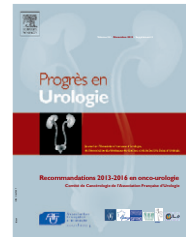




Disponible en ligne sur  
**SciVerse ScienceDirect**  
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France  
**EM|consulte**  
www.em-consulte.com



## RECOMMANDATIONS EN ONCO-UROLOGIE 2013

# Recommandations en onco-urologie 2013 du CCAFU : Tumeurs malignes du pénis

## CCAFU Recommendations 2013: Penile cancer

J. Rigaud<sup>a,\*</sup>, C. Avancès<sup>a</sup>, P. Camparo<sup>a</sup>, X. Durand<sup>a</sup>,  
A. Fléchon<sup>a</sup>, T. Murez<sup>a</sup>, P. Sèbe<sup>a</sup>, P. Coloby<sup>b</sup>,  
S. Culine<sup>b</sup>, F. Iborra<sup>b</sup>, N. Mottet<sup>b</sup>, M. Soulié<sup>a</sup>  
et les membres du CCAFU

<sup>a</sup>Membres du CCAFU-OGE (Comité de cancérologie de l'Association française d'urologie - sous-comité Organes génitaux externes et rétropéritone)

<sup>b</sup>Membres experts du CCAFU-OGE (Comité de cancérologie de l'Association française d'urologie - sous-comité Organes génitaux externes et rétropéritone)

### MOTS CLÉS

Cancer ;  
Pénis ;  
Ganglion ;  
Chirurgie ;  
Curiethérapie ;  
Curage ganglionnaire

### Résumé

**Introduction.** - Les tumeurs malignes du pénis sont rares. L'objectif de cet article a été de proposer des recommandations de prise en charge de ces tumeurs.

**Matériel et méthodes.** - Une revue de la littérature a été réalisée en reprenant les articles publiés dans PUBMED sur les cancers du pénis.

**Résultats.** - La forme histologique la plus fréquente est le carcinome épidermoïde. L'examen clinique du pénis est le plus souvent suffisant pour apprécier l'extension locale de la tumeur primitive. Il peut être complété par une IRM pour une extension plus en profondeur. La palpation des aires ganglionnaires inguinales doit être systématique et bilatérale pour évaluer l'extension régionale. En cas d'adénopathie palpée, une cytoponction est recommandée, associée à une tomographie abdomino-pelvienne et une TEP-TDM au <sup>18</sup>F-FDG. En cas de tumeur pénienne à risque d'extension ganglionnaire sans adénopathie palpée, une recherche du ganglion sentinelle est recommandée.

Le traitement de la tumeur primitive est le plus souvent chirurgical. Il doit au maximum être conservateur avec un impératif d'être en marges saines. Dans certains cas, une curiethérapie ou un traitement local (laser, crème cytotoxique, etc.) peuvent être proposés. La prise en charge thérapeutique des aires ganglionnaires doit être systématique et bilatérale. Elle doit être faite lors du diagnostic de la maladie. La lymphadénectomie inguinale seule a un rôle curatif chez les patients ayant une atteinte métastatique d'un ganglion unique (stade pN1). En cas d'extension ganglionnaire plus étendue, une prise en charge multimodale associant chimiothérapie, chirurgie et éventuellement radiothérapie doit être discutée.

\*Auteur correspondant.

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

**Conclusion.** - Le traitement des cancers du pénis est le plus souvent chirurgical plus ou moins associé à une chimiothérapie en cas d'extension ganglionnaire. Le facteur pronostique principal est l'atteinte ganglionnaire justifiant une prise en charge adaptée dès le diagnostic.

© 2013 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

## KEYWORDS

Cancer;  
Carcinoma;  
Penile;  
Lymph node;  
Surgery;  
Brachytherapy;  
Lymph node  
dissection

## Summary

**Introduction.** - Malignant tumours of the penis are rare tumours. The objective of this article is to propose guidelines for the management of these tumours.

**Material and Methods.** - A review of the literature was performed by selecting articles on penile cancer published in PUBMED.

