimally Invasive Inguinal Lymphadenectomy in the Management of Penile Carcinoma. *Urology.* août 2017;106:113-8.
69. Yu H, Lu Y, Xiao Y, Guo J, Yin X, Yang Y, et al. Robot-assisted laparoscopic antegrade versus open inguinal lymphadenectomy: a retrospective controlled study. *BMC Urol.* 23 déc 2019;19(1):135.
70. Matin SF, Cormier JN, Ward JF, Pisters LL, Wood CG, Dinney CPN, et al. Phase 1 prospective evaluation of the oncological adequacy of robotic assisted video-endoscopic inguinal lymphadenectomy in patients with penile carcinoma. *BJU Int.* juin 2013;111(7):1068-74.
71. Kulkarni JN, Kamat MR. Prophylactic bilateral groin node dissection versus prophylactic radiotherapy and surveillance in patients with N0 and N1-2A carcinoma of the penis. *Eur Urol.* 1994;26(2):123-8.

72. Robinson R, Marconi L, MacPepple E, Hakenberg OW, Watkin N, Yuan Y, et al. Risks and Benefits of Adjuvant Radiotherapy After Inguinal Lymphadenectomy in Node-positive Penile Cancer: A Systematic Review by the European Association of Urology Penile Cancer Guidelines Panel. *Eur Urol.* juill 2018;74(1):76-83.
73. Ager M, Njoku K, Serra M, Robinson A, Pickering L, Afshar M, et al. Long-term multicentre experience of adjuvant radiotherapy for pN3 squamous cell carcinoma of the penis. *BJU Int.* 29 nov 2020;
74. Veeratterapillay R, Teo L, Asterling S, Greene D. Oncologic Outcomes of Penile Cancer Treatment at a UK Supraregional Center. *Urology.* mai 2015;85(5):1097-103.
75. Djajadiningrat RS, Graafland NM, van Werkhoven E, Meinhardt W, Bex A, van der Poel HG, et al. Contemporary management of regional nodes in penile cancer-improvement of survival? *J Urol.* janv 2014;191(1):68-73.
76. Li Z-S, Li X-Y, Wang B, Chen P, Li X, Augusto OA, et al. Radiotherapy plus chemotherapy versus chemotherapy alone in penile cancer patients with extracapsular nodal extension after inguinal lymph node surgery: a multi-institutional study. *World J Urol.* janv 2021;39(1):113-9.
77. Franks K, Kancherla K, Sethugavalur B, Whelan P, Eardley I, Kiltie A. Radiotherapy for node positive penile cancer: experience of the Leeds teaching hospitals. *The Journal of urology.* 2011;186(2):524-9.
78. Donker M, van Tienhoven G, Straver ME, Meijnen P, van de Velde CJH, Mansel RE, et al. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Oncol.* nov 2014;15(12):1303-10.
79. Leijte JAP, Kerst JM, Bais E, Antonini N, Horenblas S. Neoadjuvant chemotherapy in advanced penile carcinoma. *Eur Urol.* août 2007;52(2):488-94.
80. Pagliaro LC, Williams DL, Daliani D, Williams MB, Osai W, Kincaid M, et al. Neoadjuvant paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin chemotherapy for metastatic penile cancer: a phase II study. *J Clin Oncol.* 20 août 2010;28(24):3851-7.
81. Dickstein RJ, Munsell MF, Pagliaro LC, Pettaway CA. Prognostic factors influencing survival from regionally advanced squamous cell carcinoma of the penis after preoperative chemotherapy. *BJU Int.* janv 2016;117(1):118-25.
82. Djajadiningrat RS, Bergman AM, van Werkhoven E, Vegt E, Horenblas S. Neoadjuvant taxane-based combination chemotherapy in patients with advanced penile cancer. *Clin Genitourin Cancer.* févr 2015;13(1):44-9.
83. Pizzocaro G, Nicolai N, Milani A. Taxanes in combination with cisplatin and fluorouracil for advanced penile cancer: preliminary results. *Eur Urol.* mars 2009;55(3):546-51.
84. Azizi M, Aydin AM, Hajiran A, Lai A, Kumar A, Peyton CC, et al. Systematic Review and Meta-Analysis-Is there a Benefit in Using Neoadjuvant Systemic Chemotherapy for Locally Advanced Penile Squamous Cell Carcinoma? *J Urol.* juin 2020;203(6):1147-55.
85. Bandini M, Albersen M, Chipollini J, Pederzoli F, Zhu Y, Ye D-W, et al. Optimising the selection of candidates for neoadjuvant chemotherapy amongst patients with node-positive penile squamous cell carcinoma. *BJU Int.* juin 2020;125(6):867-75.

