

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2011

N°35

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Qualification en Chirurgie Générale

Par

Isabelle SOUILLAC

Née le 19 mars 1982 à Coulommiers (77)

Présentée et soutenue publiquement à Nantes, le 27 mai 2011

**Evaluation de la Tomographie par
Emission de Positons au 18 Fluoro-
Désoxy-Glucose couplée au Scanner
(TEP-TDM) dans le bilan d'extension
des cancers infiltrants du pénis**

Directeur de thèse :Monsieur le Docteur Jérôme RIGAUD

Président du jury :Monsieur le Professeur Olivier BOUCHOT

Membres du jury :Monsieur le Professeur Georges KARAM

Monsieur le Professeur Eric MIRALLIE

Madame le Docteur Catherine ANSQUER

SOMMAIRE

<u>I. Introduction</u>	13
<u>II. Matériels et Méthodes</u>	17
II.1. Caractéristiques de la population (n=30)	17
II.1.1. L'âge	17
II.1.2. Phimosis/Circoncision au moment du diagnostic	18
II.2. Caractéristiques cliniques de la tumeur primitive	18
II.2.1. Localisation	18
II.2.2. Traitement de la tumeur primitive	18
II.2.3. Stadification de la tumeur primitive	19
II.3. Caractéristiques cliniques ganglionnaires	20
II.4. Bilan d'extension	21
II.5. Délais	21
II.5.1. Délais entre la chirurgie de la tumeur primitive et la réalisation de la TEP-TDM	22
II.5.2. Délais entre la réalisation de la TEP-TDM et le curage ganglionnaire	22
II.5.3. Délais entre la chirurgie de la tumeur primitive et le curage ganglionnaire	23
II.6. Technique de la TDM	23
II.7. Technique de la TEP-TDM au ¹⁸F-FDG	24
II.7.1. Le principe	24
II.7.2. L'appareil	24
II.7.3. Les patients	25
II.7.4. L'acquisition des images	25
II.7.5. Exemples d'images pour des tumeurs pT1 et pT3	26
II.7.6. Exemples d'images pour des tumeurs pN1 et pN2	27
II.8. Interprétation des résultats de la TEP-TDM	28
II.9. Lymphadénectomie inguinale	28
II.9.1. Cyto-ponctions	28
II.9.2. Techniques Chirurgicales	29
<u>II.9.2.1. La lymphadénectomie inguinale totale (RIL)</u>	<u>29</u>
<u>II.9.2.2. La lymphadénectomie inguinale modifiée (MIL)</u>	<u>29</u>
II.9.3. Prise en charge pour les patients cN0	30
II.9.4. Prise en charge pour les patients cN1	31
II.9.5. Prise en charge pour les patients cN2	31
II.9.6. Au total	31
II.10. Analyse anatomo-pathologique	31
II.10.1. L'analyse par les anatomo-pathologistes	31
II.10.2. Le statut pN	32
II.10.3. Corrélations	32
<u>II.10.3.1. Corrélation cN/pN</u>	<u>32</u>
<u>II.10.3.2. Corrélation pT/pN</u>	<u>33</u>
II.10.4. L'analyse des curages	33
II.11. Statistiques	35

<u>III. Résultats</u>	<u>38</u>
III.1. Au niveau inguinal	38
III.1.1. Dans la population générale	38
III.1.2. Chez les patients cN0 (44 aires inguinales)	40
III.1.3. Chez les patients cN+ (16 aires inguinales)	41
III.2. A distance	43
III.2.1. Au niveau pelvien	43
III.2.2. Autres métastases	43
III.3. Les Faux-Positifs	45
III.4. Les Faux-Négatifs	47
III.5. La survie globale	48
III.5.1. En fonction du pT	50
III.5.2. En fonction du cN	51
III.5.3. En fonction du pN	52
III.5.4. En fonction des résultats de la TEP-TDM (positive/négative en inguinal)	53
III.5.5. En fonction des résultats de la TDM (positive/négative en inguinal)	54
III.6. La survie sans récurrence (locale ou à distance)	55
III.6.1. En fonction du pT	56
III.6.2. En fonction du cN	57
III.6.3. En fonction du pN	58
III.6.4. En fonction des résultats de la TEP-TDM (positive/négative en inguinal)	59
III.6.5. En fonction des résultats de la TDM (positive/négative en inguinal)	60
<u>IV. Discussion</u>	<u>62</u>
IV.1. Chez les patients cN0	63
IV.2. Chez les patients cN+	64
IV.3. Les indications du type de curage en fonction de la TEP-TDM	66
IV.4. La survie globale et la survie sans récurrence	67
IV.5. La glycémie et le diabète	67
IV.6. La place actuelle de la chimiothérapie néo-adjuvante	68
IV.7. L'évaluation ganglionnaire iliaque et à distance	70
<u>V. Conclusion de cette thèse</u>	<u>72</u>
<u>VI. Bibliographie</u>	<u>73</u>
<u>VII. Annexes</u>	<u>77</u>
VII.1. Classification TNM 2009	77
VII.2. Sommaire des illustrations	78
VII.2.1. Les images	78
VII.2.2. Les tableaux	80

INTRODUCTION

I. Introduction

Le cancer du pénis est une tumeur rare avec une incidence comprise entre 0,1% et 0,9% pour 100.000 hommes [1]. Elle est présente majoritairement chez les hommes non circoncis, avec comme facteurs de risque la mauvaise hygiène et/ou l'existence de lésions pré-cancéreuses [2]. Le diagnostic de la tumeur primitive est clinique, le plus souvent au niveau du gland et/ou du prépuce.

L'envahissement ganglionnaire est un facteur pronostique indépendant pour la survie spécifique des patients présentant cette tumeur très lymphophile, et qui précède toujours la diffusion métastatique hématogène [3]. Le 1^{er} relais du drainage ganglionnaire est la région inguinale, en particulier le groupe supéro-interne des ganglions inguinaux superficiels et ce, de manière bilatérale [4].

Pour les patients ayant une tumeur primitive du pénis \geq pT1b ou \geq grade 2, l'évaluation inguinale dans le bilan initial de la maladie est indispensable [5][6]. L'examen clinique bilatéral des aires inguinales différencie les patients ayant d'emblée des adénopathies palpables (cN+), des patients sans adénopathie palpable (cN0) [2]. En cas de patients cN+, une cytologie ganglionnaire peut permettre un diagnostic de métastase inguinale mais elle n'a de valeur que si elle est positive. Le bilan d'extension recherchera un envahissement ganglionnaire à distance. En cas de patient ayant une tumeur \geq

pT1b ou \geq grade 2 et cN0, le risque de métastase infra-clinique varie de 20 à 59%. La fréquence de ces métastases augmente avec le stade. La prise en charge de ces patients est un sujet de controverse, mais il est nécessaire de rechercher une atteinte ganglionnaire lors du bilan initial pour améliorer la survie. En effet, un bénéfice réel sur la survie a été montré par la chirurgie précoce de ces métastases infra-cliniques par comparaison à la chirurgie différée lorsque les métastases ganglionnaires deviennent cliniquement palpables [3][7].

Les moyens pour compléter le bilan des aires inguinales et pour améliorer les performances de l'examen clinique sont :

- La TDM et/ou l'IRM ont des performances limitées au niveau inguinal.
- La recherche du ganglion sentinelle donne de très bons résultats pour dépister les métastases infra-cliniques chez les patients cN0, dans des équipes entraînées [8].
- L'échographie par sonde de 10 MHz qui permet :
 - o de visualiser des adénomégalies non palpables en particulier chez les patients obèses,
 - o de préciser l'échostructure des ganglions superficiels,
 - o de diriger une cyto-ponction ganglionnaire.

Pour les cancers épidermoïdes du pénis, tumeur métabolique, la tomographie par émission de positons (TEP-TDM) au ^{18}F -FDG a été proposée pour compléter le bilan d'extension ganglionnaire inguinal et pelvien. Une première étude sur 20 patients a mis en évidence une sensibilité de 75% pour la détection ganglionnaire [9]. Depuis, plusieurs études ont confirmés ces

résultats avec une sensibilité de 40-91%, une spécificité de 97-100%, une valeur prédictive positive de 67-100%, une valeur prédictive négative de 91-96% et une exactitude de 89% [10][11].

L'objectif de notre étude a été d'évaluer de manière prospective la fiabilité de la TEP-TDM au ^{18}F -FDG pour la détection de métastases inguinales et/ou pelviennes chez des patients présentant un carcinome épidermoïde infiltrant du pénis.

- Chez les patients cN0, la TEP-TDM est-elle capable de repérer une éventuelle métastase infra-clinique ?
- Chez les patients cN+, quelle est sa capacité à identifier les métastases ganglionnaires inguinales réellement présentes et à définir l'envahissement à distance (pelvien entre autre)?

MATERIELS ET METHODES

II. Matériels et Méthodes

De mars 2005 à janvier 2010, trente patients ayant un carcinome épidermoïde infiltrant du pénis étaient inclus de manière prospective dans cette étude monocentrique (Clinique Urologique du CHU de Nantes).

II.1. Caractéristiques de la population (n=30)

II.1.1. L'âge

Trente patients (soit 60 aires ganglionnaires inguinales) ayant une preuve anatomo-pathologique de cancer épidermoïde du pénis étaient inclus. L'âge moyen au diagnostic était de 69 ± 12 ans (compris entre 41 et 94 ans). La répartition des patients par âge au moment du diagnostic est représentée par l'histogramme suivant.

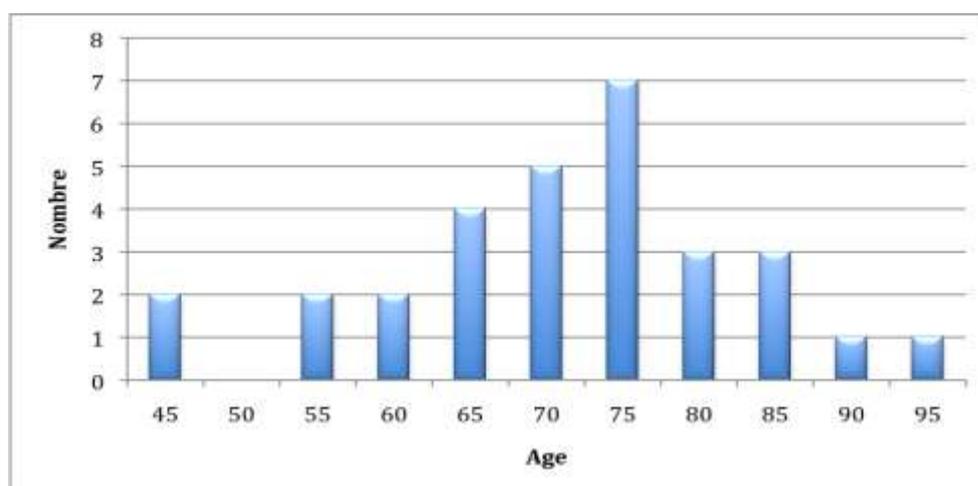


Figure 1 : Répartition des patients par âge au moment du diagnostic (n=30).

II.1.2. Phimosis/Circoncision au moment du diagnostic

Aucun patient n'avait d'antécédent de circoncision et 8 patients (26,7%) présentaient un phimosis acquis.

II.2. Caractéristiques cliniques de la tumeur primitive

II.2.1. Localisation

La tumeur primitive était localisée dans tous les cas au niveau du gland avec une extension au prépuce dans 26,7% des cas.

II.2.2. Traitement de la tumeur primitive

Toutes les tumeurs primitives ont été traitées initialement par un traitement chirurgical conservateur maximal : une circoncision dans 10% des cas, une tumorectomie dans 23,3% des cas, une amputation partielle dans 56,7% des cas ou une amputation totale dans 10% des cas (Figure 2).

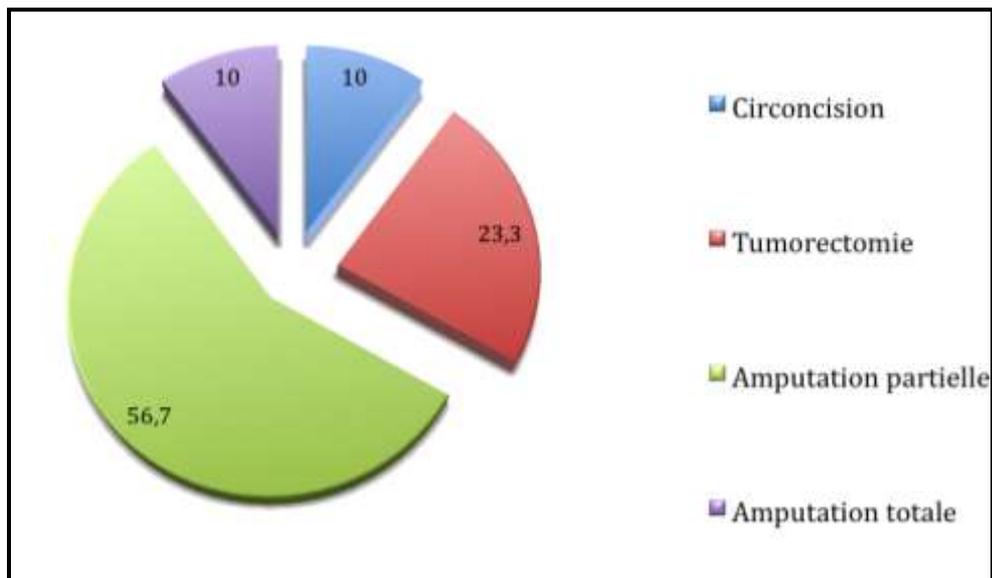


Figure 2 : Répartition des types de traitements chirurgicaux de la tumeur primitive.

II.2.3. Stadification de la tumeur primitive

Selon la classification UICC TNM 2009 (Annexe 1), les tumeurs primitives étaient classées pT1b dans 40% des cas (12/30), pT2 dans 43,3% (13/30), et pT3 dans 16,7% (5/30) (Figure 3).

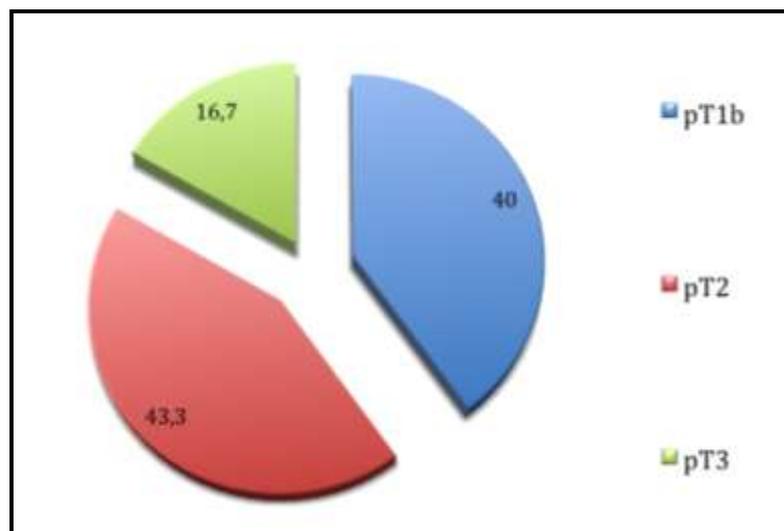


Figure 3 : Répartition des stades pT dans notre étude.