**Results.** - The most common histological type is squamous cell carcinoma. Clinical examination of the penis is usually sufficient to assess local extension of the primary tumour, but it can be completed by MRI to assess deeper extension. Inguinal lymph nodes must be systematically palpated on both sides to assess regional extension. In the presence of palpable lymph nodes, aspiration cytology is recommended in combination with abdomen and pelvis computed tomography and <sup>18</sup>F-FDG PET-CT. Sentinel lymph node biopsy is recommended in the case of penile cancer at high risk of lymph node extension with no palpable lymph nodes.

Treatment of the primary tumour is usually surgical. It must be as conservative as possible while ensuring negative surgical margins. Brachytherapy or local treatment (laser, cytotoxic cream, etc.) can be proposed in some cases.

Bilateral lymph node chains must be systematically treated at the time of diagnosis of the disease. Inguinal lymphadenectomy alone has a curative role in patients with metastatic invasion of a single lymph node (stage pN1). In the case of more extensive lymph node involvement, multimodal management combining chemotherapy, surgery and possibly radiotherapy, must be considered.

**Conclusion.** - The treatment of penile cancer is usually surgical possibly in combination with chemotherapy in the presence of lymph node extension. The main prognostic factor is lymph node involvement, requiring appropriate management right from the time of diagnosis.

© 2013 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

## Introduction

Aucune étude prospective randomisée ou revue de la Cochrane Database n'a été réalisée sur le cancer du pénis rendant ces recommandations 2013 au mieux de niveau de preuve 2b et de grade de recommandation B. Cet article est une mise à jour des recommandations du CCAFU de 2010 [1].

## Épidémiologie et facteurs de risque

Les cancers du pénis sont rares, le pic de fréquence se situe entre 60-70 ans. En Europe comme aux États-Unis, l'incidence est estimée à 1 pour 100 000 hommes. Il existe des variations d'incidence entre les différents pays européens et dans le monde avec des taux plus élevés chez les hispaniques, au Brésil et en Ouganda, possiblement du fait de pratiques sexuelles différentes avec un risque plus élevé d'exposition à HPV [2].

## Facteurs de risque

- Inflammation chronique liée à une macération et à un manque d'hygiène locale (balanoposthite, lichen scléro-atrophique) ;

- Infection à HPV (*Human Papilloma Virus*) : HPV-16 et HPV-18 ont un rôle dans 50 % des cas du cancer du pénis ;
- Habitudes sexuelles (partenaires multiples, premier rapport sexuel précoce) ;
- Tabac ;
- Photochimiothérapie avec utilisation de sporalène et d'ultraviolet A [3].

## Prévention

Rôle préventif de la circoncision dans la période périnatale ou avant la puberté, mais pas lorsqu'elle est réalisée à l'âge adulte.

Pas de recommandation actuelle chez l'homme pour une vaccination à HPV-16 et HPV-18, tant que les résultats de la vaccination chez la femme ne seront pas connus.

## Anatomopathologie

### Lésion précancéreuse

Les lésions précancéreuses évoluent vers un carcinome pénien en l'absence de traitement dans près de 30 % des cas [4].

Il s'agit des lésions de carcinome *in situ* : maladie de Bowen et érythroplasie de Queyrat.

## Carcinomes du pénis

La forme histologique la plus fréquente (95 % des cas) est le carcinome épidermoïde (spinocellulaire). Les localisations les plus fréquentes sont le gland (48 % des cas) et le prépuce (25 % des cas).

Il existe sous 2 formes : lésion papillaire exophytique (évolution ganglionnaire tardive et rare) ou lésion ulcéro-infiltrante (évolution ganglionnaire et pronostic péjoratif).

Le pronostic du carcinome épidermoïde est conditionné par sa profondeur d'infiltration, son grade histopronostique et l'existence d'embolies sanguines ou lymphatiques ou périnerveux [5].

## Classification

La dernière classification TNM a été actualisée en 2009 (Tableau 1). Il n'y a pas eu de modification depuis.

## Recommandations diagnostiques

### Bilan pénien

#### Clinique

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

#### Radiologique

Il n'y a pas d'examen recommandé en standard. En cas de doute ou pour évaluer l'extension plus précisément, il est possible de s'aider des examens décrits ci-dessous.

#### Échographie

L'échographie peut montrer une infiltration caverneuse ou de l'albuginée, si la tumeur siège sur le gland.