86. Pizzocaro G, Piva L. Adjuvant and neoadjuvant vincristine, bleomycin, and methotrexate for inguinal metastases from squamous cell carcinoma of the penis. *Acta Oncol.* 1988;27(6b):823-4.
87. Hakenberg OW, Nippgen JBW, Froehner M, Zastrow S, Wirth MP. Cisplatin, methotrexate and bleomycin for treating advanced penile carcinoma. *BJU Int.* déc 2006;98(6):1225-7.
88. Nicolai N, Sangalli LM, Necchi A, Giannatempo P, Paganoni AM, Colecchia M, et al. A Combination of Cisplatin and 5-Fluorouracil With a Taxane in Patients Who Underwent Lymph Node Dissection for Nodal Metastases From Squamous Cell Carcinoma of the Penis: Treatment Outcome and Survival Analyses in Neoadjuvant and Adjuvant Settings. *Clin Genitourin Cancer.* août 2016;14(4):323-30.
89. Sharma P, Djajadiningrat R, Zargar-Shoshtari K, Catanzaro M, Zhu Y, Nicolai N, et al. Adjuvant chemotherapy is associated with improved overall survival in pelvic node-positive penile cancer after lymph node dissection: a multi-institutional study. *Urol Oncol.* nov 2015;33(11):496.e17-23.
90. Evaluation of Lymphadenectomy and Chemotherapy TIP on Inguinal Lymph Nodes in Squamous Cell Carcinoma of the Penis (AFU-GETUG 25) (MEGACEP) [Internet]. *ClinicalTrials.* 2016. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02817958>
91. Masterson L, Moualed D, Liu ZW, Howard JEF, Dwivedi RC, Tysome JR, et al. De-escalation treatment protocols for human papillomavirus-associated oropharyngeal squamous cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis of current clinical trials. *Eur J Cancer.* oct 2014;50(15):2636-48.
92. Rödel F, Wieland U, Fraunholz I, Kitz J, Rave-Fränk M, Wolff HA, et al. Human papillomavirus DNA load and p16INK4a expression predict for local control in patients with anal squamous cell carcinoma treated with chemoradiotherapy. *Int J Cancer.* 15 janv 2015;136(2):278-88.
93. Mirghani H, Amen F, Tao Y, Deutsch E, Levy A. Increased radiosensitivity of HPV-positive head and neck cancers: Molecular basis and therapeutic perspectives. *Cancer Treat Rev.* déc 2015;41(10):844-52.
94. Bandini M, Ross JS, Zhu Y, Ye D-W, Ornellas AA, Watkin N, et al. Association Between Human Papillomavirus Infection and Outcome of Perioperative Nodal Radiotherapy for Penile Carcinoma. *Eur Urol Oncol.* 13 nov 2020;

Annexes

Annexe 1 - Classification TNM 2016 du cancer du pénis

| | |
|-----------|---|
| T | Tumeur primitive |
| pTx | Renseignements insuffisants pour classer la tumeur primitive |
| 0 | 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 ou périneurale à l'exclusion du haut grade (grade 3 ou sarcomatoïde) |
| T1b | Tumeur envahissant le tissu conjonctif sous-épithélial avec invasion lympho-vasculaire ou périneurale ou de haut grade (grade 3 ou sarcomatoïde) |
| T2 | Tumeur envahissant le corps spongieux avec ou sans invasion de l'urètre |
| T3 | Tumeur envahissant le corps caverneux avec ou sans invasion de 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 | ≤2 métastases ganglionnaires inguinales unilatérales sans extension extracapsulaire |
| pN2 | ≥3 métastases ganglionnaires inguinales unilatérales ou atteinte bilatérale, sans extension extracapsulaire |
| pN3 | Métastase ganglionnaire pelvienne, extension extracapsulaire |
| M | Métastases à distance |
| Mx | Renseignements insuffisants pour classer des métastases à distance |
| M0 | Pas de métastase à distance |
| M1 | Présence de métastases à distance |
| G | Grade histologique |
| Gx | Renseignements insuffisants pour classer le grade histologique |
| G1 | Bien différencié |
| G2 | Moyennement différencié |
| G3 | Faiblement différencié |
| G4 | Indifférencié |