Les tumeurs primitives étaient classées grade 2 dans 63,3% des cas (19/30) et grade 3 dans 36,7% des cas (11/30) (Figure 4).

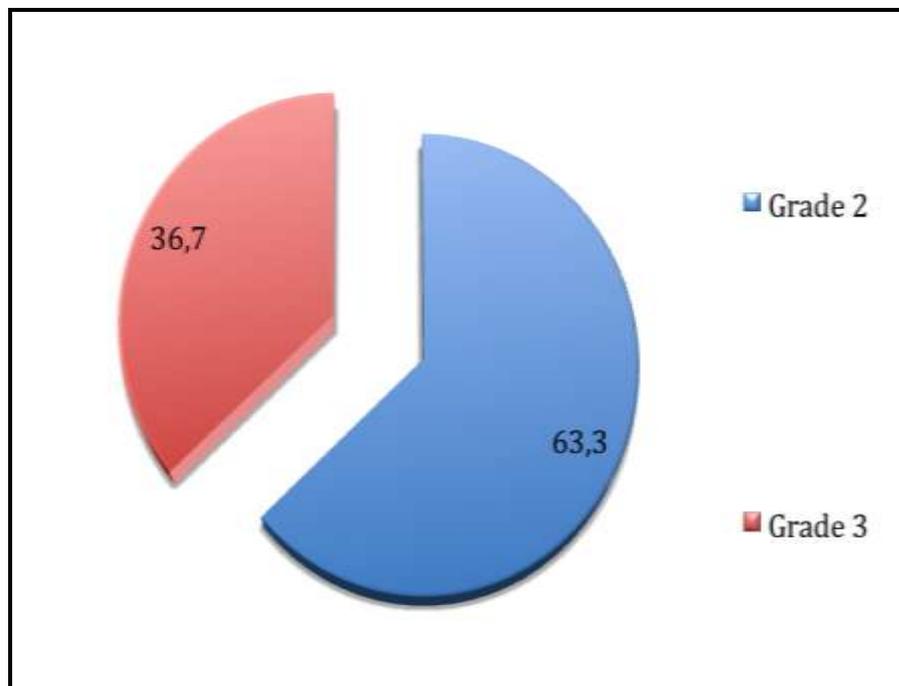


Figure 4 : Répartition des tumeurs primitives selon leur grade.

II.3. Caractéristiques cliniques ganglionnaires

L'évaluation clinique des aires inguinales avait classé les patients en cN0 dans 73,3% (22/30) des cas et en cN+ dans 26,7% (8/30) répartis en cN1 dans 20% (6/30) des cas et en cN2 dans 6,7% (2/30) des cas (Tableau 1).

Tableau 1 : Corrélation entre le stade pT et le stade cN dans la population des 30 patients ayant une tumeur infiltrante du pénis.			
	cN0	cN1	cN2
pT1	8	3	1
pT2	10	2	1
pT3	4	1	0
Total = 30	22	6	2

Cette évaluation des aires inguinales a été faite avant la prise en charge de la tumeur primitive dans 90% des cas.

II.4. Bilan d'extension

Dans le bilan d'extension, une TDM abdomino-pelvienne et une TEP-TDM au ¹⁸F-FDG ont été réalisées chez les 30 patients.

II.5. Délais

La chirurgie de la tumeur primitive a eu lieu avant la chirurgie ganglionnaire pour 23 patients et le même jour pour 7 patients.

II.5.1. Délais entre la chirurgie de la tumeur primitive et la réalisation de la TEP-TDM

Pour 23 patients, la TEP-TDM a été réalisée après la chirurgie de la tumeur principale dans un délai moyen de $9,3 \pm 16$ mois et avec un délai médian de 3,1 mois.

Le plus long délai observé a été de 47,6 mois et le plus court de 0,2 mois.

Pour 7 patients, pour lesquels les 2 interventions (chirurgie de la tumeur primitive et curage ganglionnaire) ont eu lieu le même jour, la TEP-TDM a été réalisée avant avec un délai moyen de $0,2 \pm 0,1$ mois.

II.5.2. Délais entre la réalisation de la TEP-TDM et le curage ganglionnaire

Une fois la TEP-TDM faite, les curages ganglionnaires inguinaux ont été réalisés dans un délai moyen de $1,4 \pm 3,2$ mois et avec un délai médian de 0,4 mois.

Le délai le plus court a été la veille de l'intervention (4 patients) et le plus long de 14,1 mois.

II.5.3. Délais entre la chirurgie de la tumeur primitive et le curage ganglionnaire

Le délai moyen entre les 2 interventions a été de $7,4 \pm 14,3$ mois. Le délai le plus court a été de 0 mois (pour 7 patients sur 30 soit 23,3% les 2 interventions ont eu lieu le même jour) et le plus long de 48,7 mois.

II.6. Technique de la TDM

La tomodensitométrie (TDM), est une technique d'imagerie médicale qui consiste à mesurer l'absorption des rayons X par les tissus puis, par traitement informatique, à numériser et enfin reconstruire des images 2D des structures anatomiques.

Pour acquérir les données, on emploie la technique d'analyse tomographique en soumettant le patient au balayage d'un faisceau de rayons X.

Dans notre étude, les tomodensitométries ont été réalisées sans et avec injection de produit de contraste iodé après vérification de l'absence d'insuffisance rénale (valeur de la créatininémie) et d'allergie.

Les patients n'étaient pas à jeun.

II.7. Technique de la TEP-TDM au ^{18}F -FDG

II.7.1. Le principe

La Tomographie par Emission de Positons (TEP ou PET en anglais pour Positron Emission Tomography) repose sur le principe de la scintigraphie, méthode d'imagerie fonctionnelle non invasive permettant d'étudier la distribution in vivo d'un radiotracteur administré préalablement dans l'organisme.

Elle utilise un métabolite cellulaire, le Désoxy-Glucose, qui lié à un traceur radioactif donne le 18-Fluoro-Désoxy-Glucose (^{18}F -FDG). Le principe repose sur le fait que les tissus néoplasiques ont un métabolisme du glucose accru. La fixation du ^{18}F -FDG est le reflet de cette hyperconsommation glucidique par les cellules cancéreuses.

II.7.2. L'appareil

Cette tomographie TEP permet une analyse fonctionnelle pouvant être au mieux optimisée en la combinant à une tomодensitométrie à rayons X (TDM ou scanner) et ainsi faciliter un repérage anatomique: il s'agit de la TEP-TDM. Les images de fusion obtenues contribuent à augmenter les performances diagnostiques de la TEP, avec une analyse tridimensionnelle très précise réalisée en un seul examen non invasif sur une courte durée.

Les TEP-TDM ont été réalisées avec un appareil hybride Discovery LS (GE Medical Systems, Milwaukee, WI, USA), qui couple une caméra TEP à un scanner hélicoïdal (TDM).

II.7.3. Les patients

Les patients étaient à jeun depuis plus de 6 heures et la glycémie était vérifiée avant l'injection de ^{18}F -FDG par une glycémie capillaire. Dans notre

étude, il y avait 3 patients diabétiques et la glycémie moyenne avant l'examen était de 6,8 mmol/l (comprise entre 4 et 10,8 mmol/l).

Une hydratation intraveineuse était réalisée par 500 ml de sérum physiologique avant l'examen.

Il n'était pas été administré aux patients d'autre prémédication.

Chez 7 patients sur 30 (23,3%), la tumeur primitive était en place au moment de la réalisation de la TEP-TDM.

II.7.4. L'acquisition des images

Les images de TEP-TDM ont été obtenues 60 à 90 minutes après l'injection intra-veineuse de 5 à 7 MBq de ^{18}F -FDG/kg de poids corporel.

L'acquisition de la TEP a été réalisée de la tête à la racine des cuisses (5 à 7 positions de lit différentes, temps d'acquisition par position de lit de 4 à 5 minutes). Les images du scanner étaient utilisées pour la correction de l'atténuation de la TEP et pour le repérage anatomique. Aucun produit de contraste n'a été administré aux patients. Les images ont été reconstruites sans et avec correction d'atténuation dans les plans coronal, sagittal et transversal.

II.7.5. Exemples d'images pour des tumeurs pT1 et pT3

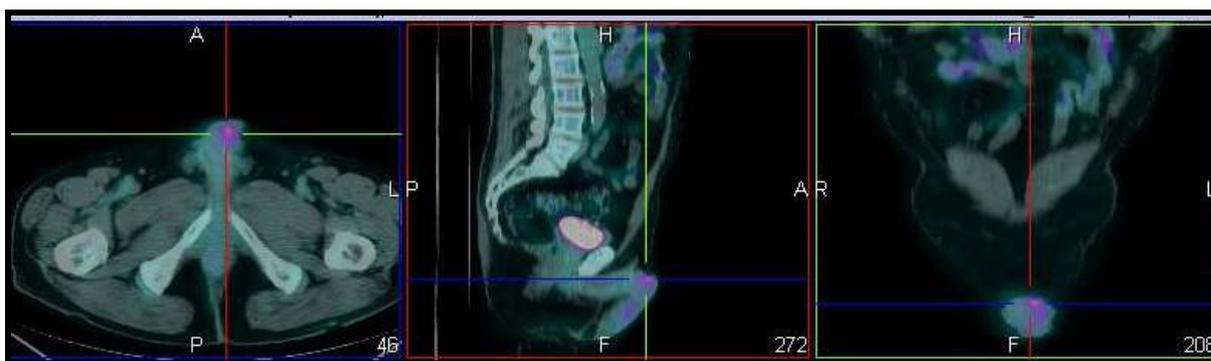
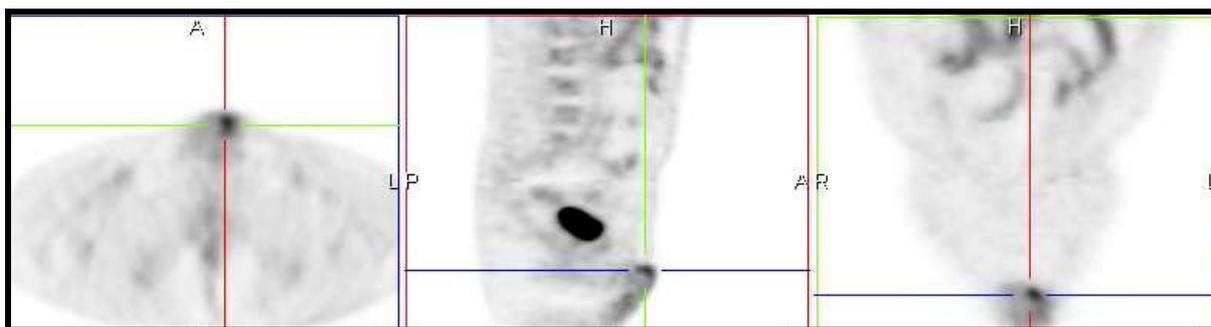


Figure 5 : Patient de 75 ans présentant une tumeur du pénis classée pT1.

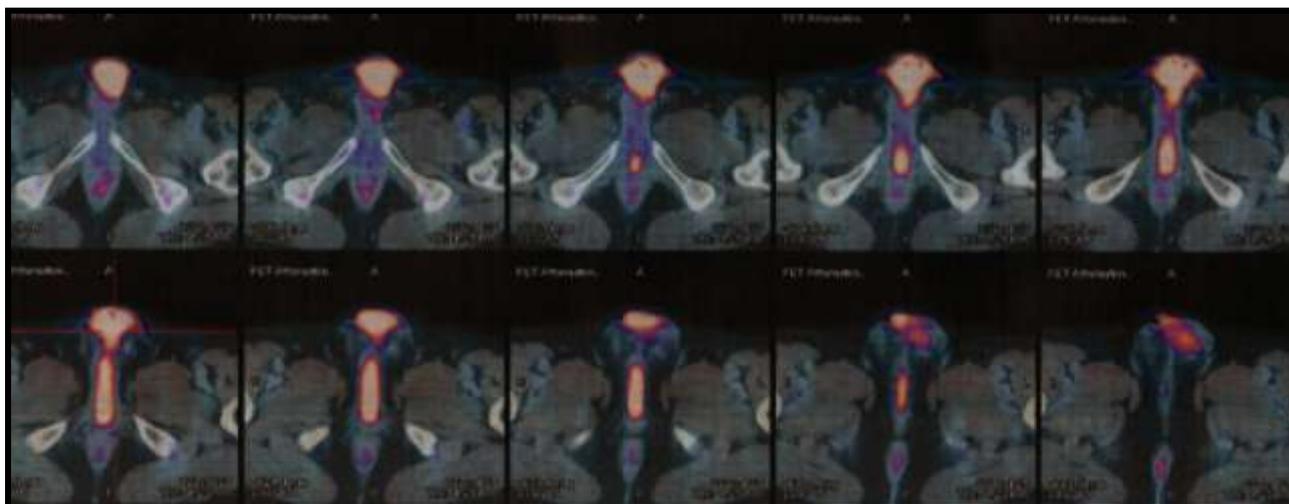


Figure 6 : Patient de 71 ans présentant une tumeur du pénis classée pT3.