#### IRM

L'IRM est l'examen le plus sensible pour identifier une extension urétrale ou caverneuse. Les lésions sont en hyposignal T1 et T2, elles se rehaussent modérément après injection de gadolinium. Cet examen permet d'apprécier l'éventuelle infiltration du corps caverneux et peut aider à déterminer si un traitement conservateur est envisageable. L'IRM est optimisée si elle est réalisée avec un test d'érection associé.

#### Biopsie de la lésion

La biopsie de la lésion n'est pas nécessaire s'il n'existe pas de doute diagnostique. En cas de réalisation de ce geste, une biopsie-excision avec des marges en tissu sain est préférable à une simple biopsie.

Tableau 1. Classification TNM 2009.

T	Tumeur primitive
pTx	Renseignements insuffisants pour classer la tumeur primitive
T0	Pas de signe de tumeur primitive
Tis	Carcinome <i>in situ</i>
Ta	Carcinome verruqueux non infiltrant
T1	Tumeur envahissant le tissu conjonctif sous épithélial
T1a	Tumeur envahissant le tissu conjonctif sous épithélial sans invasion lympho-vasculaire et non faiblement différencié ou non indifférencié (T1 G1-2)
T1b	Tumeur envahissant le tissu conjonctif sous épithélial avec invasion lympho-vasculaire et faiblement différencié ou indifférencié (T1 G3-4)
T2	Tumeur envahissant le corps spongieux ou caverneux
T3	Tumeur envahissant l'urètre
T4	Tumeur envahissant d'autres structures adjacentes
cN	Ganglions régionaux (Clinique : palpation ou imagerie)
Nx	Renseignements insuffisants pour classer l'atteinte des ganglions lymphatiques régionaux (ganglions inguinaux)
N0	Pas de ganglion inguinal palpé
N1	Palpation d'un seul ganglion unilatéral mobile
N2	Palpation de ganglions multiples ou bilatéraux mobiles
N3	Ganglions inguinaux fixés ou ganglions pelviens, unilatéraux ou bilatéraux
pN	Ganglions régionaux (Pathologique : biopsie ou exérèse)
pNx	Renseignements insuffisants pour classer l'atteinte des ganglions lymphatiques régionaux (ganglions inguinaux)
pN0	Pas d'atteinte ganglionnaire régionale
pN1	Métastase ganglionnaire inguinale unique
pN2	Métastases ganglionnaires inguinales multiples ou bilatérales
pN3	Métastase ganglionnaire pelvienne, unilatérale ou bilatérale ou à distance
M	Métastases à distance
Mx	Renseignements insuffisants pour classer des métastases à distance
M0	Pas de métastases à distance
M1	Présence de métastases à distance
<b>Grade histologique</b>	
Gx	Renseignements insuffisants pour classer le grade histologique
G1	Bien différencié
G2	Moyennement différencié
G3-4	Faiblement différencié ou indifférencié

## Bilan ganglionnaire

### Clinique

La palpation des aires ganglionnaires inguinales doit être systématique et bilatérale. Elle recherche des adénopathies et apprécie leur nombre, leur consistance, leur taille et leur fixation aux plans profonds. Le premier relais ganglionnaire est situé dans le cadran supéro-interne.

Le taux de faux négatifs de l'examen clinique des aires inguinales varie de 18 à 23 %, en particulier en cas d'obésité.

Il n'y a pas d'atteinte ganglionnaire pelvienne en l'absence d'atteinte ganglionnaire inguinale.

### Cytoponction

En cas d'adénopathie palpée, il est recommandé de faire une cytoponction à l'aiguille, plus ou moins guidée par échographie, du ou des ganglions. La cytoponction n'aura de valeur que si elle est positive, mais guidera l'attitude de la prise en charge.

### Radiologique

#### Échographie

L'échographie avec une sonde à haute résolution (10 MHz) peut détecter des modifications architecturales des ganglions : augmentation de volume, asymétrie d'épaisseur, lobulations focales du cortex lymphatique ou disparition du hile. Elle peut permettre de guider une cytoponction ganglionnaire.

#### Tomodensitométrie (TDM)

La TDM inguinale et pelvienne est recommandée lorsque l'examen clinique est difficile (patient obèse) ou en cas d'adénopathie inguinale palpée.

