

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2009

N°103

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Qualification en Chirurgie Générale

Par

Louis MARCONNET

Né le 09 janvier 1980 à Orsay (91)

Présentée et soutenue publiquement le 12 mars 2009

**Survie des tumeurs infiltrantes du pénis à
risque d'envahissement ganglionnaire inguinal**

*Etude rétrospective sur 114 patients ayant eu un curage inguinal
réalisé dans le service d'urologie du CHU de Nantes*

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Jérôme RIGAUD

Président du jury : Monsieur le Professeur Olivier BOUCHOT

Membres du jury : Madame le Docteur Emmanuelle BOMPAS

Monsieur le Professeur Jacques PAINÉAU

Monsieur le Professeur Stéphane CULINE

PLAN

1	INTRODUCTION	5
2	MATERIEL ET METHODES	9
2.1	CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION (N=114)	11
2.1.1	Age	11
2.1.2	Délai du diagnostic	11
2.1.3	Antécédent de circoncision	11
2.1.4	Phimosi s au moment du diagnostic	12
2.2	DONNEES CLINIQUES TUMORALES	12
2.2.1	Tumeur primitive	12
2.2.2	Stade clinique des adénopathies (cN)	14
2.3	TUMEUR PRIMITIVE	15
2.3.1	Type d'intervention de la tumeur primitive	15
2.3.2	Données histologiques de la tumeur primitive	16
2.4	GROUPES A RISQUE	17
2.5	CURAGE GANGLIONNAIRE	18
2.5.1	Technique chirurgicale	18
2.5.2	Type de curage selon le cN	27
2.5.3	Stade pN obtenu après curage	29
2.6	SUIVI	30
2.7	CAS PARTICULIER DES 15 PATIENTS CNO SURVEILLES	31
2.7.1	Caractéristiques de la population	31
2.7.2	Données cliniques tumorales	31
2.7.3	Type de chirurgie de la tumeur primitive	32
2.7.4	Données histologiques	32
2.7.5	Suivi	33
2.8	ANALYSE STATISTIQUE	33
3	RESULTATS	35
3.1	RESULTATS HISTOLOGIQUES DE LA TUMEUR PRIMITIVE	35
3.2	RESULTATS HISTOLOGIQUES GANGLIONNAIRES	36
3.2.1	Comparaison du stade pN obtenu selon le stade cN	36
3.2.2	Résultats du stade pN obtenu selon le stade pT	37
3.2.3	Résultats du stade pN obtenu selon le groupe à risque	38
3.3	FACTEURS PREDICTIFS D'ENVAHISSEMENT GANGLIONNAIRE	39
3.4	PERFORMANCES DE L'EXAMEN CLINIQUE ET DU SCANNER POUR LA DETECTION D'ADENOPATHIES	41
3.4.1	Comparaison de la détection ganglionnaire clinique et TDM avec le statut ganglionnaire définitif	41
3.4.2	Résultats de la performance de l'examen clinique et du scanner	41
3.5	SURVIES SELON LE STATUT GANGLIONNAIRE	43
3.5.1	Survie globale	43
3.5.2	Survie spécifique	45
3.5.3	Survie sans récidi ve	47
3.5.4	Survies globale, spécifique et sans récidi ve à 5 ans selon les stades cN, pN et les groupes à risque	51
3.6	FACTEURS PRONOSTIQUES DE SURVIE	52
3.6.1	Facteurs pronostiques de survie globale	52
3.6.2	Facteurs pronostiques de survie spécifique	54
3.6.3	Facteurs pronostiques de survie sans récidi ve	56
3.7	PATIENTS CNO SURVEILLES	58
3.7.1	Caractéristiques carcinologiques	58

3.7.2	<i>Survie des cNO surveillés</i>	59
4	DISCUSSION	62
4.1	CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION	62
4.2	CARACTERISTIQUES CARCINOLOGIQUES	64
4.2.1	<i>Tumeur primitive</i>	64
4.2.2	<i>Envahissement ganglionnaire</i>	65
4.3	FACTEURS PREDICTIFS D'ENVAHISSEMENT GANGLIONNAIRE	68
•	<i>Profondeur d'envahissement tumoral</i>	68
•	<i>Emboles lymphatiques et vasculaires</i>	68
•	<i>Infiltration des corps caverneux et stade pT</i>	69
•	<i>Autres facteurs</i>	70
4.4	EVALUATION GANGLIONNAIRE NON INVASIVE	72
4.4.1	<i>Performance de l'examen clinique et de la TDM</i>	72
4.4.2	<i>Autres techniques d'imagerie</i>	73
4.4.3	<i>Technique du ganglion sentinelle</i>	74
4.5	SURVIE ET RECIDIVE SELON LE PN	76
4.5.1	<i>Rôle curatif du curage</i>	76
4.5.2	<i>Survies globale, spécifique et sans récidence</i>	76
4.5.3	<i>Facteurs pronostiques influençant la survie</i>	79
4.6	CAS PARTICULIER DES PATIENTS CNO	80
4.6.1	<i>Survie et risque de progression</i>	80
4.6.2	<i>Diagnostic et traitement des micro métastases</i>	81
4.7	PN1 VERSUS PN2.....	83
4.8	FAUT-IL MODIFIER LA CLASSIFICATION TNM ?	84
4.9	PLACE DES TRAITEMENTS COMPLEMENTAIRES NON CHIRURGICAUX	86
4.9.1	<i>Chimiothérapie</i>	86
4.9.2	<i>Radiothérapie</i>	89
5	CONCLUSION	92
6	BIBLIOGRAPHIE	94

INTRODUCTION

1 INTRODUCTION

Le carcinome épidermoïde du pénis est une tumeur rare en Europe, dont le pronostic et la survie sont influencés par l'envahissement métastatique ganglionnaire [1-6]. Sa fréquence en France est estimée à moins de 1% des cancers de l'homme [2]. L'envahissement ganglionnaire est un facteur pronostique indépendant pour la survie de ce cancer. Cet envahissement suit un processus séquentiel, non aléatoire, dépendant de l'anatomie du drainage lymphatique pénien. Contrairement aux autres cancers urologiques, l'envahissement ganglionnaire du cancer du pénis n'est pas synonyme de diffusion systémique de la maladie. Le premier relais ganglionnaire se fait vers les ganglions inguinaux superficiels et profonds puis vers les ganglions pelviens. Le risque de métastases ganglionnaires dépend du stade de la tumeur primitive, de son grade histologique, de la présence d'embolies veineux et lymphatiques, et de la présence de ganglions palpables [7]. L'évaluation clinique du caractère infiltrant ou non de la tumeur (cT) et de l'envahissement ganglionnaire (cN), sont les deux premières étapes indispensables du traitement d'un cancer du pénis. La lymphadénectomie chirurgicale réalisée devant toute suspicion d'envahissement ganglionnaire, permet de définir le statut ganglionnaire pathologique (pN) afin d'évaluer le pronostic.

La prise en charge des aires inguinales est la pierre angulaire du cancer du pénis. La chirurgie inguinale a un rôle important dans la stratégie thérapeutique des tumeurs du pénis avec un envahissement ganglionnaire clinique et, pour les tumeurs sans adénopathie palpable mais à haut risque de métastases infra-cliniques. Le curage a un rôle thérapeutique et améliore la survie des patients si il est réalisé tôt dans la prise en charge [8]. En particulier, les tumeurs

du pénis avec un envahissement inguinal minimal, clinique ou infra-clinique, sans effraction de la capsule ganglionnaire et sans envahissement iliaque, peuvent être traitées avec une intention curatrice par une lymphadénectomie inguinale seule [9,10].

Cette chirurgie étant grevée d'une morbidité importante (lymphorrhée, nécrose cutanée, lymphocèle, lymphoedème de membre) [11], des techniques moins invasives pour l'évaluation ganglionnaire ont été mises au point.

Concernant les ganglions palpables (cN+), le curage, lorsqu'il est réalisable, est total (superficiel et profond) du côté du ou des adénopathies. Pour les patients cN0 à risque intermédiaire ou élevé, leur prise en charge reste controversée. Les données actuelles ne sont pas en faveur de la surveillance chez ces patients [8]. L'enjeu est de trouver une méthode fiable et peu invasive pouvant détecter et traiter des métastases infra cliniques chez les patients cN0.

La classification TNM 2002 de l'UICC sépare les tumeurs avec un envahissement d'un ganglion inguinal (pN1), des tumeurs avec un envahissement de 2 ganglions ou plus uni- ou bilatéraux [12]. Pourtant, la revue de la littérature en 2002 de Lynch et Pettaway a conclu qu'une survie d'environ 80% étant possible en cas d'un envahissement inguinal inférieur ou égal à 2 ganglions à condition d'une atteinte unilatérale, sans dépassement capsulaire et sans envahissement pelvien [13]. Différents facteurs prédictifs d'envahissement ganglionnaire sont à prendre en compte dans l'évaluation initiale pour définir les patients les plus à risque.

Parallèlement, la classification TNM 2002 est remise en question et certains auteurs proposent une modification du stade ganglionnaire N en y intégrant d'autres facteurs [14].

Par ailleurs, en présence d'un envahissement ganglionnaire inguinal, 30% des patients ont un envahissement ganglionnaire pelvien et environ 20% des patients sans adénopathie

palpable ont des métastases inguinales infra-cliniques, sans possibilité de détection par l'imagerie conventionnelle [14].

La fiabilité de l'examen clinique associé au scanner abdomino pelvien pour définir le statut ganglionnaire des patients, doit être évaluée.

Le problème actuel est de savoir pour quel envahissement ganglionnaire la lymphadénectomie inguinale seule est réellement efficace pour la survie des patients et, à partir de quel nombre de métastases inguinales, il est souhaitable d'envisager une association thérapeutique dont les modalités sont mal définies (chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie).

L'objectif de l'étude a été d'évaluer la survie de 114 patients ayant une tumeur du pénis infiltrante en fonction de l'existence ou non, de métastases ganglionnaires inguinales, et traités par lymphadénectomie inguinale seule en première intention.

MATERIEL ET METHODES

2 MATERIEL ET METHODES

Entre 1986 et 2006, 138 patients ont été pris en charge pour un carcinome épidermoïde du pénis infiltrant (stade \geq T1) dans le service. Les données ont été collectées rétrospectivement à l'aide du logiciel CLINICOM*.

Tous les patients ont été traités dans un premier temps de leur tumeur primitive du pénis et ont eu une évaluation, clinique et pathologique, des aires ganglionnaires inguinales. Le bilan d'extension a inclus un examen clinique des aires ganglionnaires inguinales et une TDM (tomodensitométrie) thoraco-abdomino-pelvienne. En cas d'adénopathies inguinales palpables, une antibiothérapie, après traitement de la tumeur primitive, a été instaurée pendant 4 semaines au minimum. Une réévaluation clinique du stade ganglionnaire a ensuite été réalisée, définissant le stade cN pour chaque patient.

Sur les 138 patients, 114 ont eu un curage ganglionnaire inguinal. Ce curage a été réalisé du fait d'une tumeur du pénis sans adénopathie inguinale palpable (cN0) mais à risque intermédiaire ou à haut risque d'envahissement ganglionnaire, ou bien avec une ou plusieurs adénopathies inguinales palpables (cN1-3), selon la classification TNM 2002 de l'UICC [12]. Ces 114 patients ont constitué la population principale étudiée.

4 patients sur les 138 ont été exclus de l'étude car il n'existait pas d'indication de curage, ils ont eu un programme de surveillance clinique. Ils n'avaient pas d'adénopathies cliniques (cN0) et la tumeur était classée pT1G1 (faible risque).

20 patients sur les 138 n'ont pas eu de curage, avec parmi eux :

- 15 patients cN0 ayant une tumeur du pénis à risque intermédiaire ou à haut risque sans évaluation pathologique ganglionnaire, du fait de leur âge et/ou d'un score ASA et ECOG élevé [15]. Ces patients ont eu un programme de surveillance clinique.

- 5 patients avec une extension métastatique iliaque lors du bilan initial, qui ont été traités par chimiothérapie de première ligne. Ces patients ont été exclus de l'étude.

Aucun patient n'a reçu de traitement adjuvant (radiothérapie et/ou chimiothérapie) au curage. Un traitement de deuxième ligne a été réalisé en cas de récurrence loco-régionale ou de progression systémique par une chirurgie, une chimiothérapie ou une association des deux.

2.1 Caractéristiques de la population (n=114)

2.1.1 Age

L'âge des patients était compris entre 25 et 87 ans. L'âge moyen au diagnostic était de 63.3 ± 11.4 ans (25-87) proche de l'âge médian (64 ans) (Figure 1).

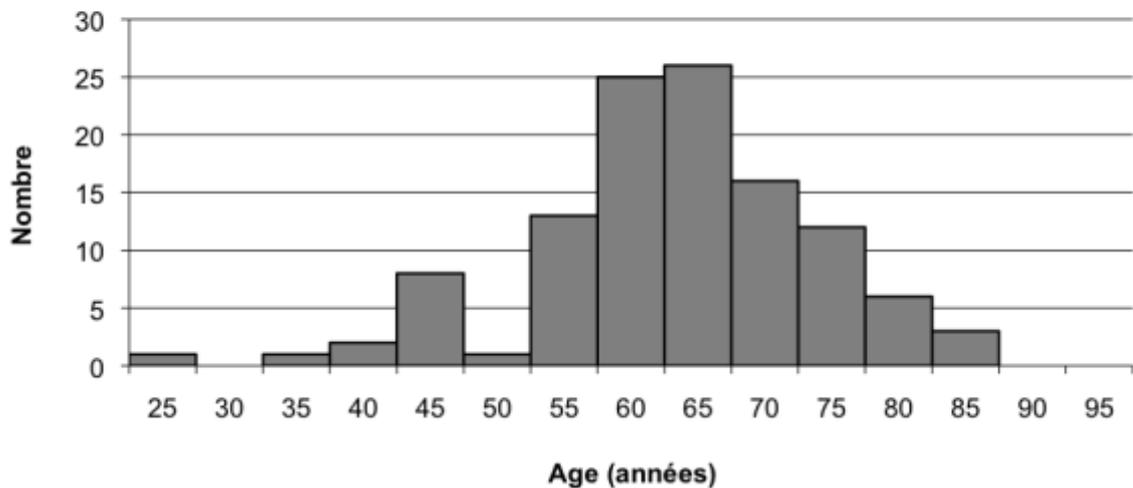


Figure 1 : Répartition des âges au moment du diagnostic (n=114)

2.1.2 Délai du diagnostic

Le délai moyen entre les premiers symptômes et le diagnostic était de 7.4 ± 7.4 mois (2-80).

2.1.3 Antécédent de circoncision

2 patients (1.7%) avaient un antécédent de circoncision.

2.1.4 Phimosi au moment du diagnostic

35 patients (30.7%) avaient un phimosi au moment du diagnostic.

2.2 Données cliniques tumorales

2.2.1 Tumeur primitive

2.2.1.1 Localisation

La localisation de la tumeur primitive a été le prépuce dans 7 cas (6.1%), le gland dans 72 cas (63.2%), le gland et le sillon balano-prépuce dans 33 cas (29%), et le corps du pénis dans 2 cas (1.7%) (Figure 2).

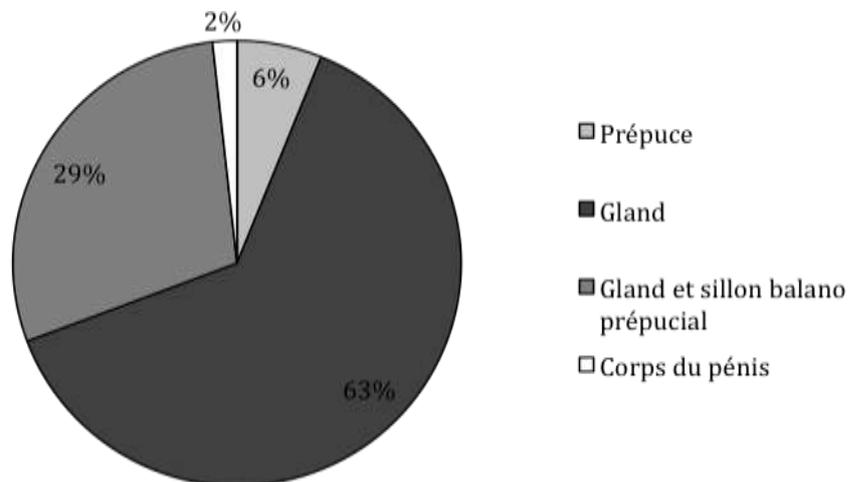


Figure 2: Répartition de la localisation de la tumeur primitive

2.2.1.2 Classification TNM de 2002 des tumeurs du pénis

T - Tumeur primitive

Tx	Tumeur non évaluable
T0	Absence de tumeur
Tis	Carcinome in situ
Ta	Cancer verruqueux superficiel
T1	Envahissement du chorium
T2	Envahissement des corps spongieux ou caverneux
T3	Envahissement de l'urètre ou de la prostate
T4	Envahissement d'autres structures adjacentes

N - Ganglions Lymphatiques Régionaux

Nx	Non évaluables
N0	Absence de métastase ganglionnaire régionale
N1	Métastase ganglionnaire inguinale superficielle unique
N2	Métastases ganglionnaires inguinales superficielles multiples ou bilatérales
N3	Métastase(s) inguinale(s) profonde(s) ou pelvienne(s), uni ou bilatérales

M - Métastases à distance

Mx	Non évaluables
M0	Absence de métastase
M1	Métastase(s) à distance

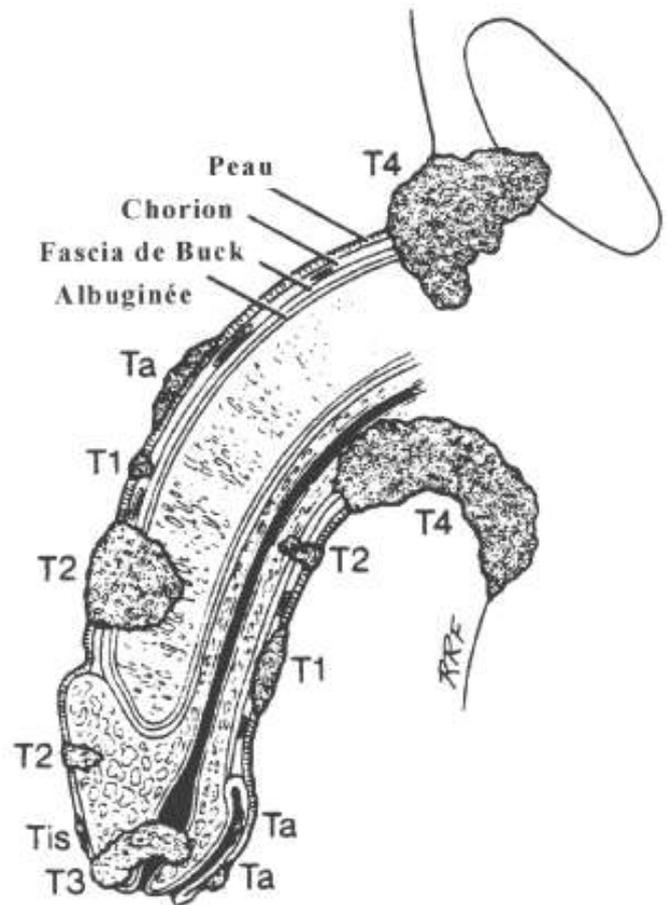


Figure 3: Classification TNM des tumeurs du pénis

2.2.1.3 Stade clinique de la tumeur (cT)

Le stade clinique de la tumeur évaluée par le clinicien selon la classification TNM de 2002, a été cT1 dans 13 cas (11.4%), cT2 dans 73 cas (64%), cT3 dans 27 cas (23.6%), et cT4 dans 1 cas (1%).

2.2.2 Stade clinique des adénopathies (cN)

Le bilan d'extension métastatique a inclus un examen clinique des aires ganglionnaires inguinales et une TDM thoraco-abdomino-pelvienne. En cas d'adénopathies inguinales palpables, une antibiothérapie, après traitement de la tumeur primitive, a été instaurée pendant 4 semaines au minimum. Les adénopathies régressant sous antibiothérapie, ont été considérées comme inflammatoires et réactionnelles à un processus infectieux loco-régional. Une réévaluation clinique du stade ganglionnaire a ensuite été réalisée selon la classification TNM de 2002, définissant le stade cN pour chaque patient en fonction des adénopathies persistantes ou non.

Au moment du traitement de la tumeur primitive, 71 patients (62.3%) avaient des ganglions palpables. Après traitement antibiotique, seulement 64 patients étaient cN+ (56.1%). Les modifications ont été observées chez 7 patients cN2 avec adénopathies multiples et bilatérales, superficielles et de petit diamètre. Ces patients ont été finalement classés cN0.