II.7.6. Exemples d'images pour des tumeurs pN1 et pN2

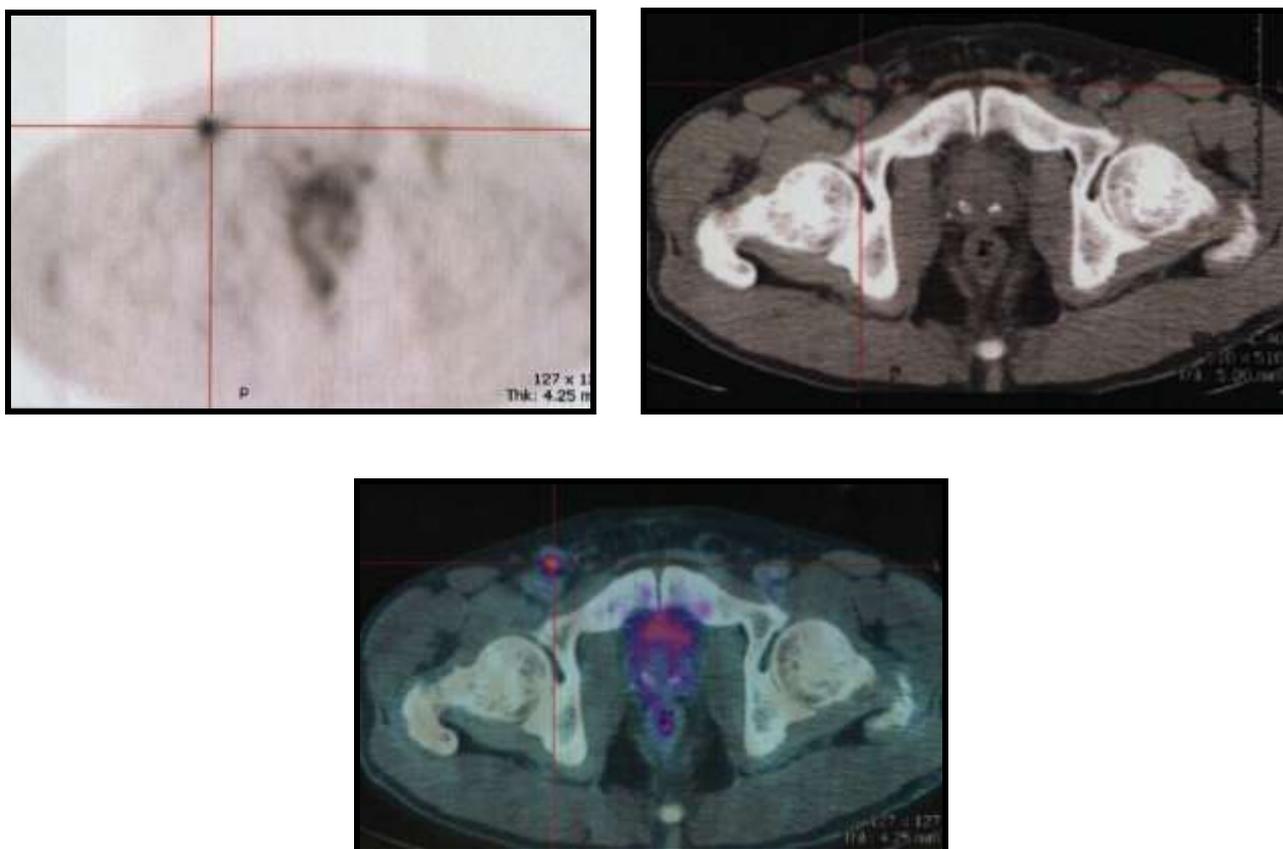


Figure 7 : Patient de 63 ans, cN1 avec 1 adénopathie palpable à droite positive en TEP-TDM et classée pN1 après curage.

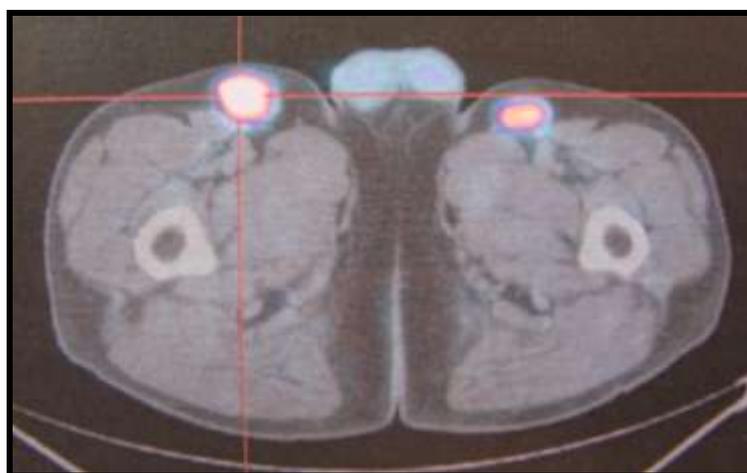


Figure 8 : Patient de 61 ans, cN2 avec 2 adénopathies palpables, une à droite et une à gauche, positives en TEP-TDM et classées pN2 après curage.

II.8. Interprétation des résultats de la TEP-TDM

Toutes les images de TEP-TDM ont été relues et interprétées par un spécialiste en Médecine Nucléaire expérimenté dans la réalisation et l'interprétation de ces examens. Les images de TEP-TDM ont été examinées à la recherche de foyers d'hyperfixation du traceur, définies par des intensités de fixation supérieures au bruit de fond local et n'étant pas liés à des sites de fixation physiologique (activité cérébrale, myocardique, digestive et des voies urinaires).

La réponse était établie en fonction de l'intensité de la fixation permettant de conclure : TEP-TDM négative (absence de fixation) ou positive (fixation faible ou intense).

II.9. Lymphadénectomie inguinale

II.9.1. Cyto-ponctions

Chez 4 patients sur les 8 cN+ (50%), une cyto-ponction à l'aiguille et écho-guidée a été réalisée avant toute lymphadénectomie inguinale.

Dans les 4 cas, l'examen anatomo-pathologique a mis en évidence des cellules atypiques compatibles avec un carcinome épidermoïde et une lymphadénectomie inguinale totale a été réalisé du côté ponctionné et une lymphadénectomie inguinale modifiée de l'autre côté.

II.9.2. Techniques chirurgicales

Deux techniques de lymphadénectomie inguinale ont été réalisées : la

lymphadénectomie totale (RIL : Radical Inguinal Lymphadenectomy) et la lymphadénectomie inguinale modifiée (MIL : Modified Inguinal Lymphadenectomy) selon Catalona [12].

II.9.2.1. La lymphadénectomie inguinale totale (RIL)

Il s'agit de l'exérèse de tous les ganglions lymphatiques inguinaux (superficiels et profonds) [13] (Figure 9).

Les limites de ce curage ont été :

- en avant : le fascia superficialis
- en haut : le ligament inguinal
- en dehors : le bord antéro-interne du muscle sartorius
- en dedans : le bord antéroexterne du muscle long adducteur
- en bas : l'apex du triangle fémoral
- en arrière : le plan antérieur du pédicule fémoral.

II.9.2.2. La lymphadénectomie inguinale modifiée (MIL)

Il s'agit de l'exérèse des groupes supéro-interne et inféro-interne des ganglions inguinaux superficiels [13] (Figure 9).

Les limites de ce curage ont été :

- en avant : le fascia superficialis
- en dehors : la grande veine saphène
- en haut : le ligament inguinal
- en dedans : le bord externe du muscle long adducteur

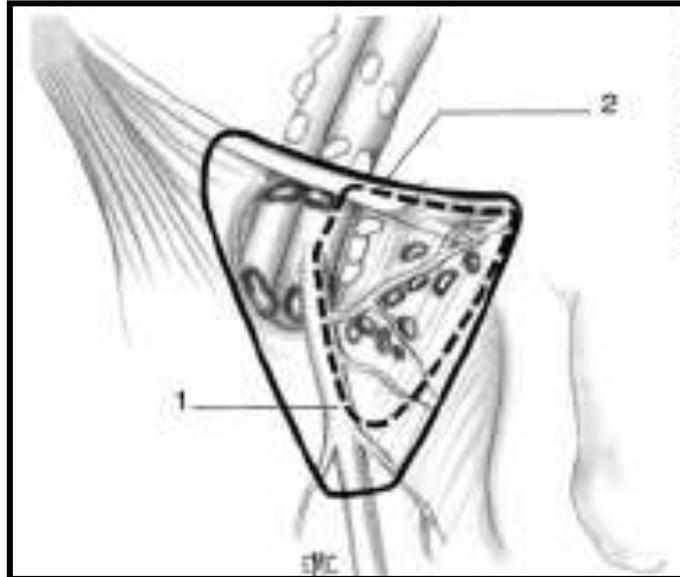


Figure 9 : *Limites anatomiques de la lymphadénectomie inguinale totale (trait plein) et de la lymphadénectomie inguinale modifiée (trait pointillé) [13].
1- Grande Veine Saphène, 2- Ligament inguinal.*

Le choix de la technique de lymphadénectomie inguinale a été fonction de l'examen clinique (cN) selon les recommandations [5].

II.9.3. Prise en charge pour les patients cN0

Pour les patients cN0, une lymphadénectomie inguinale modifiée (MIL) bilatérale limitée au groupe supéro-interne des ganglions inguinaux superficiels a été réalisée.

II.9.4. Prise en charge pour les patients cN1

Pour les patients cN1, une lymphadénectomie inguinale totale (RIL) du côté de la métastase ganglionnaire, associée à une lymphadénectomie inguinale modifiée controlatérale a été réalisée.

II.9.5. Prise en charge pour les patients cN2

Pour les patients cN2, une lymphadénectomie inguinale totale bilatérale a été réalisée.

II.9.6. Au total

Chez les 30 patients de cette étude ont été réalisées 49 lymphadénectomies inguinales modifiées et 11 lymphadénectomies inguinales totales. Aucune lymphadénectomie iliaque n'a été réalisée.

II.10. Analyse anatomo-pathologique

II.10.1. L'analyse par les anatomo-pathologistes

Tous les ganglions présents dans les lymphadénectomies étaient analysés en coupes sériées avec étude immuno-histochimique. Le nombre de ganglions métastatiques, le nombre total de ganglions prélevés, la taille du plus gros ganglion métastatique, l'existence d'un dépassement capsulaire étaient précisés, ainsi que l'uni ou la bilatéralité de l'envahissement ganglionnaire.

II.10.2. Le statut pN

Dans notre étude, 70% des patients étaient pN0 (21/30) et 30% étaient pN+ répartis en 6,7% de pN1 (2/30) et 23,3% de pN2 (7/30) (Tableau 2).

Tableau 2 : Répartition des 30 patients selon leur stade pT, cN et pN.

Stade	n (%)
pT	
• pT1b	12 (40)
• pT2	13 (43,3)
• pT3	5 (16,7)
cN	
• cN0	22 (73,3)
• cN1	6 (20)
• cN2	2 (6,7)
pN	
• pN0	21 (70)
• pN1	2 (6,7)
• pN2	7 (23,3)

II.10.3. Corrélations

II.10.3.1. Corrélation cN/pN

Tableau 3 : Corrélation entre le stade cN et le stade pN dans la population des 30 patients.

	pN0	pN1	pN2
cN0	19	0	3
cN1	1	2	3
cN2	1	0	1
Total = 30	21	2	7

On a observé

une corrélation dans 73,3% des cas.

II.10.3.2. Corrélation pT/pN

Tableau 4 : Corrélation entre le stade pT et le stade pN dans la population des 30 patients.

	pN0	pN1	pN2
pT1	8	0	4
pT2	9	1	3
pT3	4	1	0
Total = 30	21	2	7

II.10.4. L'analyse des curages

Les analyses anatomo-pathologiques des curages par aire ganglionnaire pour l'ensemble des patients et selon le type de lymphadénectomie ont été regroupées dans le tableau 5.

Tableau 5 : Tableau récapitulatif des résultats anatomo-pathologiques des curages pour les 30 patients et selon le type de curage réalisé.

Les résultats sont exprimés en aires ganglionnaires.

	Population Totale	MIL	RIL
Nombre de curage (n)	60	49	11
Nombre total de ganglions (n)	239	149	90
Nombre total de ganglions + (n)	24	0	24
• Population pN+			
Nombre d'aires ganglionnaires pN+ (%)	11 (36,7)	0	11 (36,7)
Nombre de ganglions	8,2 +/- 3,3	0	8,2 +/- 3,3
Nombre de ganglions +	2,2 +/- 1,6	0	2,2 +/- 1,6
Densité ganglionnaire : (ganglions + / tous les ganglions)	26,8	-	26,8
Taille du + gros ganglion +	3,4 +/- 1,4 cm	-	3,4 +/- 1,4 cm
Dépassement capsulaire (%)	6 (54,5)	0	6 (54,5)
• Population pN0			
Nombre d'aires ganglionnaires pN0 (%)	49 (81,7)	49 (81,7)	0
Nombre de ganglions	3 +/- 2	3 +/- 2	0

Pour 7 patients, le curage ganglionnaire a été réalisé le même jour que le traitement de la tumeur primitive. Les caractéristiques de ces 7 patients sont regroupées dans le tableau 6.

Tableau 6 : Caractéristiques des 7 patients de l'étude ayant eu le même jour la chirurgie de la tumeur pénienne et le curage ganglionnaire.

cT : (%)		
	• cT1	1 (14,3)
	• cT2	6 (85,7)
	• cT3	0 (0)
pT : (%)		
	• pT1	2 (28,7)
	• pT2	3 (42,6)
	• pT3	2 (28,7)
Chirurgie de la tumeur primitive : (%)		
	• Amputation partielle	7 (100)
cN : (%)		
	• cN0	5 (71,4)
	• cN+	2 (28,6)
pN : (%)		
	• pN0	5 (71,4)
	• pN+	2 (28,6)
Type de curage : (%)		
	• MIL	12 (85,7)
	• RIL	2 (14,3)

II.11. Statistiques

Les résultats de la tomodensitométrie abdomino-pelvienne et de la TEP-TDM ont été comparés avec les résultats histo-pathologiques ganglionnaires.

La sensibilité, la spécificité, les valeurs prédictives positive et négative, le risque relatif et l'exactitude de ces examens ont été calculés en terme d'aires ganglionnaires.

Les survies globale et sans récurrence ont été calculées selon le modèle de Kaplan-Meier. Les différentes données cliniques et anatomo-pathologiques ont été analysées comme facteurs pronostiques de la survie globale et sans récurrence avec une comparaison statistique faite selon le modèle de Log-Rank.

RESULTATS

III. Résultats

Pour les 30 patients, sans différenciation de leur statut cN, la TDM a été positive dans 31,7% des cas et la TEP-TDM dans 25% des cas.

Le plus petit ganglion non détecté par la TEP-TDM mesurait 9 mm contre 1,5 cm pour la TDM. Toutes les métastases de plus de 1 cm ont été correctement identifiées par la TEP-TDM.

Tous les résultats sont exprimés en aires ganglionnaires.

III.1. Au niveau inguinal

III.1.1. Dans la population générale

Les résultats sont rapportés dans le tableau 7.

Tableau 7 : Résultats de la TDM et de la TEP-TDM pour l'ensemble des aires ganglionnaires.		
	TDM	TEP-TDM
VP (n)	10	10
FP (n)	9	5
VN (n)	40	44
FN (n)	1	1
Sensibilité	91%	91%
Spécificité	81,6%	89,8%
VPP	52,6%	66,7%
VPN	97,6%	97,8%
Risque Relatif	4,9	8,9
Exactitude	83,3%	90%

Les sensibilités de la TDM et de la TEP-TDM ont été les mêmes (91%). Par contre, la spécificité de la TEP-TDM a été meilleure que celle de la TDM (89,8% versus 81,6%).

Il en a été de même pour les valeurs prédictives positive et négative et pour l'exactitude.

III.1.2. Chez les patients cN0 (44 aires inguinales)

Les résultats sont rapportés dans le tableau 8.

Tableau 8 : Résultats de la TDM et de la TEP-TDM chez les 22 patients cN0 en aires ganglionnaires.

	TDM	TEP-TDM
VP (n)	4	3
FP (n)	9	5
VN (n)	31	35
FN (n)	0	1
Sensibilité	100%	75%
Spécificité	77,5%	87,5%
VPP	30,8%	37,5%
VPN	100%	97,2%
Risque Relatif	4,4	6
Exactitude	79,5%	86,3%

Parmi les 4 aires ganglionnaires pour lesquelles l'examen pathologique avait montré l'existence d'une métastase ganglionnaire, la TEP-TDM a été positive dans 3 cas, soit une sensibilité de 75%.