#### Imagerie par résonance magnétique (IRM)

L'IRM n'a pas prouvé de supériorité par rapport à la TDM dans la détection des adénopathies inguinales. Elle trouve sa place en cas de contre-indication à une TDM.

### Ganglion sentinelle

Le principe de la technique du ganglion sentinelle est d'identifier le ou les premiers relais ganglionnaires inguinaux et d'en faire l'exérèse permettant une réduction de la morbidité du curage inguinal. La technique permet de détecter une éventuelle métastase ganglionnaire occulte non palpée ou non détectée par l'imagerie standard. Elle a été standardisée et reproductible par plusieurs équipes avec un taux de faux négatifs de 5 % et un taux de complications de 6 à 7 % [6-9].

Elle est recommandée chez les patients ayant une tumeur du pénis en place avec un risque d'extension ganglionnaire et sans adénopathie palpée (cN0). En cas d'adénopathie palpée (cN+), cette technique n'est pas recommandée quel que soit le stade de la tumeur pénienne.

### Tomographie par émission de positrons (TEP-TDM)

La TEP-TDM au <sup>18</sup>F-FDG (fluorodésoxyglucose marqué au fluor 18) est un examen important dans le bilan d'extension ganglionnaire et métastatique du cancer du pénis. Plusieurs études ont confirmé une sensibilité de 40 à 91 %, une spécificité de 97 à 100 %, une valeur prédictive positive de 37 à 100 %, une valeur prédictive négative de 91 à 97 % et une exactitude de 89 % [10-13].

Par contre la TEP-TDM au <sup>18</sup>F-FDG a une limite pour la détection des micrométastases de moins de 0,5 cm, en particulier en cas de patients n'ayant pas d'adénopathie palpée du fait d'une faible sensibilité dans ce sous-groupe de patients [14].

Dans une méta-analyse récente sur la place de la TEP-TDM au <sup>18</sup>F-FDG dans le cancer du pénis, il a été mis en évidence que chez les patients cN0 (pas d'adénopathie palpée), sa réalisation en routine n'est pas recommandée. À l'inverse, en cas de patients cN+ (adénopathie palpée), la TEP-TDM au <sup>18</sup>F-FDG est recommandée pour le bilan d'extension pelvien et à distance [15] (Fig. 1).

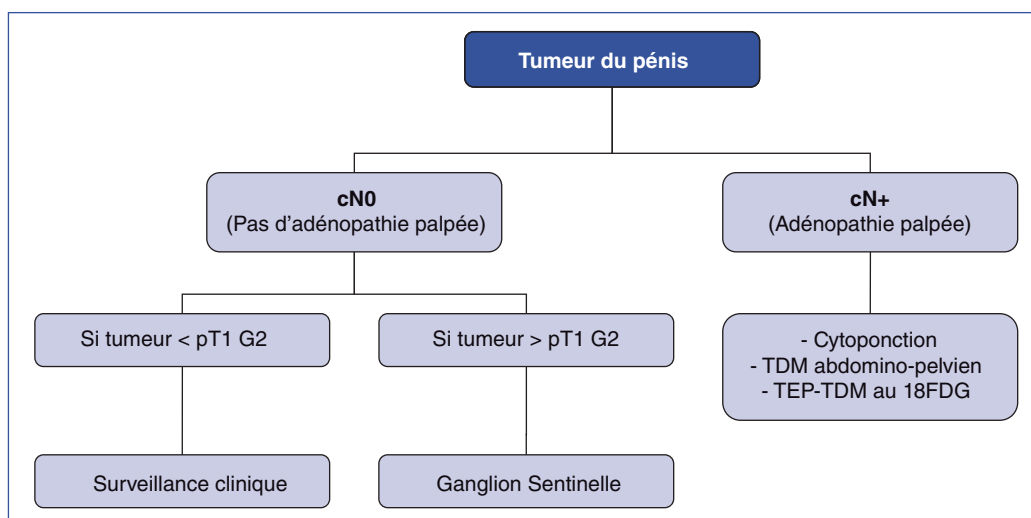


Figure 1. Bilan diagnostique et d'extension en fonction de la tumeur pénienne et de l'examen clinique bilatérale des aires ganglionnaires inguinales.