Le stade cN a été cN0 dans 50 cas (43.9%), cN1 dans 35 cas (30.7%), cN2 dans 22 cas (19.3%) et cN3 dans 7 cas (6.1%) (Figure 4).

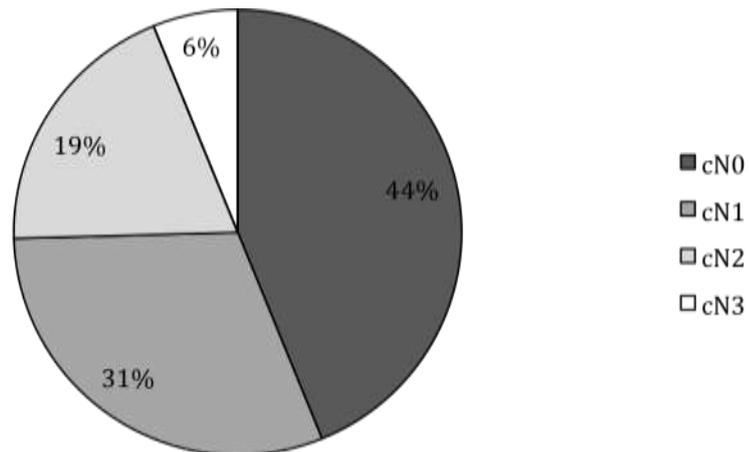


Figure 4: Répartition du stade cN

2.3 Tumeur primitive

2.3.1 Type d'intervention de la tumeur primitive

La tumeur primitive a été traitée par chirurgie conservatrice dans 12 cas (10.5%), amputation partielle du pénis dans 83 cas (72.8%) et amputation totale dans 9 cas (7.9%). Dix curiethérapies ont été réalisées (8.8%) (Figure 5).

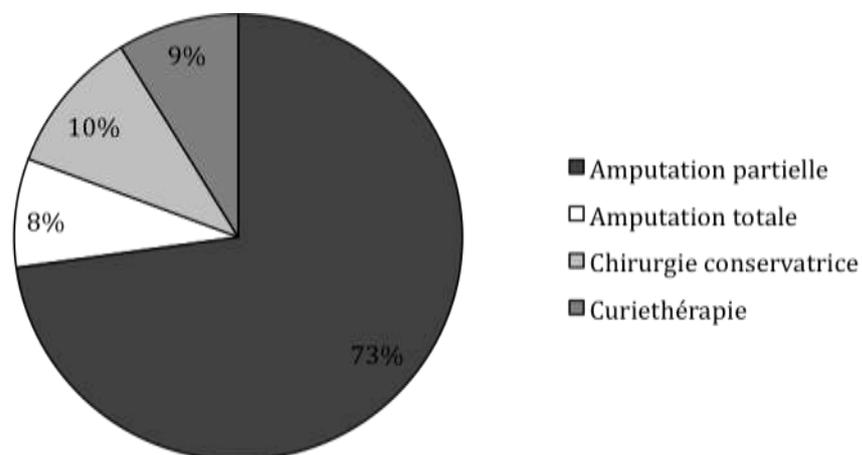


Figure 5: Répartition du type d'intervention de la tumeur primitive

2.3.2 Données histologiques de la tumeur primitive

2.3.2.1 Taille

La taille de la tumeur primitive a été mesurée sur la pièce opératoire, au laboratoire d'anatomopathologie. La taille moyenne a été de 32.4 ± 12.8 mm (10-72).

2.3.2.2 Profondeur d'invasion

La profondeur d'invasion de la tumeur primitive a été mesurée de la superficie jusqu'à la cellule tumorale la plus profonde. Elle a été ≤ 3 mm dans 22 cas (19.3%) et > 3 mm dans 92 cas (80.7%).

2.3.2.3 Stade pathologique (pT)

Le stade pathologique de la tumeur selon la classification TNM de 2002, a été pT1 dans 11 cas (9.6%), pT2 dans 68 cas (59.6%), pT3 dans 34 cas (29.8%), et pT4 dans 1 cas (1%).

2.3.2.4 Emboles

L'analyse histologique de la pièce opératoire a permis de déterminer la présence ou non d'emboles tumoraux vasculaires ou lymphatiques. Des emboles lymphatiques ont été présents dans 56 cas (49.1%), et des emboles vasculaires dans 65 cas (57%).

Des emboles lymphatiques et vasculaires seuls ont été présents dans 18 (15.8%) et 27 cas (23.7%), respectivement. L'association des 2 types d'emboles a été présente dans 38 cas (33.3%).

2.3.2.5 Grade tumoral

Le grade histologique basé sur la classification de Broders a défini 3 groupes de tumeurs [16] :

- Grade 1, bien différenciée
- Grade 2, moyennement différenciée
- Grade 3, peu différenciée

Le grade tumoral de la pièce a été grade 1 dans 2 cas (1.7%), grade 2 dans 22 cas (19.3%), et grade 3 dans 90 cas (79%).

2.4 Groupes à risque

Afin de stratifier le risque d’envahissement ganglionnaire, deux classifications ont été décrites dans la littérature. Solsona en 1992 [17] et l’European Association of Urology (EAU) en 2004 [18], ont proposé chacun une stratification en groupes à risque basée sur l’association du stade pathologique (pT) et du grade histologique de la tumeur primitive. Ces classifications sont représentées dans le tableau 1.

	Groupes à risque		
	Faible	Intermédiaire	Elevé
EAU	pTis ou pTa/Grade1-2 ou pT1/Grade 1	pT1/Grade 2	≥ pT2 ou Grade 3
	0	4 (3.5%)	110 (96.5%)
Solsona	pTa/Grade1 ou pT1/Grade 1	pT1/Grade 2-3 ou pT2/Grade 1	pT2/Grade 2-3
	0	15 (13.2%)	99 (86.8%)

Tableau 1: Groupes à risque d’envahissement ganglionnaire selon l’EAU et Solsona, et répartition selon les deux classifications

Les patients ont été classés à risque intermédiaire et à risque élevé, selon la classification de l'EAU, dans 99 (86.8%) et 15 cas (13.2%) respectivement, et selon la classification de Solsona, dans 110 (96.5%) et 4 cas (3.5%) respectivement (tableau 1).

2.5 Curage ganglionnaire

2.5.1 Technique chirurgicale

- **Rappels anatomiques de la région inguinale (Figure 6) [19]**
 - Les ganglions inguinaux sont divisés en groupe superficiel et groupe profond, qui sont séparés anatomiquement par le fascia lata (fascia profond la cuisse). Le groupe superficiel est constitué de 4 à 25 ganglions situés entre le fascia lata en arrière et le fascia superficialis en avant (ou fascia de Scarpa). Les ganglions lymphatiques inguinaux superficiels sont groupés en un amas triangulaire, inscrits dans le triangle fémoral, divisés en quatre groupes : supéro-interne, supéroexterne, inférointerne et inféroexterne. Les ganglions inguinaux profonds sont situés en regard de la fosse ovale (ouverture du fascia lata par laquelle la veine grande saphène se jette dans la veine fémorale), en rapport direct avec les vaisseaux fémoraux. 3 à 5 ganglions sont présents dans la région profonde. On considère que la jonction saphéno-fémorale est située à deux travers de doigts en dedans et en bas de l'épine du pubis.
 - La vascularisation cutanée de la région inguinale est assurée par des branches de l'artère fémorale (artères pudendale externe superficielle, circonflexe iliaque superficielle et épigastrique superficielle). La dissection inguinale complète peut nécessiter la ligature de ces branches. La viabilité du lambeau cutané soulevé lors de la dissection dépend des anastomoses vasculaires situées dans la graisse entre la

peau et le fascia superficialis. Ce dernier doit être préservé et laissé en contact avec la peau du lambeau afin de prévenir le risque de nécrose cutanée. De plus, une incision oblique de la région réduit les lésions de la vascularisation collatérale.

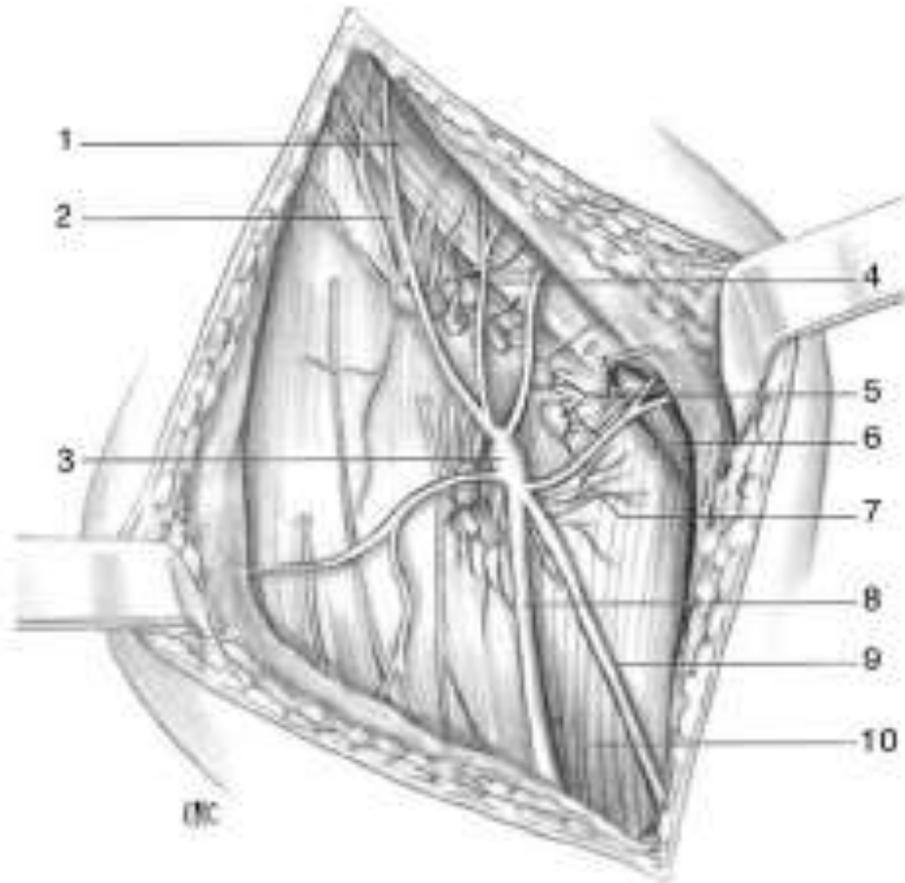


Figure 6: Anatomie de la région inguinale superficielle droite. 1-ligament inguinal ; 2-veine circonflexe iliaque superficielle ; 3-grande veine saphène (crosse); 4-veine épigastrique superficielle ; 5-ganglions lymphatiques inguinaux superficiels ; 6-cordon spermatique ; 7-veines honteuses externes ; 8-veine saphène accessoire (médiale) ; 9-grande veine saphène ; 10-muscle long adducteur [20]

- **Lymphadénectomie inguinale totale (RIL : radical inguinal lymphadenectomy) [20]**

Il s'agit de l'exérèse de tous les ganglions lymphatiques inguinaux.

- Phase préopératoire

Un traitement anticoagulant et une antibiothérapie à large spectre sont débutés.

Après rasage et désinfection cutanée, mise en place des bas de contention adaptés aux mensurations des membres inférieurs du patient (Figure 7).



Figure 7: Installation du patient

- Installation

Sous anesthésie générale, le patient est installé en décubitus dorsal, avec légère abduction et rotation externe de la cuisse pour exposer le triangle fémoral (Figure 7). Une sonde vésicale Foley 18 Ch, isolée du champ opératoire, est mise en place.

- Limites

Les limites de la lymphadénectomie inguinale superficielle et profonde sont : 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, et en arrière le plan antérieur du pédicule fémoral. La lymphadénectomie inguinale est réalisée par une incision cutanée transversale (voie de Gibson), parallèle au pli inguinal, 3 cm en dessous, ou par la technique du *skin-bridge* de Fraley et Hutchens en cas de lymphadénectomie iliaque associée (Figure 8). Ce type d'incision augmente la durée opératoire, mais permet de diminuer le nombre de nécroses cutanées.

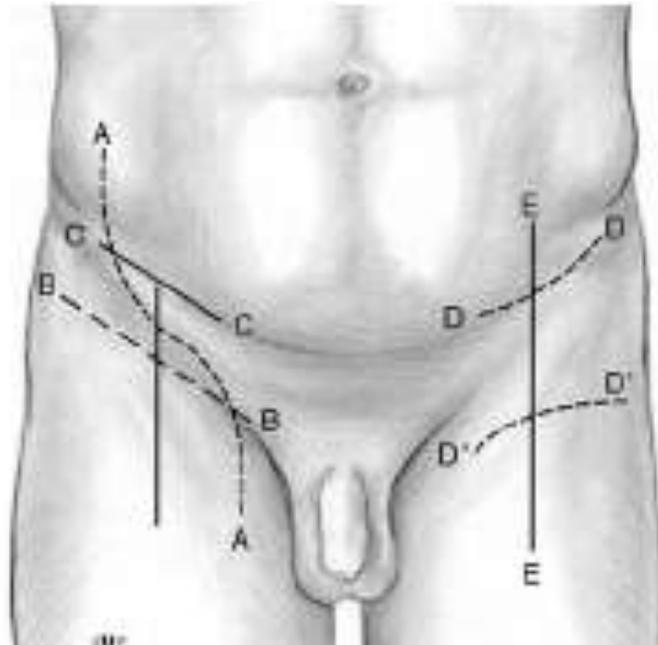


Figure 8: Voies d'abord proposées pour une lymphadénectomie inguinale ou ilio-inguinale. D'-D' : voie de Gibson ; D'-D' et D-D : voie de Fraley et Hutchens.

Les berges et lambeaux cutanés ne doivent pas être traumatisés par des écarteurs afin de protéger leur vascularisation. L'exposition se fait à l'aide de fils tracteurs passés au niveau du fascia superficialis. Le décollement sous le fascia superficialis expose la grande veine saphène (Figure 9). Celle-ci est disséquée jusqu'à sa terminaison dans la veine fémorale. Le curage est délimité par, en dehors, l'incision longitudinale de l'aponévrose du muscle sartorius sur son bord antéro interne et, en dedans, celle du muscle long adducteur sur son bord antéro externe.

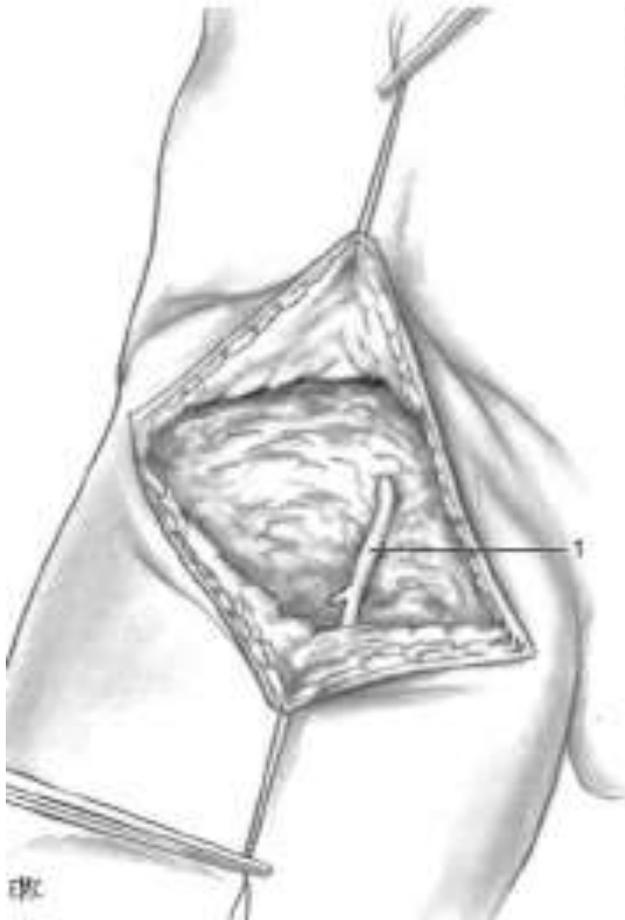


Figure 9: Exposition de la grande veine saphène (1)

La lymphadénectomie est commencée en haut et en dedans au niveau du ligament inguinal. Le tissu cellulograisieux est disséqué prudemment sous ce ligament jusqu'au plan postérieur formé par la veine fémorale. Les canaux lymphatiques sont ligaturés et non coagulés, l'efficacité de l'électrocoagulation sur les vaisseaux lymphatiques n'excédant pas 10 jours. En dehors de la veine, le plan postérieur est formé de l'artère fémorale. Les branches de l'artère sont immédiatement rencontrées. Il est préférable de conserver les artères supérieures, épigastrique superficielle et circonflexe iliaque superficielle, d'où partent les vaisseaux à destination cutanée pour éviter une nécrose. En dehors de l'artère, le nerf fémoral doit être protégé. La dissection se poursuit alors en dehors vers l'épine iliaque permettant de découvrir l'origine du muscle sartorius et de compléter la limite

externe du curage. La dissection en dehors doit être poussée vers l'épine iliaque, sous le fascia superficialis, afin de ne pas oublier des ganglions du quadrant supéroexterne, source de récidives néoplasiques. La totalité du tissu cellulograisieux est alors mise en traction, la dissection vers l'apex se faisant en suivant le plan postérieur formé par le pédicule fémoral (Figure 10). L'exérèse s'effectue sur l'adventice des vaisseaux, mais il n'est pas nécessaire de disséquer complètement ceux-ci, aucun élément ganglionnaire ne se trouvant à leur face postérieure. La grande veine saphène est ligaturée à sa terminaison dans la veine fémorale. L'apex du triangle fémoral est facilement repéré. Les canaux lymphatiques présents au niveau de l'apex doivent être ligaturés en dedans du plan de la grande veine saphène. L'ensemble du tissu cellulograisieux est alors enlevé, permettant de vérifier soigneusement l'hémostase et la lymphostase.

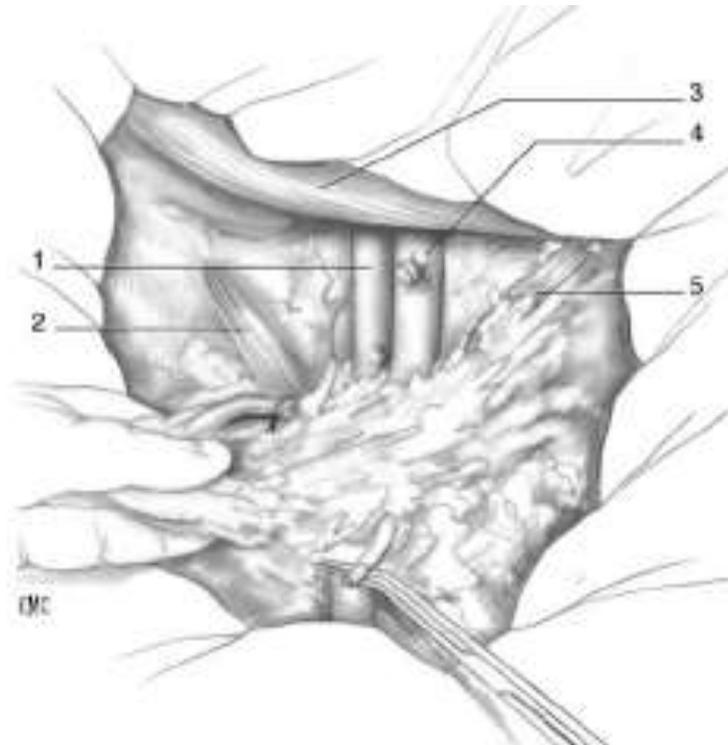


Figure 10: Lymphadénectomie inguinale superficielle et profonde ; exposition du pédicule fémoral après ligature de la grande veine saphène. 1-artère fémorale ; 2-muscle sartorius ; 3-ligament inguinal ; 4-ligature de la grande veine saphène au niveau de la veine fémorale ; 5-muscle long adducteur

- Fermeture

La fermeture doit répondre à deux objectifs : éliminer les espaces morts créés par la lymphadénectomie et assurer une suture cutanée sans tension. La transposition du muscle sartorius est nécessaire pour assurer la protection du pédicule fémoral vis-à-vis de l'infection, mais également pour éliminer les espaces morts engendrés par l'évidement celluloganglionnaire. L'origine du muscle sartorius vers l'épine iliaque, disséquée lors de la lymphadénectomie, est sectionnée. La vascularisation de ce muscle est préservée, assurée par des branches de l'artère quadricipitale. Le muscle doit être suffisamment disséqué pour que la transposition puisse se faire sans tension. Il est suturé au ligament inguinal par des points séparés de fil résorbable (Figure 11). Cette transposition permet de transformer un entonnoir en une surface à peu près plane.