Comparativement, la sensibilité de la TDM a été meilleure (100%) que la TEP-TDM (75%). A l'inverse, la spécificité de la TEP-TDM a été de 87,5% contre 77,5% pour la TDM.

Chez 2 patients considérés comme cN0 (soit chez 9,1% des cN0), plusieurs sites actifs à la TEP-TDM confirmés par l'examen anatomopathologique final ont permis de classer ces patients en pN2.

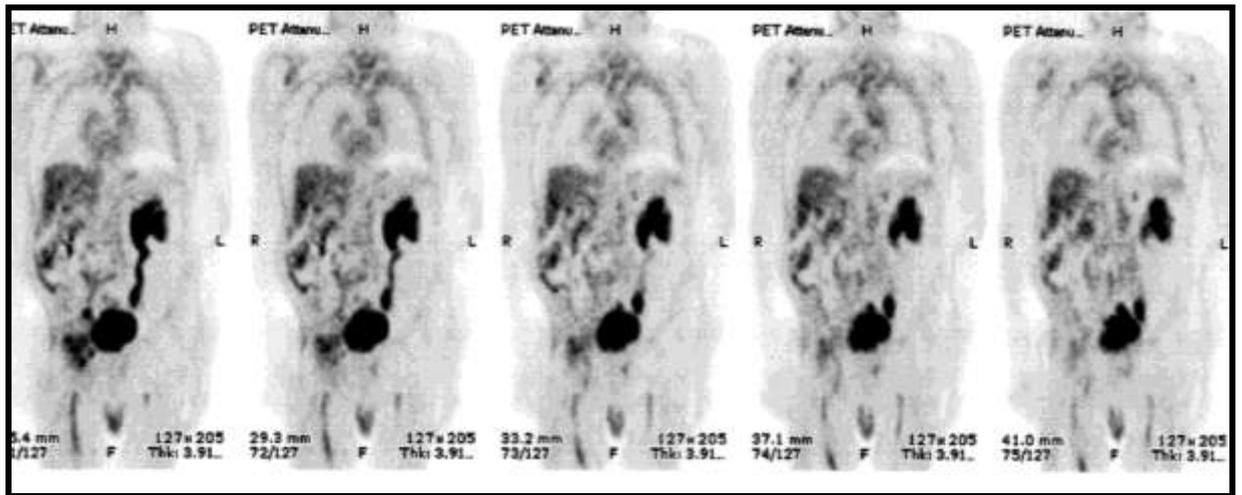


Figure 10 : Patient de 78 ans cN0, la TEP-TDM met en évidence plusieurs ganglions inguinaux droits confirmés à l'examen anatomo-pathologique (pN2).

III.1.3. Chez les patients cN+ (16 aires inguinales)

Les résultats de la TEP-TDM sont rapportés dans le tableau 9.

Tableau 9 : Résultats de la TDM et de la TEP-TDM chez les 8 patients cN+ en aires ganglionnaires.

	TDM	TEP-TDM
VP (n)	6	7
FP (n)	0	0
VN (n)	9	9
FN (n)	1	0
Sensibilité	85,7%	100%
Spécificité	100%	100%
VPP	100%	100%
VPN	90%	100%
Risque Relatif	-	-
Exactitude	93,7%	100%

En cas de cN+, la sensibilité de la TEP-TDM a été de 100%.

En cas de positivité de la TEP-TDM (7 aires ganglionnaires), la corrélation entre le nombre d'aires ganglionnaires métaboliquement actives et le stade pN a été de 100%.

Comparativement, la sensibilité de la TDM pelvienne a été de 85,7% donc inférieure à celle de la TEP-TDM. Par contre, les spécificités ont été identiques (100%).

Chez 3 patients considérés comme cN1 (soit chez 37,5% des cN+), plusieurs sites actifs à la TEP-TDM confirmés par l'examen anatomo-pathologique final ont permis de classer ces patients en pN2.

III.2. A distance

III.2.1. Au niveau pelvien

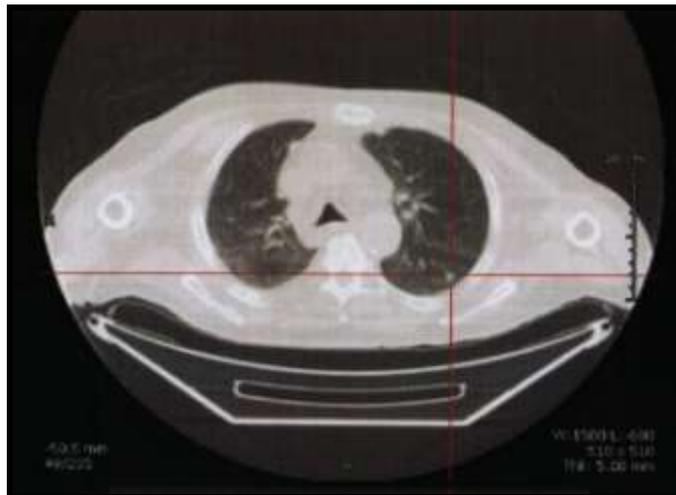
Dans notre étude, il n'y a eu aucune anomalie iliaque que ce soit à la TDM ou à la TEP-TDM.

Aucun curage iliaque n'a été réalisé.

III.2.2. Autres métastases

Pour un patient, un nodule pulmonaire du lobe inférieur gauche a été retrouvé à la TDM thoracique mais il ne fixait pas à la TEP-TDM.

Ce nodule a été surveillé par TDM thoracique sans biopsie et il n'a pas été constaté d'évolution au cours du suivi.



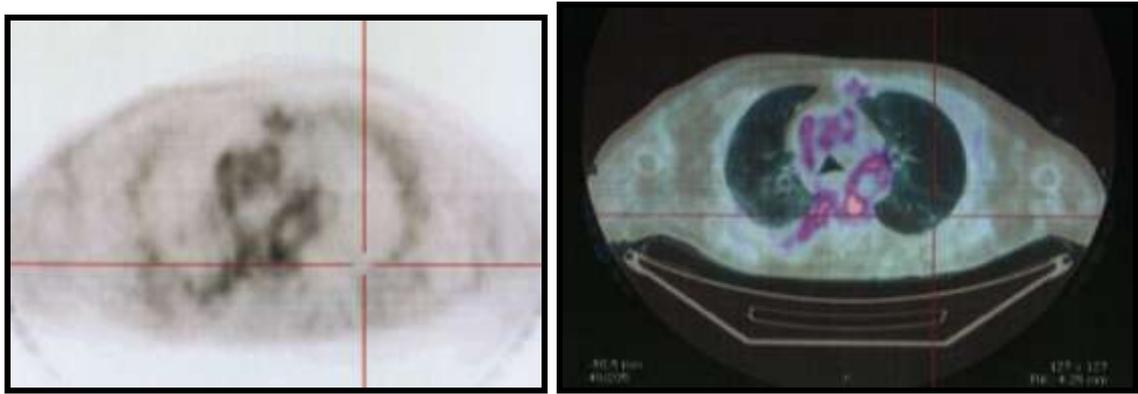
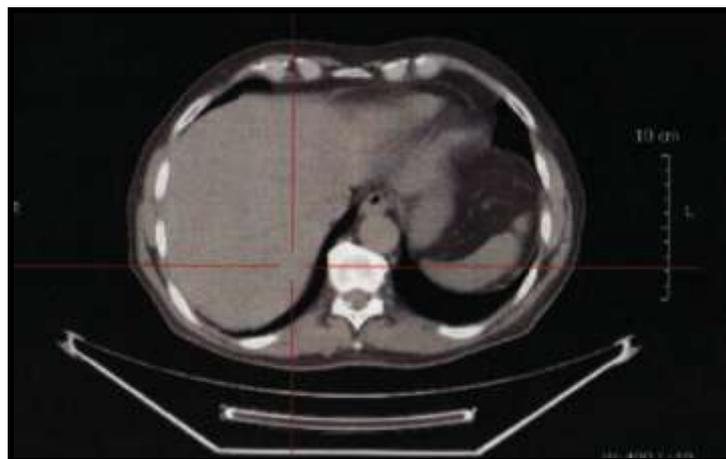


Figure 11 : Patient de 78 ans, pT1 cN0. Nodule pulmonaire à la TDM mais non fixant à la TEP-TDM.

Pour un autre patient, la TEP-TDM a mis en évidence une plage hypermétabolique, sans image focalisée franche, se projetant en regard du segment IV hépatique sans qu'il n'y ait de lésion suspecte à la TDM abdominale.

Une surveillance par échographie a été réalisée sans mettre en évidence d'anomalie et il n'a pas été constaté d'évolution au cours du suivi.



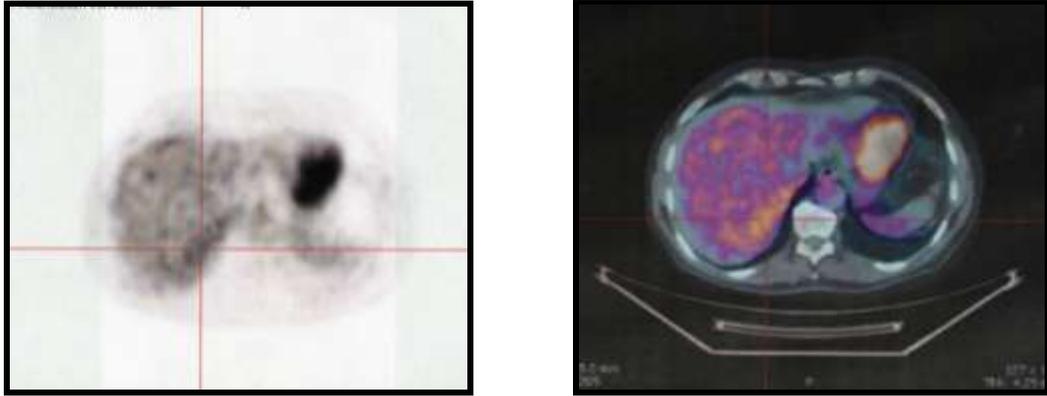


Figure 12 : Patient de 68 ans, pT1 cN1. Hyperfixation hépatique à la TEP-TDM sans lésion vue à la TDM abdominale.

III.3. Les Faux-Positifs

Dans notre étude, 5 aires ganglionnaires fausses positives (chez 4 patients) ont été retrouvées, c'est à dire que la TEP-TDM était positive mais l'examen anatomo-pathologique a répondu pN0.

Pour 4 aires ganglionnaires (chez 3 patients), la tumeur primitive n'était plus en place au moment de la réalisation de la TEP-TDM. Le délai moyen entre le traitement chirurgical de la tumeur primitive et la réalisation de la TEP-TDM a été de $2,9 \pm 3,4$ mois allant de 0,5 à 8 mois.

Pour une aire ganglionnaire, la TEP-TDM a été réalisé à 0,2 mois avant toute intervention chirurgicale.

Les figures 13 et 14 illustrent ces résultats.

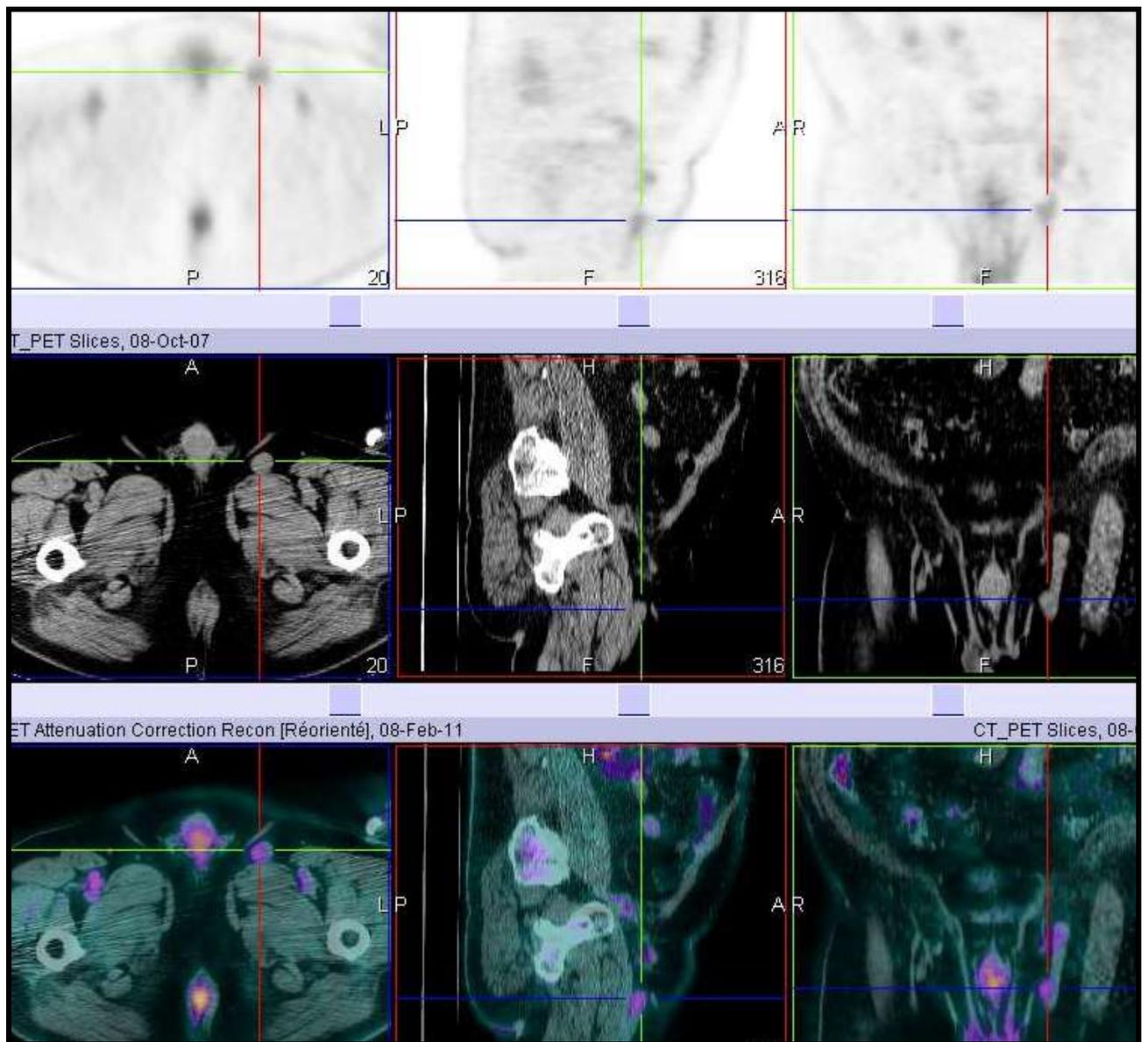


Figure 13 : Patient 65 ans ayant une tumeur du pénis classée cN0 initialement, avec un ganglion inguinal gauche qui fixe à la TEP-TDM et finalement classée pN0 après curage.