## Risque d'extension ganglionnaire

Les principaux facteurs de risque de métastases ganglionnaires sont le stade pT ( $\geq$  pT1b : une tumeur primitive envahissant le tissu conjonctif sous-épithélial avec invasion lympho-vasculaire), un grade histopronostique  $\geq$  2 (moyennement différencié) et des ganglions palpables [16].

## Bilan métastatique

L'évolution métastatique est rare et elle se fait vers les ganglions pelviens, rétropéritonéaux puis vers les poumons.

Une TDM abdomino-pelvienne est recommandée en cas de métastases inguinales prouvées histologiquement (pN+) à la recherche d'une atteinte pelvienne. La TEP-TDM au  $^{18}\text{F}$ -FDG a une place dans le bilan à distance dans ces cas.

Les métastases pulmonaires étant exceptionnelles, la tomодensitométrie thoracique ou une radiographie thoracique n'est pas recommandée, sauf en cas de signe d'appel.

La scintigraphie osseuse est recommandée en cas de symptômes osseux ou d'hypercalcémie.

## Recommandations thérapeutiques

### Lésion pénienne

#### Modalités thérapeutiques

##### Traitements conservateurs locaux

- Crèmes cytotoxiques : 5-Fluorouracile [17] ou imiquimod 5 % ;
- Laser Yag ou  $\text{CO}_2$  ;
- Photothérapie dynamique ;
- Technique de Mosh.

#### Chirurgie

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

Une posthectomie (circoncision) doit être systématiquement réalisée. Elle peut être suffisante en cas de tumeur localisée au prépuce.

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

Une marge négative est un impératif absolu, il n'y a pas de taille limite de marge. Le risque de récurrence étant multiplié par 3 en cas de marge positive.

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

La technique chirurgicale n'est pas standardisée, elle dépend des possibilités techniques, en fonction de la taille et de la localisation de la tumeur.

Des gestes de reconstruction peuvent être associés en particulier au niveau du gland [18,19] mais également du corps du pénis [20].

En cas d'amputation partielle, la longueur du pénis restante doit être au moins de 3 cm. La complication principale est la sténose méatique (7 à 10 %).

L'amputation totale impose une urétrostomie périnéale. L'émasculatation ou la désinsertion complète des corps caverneux sont uniquement des gestes de nécessité.

#### Radiothérapie

Une circoncision préalable est systématique avant toute curiethérapie ou radiothérapie externe.

La curiethérapie interstitielle par fils d'iridium 192 est la technique de choix et la seule utilisée en France [21]. La dose délivrée est  $>$  60 grays. Les complications sont les sténoses du méat, les douleurs et les nécroses du gland.

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

#### Indications thérapeutiques (Tableau 2)

##### Lésions Tis, Ta, T1a

Un traitement conservateur local par crème cytotoxique ou laser est recommandé.

La technique de Mosh est réservée aux tumeurs pTa de grade 1 et de diamètre  $<$  3 cm.

Un traitement chirurgical conservateur avec une biopsie-exérèse plus ou moins associée à une circoncision peut être réalisé avec en particulier des techniques de « resurfaçage » du gland.

##### Lésions T1b, T2 du gland

Un traitement conservateur est fortement recommandé avec une biopsie-exérèse plus ou moins associée à une reconstruction du gland.

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

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

##### Lésions T2 du corps du pénis (atteinte du corps caverneux)

Une amputation partielle est le traitement recommandé en cas d'atteinte distale.

Dans les cas d'atteinte proximale du corps du pénis, une amputation totale est recommandée.

##### Lésions T3 ou T4

Une amputation pénienne totale avec urétrostomie périnéale est recommandée si la tumeur est extirpable.

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

Tableau 2. Recommandations des indications thérapeutiques de la lésion pénienne.			
Type de lésion	Options thérapeutiques	Niveau de preuve	Grade de recommandation
Tis, Ta, T1a	- Crèmes cytotoxiques	2b	C
	- Laser CO2 ou Yag	2b	C
	- Biopsie-exérèse	2b	C
T1b ou T2 du gland	- Biopsie-exérèse	2b	B
	- Curiethérapie	2b	B
	- Amputation partielle	2b	B
T2 du corps du pénis	- Amputation partielle	2b	B
T3	- Amputation totale	2b	B
T4	- Chimiothérapie néoadjuvante et amputation si répondeur	3	C
Récidive locale	- Chirurgie conservatrice	2b	B
	- Amputation partielle ou totale	2b	B

### Récidive locale

- Le taux de récidive locale après un geste conservateur est de 15 à 30 % quel que soit le traitement. Elle survient dans les 2 premières années et est corrélée aux taux de marges chirurgicales positives en cas de chirurgie.
- En cas de geste conservateur initial, une reprise par un geste conservateur doit être préférée, s'il est possible. En cas d'atteinte profonde, une amputation partielle ou totale est recommandée.