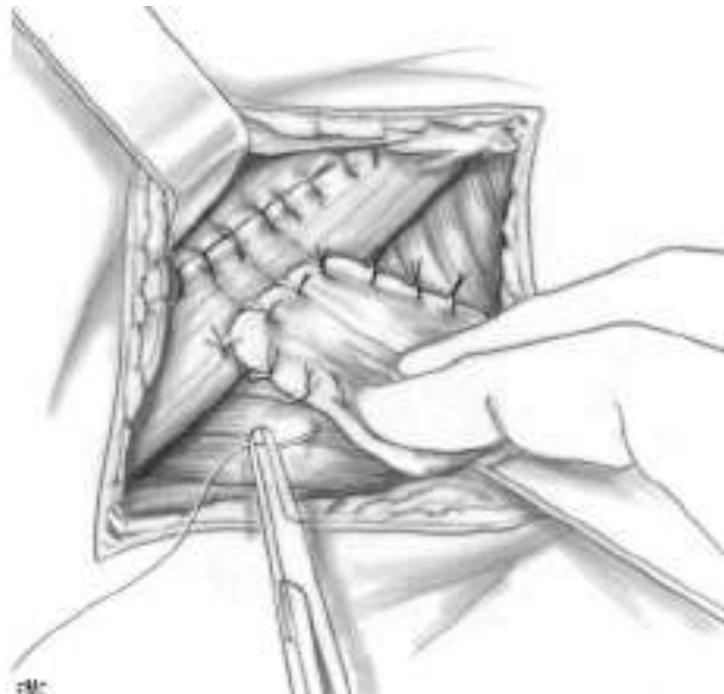


Figure 11: Fermeture avec transposition du muscle sartorius

La fermeture cutanée peut se faire en deux plans, sous-cutané et cutané, sous couvert d'un drain aspiratif, ou par la vaporisation de colle de fibrine. La colle est vaporisée sur l'ensemble du plan profond représenté par le muscle sartorius transposé (Figure 12), et les lambeaux cutanés sont appliqués, maintenus par une pression manuelle douce de telle façon que les berges soient au contact l'une de l'autre. Aucun drainage n'est utilisé, et un surjet intradermique est réalisé.

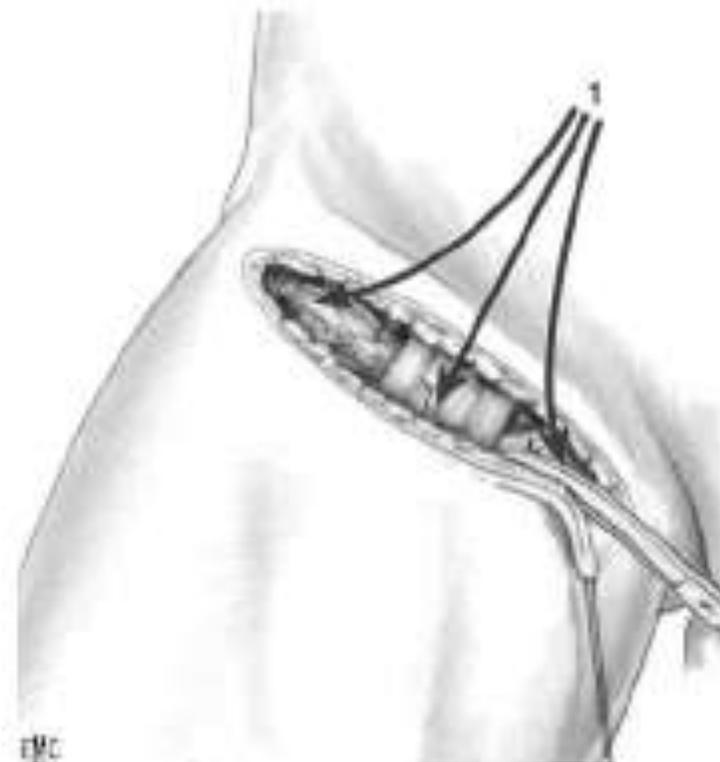


Figure 12: Fermeture après vaporisation de colle de fibrine (1)

- Phase postopératoire

La qualité des soins postopératoires et la coopération du patient sont indispensables pour prévenir les complications précoces.

Ils nécessitent :

- le maintien du décubitus dorsal strict et l'absence de flexion de la cuisse pendant 5 jours
- la recherche de collections hématiques et/ou lymphatiques qui seront ponctionnées à l'aiguille par voie percutanée
- la reprise progressive de la marche à partir du 6e jour postopératoire, en proscrivant la station assise pendant 15 jours
- la poursuite du traitement anticoagulant pendant 10 jours
- le maintien impératif des bas de contention pendant les 3 premiers mois.

- **Lymphadénectomie inguinale superficielle modifiée (MIL : modified inguinal lymphadenectomy) selon Catalona [20,21].**

Il s'agit de l'exérèse des groupes supéro-interne et inféro-interne des ganglions inguinaux superficiels. La phase préopératoire et l'installation du patient sont identiques à la technique précédente.

- Limites

Ce sont, 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 ; en bas : le feuillet antérieur de l'aponévrose. L'incision est transversale, limitée à la moitié interne du creux inguinal. La dissection s'effectue sous le fascia superficialis, exposant la grande veine saphène qui est disséquée sur son bord interne. La limite interne est délimitée par dissection du bord externe du muscle long adducteur. En haut, la dissection est débutée au niveau du ligament inguinal,

et les canaux lymphatiques sont ligaturés sous le ligament jusqu'au plan profond formé par le feuillet superficiel de l'aponévrose. Le paquet cellulograisieux est enlevé après deux ou trois ligatures, le séparant des groupes externes des ganglions inguinaux superficiels.

- Fermeture

Elle est faite au mieux après vaporisation de colle de fibrine, ce qui évite la mise en place d'un drain aspiratif.

- Phase postopératoire

Elle est plus simple et plus rapide que dans la technique précédente, le lever est autorisé dès le lendemain, sans restriction de flexion de la cuisse.

2.5.2 Type de curage selon le cN

L'évaluation pathologique ganglionnaire inguinale a été réalisée par lymphadénectomie, dont l'étendue a été fonction du stade cN.

- Pour les 50 patients cN0 à risque intermédiaire ou à haut risque de métastases ganglionnaires, avec une TDM négative, une lymphadénectomie inguinale bilatérale superficielle modifiée (MIL) selon Catalona [21] a été réalisée (Figure 13). Par cette chirurgie, les groupes supéro-interne et inféro-interne des ganglions inguinaux superficiels ont été retirés et la veine grande saphène conservée (zone 2 et 3 sur la figure 14). En cas de découverte pathologique d'une métastase infra-clinique, la chirurgie a été complétée par une lymphadénectomie inguinale totale homolatérale (RIL)(Figure 13).
- Pour les 35 patients cN1, une RIL homolatérale à l'adénopathie et une MIL controlatérale ont été réalisés. Une lymphadénectomie iliaque (n=3) a été réalisée dans le même temps en cas d'extension extra-capsulaire

macroscopique, ou différée si plusieurs métastases ganglionnaires ont été identifiées lors de l'examen pathologique.

- Pour les 29 patients cN2-3, une RIL bilatérale a été réalisée. Celle-ci a été associée à une lymphadénectomie iliaque bilatérale dans 11 cas (7 cN3 et 4 cN2 avec ganglions pelviens suspects au scanner).

Le nombre moyen de ganglions obtenus pour chaque MIL était de 3.2 ± 1.1 (2-5) et pour chaque RIL de 12 ± 3.6 (7-18).

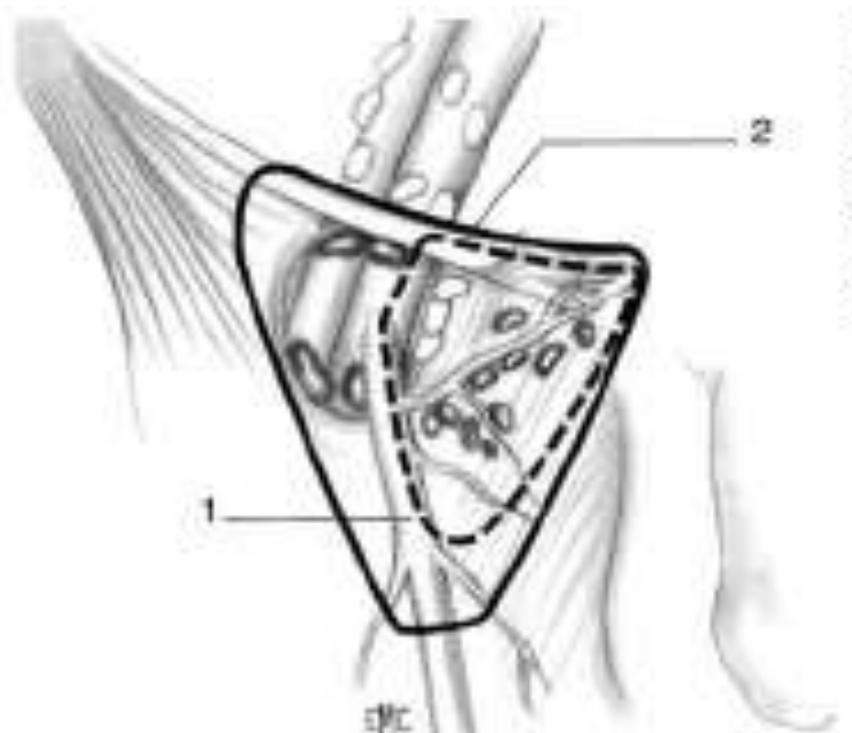


Figure 13: Limites anatomiques de la lymphadénectomie inguinale superficielle (1) et totale (2) [20]

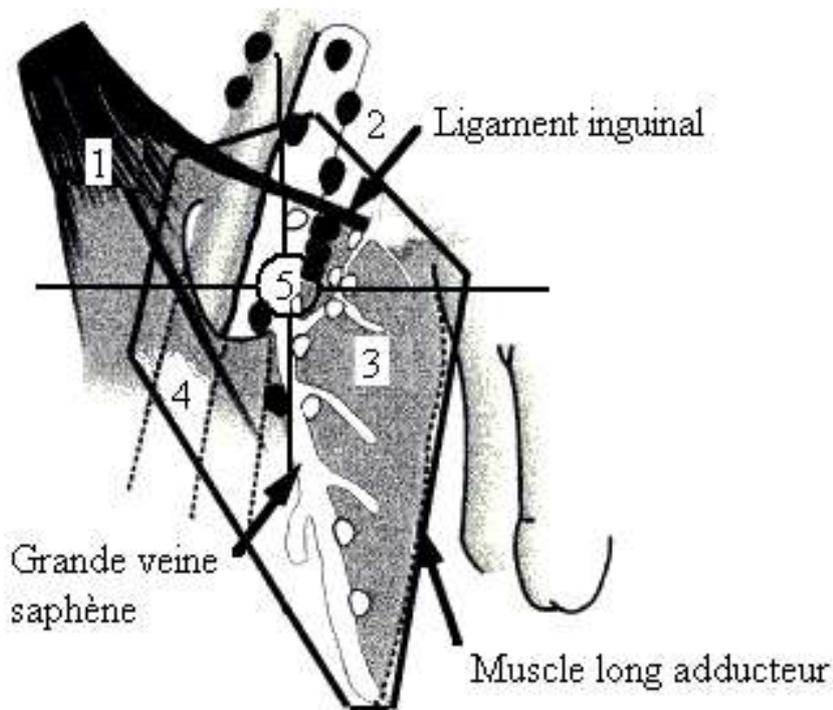


Figure 14: Zones anatomiques du drainage lymphatique inguinal : 1- supéro latérale, 2- supéro médiale, 3- inféro médiale, 4- inféro latérale et 5- centrale. Les ganglions superficiels sont représentés en blanc et les profonds en noir [11]

2.5.3 Stade pN obtenu après curage

Le stade pN a été pN0 dans 52 cas (45.6%), pN1 dans 29 cas (25.4%), pN2 dans 23 cas (20.2%) et pN3 dans 10 cas (8.8%) (Figure 15).

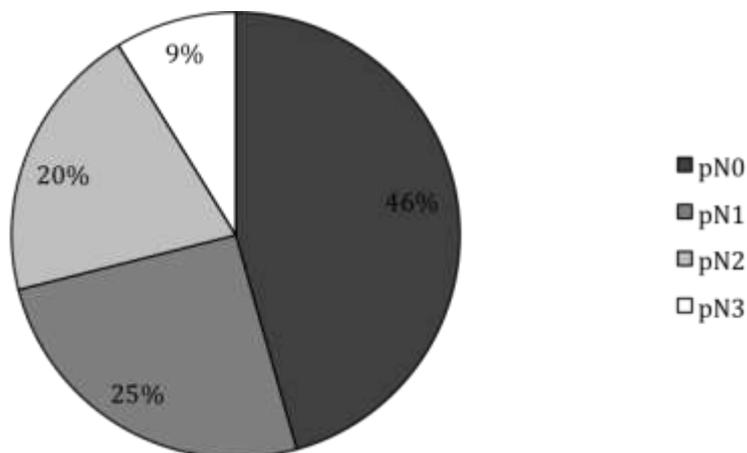


Figure 15: Répartition du stade pN

2.6 Suivi

Le suivi moyen a été de 53.9 ± 36.3 mois (2-156).

La dernière consultation a été prise en compte pour la date de dernières nouvelles.

La survie globale a analysé l'ensemble des décès indépendamment de la cause du décès. Elle correspond au délai entre la date du diagnostic et la date du décès pour les patients décédés et la date des dernières nouvelles pour les patients vivants. Elle a aussi été exprimée en pourcentage de population vivant à 5 ans.

La survie spécifique n'a tenu compte que des décès secondaires à l'évolution du cancer du pénis.

La survie sans récurrence a tenu compte de la date de la première récurrence ganglionnaire, inguinale ou pelvienne, de la maladie.

La surveillance des patients a été réalisée par un examen clinique en consultation tous les 3 mois pendant 2 ans, puis tous les 6 mois pendant 3 ans. Les patients ont été éduqués pour réaliser une auto palpation régulière. Une tomodensitométrie abdomino-pelvienne a été réalisée devant toute adénopathie suspecte.

2.7 Cas particulier des 15 patients cN0 surveillés

2.7.1 Caractéristiques de la population

- Age

L'âge des patients était compris entre 42 et 94 ans. L'âge moyen au diagnostic était de 65.6 ± 15.4 ans (42-94) proche de l'âge médian (66 ans).

- Délai du diagnostic

Le délai moyen entre les premiers symptômes et le diagnostic était de 6.7 ± 8.5 mois (2-36).

- Antécédent de circoncision

Aucun patient n'avait un antécédent de circoncision.

- Phimosis au moment du diagnostic

3 patients (20%) avaient un phimosis au moment du diagnostic.

2.7.2 Données cliniques tumorales

- Localisation de la tumeur primitive

La localisation de la tumeur primitive a été le prépuce dans 3 cas (20%) et le gland dans 12 cas (80%).

- Stade clinique de la tumeur primitive (cT)

Le stade clinique de la tumeur évaluée par le clinicien selon la classification TNM de 2002, a été cT1 dans 4 cas (26.7%), cT2 dans 11 cas (73.3%).

2.7.3 Type de chirurgie de la tumeur primitive

La tumeur primitive a été traitée par circoncision dans 3 cas (20%), chirurgie conservatrice dans 8 cas (53.3%), amputation partielle du pénis dans 3 cas (20%) et par curiethérapie dans 1 cas (6.7%).

2.7.4 Données histologiques

- Taille

La taille de la tumeur primitive était de 15.1 ± 5.9 mm (7-30).

- Profondeur d'invasion

La profondeur d'invasion a été ≤ 3 mm dans 12 cas (80%) et > 3 mm dans 3 cas (20%).

- Stade pathologique (pT)

Le stade pathologique de la tumeur selon la classification TNM de 2002, a été pT1 dans 9 cas (60%), pT2 dans 5 cas (33.3%), pT3 dans 1 cas (6.7%).

- Emboles

Des emboles lymphatiques n'ont été retrouvés dans aucune tumeur et des emboles vasculaires ont été retrouvés dans 1 cas (6.7%).

- Grade tumoral

Le grade tumoral de la pièce a été grade 1 dans 1 cas (6.7%), grade 2 dans 12 cas (80%), et grade 3 dans 2 cas (13.3%).

- Groupes à risque

Les patients ont été classés à risque intermédiaire et à risque élevé, selon la classification de l'EAU, dans 9 (60%) et 6 cas (40%) respectivement, et selon la classification de Solsona, dans 10 (66.7%) et 5 cas (33.3%) respectivement.

2.7.5 Suivi

Le suivi moyen a été de 47.2 ± 30.6 mois (1-120).

2.8 Analyse Statistique

Toutes les survies ont été calculées à partir de la date du diagnostic de la tumeur du pénis. Toutes les informations ont été incluses dans une base de données de type Excel* 2000 puis analysées statistiquement par le logiciel Statview* version 5.0. Les variables qualitatives ont été comparées avec un test de Chi-2 pour l'analyse univariée des facteurs prédictifs d'envahissement ganglionnaire. Les résultats ont été considérés statistiquement significatif pour un $p < 0.05$. Les survies globale, spécifique 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, spécifique et sans récurrence avec une comparaison statistique faite selon le modèle de Log-Rank. Le modèle de Cox, a été utilisé pour l'analyse multivariée des facteurs pronostiques de survie et une régression logistique a été utilisée pour l'analyse multivariée des facteurs prédictifs d'envahissement ganglionnaire.

RESULTATS

3 RESULTATS

3.1 Résultats histologiques de la tumeur primitive

La répartition entre le stade pT (stade pathologique de la tumeur pénienne), le grade histologique et le stade cN (stade clinique ganglionnaire inguinal) est rapportée dans le tableau 2.

	Stade pT de la tumeur primitive		
	pT1 (n=11)	pT2 (n=68)	pT3-4 (n=35)
Grade histologique			
Grade 1 (n=2)	0	2 (1.8%)	0
Grade 2 (n=22)	4 (3.5%)	17 (14.9%)	1 (0.9%)
Grade 3 (n=90)	7 (6.1%)	49 (43%)	34 (29.8%)
Stade cN			
cN0 (n=50)	6 (5.3%)	38 (33.3%)	6 (5.3%)
cN1 (n=35)	3 (2.6%)	19 (16.7%)	13 (11.4%)
cN2 (n=22)	2 (1.8%)	10 (8.8%)	10 (8.8%)
cN3 (n=7)	0	1 (0.9%)	6 (5.3%)
pN+ (n=54)	5 (4.4%)	20 (17.5%)	29 (25.4%)

Tableau 2: Répartition des stades pT de la tumeur du pénis en fonction du grade histologique, du stade cN ganglionnaire et du stade pN chez 114 patients

3.2 Résultats histologiques ganglionnaires

3.2.1 Comparaison du stade pN obtenu selon le stade cN

Les résultats histologiques du curage selon le stade cN des patients sont représentés dans le tableau 3.

		Stade cN				
		cN0	cN1	cN2	cN3	Total
Stade pN	pN0	48	2	2	0	52
	pN1	1	24	3	1	29
	pN2	1	9	13	0	23
	pN3	0	0	4	6	10
Total		50	35	22	7	114
pN+(%)		2 (4%)	33 (94.3%)	20 (90.9%)	7 (100%)	

Tableau 3: Stade pN obtenu selon le stade cN

96% (48/50) des patients cN0 ont été classés pN0.

68.6% (24/35) des patients cN1 ont été classés pN1. Dans 2 cas (5.7%), l'adénopathie persistante après antibiothérapie étant de petit volume, une MIL bilatérale a été réalisée. Il n'a pas été retrouvé de métastase ganglionnaire lors de l'examen histologique. Ces patients ont été classés pN0.

Les patients cN2-3 ont été classés pN2-3 dans 79.3% (23/29) des cas.

3.2.2 Résultats du stade pN obtenu selon le stade pT

Les résultats histologiques du curage selon le stade pT de la tumeur primitive sont représentés dans le tableau 4.

		Stade pT tumeur primitive				
		pT1	pT2	pT3	pT4	Total
Stade pN	pN0	6	38	8	0	52
	pN1	0	18	11	0	29
	pN2	5	9	9	0	23
	pN3	0	3	6	1	10
	Total	11	68	34	1	114
	pN+ (%)	5 (45.5%)	30 (44.1%)	26 (76.5%)	2 (100%)	

Tableau 4: Stade pN obtenu selon le stade pT

54.5% (6/11) et 55.9% (38/68) des pT1 et des pT2 respectivement, ont été classés pN0.

22.9% (8/35) des pT3-4 ont été classés pN0.

3.2.3 Résultats du stade pN obtenu selon le groupe à risque

	Groupes à risque			Total
	Faible	Intermédiaire	Elevé	
EAU				
pN0	0	3	49	52
pN1	0	0	29	29
pN2	0	1	22	23
pN3	0	0	10	10
Solsona				
pN0	0	9	43	52
pN1	0	0	29	29
pN2	0	1	22	23
pN3	0	1	9	10
Total	0	EAU: 4 (3.5%) Solsona: 15 (13.2%)	EAU: 110 (96.5%) Solsona: 99 (86.8%)	

Tableau 5: Stade pN selon les groupes à risque d'envahissement ganglionnaire (EAU et Solsona)

3.3 Facteurs prédictifs d'envahissement ganglionnaire

Les facteurs étudiés pour le risque d'envahissement ganglionnaire sont représentés sur le tableau 6.