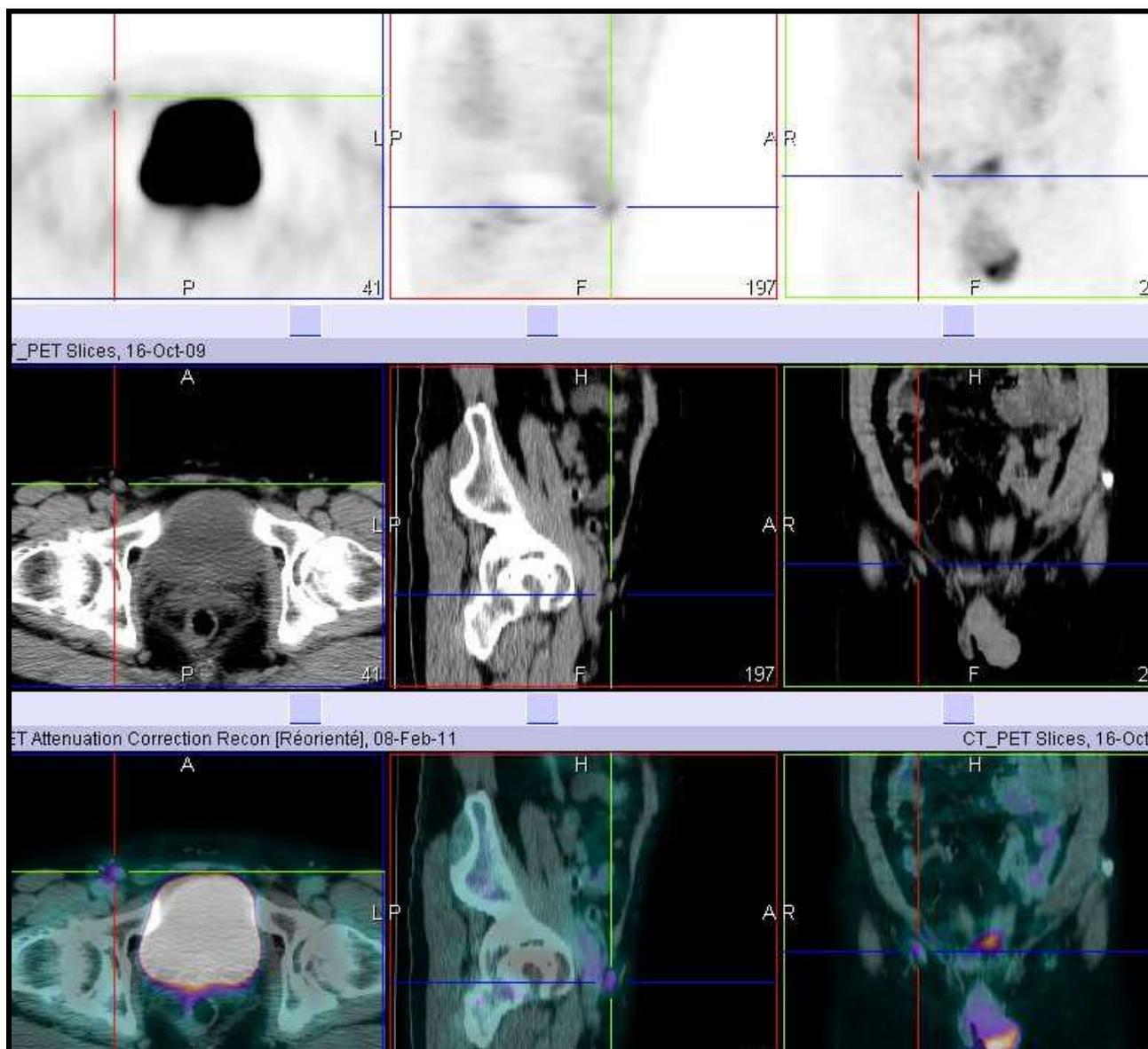


Figure 14 : Patient 66 ans ayant une tumeur du pénis classée cN0 initialement, avec plusieurs ganglions inguinaux droits qui fixent à la TEP-TDM et finalement classée pN0 après curage.

III.4. Les Faux-Négatifs

Dans notre étude, une aire ganglionnaire fausse négative a été observée à la TEP-TDM chez un patient de 81 ans dont la tumeur pénienne a été classée pT2 cN0 puis pN2 après réalisation des lymphadénectomies.

La tumeur primitive n'était plus en place au moment de la réalisation de la TEP-TDM. Le délai entre le traitement chirurgical de la tumeur primitive et la réalisation de la TEP-TDM a été de 1,2 mois.

Le patient n'était pas diabétique.

III.5. La survie globale

Le suivi moyen des 30 patients après la réalisation des lymphadénectomies a été de $13,1 \pm 12,3$ mois (allant de 0,2 à 32,7 mois).

Le nombre de décès a été de 6 (20%) dont 2 (6,7%) liés directement au cancer du pénis.

Le délai entre le curage et le décès par cancer du pénis pour les 2 patients concernés a été de 15,9 et 15,1 mois.

La survie globale de la population des 30 patients de notre étude a été de 84,3% à 2 ans et est représentée sur la figure 15.

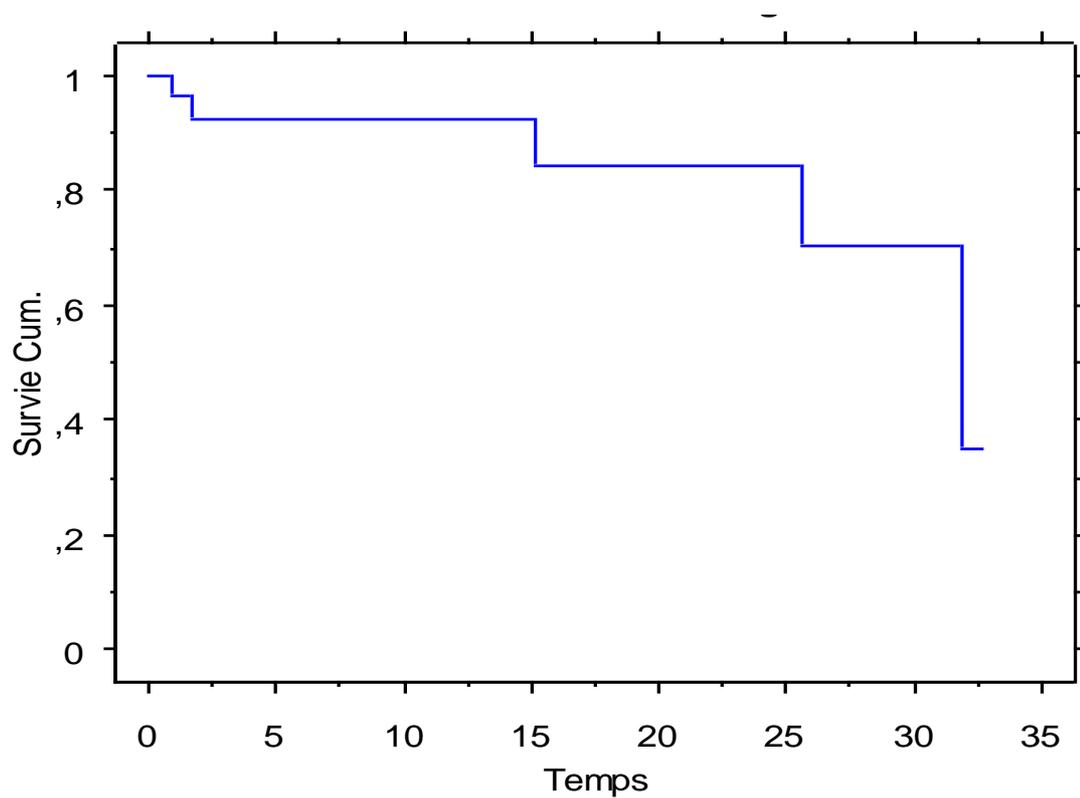


Figure 15 : Survie globale de la population totale (n=30). Courbe de Kaplan-Meier de survie cumulée (temps en mois).

La survie globale en fonction du stade pT, pN et cN est représentée sur les figures 16, 17 et 18.

Puis celle en fonction de la positivité et de la négativité de la TEP-TDM et de la TDM est représentée sur les figures 19 et 20.

III.5.1. En fonction du pT

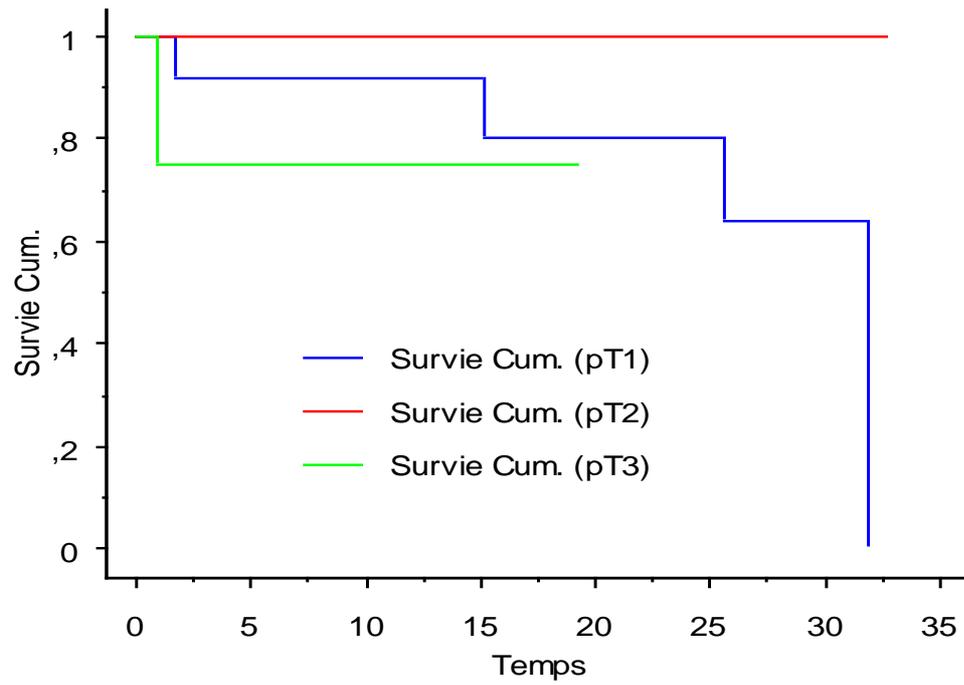


Figure 16 : *Survie globale de la population totale (n=30) en fonction du pT (temps en mois).*

Le petit p n'était pas calculable car il n'y avait pas d'événement en pT2.

III.5.2. En fonction du cN

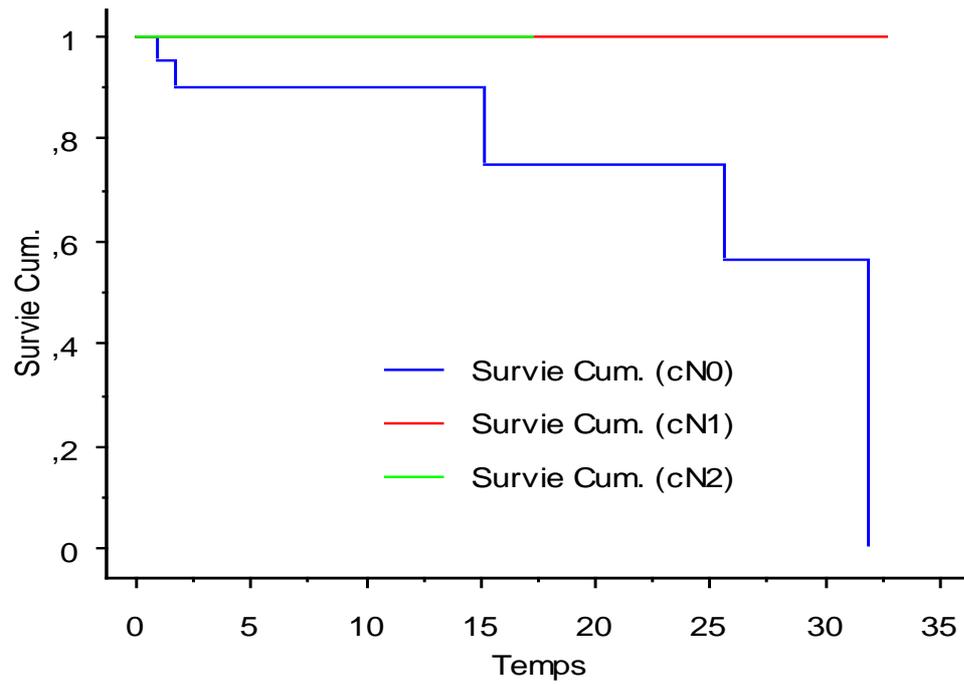


Figure 17 : *Survie globale de la population totale (n=30) en fonction du cN (temps en mois).*

Le petit p n'était pas calculable car il n'y avait pas d'événement en cN1 et cN2.

III.5.3. En fonction du pN

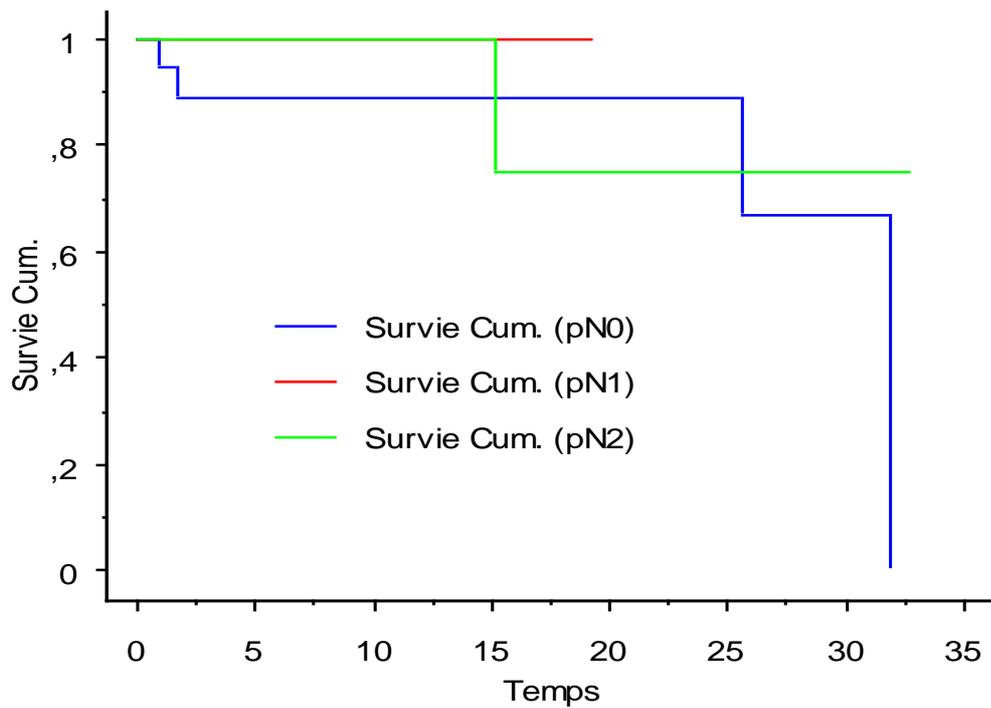


Figure 18 : *Survie globale de la population totale (n=30) en fonction du pN (temps en mois).*

Le petit p n'était pas calculable car il n'y avait pas d'événement en pN1.