Annexe 2 - Classification des complications post-opératoires selon Clavien-Dindo

Grade I

Tout évènement post-opératoire indésirable ne nécessitant pas de traitement médical (autres que ceux listés ci-dessous), chirurgical, endoscopique ou radiologique

Les seuls traitements autorisés sont : les antiémétiques, antipyrétiques, antalgiques, diurétiques, électrolytes et la physiothérapie

Ce grade inclut également l'ouverture de la cicatrice pour drainage d'une collection/abcès sous-cutané au lit du patient

Grade II

Complication nécessitant un traitement médical n'étant pas autorisé dans le grade I, y compris la transfusion de sang/plasma ou l'introduction non planifiée d'une nutrition parentérale

Grade III

Complication nécessitant un traitement chirurgical, endoscopique ou radiologique

A - Sans anesthésie générale

B - Avec anesthésie générale

Grade IV

Complication engageant le pronostic vital et nécessitant des soins intensifs

A - Défaillance d'un seul organe

B - Défaillance multi-viscérale

Grade V

Décès du patient

Vu, le Président du Jury,



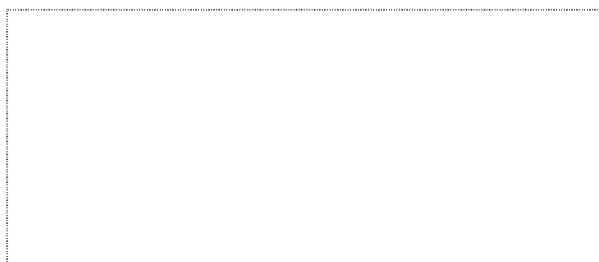
Professeur Olivier BOUCHOT

Vu, le Directeur de Thèse,



Professeur Jérôme RIGAUD

Vu, le Doyen de la Faculté,



Professeur Pascale JOLLIET

Titre de Thèse : Morbidité des curages ganglionnaires inguinaux et résultats oncologiques dans le cancer du pénis

RÉSUMÉ

Objectif : Évaluer la morbidité des curages inguinaux et les résultats oncologiques dans le cancer du pénis, puis comparaison de cette morbidité à celle des curages inguinaux réalisés dans le cadre du traitement des cancers cutanés.

Matériel et méthodes : Nous avons inclus, rétrospectivement, l'ensemble des patients ayant bénéficié d'un curage inguinal entre le 1^{er} janvier 2004 et le 31 décembre 2019 dans le service d'urologie du CHU de Nantes dans le cadre de la prise en charge d'un cancer du pénis et de cancers cutanés. Les complications post-opératoires ont été rapportées selon la classification de Clavien-Dindo. Les analyses de survie ont été effectuées selon la méthode de Kaplan-Meier.

Résultats : 242 curages inguinaux ont été réalisés chez 122 patients ayant un cancer du pénis et 56 curages inguinaux chez 56 patients ayant un cancer cutané. La complication précoce la plus fréquente était la collection post-opératoire qui compliquait 44 % des curages en général et 60 % des curages radicaux. La complication tardive la plus fréquente était le lymphœdème du membre inférieur retrouvé jusqu'à 36 % dans les curages radicaux. Les complications majeures (grade \geq III) étaient très rares (4 % des curages radicaux). Les curages radicaux entraînaient significativement plus de collection post-opératoire, de nécrose et de déhiscence cutanées, ainsi que de lymphœdème du membre inférieur que les curages modifiés. Deux facteurs qui conduisaient significativement à une augmentation de la morbidité post-opératoire ont été mis en évidence : le score ASA = 3 (OR = 3,09) et le temps opératoire (OR = 1,01).

Conclusion : Les curages inguinaux sont des procédures chirurgicales morbides dont il convient de bien poser les indications. Cependant, les complications sont presque exclusivement mineures et le bénéfice oncologique est désormais indiscutable.

MOTS-CLÉS

Cancer du pénis – Curage inguinal – Adénopathies – Morbidité – Survie