Un envahissement ganglionnaire a été **plus fréquemment retrouvé** de façon significative, en analyse univariée :

- Pour une profondeur de la tumeur primitive supérieure à 5 mm ($p=0.0159$).
- Pour des tumeurs comportant des emboles lymphatiques ($p=0.045$), ou des emboles veineux ($p=0.001$).
- Pour des tumeurs infiltrant les corps caverneux ($p=0.0008$).

En analyse multivariée, le facteur prédictif **significatif** d'envahissement ganglionnaire a été:

- La présence d'emboles veineux ($p=0.0446$)

Paramètres	pN+ (n=62)	pN0 (n=52)	Analyse uni variée : p value	Analyse multi variée : p value
Age				
> 65 ans	38.7%	44.2%	p=0.5509	
≤ 65 ans	61.3%	55.8%		
Délai diagnostique				
> 6 mois	45.2%	50%	p=0.6063	
≤ 6 mois	54.8%	50%		
Phimosi				
Oui	35.5%	25%	p=0.2268	
Non	64.5%	75%		
Dimension				
> 30 mm	59.7%	42.3%	p=0.0645	
≤ 30 mm	40.3%	57.7%		
Site				
Prépuce ou corps	9.7%	5.8%	p=0.4409	
Gland ou col	90.3%	94.2%		
cT				
> cT1	93.5%	82.7%	p=0.0693	
≤ cT1	6.5%	17.3%		
pT				
> pT1	91.9%	88.5%	p=0.5315	
≤ pT1	8.1%	11.5%		
Profondeur				
> 5 mm	90.3%	73.1%	p=0.0159	0.7275
≤ 5 mm	9.7%	26.9%		
Grade				
1	0	3.8%	p=0.1192	
2 ou 3	100%	96.2%		
Emboles lymphatiques				
Oui	61.3%	34.6%	p=0.0045	0.1317
Non	38.7%	65.4%		
Emboles veineux				
Oui	71%	40.4%	p=0.001	0.0446
Non	29%	59.6%		
Infiltration éosinophile				
Oui	32.3%	17.3%	p=0.0679	
Non	67.7%	82.7%		
Infiltration des corps caverneux				
Oui	66.1%	34.6%	p=0.0008	0.1590
Non	33.9%	65.4%		
Infiltration du corps spongieux				
Oui	90.3%	86.5%	p=0.5267	
Non	9.7%	13.5%		
Infiltration urétrale				
Oui	19.4%	7.7%	p=0.0742	
Non	80.6%	92.3%		

Tableau 6: Facteurs prédictifs d'envahissement ganglionnaire

3.4 Performances de l'examen clinique et du scanner pour la détection d'adénopathies

L'évaluation des performances de l'examen clinique et du scanner dans la détection d'adénopathies a été réalisée en comparant le statut ganglionnaire définitif (pN) avec le statut ganglionnaire clinique (cN). Le cN a été considéré comme le test évalué, et le pN comme la présence ou non de la maladie.

3.4.1 Comparaison de la détection ganglionnaire clinique et TDM avec le statut ganglionnaire définitif

	pN+	pN0	Total
cN+	60	4	64
cN0	2	48	50
Total	62	52	114

Tableau 7: Comparaison de la détection clinique et TDM avec le statut ganglionnaire définitif

3.4.2 Résultats de la performance de l'examen clinique et du scanner

Les résultats de la sensibilité (Se), spécificité (Sp), valeur prédictive positive (VPP), valeur prédictive négative (VPN) et de l'exactitude de l'examen clinique et du scanner sont représentées dans le tableau 10. L'exactitude du test correspondait au pourcentage de patients bien classés, c'est à dire le pourcentage de résultats exacts.

Une VPN de 96 % observée correspond à la probabilité de classer un patient sans adénopathies cliniques en pN0 avant curage. A l'inverse, une VPP de 93.8% correspond à la probabilité d'envahissement ganglionnaire histologique pour un patient cN+.

La **spécificité** de l'examen clinique et de la tomodensitométrie été bonne 92.3%, c'est-à-dire que lorsque le curage a été négatif, ils avaient dit vrai dans 92.3% des cas.

La **valeur prédictive négative** a été de 96%, c'est-à-dire que lorsque l'examen clinique et la tomodensitométrie ont été négatifs, 4% des patients ont été en fait pN+. La probabilité de classer un patient sans adénopathies cliniques en pN0 avant curage était de 96%.

La **sensibilité** a été bonne, 96.7%, c'est-à-dire la capacité de l'examen clinique et de la tomodensitométrie à détecter des adénopathies suspectes chez des patients effectivement pN+.

La **valeur prédictive positive** a été de 93.8%, c'est-à-dire qu'en cas de positivité, plus de 9 patients sur 10 ont eu des ganglions effectivement envahis. La probabilité d'envahissement ganglionnaire histologique pour un patient cN+ était de 93.8%.

	Performance de l'examen clinique et du scanner
Se	96.7%
Sp	92.3%
VPP	93.8%
VPN	96%
Exactitude	94.7%

Tableau 8: Résultats de la performance de l'examen clinique et du scanner pour la détection des adénopathies

3.5 Survies selon le statut ganglionnaire

3.5.1 Survie globale

Le suivi moyen de la population a été de 53.9 ± 36.3 mois (2-156). Le nombre de décès total a été de 54 (47.4%) et par cancer du pénis de 27 (23.7%). Le délai entre le diagnostic et le décès par cancer du pénis a été en moyenne de $26.1 \text{ mois} \pm 15.9$ (9-67).

La survie globale de la population des 114 patients traités par lymphadénectomie inguinale seule a été de 58.4% à 5 ans, et est représentée sur la figure 16.

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

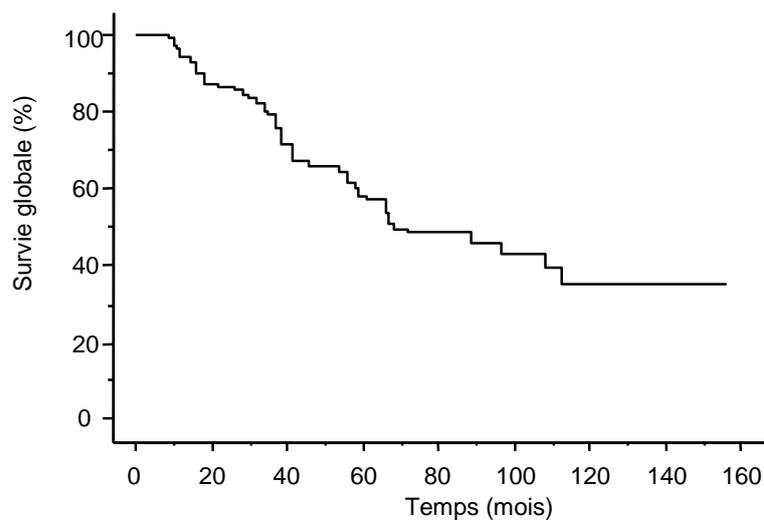


Figure 16: Survie globale de la population totale (n=114)

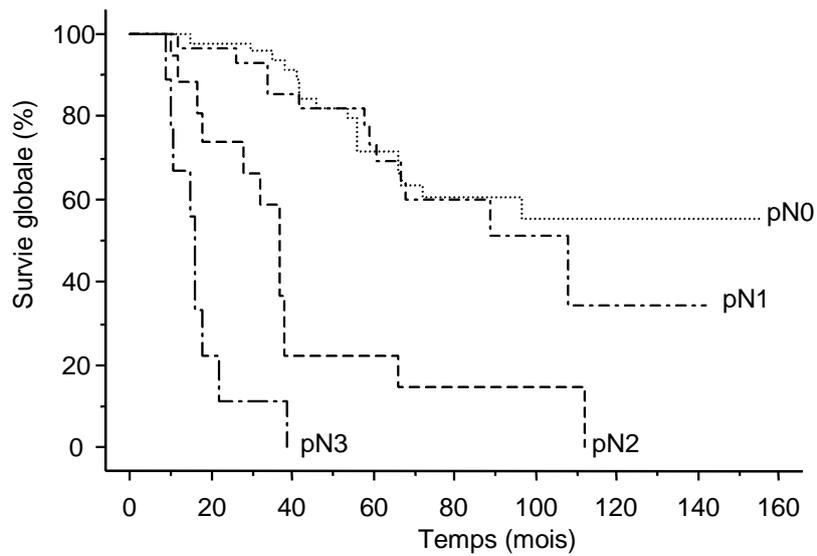


Figure 17: Survie globale en fonction du pN chez 114 patients ($p < 0.0001$)

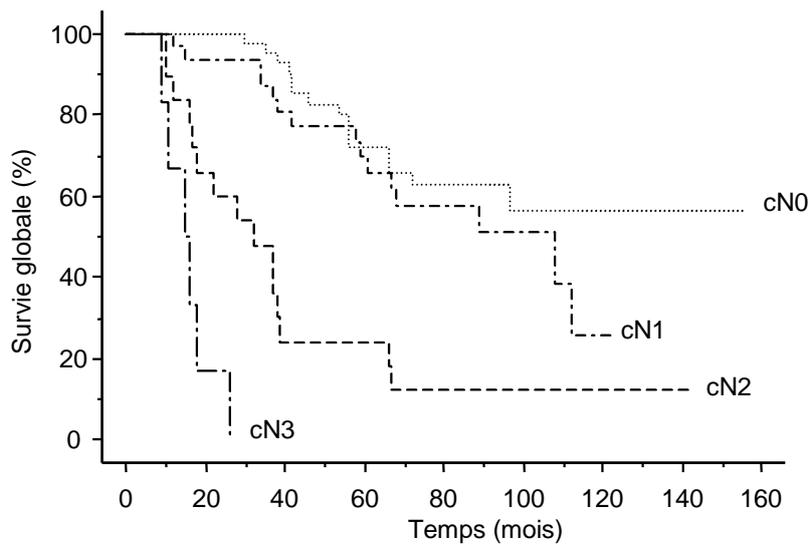


Figure 18: Survie globale en fonction du cN chez 114 patients ($p < 0.0001$)

Une différence statistiquement significative a été observée entre les stades cN0 et cN2-3 ($p < 0.001$); cN1 et cN2-3 ($p < 0.001$); pN0 et pN2-3 ($p < 0.001$); pN1 et pN2-3 ($p < 0.001$). Par contre, aucune différence statistique n'a été retrouvée entre les stades cN0 et cN1 ($p = 0.078$); pN0 et pN1 ($p = 0.35$).

3.5.2 Survie spécifique

La survie spécifique de la population des 114 patients traités par lymphadénectomie inguinale seule a été de 75.2% à 5 ans, et est représentée sur la figure 19.

La survie spécifique en fonction du stade pN et cN est représentée sur les figures 20 et 21.

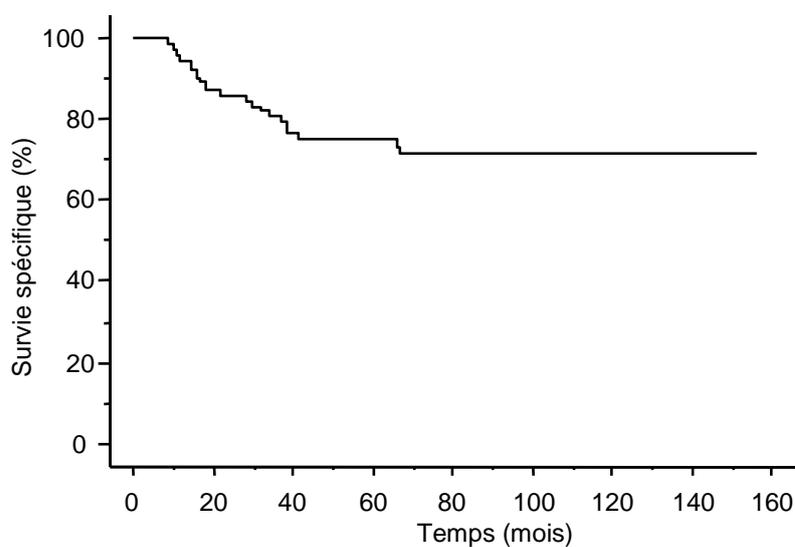


Figure 19: Survie spécifique de la population totale (n=114)

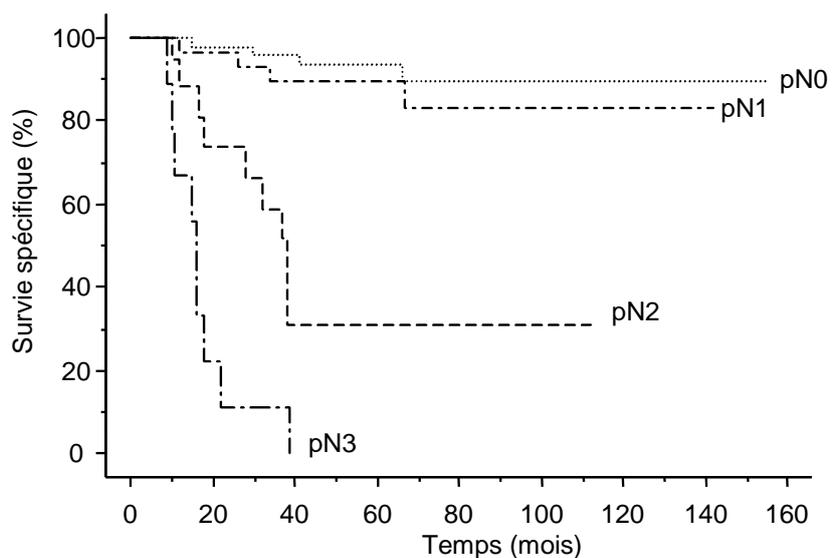


Figure 20: Survie spécifique en fonction du pN chez 114 patients ($p < 0.0001$)

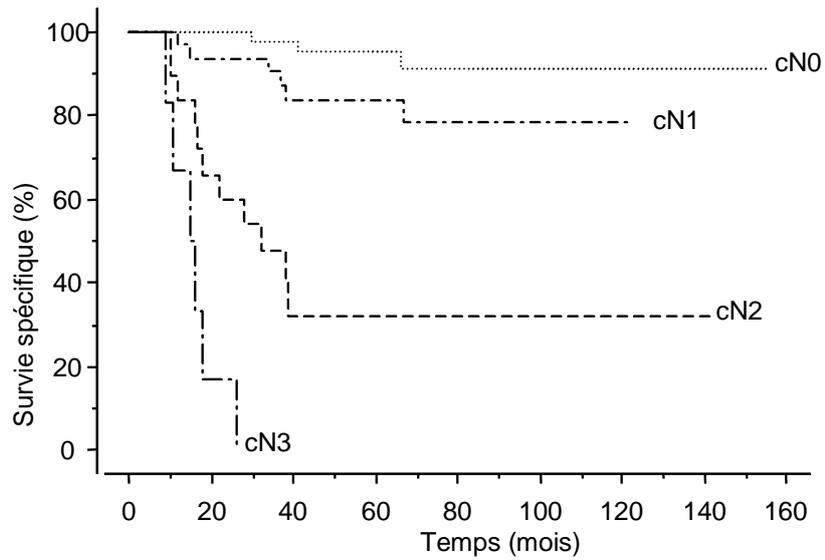


Figure 21: Survie spécifique en fonction du cN chez 114 patients ($p < 0.0001$)

Une différence statistiquement significative a été observée entre les stades cN0 et cN2-3 ($p < 0.001$); cN1 et cN2-3 ($p < 0.001$); pN0 et pN2-3 ($p < 0.001$); pN1 et pN2-3 ($p < 0.001$). Par contre, aucune différence statistique n'a été retrouvée entre les stades cN0 et cN1 ($p = 0.11$); pN0 et pN1 ($p = 0.44$).

3.5.3 Survie sans récurrence

Une récurrence ganglionnaire locale inguinale ou pelvienne a été observée dans 38 cas (31.6%) (Tableau 7). Le taux de récurrence a été de 21.1%, 20.7%, 65.2% et 60% pour les stades pN0, pN1, pN2 et pN3. Le délai moyen de la récurrence a été de 10.1 mois ± 7 (11-35). En fonction du stade, le délai moyen de la récurrence a été de 13.2, 12.2, 8.4 et 8.1 mois pour les stades pN0, pN1, pN2 et pN3 respectivement.

La survie sans récurrence de la population des 114 patients traités par lymphadénectomie inguinale seule a été de 59.4% à 5 ans, et est représentée sur la figure 22.

La survie sans récurrence en fonction du stade pN et cN est représentée sur les figures 23 et 24.

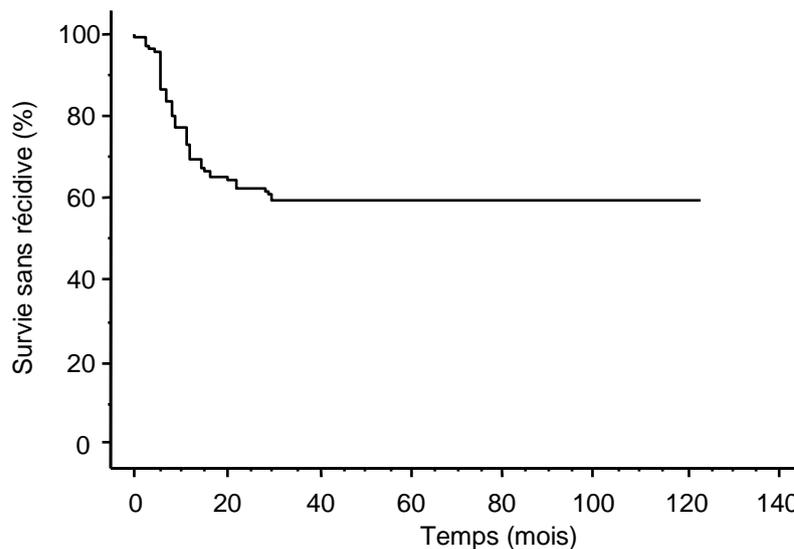


Figure 22: Survie sans récurrence de la population totale (n=114)

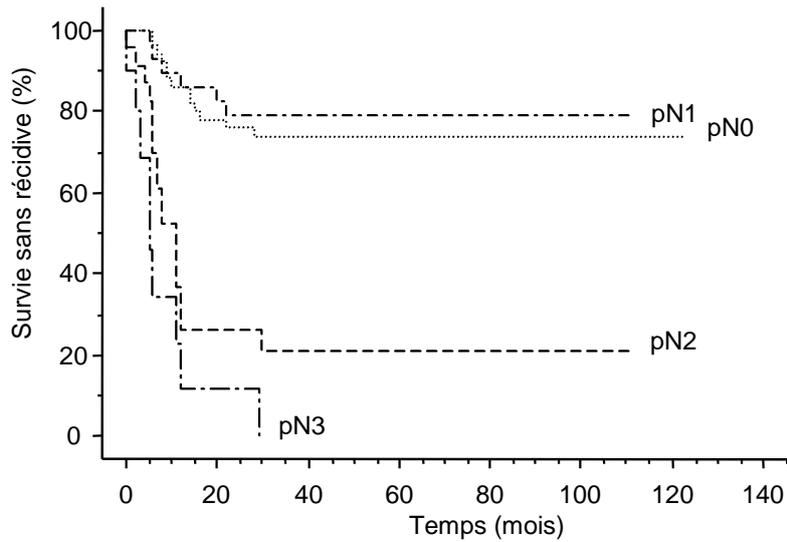


Figure 23: Survie sans récurrence en fonction du pN chez 114 patients ($p < 0.0001$)

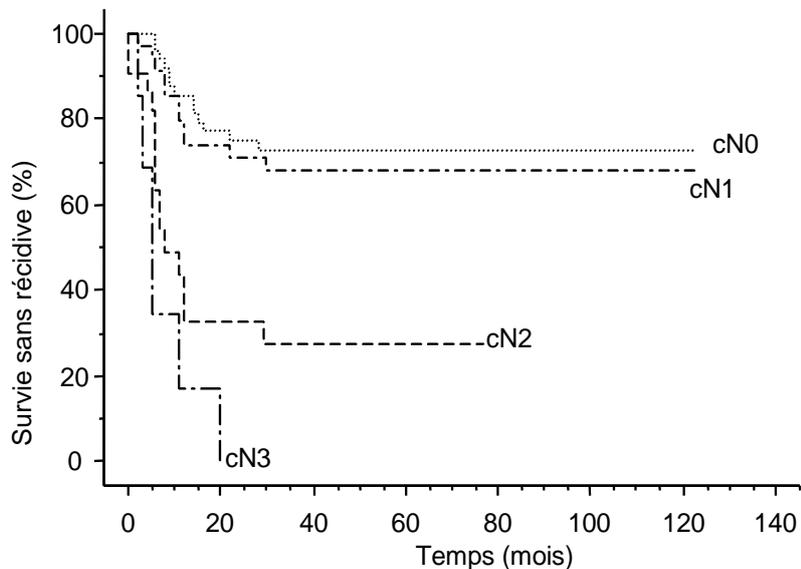


Figure 24: Survie sans récurrence en fonction du cN chez 114 patients ($p < 0.0001$)

Une différence statistiquement significative a été observée entre les stades cN0 et cN2-3 ($p < 0.001$); cN1 et cN2-3 ($p < 0.001$); pN0 et pN2-3 ($p < 0.001$); pN1 et pN2-3 ($p < 0.001$). Par contre, aucune différence statistique n'a été retrouvée entre les stades cN0 et cN1 ($p = 0.25$); pN0 et pN1 ($p = 0.98$).