### Aires ganglionnaires

#### Modalités thérapeutiques

#### Chirurgie

La lymphadénectomie inguinale superficielle « modifiée » [22] consiste en une ablation des ganglions inguinaux superficiels situés en dedans de la grande veine saphène. La morbidité est faible avec environ 7 % de complications précoces et 3 % de complications tardives [23]. La réduction de l'extension du curage augmente le taux de faux négatif. Des données récentes ont mis en évidence que l'atteinte métastatique inguinale d'un cancer du pénis sans adénopathie palpée (cN0) n'a concerné que les 2 cadrans supérieurs et le cadran central des zones de Daseler [24]. Ces données peuvent permettre de limiter la lymphadénectomie uniquement à ces zones chez les patients cN0.

Toute lymphadénectomie inguinale « modifiée », confirmant une atteinte métastatique ganglionnaire (pN+), doit être complétée par une lymphadénectomie inguinale totale (ou radicale).

La lymphadénectomie inguinale totale (ou radicale) consiste en une ablation de tous les ganglions inguinaux superficiels et profonds. La morbidité de ce curage est plus importante (30 à 70 %) avec risque de lymphocèle, nécrose cutanée, infection pariétale, hémorragique, lymphœdème [23,25,26]. Un abord endoscopique (laparoscopique

plus ou moins robot assistée) a été proposé et semblerait diminuer la morbidité [27,28].

La lymphadénectomie iliaque doit intéresser les 3 chaînes ganglionnaires iliaques : externe, interne et primitive. Elle peut être réalisée par voie laparoscopique et dans un 2<sup>e</sup> temps opératoire après la lymphadénectomie inguinale.

#### Radiothérapie

Il n'y a pas de règle et de dose précise pour la radiothérapie inguinale dans le cancer du pénis.

Aucun effet curatif de la radiothérapie n'a été démontré en cas d'adénopathie palpée en place.

Il n'y a pas d'indication à une radiothérapie inguinale prophylactique chez des patients n'ayant pas d'adénopathie palpée (cN0) du fait des effets secondaires sans bénéfice oncologique évident.

Elle peut être proposée en adjuvant après une lymphadénectomie inguinale pour un meilleur contrôle local en cas d'exérèse incomplète ou de marges positives [29], ou en palliatif en cas de masse inextirpable avec retentissement clinique.

#### Chimiothérapie

Le cancer du pénis est une tumeur peu chimio-sensible et aucun produit de chimiothérapie n'a l'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour son utilisation dans le cancer du pénis.

Des protocoles en néoadjuvant ou en adjuvant associant cisplatine, méthotrexate et bléomycine (BMP) ou bléomycine, vincristine et méthotrexate (BVM) ont été utilisés, sur un petit nombre de patients, retrouvant une réponse faible et une toxicité importante. D'autres protocoles plus récents de type paclitaxel, ifosfamide, cisplatine (TIP) ou paclitaxel, cisplatine et 5-fluorouracil (TPF) [30-32] ont été proposés mais les résultats même si encourageants restent décevants.

Globalement, les résultats de la chimiothérapie néoadjuvante ou adjuvante ne permettent pas de conclure l'intérêt sur la survie et le contrôle local, étant donné le petit nombre de cas dans les séries et l'absence de randomisation.

## Indications thérapeutiques (Tableau 3)

### Principes généraux

La prise en charge ganglionnaire doit être systématique et bilatérale. Elle doit être faite lors du diagnostic de la maladie avec des meilleurs résultats sur la survie en cas de prise en charge initiale adapté plutôt que d'attendre une évolution locale.