III.5.4. En fonction des résultats de la TEP-TDM (positive/négative en inguinal)

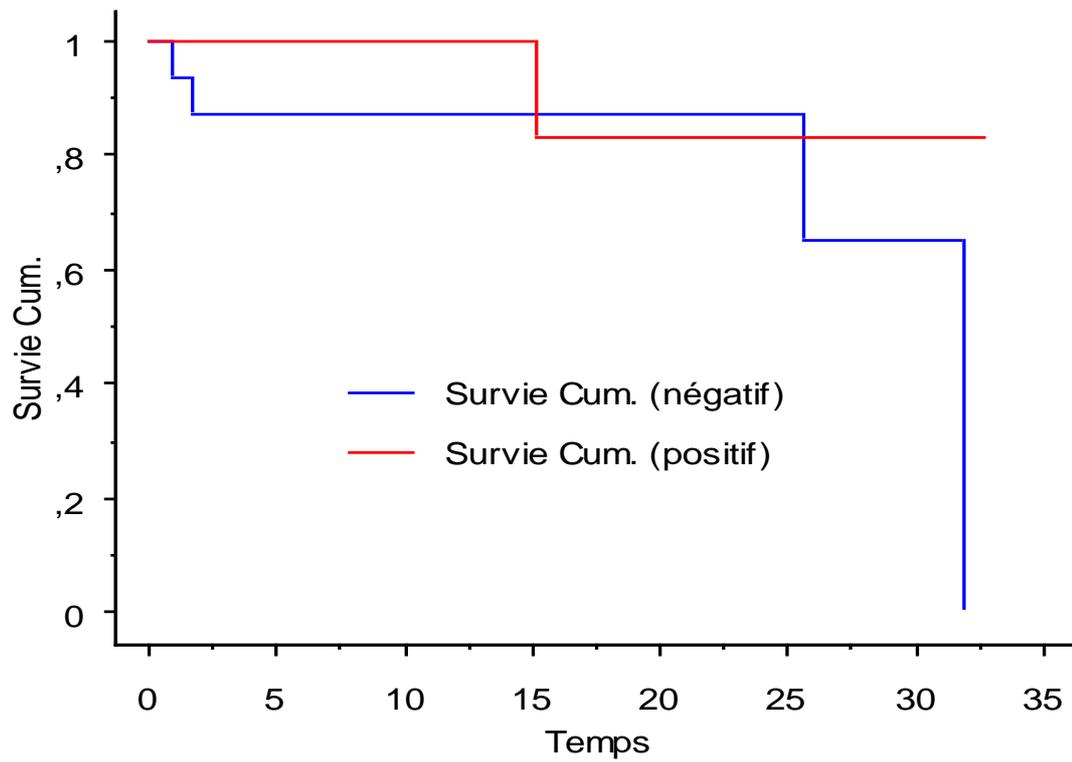


Figure 19 : *Survie globale de la population totale (n=30) en fonction des résultats de la TEP-TDM (positive/négative en inguinal) (temps en mois).*

Le petit p était à 0,25.

III.5.5. En fonction des résultats de la TDM (positive/négative en inguinal)

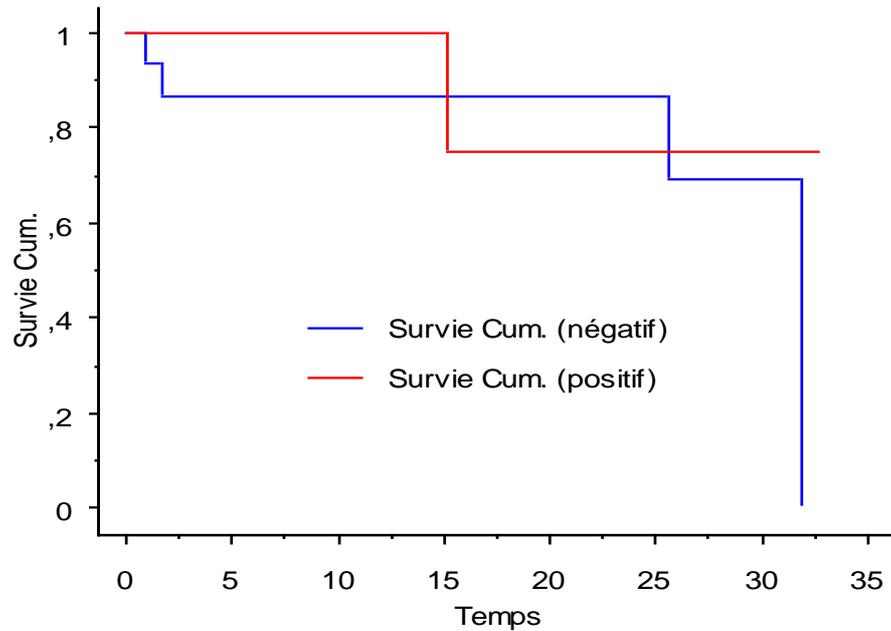


Figure 20 : *Survie globale de la population totale (n=30) en fonction des résultats de la TDM (positive/négative en inguinal) (temps en mois).*

Le petit p était à 0,36.

Ainsi, concernant la survie globale, il n'y avait pas assez d'événements pour pouvoir analyser les données comparant les stades pT, cN et pN. Nous n'avons pas observé de différence significative en fonction de la positivité ou de la négativité des examens complémentaires (TEP-TDM ou TDM).

III.6. La survie sans récurrence (locale ou à distance)

La survie sans récurrence (locale ou à distance) de la population des 30 patients de notre étude a été de 77,1% à 2 ans et est représentée sur la figure 21.

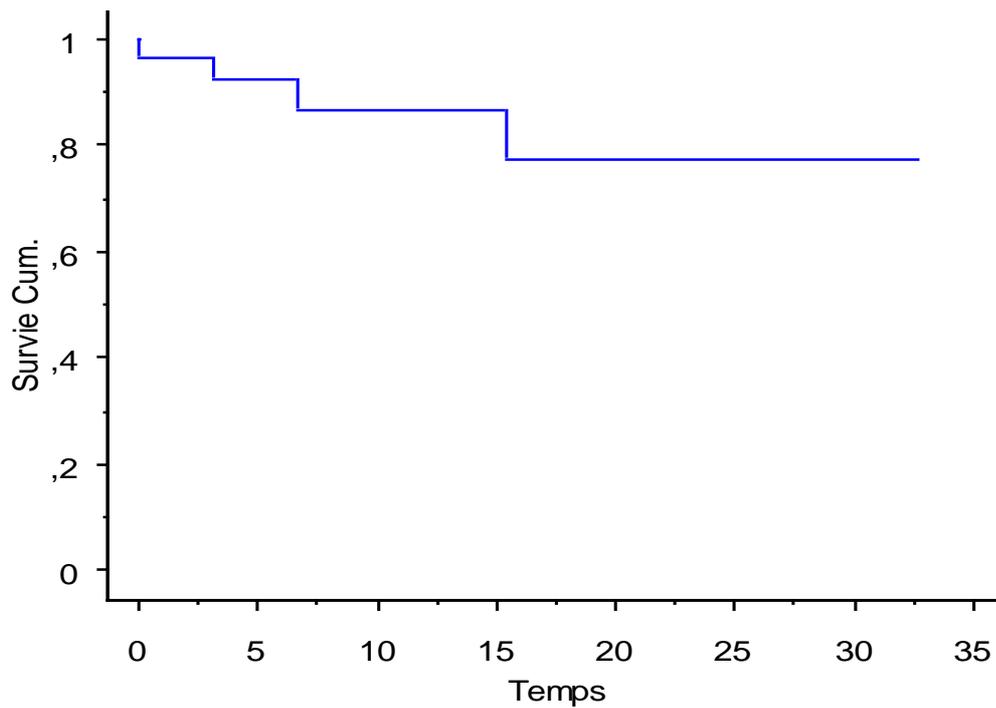


Figure 21 : *Survie sans récurrence de la population totale (n=30). Courbe de Kaplan-Meier de survie cumulée (temps en mois).*

La survie sans récurrence en fonction du stade pT, pN et cN est représentée sur les figures 22, 23 et 24. Celle en fonction de la positivité et de la négativité de la TEP-TDM et de la TDM est représentée sur les figures 25 et 26.

III.6.1. En fonction du pT

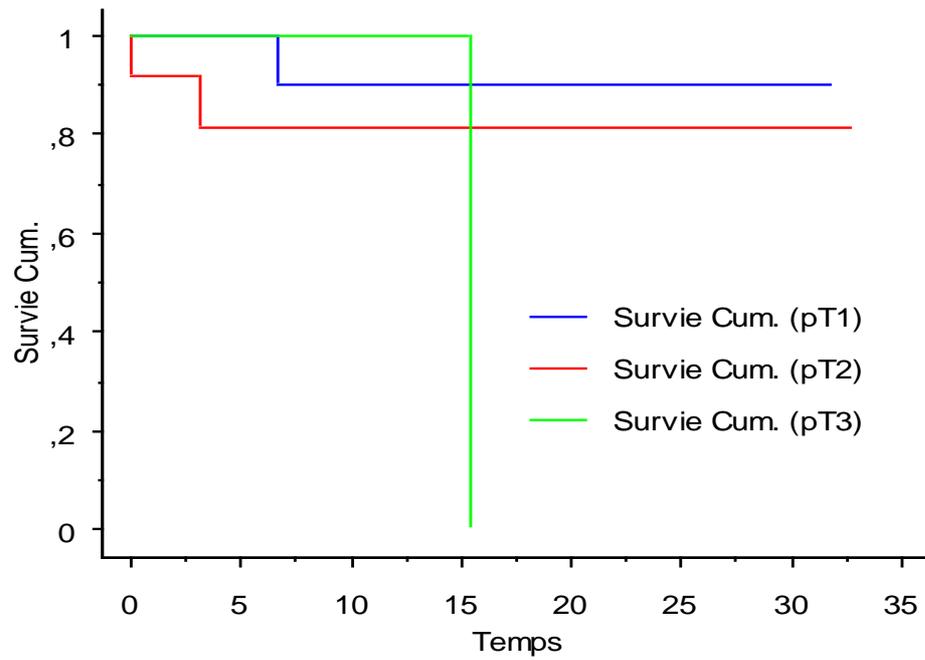


Figure 22 : Survie sans récurrence de la population totale ($n=30$) en fonction du pT (temps en mois).

Le petit p était à 0.4.

III.6.2. En fonction du cN

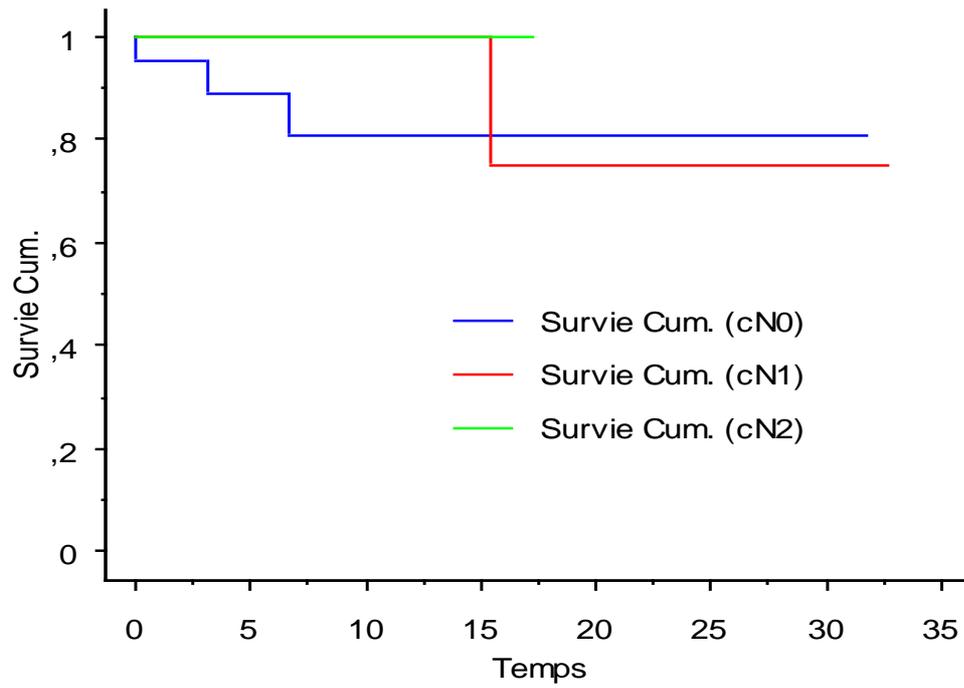


Figure 23 : Survie sans récurrence de la population totale (n=30) en fonction du cN (temps en mois).

Le petit p n'était pas calculable car il n'y avait pas d'événement en cN2.

III.6.3. En fonction du pN

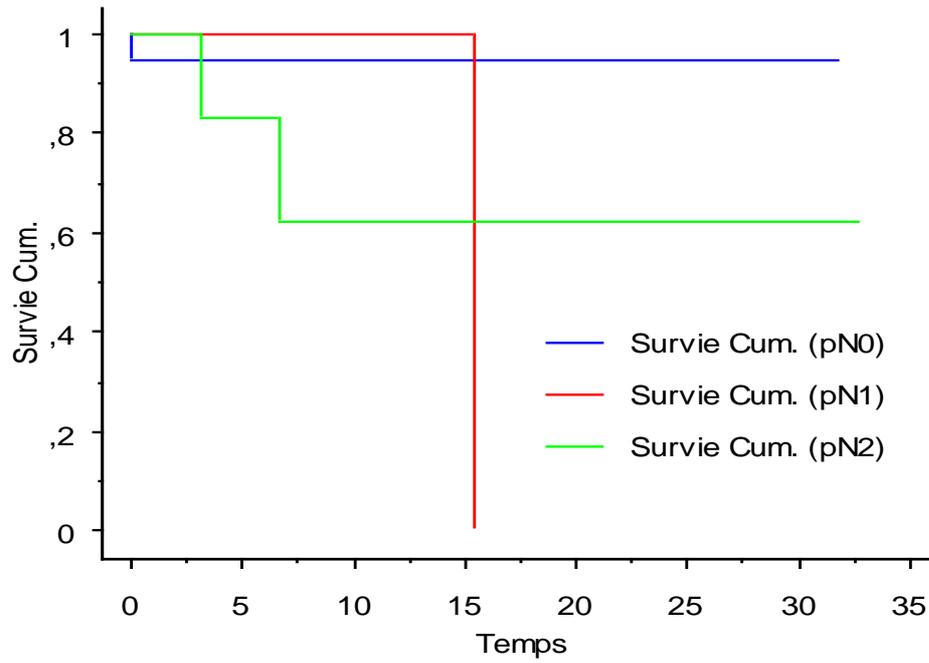


Figure 24 : Survie sans récurrence de la population totale (n=30) en fonction du pN (temps en mois).

Le petit p était calculé à 0,26.