La prise en charge des récurrences après le curage ganglionnaire et le statut des patients après traitement ont été rapportées dans le Tableau 9. Un curage après chimiothérapie a été réalisé en cas de réponse clinique. Du fait de co-morbidités associées ou d'un décès précoce, aucun traitement de la récurrence n'a été proposé dans 6 cas (1 pN1, 4 pN2 et 1 pN3). La mortalité globale après la récurrence a été de 55.3% (n=21/38) quel que soit le traitement, et de 39.5% (n=15/38) après chimiothérapie associée ou non à un curage. Le taux de décès lié au cancer du pénis après récurrence a été de 47.4% (n=18/38).

		Traitement de la récurrence		
	Récurrence ganglionnaire	Curage inguinal et/ou pelvien seul	Chimiothérapie seule	Chimiothérapie puis curage
pN0 (n=52)	11 (21.1%)	7 (13.7%) Vivant sans progression = 4 Vivant avec progression = 2 Décès sans rapport avec le cancer = 1	1 (2%) Vivant avec progression = 1	3 (5.9%) Vivant sans progression = 2 Décès sans rapport avec le cancer = 1
pN1 (n=29)	6 (20.7%)	2 (7.1%) Vivant sans progression = 1 Décès sans rapport avec le cancer = 1	2 (7.1%) Décès en rapport avec le cancer = 2	1 (3.6%) Décès en rapport avec le cancer = 1
pN2 (n=23)	15 (65.2%)	2 (8.3%) Vivant avec progression = 1 Décès en rapport avec le cancer = 1	7 (29.2%) Vivant avec progression = 2 Décès en rapport avec le cancer = 5	2 (8.3%) Vivant avec progression = 1 Décès en rapport avec le cancer = 1
pN3 (n=10)	6 (60%)	0	4 (36.4%) Décès en rapport avec le cancer = 4	1 (9.1%) Décès en rapport avec le cancer = 1
Total (n=114)	38 (33.3%)	11 (9.6%)	14 (12.3%)	7 (6.1%)

Tableau 9: Répartition des récurrences ganglionnaires, du type de traitement réalisé et du statut des patients après traitement selon le stade pN

3.5.4 Survies globale, spécifique et sans récurrence à 5 ans selon les stades cN, pN et les groupes à risque

	Survie Globale	Survie Spécifique	Survie sans récurrence
Stade cN			
cN0	71.8%	93.4%	74.3%
cN1	69.6%	83.7%	68%
cN2	24%	32%	27.2%
cN3	0%	0%	0%
Stade pN			
pN0	74.2%	93.4%	75.3%
pN1	73.4%	89.3%	78.8%
pN2	22.1%	30.9%	20.9%
pN3	0%	0%	0%
EAU			
Risque intermédiaire	100%	100%	50%
Risque élevé	57.7%	74.6%	60%
Solsona			
Risque intermédiaire	50%	75%	53.9%
Risque élevé	58.1%	74.4%	59.6%
Population totale (n=114)	58.4%	75.2%	59.4%

Tableau 10: Survies globale spécifique et sans récurrence à 5 ans selon les stades cN, pN et les groupes à risque

Les différences observées entre les survies selon les groupes à risque ont toutes été non significatives ($p > 0.05$).

3.6 Facteurs pronostiques de survie

3.6.1 Facteurs pronostiques de survie globale

Les facteurs pronostiques de survie globale sont représentés sur le tableau 11.

En analyse univariée, les facteurs significatifs influençant la survie globale ont été :

- L'âge
- Les dimensions de la tumeur primitive
- Le stade cT
- Le stade pT
- Le stade cN
- Le stade pN
- Les embolies lymphatiques
- L'infiltration éosinophile
- L'infiltration des corps caverneux

En analyse multivariée, les facteurs significatifs influençant la survie globale ont été :

- L'âge
- Le stade pN

Paramètres	Survie globale à 5 ans	Analyse univariée : p value	Analyse multivariée : p value
Age > 65 ans ≤ 65 ans	42.3% 68%	0.0270	0.0089
Délai diagnostique > 6 mois ≤ 6 mois	53.5% 63.3%	0.4453	
Phimosi Oui Non	60.7% 57.5%	0.9261	
Dimension > 30 mm ≤ 30 mm	52.2% 64.3%	0.0109	0.3921
Site Prépuce ou corps Gland ou sillon	50% 58.8%	0.3566	
cT cT1 cT2 cT3 cT4	60% 64.3% 41.3% 0%	0.0011	0.4650
pT pT1 pT2 pT3 pT4	60% 68.4% 41.5% 0%	0.0009	0.8808
cN cN0 cN1 cN2 cN3	71.8% 69.6% 24% 0%	<0.0001	0.0694
pN pN0 pN1 pN2 pN3	74.2% 73.4% 22.1% 0%	<0.0001	0.0119
Profondeur > 5 mm ≤ 5 mm	59.1% 53.6%	0.4458	
Grade 1 2 ou 3	NR 58.2%	NR	
Emboles lymphatiques Oui Non	49.2% 68.9%	0.0059	0.9307
Emboles veineux Oui Non	60.1% 55.2%	0.8265	
Infiltration éosinophile Oui Non	48.3% 62.1%	0.0045	0.3840
Infiltration des corps caverneux Oui Non	46% 71.3%	0.0043	0.7801
Infiltration du corps spongieux Oui Non	58.1% 57.1%	0.9440	
Infiltration urétrale Oui Non	51.3% 59.7%	0.0554	

Tableau 11: Facteurs pronostiques de survie globale

3.6.2 Facteurs pronostiques de survie spécifique

Les facteurs pronostiques de survie spécifique sont représentés sur le tableau 12.

En analyse univariée, les facteurs significatifs influençant la survie spécifique ont été :

- Les dimensions de la tumeur primitive
- Le stade cT
- Le stade pT
- Le stade cN
- Le stade pN
- Les emboles lymphatiques
- L'infiltration éosinophile
- L'infiltration des corps caverneux
- L'infiltration urétrale

En analyse multivariée, le facteur significatif influençant la survie spécifique a été :

- Le stade pN

Paramètres	Survie spécifique à 5 ans	Analyse univariée : p value	Analyse multivariée : p value
Age > 65 ans ≤ 65 ans	75.3% 75%	0.7426	
Délai diagnostique > 6 mois ≤ 6 mois	71.6% 79%	0.4539	
Phimosi Oui Non	72.7% 76.3%	0.1926	
Dimension > 30 mm ≤ 30 mm	66% 84.7%	0.0088	0.4851
Site Prépuce ou corps Gland ou col	66.7% 74.1%	NR	
cT cT1 cT2 cT3 cT4	80% 81.1% 57.3% 0%	0.0015	
pT pT1 pT2 pT3 pT4	80% 85.6% 56.9% 0%	0.0003	0.5960
cN cN0 cN1 cN2 cN3	93.4% 83.7% 32% 0%	<0.0001	0.1156
pN pN0 pN1 pN2 pN3	93.4% 89.3% 30.9% 0%	<0.0001	0.0507
Profondeur > 5 mm ≤ 5 mm	72.9% 83.5	0.194	
Grade 1 2 ou 3	NR 74.9%	NR	
Emboles lymphatiques Oui Non	62.7% 89.2%	0.0042	0.9148
Emboles veineux Oui Non	69.3% 82.7%	0.0527	
Infiltration éosinophile Oui Non	61.4% 80.5%	0.0149	0.8843
Infiltration des corps caverneux Oui Non	61.9% 88.8%	0.0013	0.6739
Infiltration du corps spongieux Oui Non	75% 68.6%	0.6689	
Infiltration urétrale Oui Non	51.3% 79%	0.0026	0.3672

Tableau 12: Facteurs pronostiques de survie spécifique

3.6.3 Facteurs pronostiques de survie sans récurrence

Les facteurs pronostiques de survie sans récurrence sont représentés sur le tableau 13.

En analyse univariée, les facteurs significatifs influençant la survie sans récurrence ont été :

- Le phimosis
- Les dimensions de la tumeur primitive
- Le stade cT
- Le stade pT
- Le stade cN
- Le stade pN
- L'infiltration des corps caverneux
- L'infiltration urétrale

En analyse multivariée, les facteurs significatifs influençant la survie sans récurrence ont été :

- Le phimosis
- Le stade pN

Paramètres	Survie sans récurrence à 5 ans	Analyse univariée : p value	Analyse multivariée : p value
Age > 65 ans ≤ 65 ans	67.7% 54.6%	0.1906	
Délai diagnostique > 6 mois ≤ 6 mois	63.4% 55.8%	0.3661	
Phimosi Oui Non	36% 69.5%	0.0005	0.0011
Dimension > 30 mm ≤ 30 mm	51.8% 67.5%	0.0450	0.4962
Site Prépuce ou corps Gland ou sillon	65.6% 58.8%	0.4993	
cT cT1 cT2 cT3 cT4	70.7% 61.7% 49% 0%	< 0.0001	0.1999
pT pT1 pT2 pT3 pT4	67.5% 65.3% 47.1% 0%	< 0.0001	0.1073
cN cN0 cN1 cN2 cN3	72.8% 68% 27.2% 0%	< 0.0001	0.2928
pN pN0 pN1 pN2 pN3	78.7% 78.8% 20.9% 0%	< 0.0001	0.0007
Profondeur > 5 mm ≤ 5 mm	55.3% 76.2%	0.0771	
Grade 1 2 ou 3	NR 59.9%	0.5500	
Emboles lymphatiques Oui Non	53.4% 65.3%	0.2276	
Emboles veineux Oui Non	56.2% 63.8%	0.2426	
Infiltration éosinophile Oui Non	58.6 59.6%	0.7793	
Infiltration des corps caverneux Oui Non	52.2% 67.2%	0.0422	0.9468
Infiltration du corps spongieux Oui Non	57.8% 71.3%	0.2161	
Infiltration urétrale Oui Non	37.5% 63%	0.0015	0.0680

Tableau 13: Facteurs pronostiques de survie sans récurrence

3.7 Patients cN0 surveillés

Parmi les 138 patients traités pour une tumeur du pénis, 15 ont eu une surveillance des aires ganglionnaires sans curage. Ces patients cN0 avaient des comorbidités associées contre indiquant la chirurgie inguinale.

3.7.1 Caractéristiques carcinologiques

La répartition des stades pT et des grades des patients cN0 surveillés est représentée dans le tableau 14.

		Grade histologique		
		G1	G2	G3
Stade pT de la tumeur primitive	pT1	0	9 (60%)	0
	pT2	1 (6.7%)	3 (20%)	1 (6.7%)
	pT3	0	0	1 (6.7%)

Tableau 14: Répartition des stades pT et des grades histologiques des patients cN0 surveillés (n = 15)

3.7.2 Survie des cN0 surveillés

Les survies globale, spécifique et sans récurrence à 5 ans des patients cN0 surveillés et selon le groupe à risque, sont représentées sur les figures 25 et 26 et résumées dans le tableau 15.

	Survie globale	Survie spécifique	Survie sans récurrence
Population totale (n=15)	90.9%	100%	100%
Groupe à risque intermédiaire (n=9)	100%	100%	100%
Groupe à risque élevé (n=6)	75%	100%	100%

Tableau 15: Survies globale, spécifique et sans récurrence à 5 ans de la population des cN0 surveillés (n=15), et selon le groupe à risque.

Sur les 15 cN0 surveillés, aucun patient n'a présenté de progression ganglionnaire inguinale. Un patient est décédé dans un délai de 23 mois d'une autre cause que le cancer du pénis.

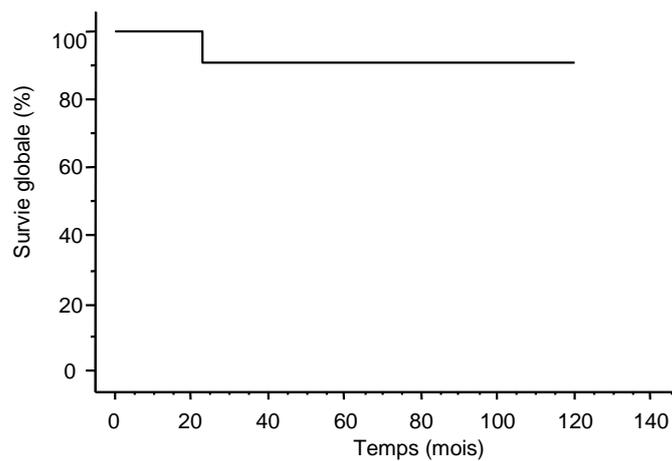


Figure 25: Survie globale des patients cN0 surveillés (n=15)

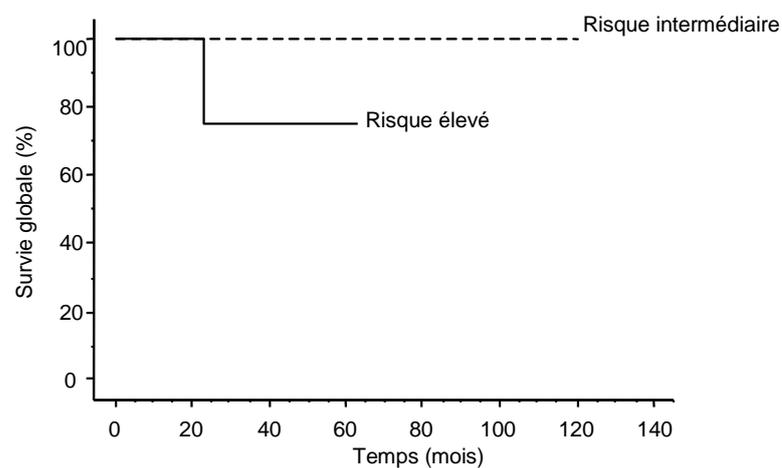


Figure 26: Survie globale des patients cN0 surveillés selon le groupe à risque

DISCUSSION

4 DISCUSSION

4.1 Caractéristiques de la population

- Age

L'âge moyen du diagnostic de carcinome épidermoïde du pénis a été de 63 ans dans notre série. Les différentes séries de la littérature retrouvent une moyenne d'âge similaire au diagnostic de 63 à 65 ans [11,14,22,23]. Selon Micali *et al*, l'incidence du cancer du pénis augmente avec l'âge, et est maximale après 50 ans [24]. Des patients plus jeunes peuvent aussi être atteints ; environ 20% des patients ont moins de 40 ans [25].

- Antécédent de circoncision

Seulement 2 patients (1.7%) ont été circoncis dans l'enfance. Le rôle protecteur de la circoncision néonatale, vis à vis du cancer du pénis, a été démontré [26]. Ceci s'explique par la diminution de l'accumulation du smegma formé à partir de cellules desquamées. On ne connaît pas à l'heure actuelle le type de substance potentiellement carcinogène présente dans le smegma. Maden *et al* ont rapporté les résultats d'une étude portant sur 110 hommes atteints d'un cancer du pénis qui ont été comparés à un groupe contrôle de 355 hommes [27]. Le risque de cancer du pénis était 3.2 fois plus élevé chez les hommes non circoncis par rapport aux hommes circoncis à la naissance. Il a été démontré que la circoncision réduisait le risque de transmission du VIH (Virus de l'Immunodéficience Humaine), en particulier aux Etats Unis où 80% des nouveaux nés sont circoncis. Cette prévention de la transmission des infections sexuellement transmissibles, notamment des virus HPV (Human Papilloma Virus) oncogènes, pourrait expliquer la faible incidence du cancer du pénis dans la population des hommes circoncis. Plusieurs études ont montré la présence d'HPV de type 16 et 18 dans le

cancer du pénis [28,29]. Bezerra *et al* ont détecté le génome de l'HPV dans 25 échantillons de cancer du pénis sur 82 étudiés (30.5%) [29]. L'HPV 16 était le type le plus fréquemment retrouvé (52%). Une méta-analyse de 2008 regroupant les résultats de 30 études, retrouvait une prévalence d'HPV de 47.9% dans 1266 échantillons de cancer du pénis [30]. Les types d'HPV 16, 6 et 18 étaient retrouvés dans 30.8%, 6.7% et 6.6% respectivement.

- Phimosis acquis

35 patients (30.7%) avaient un phimosis au moment du diagnostic. Le phimosis acquis participe, par le défaut d'hygiène qu'il entraîne, au développement de lésions inflammatoires chroniques sur le gland. Un antécédent de phimosis est retrouvé chez environ 25% des patients avec un cancer du pénis [31]. De plus, on retrouve 15 à 20 % de lésions précancéreuses chez les patients avec un phimosis [32].

4.2 Caractéristiques carcinologiques

4.2.1 Tumeur primitive

- Taille tumorale, profondeur d'invasion

La taille tumorale influence peu le pronostic et le risque d'envahissement ganglionnaire. Dans notre série, nous avons retrouvé une taille moyenne de 32 mm, correspondant au plus grand diamètre mesuré. Une étude de Ficarra *et al* qui évaluait les facteurs de risque d'envahissement ganglionnaire chez 175 patients, ne retrouvait pas d'implication de la taille tumorale [33]. En revanche, dans cette même étude et dans notre série, la profondeur d'invasion (supérieure ou inférieure à 5 mm), était une variable significative en analyse univariée.

- Localisation

La localisation la plus fréquente était le gland ou le sillon balano-prépuceal, concernant 92.2% des patients. C'est la localisation préférentielle dans carcinomes épidermoïdes du pénis, expliquée par la présence de lésions précancéreuses et de lésions inflammatoires chroniques sur cette zone [34]. Cette localisation n'est pas en soit un facteur péjoratif, mais c'est l'envahissement précoce du corps spongieux sous l'épithélium malpighien qui augmente le risque d'envahissement ganglionnaire. Une tumeur du corps du pénis est moins fréquente (1.7% dans notre série), mais l'envahissement des corps caverneux est un facteur indépendant pour l'envahissement ganglionnaire [17].

- Stades clinique cT et pathologique pT

Une majorité de tumeurs ont été diagnostiquées à un stade infiltrant cT2 (64%) et pT2 (59.6%), les stades cT3 et pT3 étant les deuxièmes plus fréquents (23.6% et 29.8% respectivement). Cette répartition n'est pas celle retrouvée dans les études épidémiologiques du cancer du pénis, probablement à cause d'un biais de sélection inhérent au fait que la

population étudiée dans notre série, avait une indication de curage. Il existait une bonne corrélation entre l'évaluation clinique de l'infiltration sous jacente et le résultat anatomo pathologique, malgré des modifications locales liées à des phénomènes inflammatoires et infectieux.

- Grade histologique

Selon les classifications de Solsona et de l'EAU, 72.8% des patients était classés dans le groupe à haut risque de métastases ganglionnaires (43% pT2 grade 3 et 29.8% pT3-4 grade 3). Par définition, ce sont les tumeurs à risque de métastases ganglionnaires qui sont étudiées dans cette étude, mais on remarque que la répartition des degrés de différenciation tumorale et des stades pT est inhomogène. Cette distribution est en corrélation avec les données d'études portant sur une population candidate à un curage [33,35].

4.2.2 Envahissement ganglionnaire

Nous avons rapporté un taux d'envahissement ganglionnaire de 54.4% (62/114) et un taux de pN0, pN1, pN2 et pN3 de 45.6%, 25.4%, 20.2% et 8.8% respectivement. On retrouve une répartition variable des stades pN dans la littérature, selon le type d'étude et de population. Ficarra *et al* retrouvaient sur une population de 175 patients, un taux d'envahissement ganglionnaire, diagnostiqué par curage ou cytoponction, de 40.6% [33]. Le stade pN3, le plus avancé, reste le moins fréquent.