L'indication thérapeutique dépend avant tout de l'examen clinique, de la cytoponction et du bilan paraclinique, à savoir s'il existe : une ou des adénopathies palpées ; une ou des adénopathies métastatiques à la cytoponction ; un site métastatique à distance ; et du risque d'atteinte ganglionnaire qui est fonction du stade et du grade de la lésion pénienne ( $\geq$  pT1bG2).

Toute adénectomie isolée doit être proscrite.

La lymphadénectomie inguinale seule a un rôle curateur chez les patients ayant une atteinte métastatique d'un

ganglion unique (stade pN1). En cas d'extension ganglionnaire plus étendue, une prise en charge multimodale associant chimiothérapie, chirurgie et éventuellement radiothérapie doit être discutée [25].

### Patients cN0 (pas d'adénopathie)

Chez les patients à faible risque ( $<$  pT1b et  $<$  grade 2) et cN0, une surveillance est recommandée.

Chez les patients à risque ( $\geq$  pT1b et/ou  $\geq$  grade 2) et cN0, il est recommandé de réaliser une recherche de ganglion sentinelle afin de connaître le statut ganglionnaire plus précisément avec la moindre morbidité.

En cas de ganglion sentinelle positif, une lymphadénectomie inguinale totale est recommandée du côté pN+ et une lymphadénectomie superficielle modifiée du côté pN0. En cas de ganglion sentinelle négatif, une surveillance est recommandée.

Tableau 3. Recommandations des indications thérapeutiques des aires ganglionnaires.

Aire ganglionnaire	Type de lésion pénienne	Options thérapeutiques	Niveau de preuve	Grade de recommandation
Pas de ganglion palpé	pTis, pTaG1, pT1aG1	- Surveillance	2a	B
	$\geq$ pT1bG2	- Ganglion sentinelle - Lymphadénectomie inguinale modifiée bilatérale	2a 2a	B B
Ganglion palpé	Cytoponction à l'aiguille			
	Négative	- Surveillance et cytoponction à refaire - Lymphadénectomie inguinale modifiée bilatérale	2a 2a	B B
	Positive	- Lymphadénectomie inguinale totale du côté cN+ - Lymphadénectomie inguinale modifiée du côté cN0	2a	B
Ganglion fixé		- Chimiothérapie néoadjuvante - Lymphadénectomie inguinale totale si bon répondeur - Radiothérapie ou prise en charge palliative si non répondeur	2a	B
Ganglion pelvien		- Lymphadénectomie pelvienne si au niveau inguinal : • $>$ 2 ganglions métastatiques • Dépassement capsulaire • Image vue à la TDM en pelvien - Chimiothérapie néoadjuvante ou adjuvante	2a	B
Place de la chimiothérapie		- Surveillance si pN0 ou pN1 - Chimiothérapie néoadjuvante ou adjuvante si $\geq$ pN2	2b	B

À défaut de ganglion sentinelle, une lymphadénectomie superficielle modifiée bilatérale est recommandée.

#### *Patients cN1 (adénopathie unique mobile)*

Une cytoponction de l'adénopathie est recommandée.

Si la cytoponction est négative, on peut attendre et surveiller avec une nouvelle cytoponction après un traitement antibiotique de quelques semaines.

Si la cytoponction est positive, une lymphadénectomie inguinale totale est recommandée du côté envahi et une lymphadénectomie inguinale modifiée du côté sain.

En cas de doute à la cytoponction ou si elle est négative mais avec une adénopathie qui persiste malgré le traitement antibiotique, il se discute la même attitude que si la cytoponction était positive.

Après la lymphadénectomie inguinale, pour les patients pN1 (1 adénopathie métastatique), une surveillance est recommandée. Pour les patients  $\geq$  pN2 ( $\geq$  2 adénopathies métastatiques), une chimiothérapie adjuvante est recommandée.

#### *Patients cN2-3 (adénopathies multiples mobiles)*

Une lymphadénectomie inguinale totale est recommandée du (ou des) côté(s) envahi(s) et une lymphadénectomie inguinale modifiée du côté sain.

Une lymphadénectomie iliaque est recommandée si : une adénopathie iliaque est vue au bilan d'extension ; au moins 2 ganglions inguinaux sont métastatiques ; ou si une effraction capsulaire ganglionnaire inguinale est mise en évidence.

Une chimiothérapie néo-adjuvante ou adjuvante est recommandée.