III.6.4. En fonction des résultats de la TEP-TDM (positive/négative en inguinal)

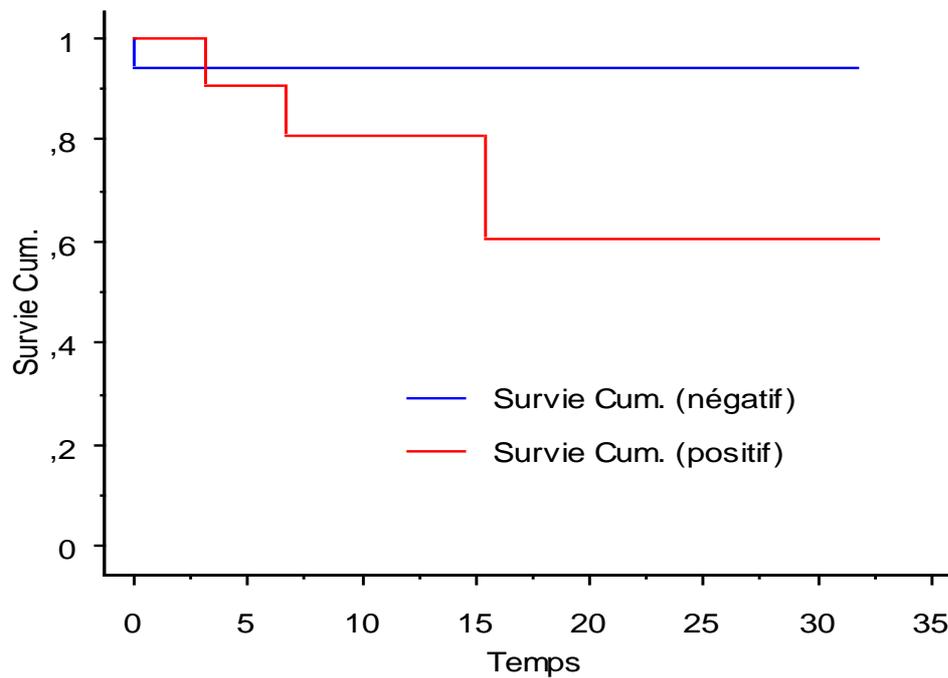


Figure 25 : *Survie sans récurrence de la population totale (n=30) en fonction des résultats de la TEP-TDM (positive/négative en inguinal) (temps en mois).*

Le petit p était à 0,25.

III.6.5. En fonction des résultats de la TDM (positive/négative en inguinal)

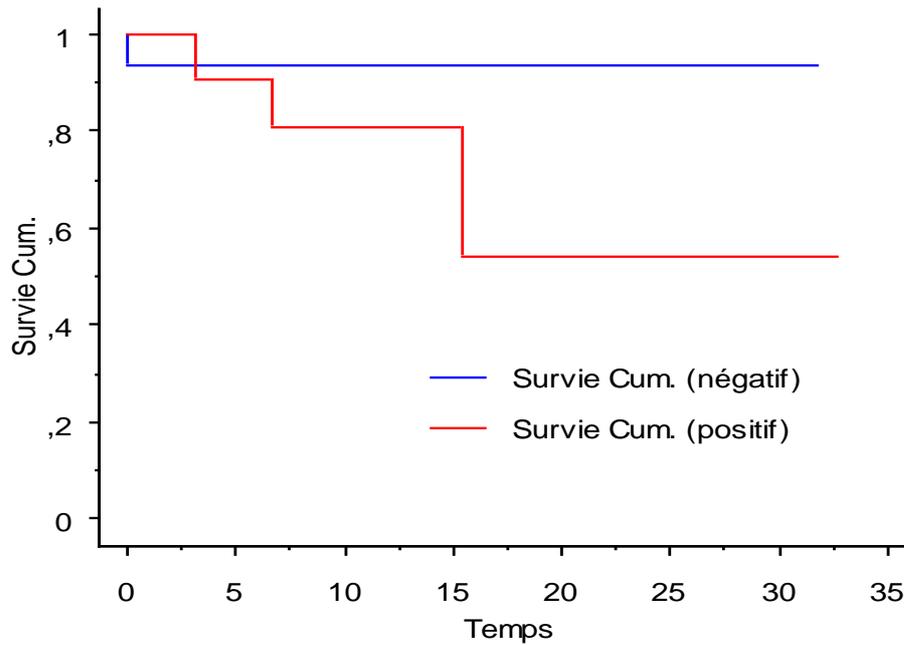


Figure 26 : *Survie globale de la population totale (n=30) en fonction des résultats de la TDM (positive/négative en inguinal) (temps en mois).*

Le petit p était à 0,23.

Concernant la survie sans récurrence (locale ou à distance), aucune différence significative a été constatée entre les différents stades pT, cN, pN et selon les résultats de la TEP-TDM ou de la TDM.

DISCUSSION

IV. Discussion

La TEP-TDM présente un intérêt dans l'évaluation ganglionnaire du cancer infiltrant du pénis. Chez les patients cN0, elle a été capable de repérer un ganglion métastatique non retrouvé à l'examen clinique avec une exactitude de 86,3%. Chez les patients cN+, elle a permis avec une exactitude de 100% de confirmer le diagnostic d'envahissement ganglionnaire.

Le cancer épidermoïde est une tumeur métaboliquement active. La TEP-TDM, couplant les performances de la TDM et de l'injection de ^{18}F -FDG, est relativement aisée à interpréter dans le cancer du pénis, où l'extension lymphatique se fait vers les ganglions inguinaux puis pelviens.

Dans notre étude, malgré un nombre limité de patients (30 patients soit 60 aires de drainage lymphatique analysées), la TEP-TDM au ^{18}F -FDG a montré un intérêt dans l'évaluation du stade ganglionnaire inguinal chez des patients présentant un carcinome épidermoïde infiltrant du pénis.

Aussi, la TEP-TDM a montré pour les patients cN0, une exactitude de 86,3%. Les patients avec une TEP-TDM négative ont été pN0 dans 91,7%. En cas de TEP-TDM positive, ils ont été classés pN+ dans 50% des cas.

Les patients cN+ et ayant une TEP-TDM positive ont été classés pN+ dans 83,3%. En cas de TEP-TDM négative, ils ont été classés pN0 dans 100% des cas.

La TEP-TDM aide à l'évaluation inguinale car :

- l'examen clinique ne permet pas la détection de métastases inguinales infra-cliniques chez les patients à risque [14] ;
- l'examen clinique et l'échographie ne permettent pas de différencier un ganglion inflammatoire d'une métastase [6] ;
- il existe de nombreux faux-positifs avec la TDM et l'IRM dont l'analyse est basée sur des critères de taille principalement [15].

IV.1. Chez les patients cN0

Pour les patients cN0, *Leijte JA et al* ont retrouvé une très faible sensibilité de la TEP (20%), et une spécificité de 92% [16]. La conclusion des auteurs était que si la TEP pouvait être intéressante dans quelques cas, elle ne permettait pas de supprimer l'exploration chirurgicale soit par biopsie dynamique du ganglion sentinelle soit par curage modifié. Dans notre étude, 5 aires ganglionnaires fausses-positives (chez 4 patients) ont été observées, c'est-à-dire 5 aires ganglionnaires pour lesquelles la TEP-TDM était positive et l'examen anatomo-pathologique a conclu pN0. Cette fixation à la TEP-TDM peut s'expliquer par le caractère inflammatoire des ganglions en question retrouvé à l'analyse anatomo-pathologique.

Kitajima et al. ont montré que la sensibilité de la TEP-TDM pour détecter des ganglions métastatiques dans le cancer de l'endomètre était meilleure quand le diamètre de ces ganglions augmentait [17]. Ainsi, ils ont trouvé une sensibilité de 16,7% pour la détection des petites métastases (<4 mm), une

sensibilité plus importante (66,7%) pour des métastases entre 5 et 9 mm et une sensibilité de 93,3% dans les métastases de plus de 10 mm.

Concernant la spécificité, elle pourrait être améliorée notamment chez les patients cN0 en établissant une gradation plus précise de la fixation. Une étude est en cours dans le Service de Médecine Nucléaire du CHU de Nantes afin d'établir des comparaisons de fixations notamment avec les vaisseaux fémoraux se trouvant à proximité des éventuels ganglions inguinaux.

IV.2. Chez les patients cN+

Pour les patients cN+, *Graafland NM et al* ont précisé l'intérêt de la TEP-TDM au ¹⁸F-FDG dans le diagnostic d'un envahissement pelvien en cas d'adénopathies inguinales palpables [11]. Dans cette étude de 18 patients (soit 36 aires de drainage) ayant une ou plusieurs métastases inguinales uni ou bilatérales, 11 métastases pelviennes ont été histologiquement confirmées, dont 10 avaient été mises en évidence au TEP-TDM. La sensibilité a été de 90% et la spécificité de 100%, soit un taux d'exactitude de 96% avec une valeur prédictive positive de 100% et une valeur prédictive négative de 94%. De plus, la TEP-TDM a permis de découvrir 5 métastases à distance. Dans ce groupe de patients cN+, les auteurs recommandent une cyto-ponction à l'aiguille du ou des ganglions palpables afin d'avoir un diagnostic cytologique de métastase ; en cas de positivité, la TEP-TDM présente un intérêt dans le bilan d'extension régional et à distance, avant de prendre en charge les aires ganglionnaires. Si par contre la ponction est négative, ils recommandent de réaliser une deuxième

ponction ; en cas de négativité, les auteurs proposent la réalisation d'un curage inguinal modifié bilatéral.

Dans notre étude, chez les 6 patients cliniquement cN1, 3 ont été classés pN2 après lymphadénectomie inguinale totale. Dans les 3 cas, la TEP-TDM avait montré la présence de plusieurs ganglions inguinaux métaboliquement actifs en accord avec le résultat pathologique. Cette précision apportée par cet examen, même si le nombre de cas reste limité, est importante sur le plan de la stratégie thérapeutique.

Lynch et Pettaway en 2002 ont conclu qu'une survie d'environ 80% à 5 ans était possible en cas d'envahissement inguinal inférieur ou égal à 2 ganglions à condition d'une atteinte unilatérale, sans dépassement capsulaire et sans envahissement pelvien [18][19]. Pour les stades pN2, la survie sans récurrence n'a été que de 30,9% après chirurgie seule, faisant qu'il est nécessaire d'envisager une approche multi modale, associant chimiothérapie et chirurgie en cas de réponse [19]. Il est donc nécessaire de pouvoir connaître lors du bilan d'extension, l'existence d'un envahissement pelvien, mais également le nombre de métastases inguinales uni ou bilatérales. Cette précision peut être apportée par la TEP-TDM.

Aucune étude n'a été réalisée pour évaluer le délai nécessaire entre la chirurgie de la tumeur primitive et la réalisation de la TEP-TDM. Les tumeurs du pénis sont des tumeurs très souvent surinfectées et si le délai est trop court, on risque d'observer des faux-positifs liés à l'infection, avec un caractère

inflammatoire des ganglions. Une antibiothérapie peut être réalisée pour les patients cN+ pendant 6 semaines afin de faire la part des choses entre l'infection et la tumeur.

IV.3. Les indications du type de curage en fonction de la TEP-TDM

Chez les patients ayant eu une lymphadénectomie inguinale modifiée, on constate une faible morbidité avec environ 6,8% de complications précoces et 3,4% de complications tardives [20].

Chez les patients ayant eu une lymphadénectomie inguinale radicale, on constate une morbidité plus importante (30-70%) avec risque de lymphocèle, nécrose cutanée, infection pariétale, hémorragique, lymphoedème [20].

Dans notre étude, 2 patients classés initialement cN+ (un cN1 et un cN2) auraient dû avoir respectivement une lymphadénectomie inguinale totale du côté du ganglion palpé avec une lymphadénectomie inguinale modifiée de l'autre côté et une lymphadénectomie inguinale totale bilatérale. La TEP-TDM réalisée chez ces 2 patients était négative. Un curage modifié bilatéral a été réalisé. Cela a permis de diminuer le risque de complications post-opératoires.

IV.4. La survie globale et la survie sans récurrence

Concernant la survie globale et la survie sans récurrence des patients de cette étude, aucune différence significative n'a pu être mise en évidence que ce soit en fonction du stade pT, cN ou pN, ou en fonction des résultats des examens complémentaires (TEP-TDM et TDM).

Ses résultats sont probablement liés au manque de recul puisque le suivi moyen a été de moins de 2 ans et au faible effectif de la population étudiée. Nous n'avons pas assez d'événements (qu'il s'agisse des décès ou des récurrences locales et/ou métastatiques).

IV.5. La glycémie et le diabète

La glycémie est un paramètre important dans la fiabilité de la TEP-TDM. Une glycémie trop élevée peut être la source de faux négatifs. Parmi les patients de notre étude, 3 avaient un diabète non insulino-dépendant et la glycémie moyenne à jeun avant la réalisation de la TEP-TDM était de 6,8mmol/l.

Nous n'avons observé qu'un seul patient faux négatif pour la TEP-TDM. Il n'était pas diabétique et sa glycémie avant la réalisation de l'examen était normale.

Pour les patients diabétiques et surtout les patients dont le diabète n'est pas équilibré, *Turcotte et al*, ont proposé d'injecter de l'insuline en intra-veineux avant l'injection du ¹⁸F-FDG, pour optimiser la fiabilité de la TEP-TDM et limiter les faux-négatifs [21].

IV.6. La place actuelle de la chimiothérapie néo-adjuvante

La chimiothérapie néo-adjuvante est indiquée pour les tumeurs du pénis classées cN3 (localement avancées) et les tumeurs métastatiques. L'objectif de ce traitement, notamment en cas de masses ganglionnaires importantes et fixées, est de réduire le volume tumoral pour pouvoir réaliser un curage secondairement.

Pizzaro et al ont décrit en 1996 l'utilisation de bléomycine, vincristine et méthotrexate (BVM) chez 5 de leurs patients ayant des masses métastatiques inguinales fixées [22]. Pour 3 d'entre eux, ils ont observé une réponse partielle mais suffisante pour pouvoir réaliser un curage inguinal. Les patients étaient vivants et indemnes de récurrence à 20, 27 et 72 mois après la chirurgie.

Plus récemment, *Leijte et al* ont publié en 2007 une étude rétrospective de 20 patients ayant reçu une chimiothérapie pré-opératoire dans le même objectif [23]. Pour 12 patients, ils ont observé une réponse significative et 9 d'entre eux ont pu être opérés. 8 ont eu une survie sans récurrence de 20,4 mois en moyenne. Plusieurs protocoles de chimiothérapie ont été réalisés mais le plus fréquent était l'association bléomycine, cisplatine et méthotrexate (BMP). Cependant, ils ont noté une toxicité élevée avec 3 décès liés au traitement.

Cela laisse à penser que pour les tumeurs du pénis cN3, l'association chimiothérapie néo-adjuvante et curage ganglionnaire permettrait une

augmentation de la survie globale et sans récurrence. Mais, il ne faudrait pas que cette attitude retarde le traitement chirurgical chez les patients qui ne sont pas répondeurs à la chimiothérapie.