Il apparaît clair que le risque d'envahissement ganglionnaire n'est pas le même chez tous les patients. Différents facteurs prédictifs influencent ce risque et sont décrits plus loin. Les facteurs les mieux évalués sont le stade pT et le grade de la tumeur primitive. Avec ces 2 éléments, les patients sont classés en risque faible, intermédiaire et élevé. Concernant les patients à risque faible ou intermédiaire, plusieurs séries ont montré la faible incidence des métastases ganglionnaires chez les patients pT1 G1-2 sans adénopathie palpable (Tableau 16). Sur 182 patients, 11 (6%) ont été classés pN+. Une incidence inférieure à 10%

d'envahissement ganglionnaire dans cette situation amène à proposer une attitude moins agressive et plus ciblée que dans le cas des tumeurs à haut risque. L'enjeu chez ces patients est de ne pas omettre l'existence de métastases infra cliniques, tout en proposant une attitude peu morbide. Dans notre série, sur 4 patients classés pT1 G2 avec chacun 1 adénopathie palpable, 2 ont eu un curage inguinal positif. Ce chiffre élevé (50%) n'est pas le reflet de la littérature, du fait d'un effectif très faible de patients. D'autre part, la présence d'une adénopathie clinique ne permet plus de parler de faible risque ganglionnaire, l'envahissement étant très probable.

Auteur	Stade/grade	Nombre de patients	Nombre de patients
			pN+ (%)
Fraley <i>et al</i> [36]	pT1/G1	19	1 (5.2)
Theodorescu <i>et al</i> [37]	pT1/G1	8	2 (25)
Solsona <i>et al</i> [17]	pT1/G1-G2	23	1 (4.3)
McDougal <i>et al</i> [38]	pT1/G1-G2	24	1 (4)
Heyns <i>et al</i> [39]	pT1/G1-G2	91	5 (6)
Solsona <i>et al</i> [40]	pT1/G1	17	1 (6)
Total		182	11 (6)

Tableau 16: Données de la littérature sur l'incidence des métastases ganglionnaires pour des tumeurs pT1 G1-2

Pour les tumeurs à haut risque avec une infiltration des corps caverneux ou du corps spongieux, la prise en charge des aires ganglionnaires doit être beaucoup plus agressive. En reprenant les données de la littérature sur 7 séries, regroupant 225 patients avec une tumeur \geq pT2, le taux de pN+ était de 59% (133/225) (Tableau 17). Dans notre série, la majorité des patients avec une tumeur pT1 avaient un curage négatif (55.5% de pN0), et 55.3% des patients avec une tumeur \geq pT2 étaient pN+.

Auteur	Nombre de patients	Nombre de patients pN+ (%)
McDougal <i>et al</i> [1]	23	11 (48)
Fraley <i>et al</i> [36]	29	26 (90)
Theodorescu <i>et al</i> [37]	18	12 (67)
Villavicencio <i>et al</i> [41]	37	14 (38)
Lopes <i>et al</i> [10]	44	28 (64)
Heyns <i>et al</i> [39]	32	15 (47)
Solsona <i>et al</i> [17]	42	27 (64)
Total	225	133 (59)

Tableau 17: Données de la littérature sur l'incidence des métastases ganglionnaires pour des tumeurs \geq pT2

4.3 Facteurs prédictifs d'envahissement ganglionnaire

- **Profondeur d'envahissement tumoral**

La profondeur d'envahissement de la tumeur primitive était, dans notre étude, un facteur prédictif de métastases ganglionnaires en analyse univariée uniquement, avec un seuil à 5 mm. Emerson *et al* ont retrouvé une profondeur tumorale supérieure à 6 mm comme facteur prédictif de métastases ganglionnaires ou viscérales [42]. De même, d'autres études ont mis en évidence un seuil de 5 mm de profondeur comme facteur prédictif [10,43]. En revanche, Slaton *et al* considèrent que la mesure de la profondeur n'apporte pas plus d'informations que celles apportées par le pT, le grade et l'envahissement vasculaires (emboles) [44]. Au delà de la simple mesure de la profondeur, l'évaluation de son agressivité peut se faire par l'étude de son mode de développement. Ainsi, Cubilla *et al* ont décrit quatre types de croissance tumorale : vertical, superficiel, verruqueux et multifocal [45]. Ces formes étaient associées à un risque de métastases ganglionnaires différent : 82% pour la forme verticale, 42% pour la superficielle, 33% pour la multifocale et 0% pour la verruqueuse. En 1997, Villavicencio *et al* ont également montré une corrélation entre le mode de croissance tumorale et l'envahissement ganglionnaire [41]. Dans les tumeurs à développement vertical, le taux de métastases ganglionnaires était de 70%, contre 14% en cas de développement superficiel.

- **Emboles lymphatiques et vasculaires**

L'implication des emboles tumoraux lymphatiques et vasculaires en tant que facteurs prédictifs a été rapportée en 1996 par Lopes *et al* dans une analyse multivariée de 145 patients qui ont eu une amputation partielle [10]. Ces auteurs ont montré des taux de métastases

ganglionnaires à 63.5% et 30.6% pour des patients avec et sans embolies lymphatiques, respectivement. Dans cette même étude, 77.8% et 44% des patients avec et sans embolies veineuses avaient des métastases ganglionnaires, respectivement. En 2001, Slaton *et al* ont montré que la présence d'embolies vasculaires pouvait être utilisée pour sélectionner les patients avec une tumeur pT2, pour la décision d'un curage inguinal précoce [44]. Dans cette série, seulement 25% des patients pT2 sans embolies vasculaires, avaient un envahissement ganglionnaire. Dans notre série, la présence d'embolies veineuses était un facteur prédictif indépendant en analyse multivariée.

L'envahissement vasculaire (veineux ou lymphatique) est un facteur prédictif retrouvé dans de nombreuses études, et il semble déterminant dans l'évaluation pronostique et dans la décision thérapeutique, en particulier en cas de métastases ganglionnaires occultes.

- **Infiltration des corps caverneux et stade pT**

L'infiltration des corps caverneux (pT2) apparaît comme étant la profondeur seuil à partir de laquelle le risque d'envahissement ganglionnaire augmente. En 1992, Solsona *et al* ont décrit l'influence du stade et du grade tumoral sur l'envahissement ganglionnaire en retrouvant une différence significative entre les stades T1 et T2-3 d'une part, et entre les grades 1 et 2-3 d'autre part [17]. C'est à partir de ce travail que les auteurs ont proposé une stratification en 3 groupes à risque de métastases ganglionnaires. L'EAU en 2004, propose à son tour une classification du risque en 3 groupes en se basant sur les mêmes critères. Les différences observées entre les deux classifications concernent les pT1 G3 et les pT2 G1 [18].

Une étude de Novara *et al* a testé la performance de ces classifications dans la prédiction de l'envahissement ganglionnaire sur une série de 175 patients. Les 2 classifications étaient des facteurs prédictifs indépendants de métastases ganglionnaires, mais ont montré une faible capacité à définir la valeur numérique de la probabilité de survenue de

ces métastases [35]. L'intégration du grade tumoral et du stade pT est insuffisant et imprécis pour une classification du risque métastatique.

C'est dans cette idée que Ficarra *et al* ont associé différents critères afin de proposer un nomogramme d'évaluation du risque ganglionnaire [33]. Les critères étaient : la profondeur tumorale ($>$ ou \leq 5mm), le mode de croissance (verticale, superficielle), le grade (1 à 3), les emboles vasculaires (présents ou absents), l'infiltration des corps caverneux (présent ou absent), l'infiltration du corps spongieux (présent ou absent), l'infiltration de l'urètre (présent ou absent) et le stade cN (cN0 ou cN+). Ce nomogramme semble prometteur, mais nécessite une validation externe.

- **Autres facteurs**

D'autres facteurs prédictifs d'envahissement ganglionnaire sont décrits dans la littérature. Certains comme le grade tumoral, n'ont pas été retrouvés en analyse univariée dans notre étude, d'autres n'ont pas été étudiés.

Le grade histologique de Broders de la tumeur primitive est un facteur prédictif bien établi. Solsona *et al* en 1992 l'avaient démontré dans l'étude établissant les 3 groupes à risque, précédemment citée [17]. Dans cette même idée, McDougal *et al* proposent une nouvelle classification des tumeurs intégrant l'envahissement ou non des corps caverneux et spongieux, et le grade tumoral [38]. L'intérêt était d'avoir une aide dans la décision pour réaliser ou non un curage chez les patients cN0.

De nouveaux facteurs sont retrouvés dans des études récentes, mais nécessitent une validation plus étendue. Le schéma d'invasion tumorale (« pattern of invasion ») microscopique est un critère mis en évidence par Guimaraes *et al* dans une étude portant sur 112 patients qui ont eu un curage inguinal [7]. Les auteurs se sont inspirés de critères utilisés dans un score pronostique histologique des carcinomes épidermoïdes de la cavité buccale. Le schéma d'invasion décrit les caractéristiques infiltratives de la tumeur au niveau de la jonction

tumeur-tissu sain. Ce schéma peut être infiltrant (infiltration du stroma) ou refoulant (« pushing » ; interface tumeur-tissu sain bien délimitée).

Slaton *et al* ont retrouvé le pourcentage de tumeur peu différencié comme autre facteur [44]. La présence de plus de 50% de tumeur peu différenciée était un critère péjoratif. Dans cette même étude, d'autres critères histologiques comme le grade nucléaire et le nombre de cellules en mitose, n'ont pas prouvé leur influence sur l'envahissement ganglionnaire.

4.4 Evaluation ganglionnaire non invasive

4.4.1 Performance de l'examen clinique et de la TDM

Les recommandations actuelles pour le diagnostic des adénopathies métastatiques reposent sur la palpation des aires inguinales et le scanner en cas d'examen difficile (obésité) [18,50]. Aucun examen d'imagerie n'a prouvé de supériorité par rapport à l'examen clinique ni d'utilité dans la détection de micro métastases. Le scanner permet toutefois de dépister un envahissement iliaque en cas de plus de 2 adénopathies inguinales persistantes après antibiothérapie [14]. Une équipe chinoise a montré que le scanner était limité pour la détection de micro métastases iliaques et que les caractéristiques histologiques des adénopathies inguinales (nombre, extension extra capsulaire, ratio ganglions envahis/ganglions retirés) restaient le meilleur indicateur de risque d'envahissement iliaque [46].

Il n'existe pas de publication sur la performance de l'examen clinique et du scanner dans la détection des adénopathies. Nous nous sommes intéressés à cet aspect concernant la détection des adénopathies inguinales (les patients avec envahissement iliaque étaient exclus). Les résultats de cette évaluation montrent que l'examen clinique est fiable, avec une sensibilité de 96.7% et une spécificité de 92.3%. Cette évaluation se base sur un travail rétrospectif où l'indication de curage inguinal et du type de curage, dépendait en partie de l'évaluation clinique des aires ganglionnaires. Il existait donc une relation d'interdépendance, source de biais, entre la méthode diagnostique évaluée (examen clinique) et le résultat définitif (résultat du curage). De plus, 21.6% des patients pN0 initialement classés cN0 avaient des micrométastases impalpables et non détectées par le scanner. Il faut donc

probablement plutôt se fier à la valeur prédictive positive de l'examen clinique, qui permet de prédire à 94% qu'une adénopathie palpée est effectivement envahie. Nous ne pouvons pas affirmer qu'une valeur prédictive négative de 96% correspond à la probabilité de classer un patient cN0 en pN0 avant curage, sans méconnaître 20% de patients avec métastases occultes.

4.4.2 Autres techniques d'imagerie

L'IRM (Imagerie par Résonance Magnétique) n'a pas prouvé de supériorité par rapport au scanner dans la détection des adénopathies inguinales. Cet examen a l'avantage d'être non irradiant, et est indiqué, comme le scanner, en cas de palpation difficile et adénopathies inguinales suspectes pour rechercher un envahissement iliaque.

L'échographie avec sonde à haute résolution peut détecter des modifications architecturales des ganglions, qui apparaissent avant leur augmentation de volume. Ces modifications peuvent être une asymétrie d'épaisseur ou des lobulations focales du cortex lymphatique, et une disparition du hile [47]. En combinant l'échographie avec la cytoponction à l'aiguille fine de ganglions suspects, la performance diagnostique est améliorée. Malgré tout, deux études sur la cytoponction guidée par l'échographie ont montré que seulement les ganglions de plus de 2 mm étaient détectés, avec un taux de faux négatifs élevé [8,48]. Cette technique a peu d'intérêt en cas de ganglions impalpables. Par contre elle est indiquée en cas de ganglions palpables, et si elle est positive, permet de réaliser précocement un curage inguinal sans attendre le délai de 4 à 6 semaines d'antibiothérapie. Elle a montré également un intérêt dans la sélection des patients candidats pour la technique du ganglion sentinelle, en réduisant de 11% le nombre d'indications [8].

La TEP-scanner (Tomographie par Emission de Positrons) a prouvé son utilité dans l'évaluation métastatique de nombreux cancers. Une seule étude rapporte les résultats de la TEP-scanner au ¹⁸F-FDG (fluorodésoxyglucose marqué au fluor 18) dans l'évaluation de 20 patients avec un cancer du pénis [49]. Sur les 8 patients avec envahissement ganglionnaire

inguinal, la TEP-scanner a identifié 18 des 21 métastases ganglionnaires prouvées histologiquement, obtenant donc une sensibilité de 75%. Les 3 lésions non détectées mesuraient 0.6, 0.9 et 1.8 cm de diamètre et il existait 1 faux positif. La TEP-scanner au ^{18}F -FDG est un examen prometteur dans le cancer du pénis, limité pour l'instant par son incapacité à détecter des micrométastases.

L'IRM avec nanoparticules ferromagnétiques est une technique est cours d'évaluation pour la détection non invasive de métastases ganglionnaires. Une IRM pelvienne est réalisée la veille et 24 heures après l'injection intra veineuse de nanoparticules (ferumoxtran-10). Tabatabaei *et al* ont évalué cette technique chez 7 patients avec un cancer du pénis. Les résultats de l'imagerie ont été comparés aux résultats histologiques des curages inguinaux [50]. Les auteurs retrouvent une sensibilité de 100%, une spécificité de 97% et une valeur prédictive négative de 100%. Ces résultats très encourageant sont modérés par le fait que, comme pour la TEP-scanner, l'IRM avec nanoparticules ferromagnétiques est limitée pour la détection de micro métastases, car à 1.5 Tesla, la limite de détection se situe pour une taille de 1 à 2 mm environ. La taille moyenne des adénopathies dans la série de Tabatabaei *et al* était de 8.7 mm [50].

4.4.3 Technique du ganglion sentinelle

Le principe de la technique du ganglion sentinelle est d'identifier le ou les premiers relais ganglionnaires inguinaux envahis, et de les retirer chirurgicalement. Cette technique diminue les complications et la morbidité du curage, du fait d'une dissection et d'une exérèse ganglionnaire limitées. Elle découle des travaux de Cabanas *et al* sur l'identification par lymphangiographie d'un centre ganglionnaire inguinal comme premier site de drainage lymphatique métastatique [51]. La technique relevait un taux de faux négatifs d'environ 50% en début d'expérience, car elle ne prenait pas en compte les variations anatomiques du drainage lymphatique et les variations individuelles de drainage de chaque tumeur (injection

de produit de contraste dans les vaisseaux lymphatiques dorsaux du pénis) [1,51,52]. Cette méthode est longtemps restée controversée avec un taux de faux négatifs encore de 25% dans des séries récentes [53]. L'amélioration de la technique est en partie due aux travaux de Morton *et al* sur le mélanome [54]. Les auteurs ont analysé le schéma de drainage spécifique de chaque tumeur en y injectant un colorant bleu patenté qui met en évidence les canaux lymphatiques afférents à la tumeur. Horenblas *et al* en 2000 ont décrit une technique dite «dynamique» pour la détection du ganglion sentinelle [55]. Une lymphoscintigraphie dynamique est réalisée la veille de l'intervention avec injection d'un traceur radioactif dans la tumeur et repérage cutané du ou des premiers relais ganglionnaires, grâce à une gamma camera. Un double repérage per opératoire est fait par visualisation dans les ganglions suspects, de colorant bleu patenté injecté dans la tumeur et détection du traceur radioactif utilisé pour la scintigraphie, à l'aide d'une sonde gamma. Cette méthode permet une cartographie lymphatique per opératoire («intraoperative lymphatic mapping») et fait chuter le taux de faux négatifs à 5% et le taux de complications à 6% [56]. La technique du ganglion sentinelle est reproductible mais nécessite une période d'apprentissage spécifique et serait plus efficace chez les patients cN0 que les cN+ (flux lymphatique dévié) [57,58]. Les séries sur le sujet comportant le plus grand nombre d'effectif ont été étudiées dans un centre hollandais de référence (The Netherlands Cancer Institute), où les praticiens ont acquis une expérience telle qu'il est difficile d'obtenir des résultats équivalents dans d'autres centres qui utilisent cette technique.

4.5 Survie et récurrence selon le pN

4.5.1 Rôle curatif du curage

La lymphadénectomie chirurgicale est le seul moyen actuel de déterminer avec certitude l'extension métastatique régionale de traiter efficacement des adénopathies. Les traitements par radiothérapie externe et chimiothérapie ont une efficacité relative et mal étudiée (cf chapitre 4.9). Le curage ganglionnaire fait partie intégrante d'un traitement à visée curative quel que soit le stade clinique ganglionnaire. La survie des patients est d'autant plus élevée qu'il est réalisé tôt dans la prise en charge [1,38]. Ce rôle curatif a été prouvé pour tous les stades, et particulièrement pour les patients sans adénopathies cliniques, mais avec envahissement microscopique. Kroon *et al*, retrouvaient sur 40 patients cN0 à haut risque, une survie à 3 ans de 84% en cas de curage précoce et de 35% en cas de surveillance et curage différé [8]. Il existe un bénéfice à retirer des ganglions à risque de micro métastases plutôt que de surveiller et d'attendre qu'ils deviennent cliniquement apparents (attitude « wait and see »).

Dans notre série, la surveillance occupait une place marginale, car elle a concerné 15 patients qui ne pouvait avoir de curage (âge avancé, comorbidités...). Cette population est peu homogène et il est difficile de tirer des conclusions de l'étude de leur survie. Par ailleurs, nous avons réalisé le curage sans délai chaque fois que l'indication était posée.

4.5.2 Survies globale, spécifique et sans récurrence

La survie des patients atteints d'une tumeur du pénis, dépend principalement de l'envahissement ganglionnaire. La classification TNM de 2002 [12] se base sur le nombre, l'uni ou la bilatéralité et la profondeur des ganglions envahis. En étudiant la survie des patients de notre étude selon ces critères, on retrouve des survies élevées et comparables dans

les groupes pN0 et pN1 avec des probabilités de 74.2% à 93.4% et 73.4% à 89.3% respectivement. Les chiffres de survie globale plus faibles s'expliquent par la présence de pathologies associées chez cette population de patients âgés dont le décès n'est pas forcément lié au cancer du pénis. De même, la probabilité de survie sans récurrence est plus faible, mais la survie spécifique est élevée dans les 2 groupes. Sur 11 patients pN0 qui ont récidivé (21.1%), 11 ont eu un traitement de la récurrence, et sur 6 patients pN1, 5 ont eu un traitement.

Par comparaison avec la technique du ganglion sentinelle qui retrouve un taux de récurrence de 2.8% chez les pN0 [59], notre taux de récurrence est excessif. La majorité des récurrences étaient régionales, concernant le quadrant supéro latéral et/ou les aires pelviennes. Il est possible que le MIL ait omis des métastases ganglionnaires dans les zones supérieures ou centrales. Mais avec un suivi intense les 2 premières années (tous les 3 mois), les récurrences ont été diagnostiquées précocement (échographie pour les ganglions inguinaux et scanner pour les ganglions pelviens) et les patients traités avec succès dans la majorité des cas.

La présence d'un seul ganglion métastatique pN1 a permis d'obtenir, par la réalisation d'une lymphadénectomie totale seule, une survie acceptable et comparable à celle obtenue chez les patients sans envahissement ganglionnaire pN0.

La probabilité de survie des groupes pN2 et pN3 a été comparable et faible. Deux tiers des patients pN2 sont décédés dans les 5 ans et aucun patient pN3 n'a survécu au delà de cette période.

Johnson *et al* en 1984, avaient rapporté l'intérêt de la lymphadénectomie totale précoce chez des patients cN1 ou cN2 avec une survie à 3 et 5 ans de 71% et 57%, respectivement [60]. Ces pourcentages avaient été comparés à ceux de patients cN0 initialement surveillés, développant secondairement une ou plusieurs métastases inguinales traités par lymphadénectomie totale; la survie à 3 et 5 ans pour ces patients avaient été de 50% et 13%, respectivement. Des résultats similaires ont été rapportés en 1986 par Mc Dougal *et al*

montrant que la lymphadénectomie inguinale ou ilio-inguinal faisait partie intégrante du traitement des patients ayant une tumeur du pénis cN0 à haut risque de métastases, cN1 et cN2 [1].

Le tableau 18 regroupe les données de la littérature de 8 études, dont la notre, de la survie selon le stade ganglionnaire.

Auteur	Nombre de patients	Survie spécifique à 5 ans
Perdrona <i>et al</i> [58]	48	N+ : 11% N0 : 82%
Srinivas <i>et al</i> [6]	199	N1 : 56% N2-3 : 9%
Rempelakos <i>et al</i> [61]	360	N0 : 91% N1-2 : 53% N3 : 29%
Hegarty <i>et al</i> [22]	100	N0 : 100% à 3 ans N1 : 100% N2 : 73%
Ravi <i>et al</i> [4]	201	N0 : 95% N1-2 : 76% N3 : 0%
Horenblas <i>et al</i> [62]	37	N1-2 : 67% N3 : 39%
Lont <i>et al</i> [14]	102	N1 : 90% N2 : 67% N3 : 15%
Notre série	114	N0 : 93% N1 : 89% N2 : 31% N3 : 0%

Tableau 18: Données de la littérature sur la survie selon le stade ganglionnaire

4.5.3 Facteurs pronostiques influençant la survie

La présence de métastases ganglionnaires a été, en accord avec la littérature, le facteur principal influençant la survie en analyse multivariée.

D'autres facteurs ont été mis en évidence en analyse univariée.

La présence d'embolies lymphatiques a diminué la survie globale et spécifique à 5 ans. C'est un facteur prédictif d'envahissement ganglionnaire et donc influençant la survie (cf chapitre 4.3).

La présence d'une infiltration éosinophile a diminué les survies globale et spécifique. Le rôle de cette infiltration éosinophile comme facteur pronostique n'est pas clair. Kuruvila et al n'ont pas retrouvé de corrélation significative entre la survie et l'infiltration éosinophile [63]. A l'inverse, Lopes et al ont retrouvé une meilleure survie globale et sans récurrence en cas d'infiltration éosinophile majeure [10].

Le stade T de la tumeur primitive a influencé les survies globale, spécifique et sans récurrence. Une survie inférieure à 60 % a été observée à partir du stade T3. Par ailleurs, l'infiltration des corps caverneux et l'infiltration urétrale étaient également des facteurs significatifs en analyse multivariée. Ces deux derniers facteurs sont étroitement liés au stade T, car l'envahissement des corps caverneux correspond au stade T2 et l'infiltration urétrale au stade T3. On retrouve un résultat identique dans une étude de Horenblas *et al* portant sur 118 patients, où le stade T, le stade N et le grade étaient significatifs en analyse univariée [62]. Dans cette étude, seuls le stade N et le grade étaient significatifs en analyse multivariée.

L'âge supérieur à 65 ans était un facteur péjoratif pour la survie globale et la présence d'un phimosis pour la survie sans récurrence. Il n'y a pas de données dans la littérature sur l'influence sur la survie de ces facteurs. On peut supposer que l'âge joue un rôle dans l'augmentation de la probabilité de décès lié à une autre cause que le cancer du pénis.

4.6 Cas particulier des patients cN0

4.6.1 Survie et risque de progression

Environ 20% des patients sans adénopathie clinique, ont des micro métastases indétectables par l'imagerie conventionnelle (scanner, IRM, échographie) [14]. Nous avons vu qu'une conduite « attentiste » concernant les ganglions était délétère sur la survie. La surveillance des aires ganglionnaire ne peut se concevoir que pour des tumeurs à faible risque [18,64,65]. Il n'existe pas de consensus sur les modalités de surveillance. Horenblas *et al*, proposent une surveillance clinique par palpation tous les 2 mois pendant 2 à 3 ans, c'est-à-dire, 12 à 18 consultations [64]. Ce programme idéal de surveillance rapproché est difficile à suivre par les patients. Notre attitude est de diminuer la fréquence des consultations en éduquant le malade sur l'autopalpation des aires inguinales. Dans le but de proposer un schéma de surveillance différent de celui recommandé par l'EAU, une étude rétrospective multi centrique a analysé les récurrences locales et ganglionnaires de 700 patients [59]. Les auteurs ont conclu que les patients les plus à risque de récurrence ganglionnaire étaient les pN+ et les patients cN0 uniquement surveillés sur leurs aires inguinales (vs les patients opérés pN0). Les nouvelles modalités de surveillance proposées sont : pour les patients pN+ et surveillés, une consultation tous les 3 mois les 2 premières années, puis tous les 6 mois les 3 années suivantes ; pour les patients pN0, tous les 6 mois les 2 premières années, puis tous les ans les 3 années suivantes. Dans tous les cas, l'auto palpation régulière est essentielle, et toute adénopathie suspecte doit être ponctionnée (cyto aspiration) sous échographie.

Ficarra *et al* en 2006, on retrouvé 18 (22.5%) progressions ganglionnaires sur 80 cN0 surveillés avec une survie sans récurrence à 5 ans de 77.7% [66]. Sur les 18 malades, 9 ont eu un curage retrouvant des adénopathies métastatiques et 9 ont eu une association radio-chimiothérapie. Dans cette même étude, 30 cN0 à haut risque ont eu un curage, dont 6 (20%)

étaient positifs. Dans notre étude, sur les 50 patients cN0 traités par lymphadénectomie, 48 (96%) ont été classés pN0. 2 patients ont été classés pN1 et pN2. Nous avons également étudié un groupe particulier de 15 patients cN0 à risque intermédiaire ou élevé non opéré du fait de contre indications chirurgicales (comorbidités, âge avancé, altération de l'état général). Pour ce groupe, la survie globale, spécifique et sans récurrence a été de 90.9%, 100% et 100%. Il n'existait pas de différence significative de survie entre les sous groupes de risque intermédiaire et élevé, car pas assez d'événements sont survenus pour obtenir un résultat statistique. Nous n'avons pas pu comparer la survie des patients cN0 opérés à celle des patients cN0 surveillés car les caractéristiques des deux populations diffèrent trop. En effet, il existe une différence importante entre la taille des deux groupes (15 vs 50) et la répartition en groupe à risque (16% de risque intermédiaire dans les cN0 opérés contre 66.7% dans les cN0 surveillés). Malgré l'apparente survie prolongée des patients surveillés, nous ne pouvons affirmer que les patients cN0 peuvent se passer de la lymphadénectomie et que les patients qui ont eu un curage ont été surtraités. Le traitement des cN0 à risque élevé reste le curage inguinal, sous une forme moins agressive.

4.6.2 Diagnostic et traitement des micro métastases

La prise en charge des patients cN0 reste controversée. Les données actuelles ne sont pas en faveur de la surveillance chez ces patients [8]. Il semble nécessaire de trouver une méthode d'évaluation fiable et peu invasive pouvant détecter et traiter des métastases infra cliniques. Catalona *et al* ont décrit une technique de curage inguinal modifié emportant les ganglions inguinaux superficiels et profonds situés au dessus et en dedans de la crosse de la veine grande saphène en regard de la veine fémorale [21]. Cette technique indiquée pour une aire ganglionnaire indemne de ganglions palpables, diminue de façon significative les complications à court et moyen terme liées au curage. Sur une série comparant les complications de 118 curages modifiés et 58 curages superficiels et profonds, les auteurs

retrouvent 6.8% et 41.4% de complications précoces respectivement et 3.4% et 43.1% de complications tardives respectivement [11]. Pour le curage modifié, les complications précoces les plus fréquentes étaient la nécrose cutanée et la lymphocèle, et la complication tardive, le lymphoedème de membre inférieur.

La technique du ganglion sentinelle apporte une réponse partielle au problème en identifiant le ou les premiers relais ganglionnaires inguinaux envahis, qui sont retirés chirurgicalement. Cette technique diminue les complications et la morbidité du curage, mais est plus compliquée à mettre en œuvre en routine et comporte toujours un taux de faux négatifs qui limite son adhésion complète par la communauté urologique. La technique du ganglion sentinelle est reproductible mais nécessite une période d'apprentissage spécifique et serait plus efficace chez les patients cN0 que les cN+ (flux lymphatique dévié) [57,58].

Il n'existe pas à l'heure actuelle de technique parfaitement fiable pour détecter des métastases occultes, mais il est certain que le curage inguinal « standard » (superficiel et profond) et la morbidité qui l'accompagne, n'est pas adapté pour les cN0 à haut risque, vu le taux élevé de résultats de curage négatifs (pN0) dans ce cas.

4.7 pN1 versus pN2

Deux grands groupes de patients se distinguent en terme de survie. Il existe dans notre étude une différence significative de la probabilité de survie entre les groupes pN1 et pN2 ($p < 0.0001$). Cette différence est élevée, 56% en moyenne. On retrouve cette baisse nette de probabilité de survie dans les séries représentées dans le tableau 18.

Srinivas *et al* ont rapporté, dans une série de 199 patients traités par lymphadénectomie ilio-inguinale, une survie à 5 ans de 56% en cas d'envahissement inguinal unilatéral et de 9% en cas d'envahissement bilatéral ou d'extension extra-capsulaire ou d'envahissement pelvien [6]. Ravi *et al* en 1993, dans une cohorte de 201 patients traités par lymphadénectomie totale, a observé une survie à 5 ans de 95% pour les pN0, 76% en cas d'envahissement inguinal seul et 0% en cas d'envahissement pelvien [4]. Dans cette étude, les facteurs de mauvais pronostic étaient un envahissement supérieur à 3 ganglions inguinaux, une extension extra-capsulaire, et l'envahissement pelvien. Horenblas *et al* en 1994, chez 37 patients traités par lymphadénectomie, ont rapporté une survie à 5 ans de 67% en cas d'envahissement inguinal ≤ 2 ganglions, et de 39% en cas d'envahissement inguinal > 2 ganglions [62]. Plus récemment, Lont *et al* ont montré que le grade tumoral et le nombre de ganglions inguinaux envahis (≤ 2 vs > 2) étaient des facteurs pronostiques indépendants pour le risque d'envahissement ganglionnaire pelvien, influençant donc la survie [14].

A l'inverse, Leijte *et al* ont rapporté les résultats d'une étude concernant une population de 513 cancer du pénis traités entre 1956 et 2006, sur l'évaluation de la valeur pronostique du TNM actuel [67]. Cette série n'a pas montré de différence significative de survie entre les pN1 et les pN2 ($p = 0.176$), mais une différence significative entre les pN0 et les pN3.

4.8 Faut-il modifier la classification TNM ?

La classification TNM 2002 prend en compte dans l'envahissement ganglionnaire le nombre, l'uni ou la bilatéralité et la profondeur des adénopathies. Lont *et al* ont confirmé dans une étude sur 102 patients avec curage, que l'extension extra-capsulaire, l'envahissement inguinal bilatéral, et l'envahissement pelvien étaient des facteurs pronostiques indépendants sur la survie spécifique [14]. Srinivas *et al* en 1987 ont retrouvé sur une étude portant sur 199 patients, que l'extension extra-capsulaire des adénopathies était un facteur pronostique indépendant [6]. Le diamètre des métastases ganglionnaires semble être également important. Ravi *et al* ont rapporté un risque d'extension extra-capsulaire pour les métastases de 4 cm de diamètre, avec 1 patient en vie à 5 ans sur 17, traités par lymphadénectomie [4].

L'envahissement ganglionnaire pathologique tel qu'il est décrit est peut être imprécis, et une dichotomie supplémentaire pourrait apprécier le pronostic avec plus d'exactitude. Lont *et al* ont proposé une nouvelle version du TNM avec : pN0 identique ; pN1 : 1 ou 2 métastases sans effraction capsulaire ; pN2 : plus de 2 métastases (uni ou bilatérales) sans effraction capsulaire ou 1 métastase avec effraction capsulaire ; pN3 : métastases pelviennes ou métastases bilatérales avec effraction capsulaire [14]. Les auteurs s'appuient sur l'étude de la survie spécifique de 102 patients avec curage, selon ces critères proposés. Les différences observées étaient significatives et la nouvelle classification plus discriminante que l'ancienne. Le fait marquant par rapport à nos résultats est la survie obtenue pour les pN1 dans cette étude. En effet ces patients avaient une survie spécifique à 5 ans d'environ 90%, alors qu'ils pouvaient avoir 1 ou 2 métastases ganglionnaires selon la nouvelle classification. Ceci va à l'encontre de nos constatations qui nous font conclure que la survie est significativement beaucoup plus faible à partir de 2 ganglions envahis. La donnée d'effraction ou non de la capsule ganglionnaire est une notion essentielle dans l'évaluation pronostique.

Leijte et al ont rapporté les résultats d'une étude concernant une population de 513 cancer du pénis traités entre 1956 et 2006, sur l'évaluation de la valeur pronostique du TNM actuel [67]. En montrant un absence de différence significative de survie entre les pN1 et les pN2 ($p = 0.176$), les auteurs ont proposé une nouvelle classification du stade cN. Le stade cN1 correspondant à une ou plusieurs adénopathies inguinales mobiles unilatérales, cN2 plusieurs adénopathies inguinales mobiles bilatérales et cN3 des adénopathies inguinales fixées ou pelviennes. Cette proposition met l'accent sur l'influence en terme de survie, de la bilatéralité des adénopathies et de l'envahissement pelvien.

Une mise à jour de la classification TNM du cancer du pénis n'est pas encore possible avec les données actuelles, mais il apparaît nécessaire d'y intégrer d'autres éléments influençant la survie.

4.9 Place des traitements complémentaires non chirurgicaux

Les patients pN2-3 forment un groupe à haut risque de récurrence ganglionnaire et de décès lié au cancer. L'amélioration de la survie de ces patients ne peut être envisagée que dans des protocoles multi-modaux, car la lymphadénectomie inguinale ou ilio-inguinale seule est insuffisante. Faut-il adjoindre un traitement complémentaire dans cette situation afin d'optimiser la survie ? Si oui, quel traitement ?

4.9.1 Chimiothérapie

4.9.1.1 Traitement néoadjuvant

Les seules indications actuelles de chimiothérapie néoadjuvante concernent les cancers du pénis localement avancés (cN3) et métastatiques (M+). Dans la situation d'envahissement avec masses ganglionnaires fixées, le but du traitement est de réduire la taille tumorale avant de proposer éventuellement une chirurgie des aires inguinales. Dans cette idée, une équipe italienne a rapporté son expérience de l'utilisation de bléomycine, vincristine et methotrexate chez 5 patients avec métastases inguinales fixées [68]. 3 patients ont présenté une réponse partielle suffisante pour avoir un curage inguinal dans un 2^e temps. Ces patients étaient vivants et indemnes de récurrence à 20, 27 et 72 mois après la chirurgie. Plus récemment, Leijte *et al* ont publié une analyse rétrospective de 20 patients qui ont reçu une chimiothérapie préopératoire pour réduire la taille de masses non résécables [69]. 12 patients ont présenté une réponse objective, et sur les 12, 9 ont pu être opérés. 8 patients ont eu une survie sans récurrence à long terme (20,4 mois en moyenne). La période de recueil s'étalant sur 34 ans, plusieurs protocoles ont été réalisés. Le plus fréquent était l'association BMP (bléomycine, methotrexate, cisplatine). La toxicité était élevée, avec 3 décès liés au traitement. Bermejo *et*

al ont réalisé une analyse rétrospective de 10 patients qui ont reçu une chimiothérapie néoadjuvante à la chirurgie, sur une période de recueil de 15 ans [70]. 3 patients ont eu un protocole BMP, 2 ont eu paclitaxel et carboplatine, et 5 le protocole TIP (paclitaxel, ifosfamide, cisplatine). 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. Les auteurs de cette publication veulent valider le protocole TIP en situation néoadjuvante au cours d'un essai clinique de phase II réalisé au M.D. Anderson Cancer Center (Etats Unis), de manière prospective. Les critères d'inclusion sont un cancer du pénis Tx N2-3 M0, sans chimiothérapie préalable. 4 cures de TIP sont faites, suivies d'un RIL bilatéral et d'un curage iliaque uni ou bilatéral. Les premiers résultats sur 20 patients montrent 55% de réponses objectives, 10% de réponses complètes et pas de décès liés à la toxicité du traitement [71].

Ces quelques résultats de la chimiothérapie font penser que, pour les tumeurs du pénis cN3 et certainement cN2, une association chimiothérapie néoadjuvante et lymphadénectomie inguinale permettrait une amélioration de la survie globale et sans récurrence. Une réponse même partielle de la chimiothérapie permettrait de proposer une chirurgie, qui reste malgré tout greffée d'une importante morbidité [69,70,72].

L'inconvénient de cette attitude est de retarder le traitement chirurgical chez les patients qui ne répondent pas à la chimiothérapie. Les connaissances actuelles ne permettent pas de cibler les patients potentiellement répondeurs.

4.9.1.2 Traitement adjuvant

Dans les premières études d'efficacité de la chimiothérapie pour le cancer du pénis, de nombreuses molécules candidates ont été évaluées. Ces travaux se basaient sur des résultats obtenus dans le traitement de carcinomes épidermoïdes de la sphère oto-rhino-laryngologique, de la vulve et du canal anal. Des réponses à la bleomycine ont été rapportées en 1969 et au methotrexate en 1972 [73,74].

La plus grande série décrite est un essai clinique de phase II, portant sur 40 patients et utilisant l'association BMP [75]. Les patients avaient soit des adénopathies inguinales non résécables, soit des métastases viscérales. 13 (33%) réponses ont été observées, dont 5 (13%) réponses complètes. La toxicité du protocole était considérable, avec 5 décès liés au traitement et 9 patients pour lesquels le traitement a dû être arrêté à cause d'une mauvaise tolérance.

Dans une étude pilote portant sur 12 patients qui ont eu une RIL bilatérale suivie d'une chimiothérapie associant bleomycine, vincristine et méthotrexate, 11 n'ont pas développé de récurrence durant la période de suivi (42 mois en moyenne) [72]. Même si elle porte sur un faible effectif, cette étude montre le probable gain de survie liée à une chimiothérapie adjuvante dans les cancers localement avancés. Des résultats dans ce sens ont été obtenus avec un protocole BMP par une équipe allemande [76]. Sur les 8 patients qui ont eu un curage suivi de chimiothérapie, 3 n'ont pas eu de récurrence durant la période de suivi (54 mois en moyenne). 1 décès lié à la toxicité du traitement a été observé.

Dans notre étude, la chimiothérapie était indiquée en cas de récurrence ganglionnaire inguinale ou iliaque au cours du suivi, chez des patients qui ont eu un curage. Le protocole le plus fréquemment réalisé associait le 5-fluorouracile avec le carboplatine. 14 patients ont eu une chimiothérapie seule du fait de masses non résécables et 7 ont eu une chimiothérapie suivie d'un nouveau curage du fait d'une réduction tumorale. Sur ces 21 patients, 2 étaient vivants sans récurrence à 25 et 94 mois pour un suivi moyen de 27 mois (9-94).

Il existe sans doute une place pour la chimiothérapie comme traitement complémentaire des stades N2 et N3. Il n'existe pas d'arguments forts pour savoir si cette chimiothérapie doit être réalisée avant curage (néoadjuvante) ou après curage (adjuvante). Nous avons le sentiment que ce traitement doit être proposé après chirurgie inguinale, afin de réunir le maximum d'arguments histologiques péjoratifs (nombre et taille des ganglions,

dépassement capsulaire ...) faisant craindre une récurrence ultérieure. De plus, la chimiothérapie s'intégrerait dans un traitement complémentaire général dirigé contre d'éventuelles micrométastases passées inaperçues. Par ailleurs, même si des molécules ont montré un intérêt, les publications actuelles sur le sujet montrent toutes une chose : la survie des patients N3 non résecables et des patients avec récurrence ganglionnaire après curage est très faible, quel que soit le traitement.

4.9.2 Radiothérapie

La radiothérapie adjuvante des aires inguinales a également un probable rôle dans le contrôle local de la maladie ganglionnaire. En néoadjuvant pour les masses ganglionnaires non résecables et en adjuvant à la chirurgie. Dans ces deux situations une chimiothérapie pourrait être associée pour réaliser un traitement multimodal par radio-chimiothérapie, qui consolide le contrôle local et traite une maladie en voie de dissémination. Cependant, l'évaluation de ces stratégies multimodales n'a pas été faite dans le cancer du pénis et leur mise en place dans des essais randomisés pourrait s'inspirer des résultats obtenus dans le traitement du cancer du canal anal et de la vulve [77-79]. Par extrapolation, l'expérience acquise concernant le cancer anal et vulvaire, suggère que le traitement du cancer avancé du pénis (en particulier avec masses non résecables) pourrait être une radio-chimiothérapie initiale suivie d'un curage inguinal.

Un des problèmes posé est la faible tolérance de la région inguinale aux radiations, avec en particulier les risques de nécrose cutanée. Ces complications sont exacerbées en cas d'irradiation adjuvante à une lymphadénectomie.

Peu d'études ont évalué en situation néoadjuvante l'efficacité de la radiothérapie sur les micro métastases et sur les adénopathies cliniques. Ravi *et al* ont étudié l'effet de la radiothérapie inguinale réalisée avant curage, chez les patients présentant une ou des adénopathies inguinales cliniques de plus de 4 cm [80]. Sur l'analyse histologique, un

envahissement capsulaire ganglionnaire était retrouvé chez 33% (14/43) de patients non irradié et 9% (3/34) de patients irradiés. Les séries évaluant l'impact de l'irradiation préventive des aires inguinales chez les patients cN0, retrouvent un taux de progression identique (environ 20%) au taux après curage inguinal modifié, montrant la faible efficacité sur les micro métastases [81,82].