Bermejo et al, travaillant au M.D. Anderson Cancer Center (Houston Texas), ont publié en 2007 une étude rétrospective incluant 10 patients sur une période de 15 ans, qui ont reçu une chimiothérapie néo-adjuvante. 3 de ces 10 patients ont reçu l'association bléomycine, cisplatine et méthotrexate (protocole BMP), 2 ont reçu paclitaxel et carboplatine et les 5 autres paclitaxel, ifosfamide et cisplatine (protocole TIP). Parmi les 5 patients ayant reçu le protocole TIP, 3 ont eu une réponse complète (pN0) avec une survie à 5 ans de 40% et une médiane de survie à 26 mois [24].

Pagliari, autre membre de l'équipe du M.D. Anderson Cancer Center veut valider le protocole TIP en situation néoadjuvante. Il publie en 2010, un essai clinique de phase II prospectif [25]. Les critères d'inclusion étaient un cancer du pénis Tx N2-3 M0, sans chimiothérapie préalable. Les patients ont reçus 4 cures de TIP suivies d'une lymphadénectomie inguinale totale bilatérale et d'un curage iliaque uni ou bilatéral. Les premiers résultats sur 20 patients montrent 55% de réponses objectives, 10% de réponses complètes. Il n'y a pas de décès liés à la toxicité du traitement.

Graafland et al ont rapporté en 2010, l'intérêt de la TEP-TDM au ¹⁸F-FDG dans le suivi d'une chimiothérapie néo-adjuvante chez 8 patients ayant des tumeurs péniennes inopérables et/ou des métastases inguinales fixées, différenciant les patients répondeurs donc potentiellement accessibles à une chirurgie secondaire, des non-répondeurs [26].

IV.7. L'évaluation ganglionnaire iliaque et à distance

Cette évaluation n'a pas pu être faite dans cette étude puisqu'aucun des 30 patients n'a eu de ganglion iliaque ou à distance de mis en évidence par les examens complémentaires au moment de la prise en charge initiale. C'est un élément qu'il serait possible d'étudier en continuant de remplir la base de données et en s'intéressant aux récurrences ganglionnaires (3 patients de l'étude ont récidivés sous cette forme).

CONCLUSION

V. Conclusion de cette thèse

La TEP-TDM au ^{18}F -FDG a un intérêt dans le bilan d'extension d'un cancer infiltrant du pénis.

Chez les patients cN0, cet examen a essentiellement comme valeur de confirmer le stade clinique, mais actuellement ne permet pas d'éviter une analyse pathologique des ganglions obtenus soit par recherche du ganglion sentinelle soit par curage inguinal modifié.

Chez les patients cN+, la TEP-TDM permet d'évaluer précisément le nombre de ganglions envahis et cela plus efficacement que la TDM pelvienne.

La positivité de la TEP-TDM au niveau ganglionnaire permet d'adapter au mieux le traitement.

Mais le faible effectif de la population étudiée et le manque de recul sont deux facteurs limitants.

VI. Bibliographie

1. Curado MP, Edwards B, Shin HR et al. Cancer incidence in five continents. Lyon: IARC Scientific Publications; 2007:N 160.
2. Bouchot O. Cancer du pénis: Diagnostic et indications thérapeutiques à partir d'une série de 49 cas: Thèse Nantes (1983).
3. Ornellas AA, Nobrega BL, Wei Kin Chin E, Wisnescky A, da Silva PC, de Santos Schwindt AB. Prognostic factors in invasive squamous cell carcinoma of the penis: analysis of 196 patients treated at the Brazilian National Cancer Institute. J Urol. 2008;180:1354-1359.
4. Riveros M, Garcia R, Cabanas R. Lymphadenography of the dorsal lymphatics of the penis. Technique and results. Cancer. 1967;20:2026-2031.
5. Rigaud J, Avances C, Camparo P et al. Tumeurs malignes du pénis. Recommandations 2010 du CCAFU. Prog Urol. 2010;20 Suppl 4:S279-9.
6. Pizzocaro G, Algaba F, Horenblas S et al. EAU Penile Cancer Guidelines 2009. Eur Urol. 2010
7. McDougal WS. Advances in the treatment of carcinoma of the penis. Urology. 2005;66:114-117.
8. Leijte JA, Kroon BK, Valdes Olmos RA, Nieweg OE, Horenblas S. Reliability and safety of current dynamic sentinel node biopsy for penile carcinoma. Eur Urol. 2007;52:170-177.
9. Scher B, Seitz M, Reiser M et al. 18F-FDG PET/CT for staging of penile cancer. J Nucl Med. 2005;46:1460-1465.

10. Schlenker B., Scher B., Tiling R., Siegert S., Hungerhuber E., Gratzke C., et al. Detection of inguinal lymph node involvement in penile squamous cell carcinoma by 18F-fluorodeoxyglucose PET/CT: A prospective single-center study. *Urol Oncol* 2009.
11. Graafland NM, Leijte JA, Valdes Olmos RA, Hoefnagel CA, Teertstra HJ, Horenblas S. Scanning with 18F-FDG-PET/CT for detection of pelvic nodal involvement in inguinal node-positive penile carcinoma. *Eur Urol*. 2009;56:339-345.
12. Catalona WJ: Modified inguinal lymphadenectomy for carcinoma of the penis with preservation of saphenous veins: technique and preliminary results. *J Urol* 1988; 140: 306.
13. Bouchot O, Rigaud J: Tumeurs du pénis: techniques et indications. *Ann Urol (Paris)* 2004; 38: 285.
14. Kroon BK, Horenblas S, Meinhardt W et al. Dynamic sentinel node biopsy in penile carcinoma: evaluation of 10 years experience. *Eur Urol*. 2005;47:601-6; discussion 606.
15. Lont AP, Besnard AP, Gallee MP, van Tinteren H, Horenblas S. A comparison of physical examination and imaging in determining the extent of primary penile carcinoma. *BJU Int*. 2003;91:493-495.
16. Leijte JA, Graafland NM, Valdes Olmos RA, van Boven HH, Hoefnagel CA, Horenblas S. Prospective evaluation of hybrid 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in staging clinically node-negative patients with penile carcinoma. *BJU Int*. 2009;104:640-644.
17. Kitajima K, Murakami K, Yamasaki E et al. Accuracy of 18F-FDG PET/CT in detecting pelvic and paraaortic lymph node metastasis in patients with endometrial cancer. *AJR Am J Roentgenol*. 2008;190:1652-1658.

18. Lynch D, Pettaway CA. Tumors of the penis. *Campbell's Urology*. 2002;2945-2982.
19. Marconnet L, Rigaud J, Bouchot O. Long-term followup of penile carcinoma with high risk for lymph node invasion treated with inguinal lymphadenectomy. *J Urol*. 2010;183:2227-2232.
20. Bouchot O., Rigaud J., Maillet F., Hetet J.F., Karam G. Morbidity of inguinal lymphadenectomy for invasive penile carcinoma. *Eur Urol* 2004; 45(6):761-765; discussion 765-766.
21. Turcotte E, Leblanc M, Carpentier A, Bénard F: Optimization of whole-body positron emission tomography imaging by using delayed 18F-FDG injection following I.V. Insulin in diabetic patients. *Mol Imaging Biol*. 2006 Nov-Dec;8(6):348-54.
22. Pizzocaro G, Piva L and Nicolai N: Treatment of lymphatic metastasis of squamous cell carcinoma of the penis: experience at the National Tumor Institute of Milan. *Arch Ital Urol Androl* 1996; 68: 169.
23. Leijte JA, Kerst JM, Bais E, Antonini N and Horenblas S: Neoadjuvant chemotherapy in advanced penile carcinoma. *Eur Urol* 2007; 52: 488.
24. Bermejo C, Busby JE, Spiess PE, Heller L, Pagliaro LC and Pettaway CA: Neoadjuvant chemotherapy followed by aggressive surgical consolidation for metastatic penile squamous cell carcinoma. *J Urol* 2007; 177: 1335.
25. Pagliaro LC, Williams DL, Daliani D, Williams MB, Osai W, Kincaid M, Wen S, Thall PF, Pettaway CA. Neoadjuvant paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin chemotherapy for metastatic penile cancer: a phase II study. *J Clin Oncol*. 2010 Aug 20; 28(24):3851-7.
26. Graafland NM, Valdes Olmos RA, Teertstra HJ, Kerst JM, Bergman AM, Horenblas S. (18)F-FDG PET/CT for monitoring induction chemotherapy in patients with primary inoperable penile carcinoma: first clinical results.

Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2010.

VII. Annexes

VII.1. Classification TNM 2009

T Tumeur primitive

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

cN Ganglions régionaux (Clinique: palpation ou imagerie)

cNx	Renseignements insuffisants pour classer l'atteinte des ganglions lymphatiques régionaux (ganglions inguinaux)
cN0	Pas de ganglion inguinal palpé
cN1	Palpation d'un seul ganglion unilatéral mobile
cN2	Palpation de ganglions multiples ou bilatéraux mobiles
cN3	Ganglions inguinaux fixés ou ganglions pelviens, unilatéraux ou bilatéraux

pN Ganglions régionaux (Pathologique: biopsie ou exérèse)

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

M Métastases à distance

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

Grade histologique

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

VII.2. Sommaire des illustrations

VII.2.1. Les images

Figure 1 : Répartition des patients par âge au moment du diagnostic (n=30).

Figure 2 : Répartition des types de traitements chirurgicaux de la tumeur primitive.

Figure 3 : Répartition des stades pT dans notre étude

Figure 4 : Répartition des tumeurs primitives selon leur grade.

Figure 5 : Patient de 75 ans présentant une tumeur du pénis classée pT1.

Figure 6 : Patient de 71 ans présentant une tumeur du pénis classée pT3.

Figure 7 : Patient de 63 ans, cN1 avec 1 adénopathie palpable à droite positive en TEP-TDM et classée pN1 après curage.

Figure 8 : Patient de 61 ans, cN2 avec 2 adénopathies palpables, une à droite et une à gauche, positives en TEP-TDM et classées pN2 après curage.

Figure 9 : Limites anatomiques de la lymphadénectomie inguinale totale (trait plein) et de la lymphadénectomie inguinale modifiée (trait pointillé).

Figure 10 : Patient de 78 ans cN0, la TEP-TDM met en évidence plusieurs ganglions inguinaux droits confirmés à l'examen anatomo-pathologique (pN2).

Figure 11 : Patient de 78 ans, pT1 cN0. Nodule pulmonaire à la TDM mais non fixant à la TEP-TDM.

Figure 12 : Patient de 68 ans, pT1 cN1. Hyperfixation hépatique à la TEP-TDM sans lésion vue à la TDM abdominale.

Figure 13 : Patient 65 ans ayant une tumeur du pénis classée cN0 initialement, avec un ganglion inguinal gauche qui fixe à la TEP-TDM et finalement classée pN0 après curage.

Figure 14 : Patient 66 ans ayant une tumeur du pénis classée cN0 initialement, avec plusieurs ganglions inguinaux droits qui fixent à la TEP-TDM et finalement classée pN0 après curage.

Figure 15 : Survie globale de la population totale (n=30). Courbe de Kaplan-Meier de survie cumulée (temps en mois).

Figure 16 : Survie globale de la population totale (n=30) en fonction du pT (temps en mois).

Figure 17 : Survie globale de la population totale (n=30) en fonction du cN (temps en mois).

Figure 18 : Survie globale de la population totale (n=30) en fonction du pN (temps en mois).

Figure 19 : Survie globale de la population totale (n=30) en fonction des résultats de la TEP-TDM (positive/négative en inguinal) (temps en mois).

Figure 20 : Survie globale de la population totale (n=30) en fonction des résultats de la TDM (positive/négative en inguinal) (temps en mois).

Figure 21 : Survie sans récurrence de la population totale (n=30). Courbe de Kaplan-Meier de survie cumulée (temps en mois).

Figure 22 : Survie sans récurrence de la population totale (n=30) en fonction du pT (temps en mois).

Figure 23 : Survie sans récurrence de la population totale (n=30) en fonction du cN (temps en mois).

Figure 24 : Survie sans récurrence de la population totale (n=30) en fonction du pN (temps en mois).

VII.2.2. Les tableaux

Tableau 1 : Corrélation entre le stade cT et le stade cN dans la population des 30 patients ayant une tumeur infiltrante du pénis.

Tableau 2 : Répartition des 30 patients selon leur stade pT, cN et pN.

Tableau 3 : Corrélation entre le stade cN et le stade pN dans la population des 30 patients.

Tableau 4 : Corrélation entre le stade pT et le stade pN dans la population des 30 patients.

Tableau 5 : Tableau récapitulatif des résultats anatomo-pathologiques des curages pour les 30 patients et selon le type de curage réalisé. Les résultats sont exprimés en aires ganglionnaires.

Tableau 6 : Caractéristiques des 7 patients de l'étude ayant eu le même jour la chirurgie de la tumeur pénienne et le curage ganglionnaire.

Tableau 7 : Résultats de la TDM et de la TEP-TDM pour l'ensemble des patients en aires ganglionnaires.

Tableau 8 : Résultats de la TDM et de la TEP-TDM chez les 22 patients cN0 en aires ganglionnaires.

Tableau 9 : Résultats de la TDM et de la TEP-TDM chez les 8 patients cN+ en aires ganglionnaires.

Titre de Thèse :

Evaluation de la Tomographie par Emission de Positons au 18 Fluoro-Désoxy-Glucose couplée au Scanner (TEP-TDM) dans le bilan d'extension des cancers infiltrants du pénis

L'objectif de l'étude a été d'évaluer de manière prospective, par la TEP-TDM au ¹⁸F-FDG, le stade ganglionnaire inguinal et pelvien, principal facteur pronostique dans le carcinome épidermoïde infiltrant du pénis.

De mars 2005 à janvier 2010, 30 patients ayant un carcinome épidermoïde infiltrant du pénis ont été inclus de manière prospective. Avant toute chirurgie ganglionnaire, une évaluation par la réalisation d'une TEP-TDM a été faite pour dépister des métastases infra-cliniques chez les patients initialement cN0 ou pour quantifier l'extension inguinale et/ou pelvienne chez les patients cN+.

Chez les patients cN0, la TEP-TDM avait une sensibilité à 75% et une spécificité à 87,5%. La VPP et la VPN étaient de 37,5% et 97,2%, respectivement. Chez les patients cN+, la TEP-TDM avait une sensibilité, une spécificité et une valeur prédictive positive de 100%. Chez 2 patients classés cN0 et 3 classés cN1 la TEP-TDM a montré plusieurs sites actifs, confirmés par l'examen anatomo-pathologique, classant ces patients pN2.

La TEP-TDM au ¹⁸F-FDG est un examen utile dans le bilan d'extension d'un cancer infiltrant du pénis. Elle permet de confirmer la présence de métastases inguinales, de dépister des métastases inguinales infra-cliniques et de faire le diagnostic d'un envahissement pelvien.

MOTS-CLES :

Pénis – Cancer – Métastases – TEP-TDM – Lymphadénectomie Inguinale.