Une revue de la littérature de 2002 présente la radiothérapie inguinale comme étant moins efficace que la chirurgie, mais pouvant être utile dans des situations de masses non résecables, comme traitement palliatif [13].

CONCLUSION

5 CONCLUSION

Le principal enjeu du traitement du cancer du pénis est l'évaluation et la prise en charge d'un envahissement ganglionnaire.

Nous avons rapporté les résultats d'une étude rétrospective monocentrique portant sur 114 patients ayant eu un curage inguinal pour cancer du pénis infiltrant à risque de métastases ganglionnaires.

Dans cette étude, nous avons montré que la survie globale, spécifique et sans récurrence des patients cN1 et pN1 étaient de 69.6%, 83.7%, 68% et 73.4%, 89.3%, 78.8% respectivement après lymphadénectomie inguinale seule, comparables aux survies des patients cN0 et pN0 avec une tumeur du pénis à risque de métastases ganglionnaires. Par contre, la survie des patients présentant plus de 2 ganglions envahis a été mauvaise, montrant la nécessité dans ces situations d'évaluer des protocoles de chimiothérapie ou d'association radio-chimiothérapie plus lymphadénectomie. L'évaluation du nombre de ganglions envahis, la taille, le grade de différenciation et l'existence ou non d'une extension extra-capsulaire sont indispensables à connaître pour établir ces protocoles thérapeutiques.

Les patients avec plus de 2 ganglions inguinaux envahis et des facteurs de mauvais pronostics, pourraient avoir une survie améliorée en associant dans leur prise en charge, en plus de l'exérèse chirurgicale, des traitements adjuvants ou néo-adjuvants qui sont encore à définir.

BIBLIOGRAPHIE

6 BIBLIOGRAPHIE

- [1] McDougal WS, Kirchner FK,Jr, Edwards RH and Killion LT: Treatment of carcinoma of the penis: the case for primary lymphadenectomy. *J Urol* 1986; 136: 38.
- [2] Persky L and deKernion J: Carcinoma of the penis. *CA Cancer J Clin* 1986; 36: 258.
- [3] Pow-Sang JE, Benavente V, Pow-Sang JM and Pow-Sang M: Bilateral ilioinguinal lymph node dissection in the management of cancer of the penis. *Semin Surg Oncol* 1990; 6: 241.
- [4] Ravi R: Correlation between the extent of nodal involvement and survival following groin dissection for carcinoma of the penis. *Br J Urol* 1993; 72: 817.
- [5] Soria JC, Fizazi K, Piron D, Kramar A, Gerbaulet A, Haie-Meder C et al: Squamous cell carcinoma of the penis: multivariate analysis of prognostic factors and natural history in monocentric study with a conservative policy. *Ann Oncol* 1997; 8: 1089.
- [6] Srinivas V, Morse MJ, Herr HW, Sogani PC and Whitmore WF,Jr: Penile cancer: relation of extent of nodal metastasis to survival. *J Urol* 1987; 137: 880.
- [7] Guimaraes GC, Lopes A, Campos RS, Zequi Sde C, Leal ML, Carvalho AL et al: Front pattern of invasion in squamous cell carcinoma of the penis: new prognostic factor for predicting risk of lymph node metastases. *Urology* 2006; 68: 148.
- [8] Kroon BK, Horenblas S, Lont AP, Tanis PJ, Gallee MP and Nieweg OE: Patients with penile carcinoma benefit from immediate resection of clinically occult lymph node metastases. *J Urol* 2005; 173: 816.
- [9] Horenblas S, van Tinteren H, Delemarre JF, Moonen LM, Lustig V and van Waardenburg EW: Squamous cell carcinoma of the penis. III. Treatment of regional lymph nodes. *J Urol* 1993; 149: 492.

- [10] Lopes A, Hidalgo GS, Kowalski LP, Torloni H, Rossi BM and Fonseca FP: Prognostic factors in carcinoma of the penis: multivariate analysis of 145 patients treated with amputation and lymphadenectomy. *J Urol* 1996; 156: 1637.
- [11] Bouchot O, Rigaud J, Maillet F, Hetet JF and Karam G: Morbidity of inguinal lymphadenectomy for invasive penile carcinoma. *Eur Urol* 2004; 45: 761.
- [12] AJCC: Cancer staging manual, Springer Verlag ed. New York, pp. 317-22, 2002
- [13] Lynch D, Pettaway C: Tumors of the penis. In: *Campbell's Urology*, Saunders ed. Edited by P. Walsh, A. Retik, D. Vaughan et al. Philadelphia, vol. 4, pp. 2945-81, 2002
- [14] Lont AP, Kroon BK, Gallee MP, van Tinteren H, Moonen LM and Horenblas S: Pelvic lymph node dissection for penile carcinoma: extent of inguinal lymph node involvement as an indicator for pelvic lymph node involvement and survival. *J Urol* 2007; 177: 947.
- [15] Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET et al: Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982; 5: 649.
- [16] Broders AC: Epithelioma of the genito-urinary organs. *Ann Surg* 1922; 75: 574
- [17] Solsona E, Iborra I, Ricos JV, Monros JL, Dumont R, Casanova J et al: Corpus cavernosum invasion and tumor grade in the prediction of lymph node condition in penile carcinoma. *Eur Urol* 1992; 22: 115.
- [18] Solsona E, Algaba F, Horenblas S, Pizzocaro G, Windahl T and European Association of Urology: EAU Guidelines on Penile Cancer. *Eur Urol* 2004; 46: 1.
- [19] Donat SM, Cozzi J, Herr H : Surgery of penile and urthral carcinoma. In: *Campbell's Urology*, Saunders ed. Edited by P. Walsh, A. Retik, D. Vaughan et al. Philadelphia, vol. 4, pp. 2983-99, 2002
- [20] Bouchot O, Rigaud J: Tumeurs du pénis: techniques et indications. *Ann Urol (Paris)* 2004; 38: 285.

- [21] Catalona WJ: Modified inguinal lymphadenectomy for carcinoma of the penis with preservation of saphenous veins: technique and preliminary results. *J Urol* 1988; 140: 306.
- [22] Hegarty PK, Kayes O, Freeman A, Christopher N, Ralph DJ and Minhas S: A prospective study of 100 cases of penile cancer managed according to European Association of Urology guidelines. *BJU Int* 2006; 98: 526.
- [23] Rippentrop JM, Joslyn SA and Konety BR: Squamous cell carcinoma of the penis: evaluation of data from the surveillance, epidemiology, and end results program. *Cancer* 2004; 101: 1357.
- [24] Micali G, Innocenzi D, Nasca MR, Musumeci ML, Ferrau F and Greco M: Squamous cell carcinoma of the penis. *J Am Acad Dermatol* 1996; 35: 432.
- [25] Hoppmann HJ, Fraley EE: Squamous cell carcinoma of the penis. *J Urol* 1978; 120: 393
- [26] Holly EA and Palefsky JM: Factors related to risk of penile cancer: new evidence from a study in the Pacific Northwest. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85: 2.
- [27] Maden C, Sherman KJ, Beckmann AM, Hislop TG, The CZ, Ashley RL et al: History of circumcision, medical conditions, and sexual activity and risk of penile cancer. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85: 19
- [28] Varma VA, Sanchez-Lanier M, Unger ER, Clark C, Tickman R, Hewan-Lowe K et al: Association of human papillomavirus with penile carcinoma: a study using polymerase chain reaction and in situ hybridization. *Hum Pathol* 1991; 22: 908
- [29] Bezerra AL, Lopes A, Santiago GH, Ribeiro KC, Latorre MR, Villa LL: Human papillomavirus as a prognostic factor in carcinoma of the penis: analysis of 82 patients treated with amputation and bilateral lymphadenectomy. *Cancer* 2001; 91: 2315.
- [30] Backes DM, Kurman RJ, Pimenta JM, Smith JS: Systematic review of human papillomavirus prevalence in invasive penile cancer. *Cancer Causes Control* 2008; 11.
- [31] Schoen EJ, Wiswell TE, Moses S: Reply to Carole M. Lannon and the task force on circumcision. *Pediatrics* 2001; 108: 211.

- [32] Maiche AG: Epidemiological aspects of cancer of the penis in Finland. *Eur J Cancer Prev* 1992; 1: 153.
- [33] Ficarra V, Zattoni F, Cunico SC, Galetti TP, Luciani L, Fandella A et al: Lymphatic and vascular embolizations are independent predictive variables of inguinal lymph node involvement in patients with squamous cell carcinoma of the penis: Gruppo Uro-Oncologico del Nord Est (Northeast Uro-Oncological Group) Penile Cancer data base data. *Cancer* 2005; 103: 2507.
- [34] Burgers JK, Badalament RA and Drago JR: Penile cancer. Clinical presentation, diagnosis, and staging. *Urol Clin North Am* 1992; 19: 247.
- [35] Novara G, Artibani W, Cunico SC, De Giorgi G, Gardiman M, Martignoni G et al: How accurately do Solsona and European Association of Urology risk groups predict for risk of lymph node metastases in patients with squamous cell carcinoma of the penis? *Urology* 2008; 71: 328.
- [36] Fraley EE, Zhang G, Manivel C and Niehans GA: The role of ilioinguinal lymphadenectomy and significance of histological differentiation in treatment of carcinoma of the penis. *J Urol* 1989; 142: 1478.
- [37] Theodorescu D, Russo P, Zhang ZF, Morash C and Fair WR: Outcomes of initial surveillance of invasive squamous cell carcinoma of the penis and negative nodes. *J Urol* 1996; 155: 1626.
- [38] McDougal WS: Carcinoma of the penis: improved survival by early regional lymphadenectomy based on the histological grade and depth of invasion of the primary lesion. *J Urol* 1995; 154: 1364.
- [39] Heyns CF, van Vollenhoven P, Steenkamp JW and Allen FJ: Cancer of the penis--a review of 50 patients. *S Afr J Surg* 1997; 35: 120.
- [40] Solsona E, Iborra I, Rubio J, Casanova JL, Ricos JV and Calabuig C: Prospective validation of the association of local tumor stage and grade as a predictive factor for occult lymph node micrometastasis in patients with penile carcinoma and clinically negative inguinal lymph nodes. *J Urol* 2001; 165: 1506.

- [41] Villavicencio H, Rubio-Briones J, Regalado R, Chechile G, Algaba F and Palou J: Grade, local stage and growth pattern as prognostic factors in carcinoma of the penis. *Eur Urol* 1997; 32: 442.
- [42] Emerson RE, Ulbright TM, Eble JN, Geary WA, Eckert GJ and Cheng L: Predicting cancer progression in patients with penile squamous cell carcinoma: the importance of depth of invasion and vascular invasion. *Mod Pathol* 2001; 14: 963.
- [43] Hall MC, Sanders JS, Vuitch F, Ramirez E and Pettaway CA: Deoxyribonucleic acid flow cytometry and traditional pathologic variables in invasive penile carcinoma: assessment of prognostic significance. *Urology* 1998; 52: 111.
- [44] Slaton JW, Morgenstern N, Levy DA, Santos MW, Jr, Tamboli P, Ro JY et al: Tumor stage, vascular invasion and the percentage of poorly differentiated cancer: independent prognosticators for inguinal lymph node metastasis in penile squamous cancer. *J Urol* 2001; 165: 1138.
- [45] Cubilla AL, Barreto J, Caballero C, Ayala G and Riveros M: Pathologic features of epidermoid carcinoma of the penis. A prospective study of 66 cases. *Am J Surg Pathol* 1993; 17: 753.
- [46] Zhu Y, Zhang SL, Ye DW, Yao XD, Jiang ZX and Zhou XY: Predicting pelvic lymph node metastases in penile cancer patients: a comparison of computed tomography, Cloquet's node, and disease burden of inguinal lymph nodes. *Onkologie* 2008; 31: 37.
- [47] Esen G: Ultrasound of superficial lymph nodes. *Eur J Radiol* 2006; 58: 345.
- [48] Hadway P, Smith Y, Corbishley C, Heenan S and Watkin NA: Evaluation of dynamic lymphoscintigraphy and sentinel lymph-node biopsy for detecting occult metastases in patients with penile squamous cell carcinoma. *BJU Int* 2007; 100: 561.
- [49] Scher B, Seitz M, Reiser M, Hungerhuber E, Hahn K, Tiling R et al: 18F-FDG PET/CT for staging of penile cancer. *J Nucl Med* 2005; 46: 1460.
- [50] Tabatabaei S, Harisinghani M and McDougal WS: Regional lymph node staging using lymphotropic nanoparticle enhanced magnetic resonance imaging with ferumoxtran-10 in patients with penile cancer. *J Urol* 2005; 174: 923.

- [51] Cabanas RM: An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer* 1977; 39: 456.
- [52] Fossa SD, Hall KS, Johannessen NB, Urnes T and Kaalhus O: Cancer of the penis. Experience at the Norwegian Radium Hospital 1974-1985. *Eur Urol* 1987; 13: 372.
- [53] Pettaway CA, Pisters LL, Dinney CP, Jularbal F, Swanson DA, von Eschenbach AC et al: Sentinel lymph node dissection for penile carcinoma: the M. D. Anderson Cancer Center experience. *J Urol* 1995; 154: 1999.
- [54] Morton DL, Wen DR, Wong JH, Economou JS, Cagle LA, Storm FK et al: Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 1992; 127: 392.
- [55] Horenblas S, Jansen L, Meinhardt W, Hoefnagel CA, de Jong D and Nieweg OE: Detection of occult metastasis in squamous cell carcinoma of the penis using a dynamic sentinel node procedure. *J Urol* 2000; 163: 100.
- [56] Leijte JA, Kroon BK, Valdes Olmos RA, Nieweg OE and Horenblas S: Reliability and safety of current dynamic sentinel node biopsy for penile carcinoma. *Eur Urol* 2007; 52: 170.
- [57] Hungerhuber E, Schlenker B, Frimberger D, Linke R, Karl A, Stief CG et al: Lymphoscintigraphy in penile cancer: limited value of sentinel node biopsy in patients with clinically suspicious lymph nodes. *World J Urol* 2006; 24: 319.
- [58] Perdona 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* 2005; 66: 1282.
- [59] Leijte JA, Kirrander P, Antonini N, Windahl T, Horenblas S: Recurrence patterns of squamous cell carcinoma of the penis: recommendations for follow-up based on a two-centre analysis of 700 patients. *Eur Urol* 2008; 54: 161.
- [60] Johnson DE and Lo RK: Management of regional lymph nodes in penile carcinoma. Five-year results following therapeutic groin dissections. *Urology* 1984; 24: 308.

- [61] Rempelakos A, Bastas E, Lympirakis CH and Thanos A: Carcinoma of the penis: experience from 360 cases. *J BUON* 2004; 9: 51.
- [62] Horenblas S and van Tinteren H: Squamous cell carcinoma of the penis. IV. Prognostic factors of survival: analysis of tumor, nodes and metastasis classification system. *J Urol* 1994; 151: 1239.
- [63] Kuruvilla JT, Garlick FH, Mammen KE: Results of surgical treatment of carcinoma of the penis. *Aust N Z J Surg* 1971; 41: 157.
- [64] Horenblas S: Lymphadenectomy for squamous cell carcinoma of the penis. Part 2: the role and technique of lymph node dissection. *BJU Int* 2001; 88: 473.
- [65] Mottet N, Avances C, Bastide C, Culine S, Iborra F, Lesourd A et al: Recommendations du CCAFU 2007: tumeurs du pénis. *Prog Urol* 2007; 17: 1049.
- [66] Ficarra V, Zattoni F, Artibani W, Fandella A, Martignoni G, Novara G et al: Nomogram predictive of pathological inguinal lymph node involvement in patients with squamous cell carcinoma of the penis. *J Urol* 2006; 175: 1700.
- [67] Leijte JA, Gallee M, Antonini N, Horenblas S: Evaluation of current TNM classification of penile carcinoma. *J Urol* 2008; 180: 933.
- [68] 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.
- [69] Leijte JA, Kerst JM, Bais E, Antonini N and Horenblas S: Neoadjuvant chemotherapy in advanced penile carcinoma. *Eur Urol* 2007; 52: 488.
- [70] 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.
- [71] Pagliaro LC and Crook J: Multimodality therapy in penile cancer: when and which treatments? *World J Urol* 2008;

- [72] Pizzocaro G and Piva L: Adjuvant and neoadjuvant vincristine, bleomycin, and methotrexate for inguinal metastases from squamous cell carcinoma of the penis. *Acta Oncol* 1988; 27: 823.
- [73] Ichikawa T, Nakano I and Hirokawa I: Bleomycin treatment of the tumors of penis and scrotum. *J Urol* 1969; 102: 699.
- [74] Mills EE: Intermittent intravenous methotrexate in the treatment of advanced epidermoid carcinoma. *S Afr Med J* 1972; 46: 398.
- [75] Haas GP, Blumenstein BA, Gagliano RG, Russell CA, Rivkin SE, Culkin DJ et al: Cisplatin, methotrexate and bleomycin for the treatment of carcinoma of the penis: a Southwest Oncology Group study. *J Urol* 1999; 161: 1823.
- [76] Hakenberg OW, Nippgen JB, Froehner M, Zastrow S and Wirth MP: Cisplatin, methotrexate and bleomycin for treating advanced penile carcinoma. *BJU Int* 2006; 98: 1225.
- [77] Flam M, John M, Pajak TF, Petrelli N, Myerson R, Doggett S et al: Role of mitomycin in combination with fluorouracil and radiotherapy, and of salvage chemoradiation in the definitive nonsurgical treatment of epidermoid carcinoma of the anal canal: results of a phase III randomized intergroup study. *J Clin Oncol* 1996; 14: 2527.
- [78] Hyde SE, Valmadre S, Hacker NF, Schilthuis MS, Grant PT and van der Velden J: Squamous cell carcinoma of the vulva with bulky positive groin nodes-nodal debulking versus full groin dissection prior to radiation therapy. *Int J Gynecol Cancer* 2007; 17: 154.
- [79] Montana GS, Thomas GM, Moore DH, Saxer A, Mangan CE, Lentz SS et al: Preoperative chemo-radiation for carcinoma of the vulva with N2/N3 nodes: a gynecologic oncology group study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48: 1007.
- [80] Ravi R: Prophylactic lymphadenectomy vs observation vs inguinal biopsy in node-negative patients with invasive carcinoma of the penis. *Jpn J Clin Oncol* 1993; 72: 817.
- [81] Ekstrom T, Edsmyr F: Cancer of the penis: A clinical study of 229 cases. *Acta Chir Scand* 1958; 56: 724.

[82] Murrell DS, Williams JL: Radiotherapy in the treatment of the carcinoma of the penis.
Br J Urol 1965; 37: 211.

NOM : MARCONNET

PRENOM : Louis

Titre de Thèse :

**SURVIE DES TUMEURS INFILTANTES DU PENIS A RISQUE
D'ENVAHISSEMENT GANGLIONNAIRE INGUINAL.
ETUDE RETROSPECTIVE SUR 114 PATIENTS AYANT EU UN
CURAGE INGUINAL REALISE DANS LE SERVICE D'UROLOGIE DU
CHU DE NANTES.**

114 patients, d'âge moyen de 63.3 ± 11.4 ans (25-94), ont présenté une tumeur infiltrante du pénis sans adénopathie inguinale palpable (cN0), mais à risque intermédiaire ou à haut risque d'envahissement ganglionnaire, ou bien avec une ou plusieurs adénopathies inguinales palpables (cN1-3) (TNM 2002).

Le stade pathologique pN a été obtenu par lymphadénectomie, dont l'étendue a été fonction du stade clinique cN.

La survie spécifique à 5 ans a été de 93.4%, 83.7%, 32% et 0% pour les stades cN0, cN1, cN2 et cN3, respectivement, et de 93.4%, 89.3%, 30.9% et 0% pour les stades pN0, pN1, pN2 et pN3, respectivement. Une différence statistiquement significative a été observée entre les stades cN0 et cN2-3, cN1 et cN2-3, pN0 et pN2-3 et, pN1 et pN2-3 ($p < 0.001$).

Les survies globale, spécifique et sans récurrence des patients cN1 et pN1 ont été, après lymphadénectomie inguinale seule, comparables aux survies des patients cN0 et pN0. Par contre, la survie des patients présentant plus de 2 ganglions envahis a été mauvaise, montrant la nécessité dans ces situations d'évaluer des protocoles de chimiothérapie ou d'association radio-chimiothérapie plus lymphadénectomie.

MOTS-CLES :

PENIS
CANCER
ADENOPATHIES
LYMPHADENECTOMIE
SURVIE