#### *Patients avec ganglions fixés*

La chirurgie n'est pas recommandée en première intention.

Une première chimiothérapie est recommandée.

Uniquement en cas de réponse objective à la chimiothérapie, une chirurgie agressive inguinale et pelvienne peut être discutée.

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

#### *Ganglions inguinaux apparaissant lors de la surveillance*

En cas d'apparition secondaire d'adénopathies inguinales sans traitement initial, une prise en charge des aires ganglionnaires est recommandée selon les mêmes principes que cités ci-dessus.

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

### Surveillance

Il n'existe pas de consensus dans les modalités et la fréquence de la surveillance. Globalement, le risque de récurrence pénienne locale est de 15 à 30 % en cas de chirurgie conservatrice contre 5 % en cas d'amputation. Une récurrence locale prise en charge précocement n'altère par le pronostic à long terme. Le pronostic dépend essentiellement de l'atteinte et de l'étendue des aires ganglionnaires.

Dans une étude rétrospective multicentrique, les récurrences locales et ganglionnaires sont apparues dans 92,2 % dans les 5 premières années dont 74,3 % dans les 2 premières années [33]. Chez les patients initialement pN+, le risque de récurrence régionale a été de 19 %.

Les modalités de surveillance sont représentées dans le tableau 4.

	Fréquence de surveillance		Examen de surveillance	Grade de recommandation
	1 <sup>re</sup> et 2 <sup>e</sup> années	3 <sup>e</sup> , 4 <sup>e</sup> et 5 <sup>e</sup> années		
<b>Suivie de la tumeur pénienne</b>				
Traitement conservateur	3 mois	6 mois	- Examen clinique - Autopalpation	C
Amputation	6 mois	12 mois	- Examen clinique - Autopalpation	C
<b>Suivie des aires ganglionnaires</b>				
Surveillance sans lymphadénectomie initiale	3 mois	6 mois	- Examen clinique - Autopalpation	C
pN0 après lymphadénectomie	6 mois	12 mois	- Examen clinique - Autopalpation - Échographie inguinale - Cytoponction si adénopathie	C
pN+ après lymphadénectomie	3 mois	6 mois	- Examen clinique - Autopalpation - Échographie inguinale - Cytoponction si adénopathie	C



## Liens d'intérêts

J. Rigaud : Essais cliniques (Ligue contre le cancer INNATE PHARMA, Ipsen, Pfizer, Baxter, Lilly, Astellas, Takeda, Grunenthal) ; Rapports d'expertise (INCa) ; Conseil (Intuitive Surgical) ; Conférences : intervenant (Novartis, Ipsen, Takeda, GSK, AstraZeneca, Astellas, Intuitive Surgical) ; Conférences : auditeur (Pierre Fabre, Ipsen, Takeda, Sanofi, Astellas, Grunenthal, Intuitive Surgical).

P. Camparo : Conférences : intervenant (Sanofi).

X. Durand : Essais cliniques (Pierre Fabre, Ipsen, Takeda) ; Conférences : intervenant (Sanofi, Janssen) ; Conférences : auditeur (Astellas).

T. Murez : Rapports d'expertise (Janssen) ; Conférences : intervenant (Sanofi) ; Conférences : auditeur (Janssen, Zambon, Ferring, Astellas, Ipsen, Takeda, Pfizer, GSK).

P. Coloby : Essais cliniques (Ferring, Sanofi Aventis) ; Conseil (Ferring, Janssen, Keocyt) ; Conférences : intervenant (Astellas, AstraZeneca, Ferring, Janssen, Novartis, Pierre Fabre, Takeda) ; Conférences : auditeur (Astellas, Ferring, GSK, Ipsen, Janssen, Novartis, Pierre Fabre, Takeda).

S. Culine : Essais cliniques (Amgen, Janssen, Pierre Fabre, Astellas, Merck, Roche) ; Conseil (Bayer, Sanofi) ; Conférences : intervenant (Astellas, Ferring, Ipsen).

M. Soulié : Essais cliniques (AFU-GETUG - PHRC) ; Rapports d'expertise (HAS et INCa) ; Conseil (Boards Ferring, Sanofi, Janssen) ; Conférences : intervenant (Astellas, GSK, Ipsen, Janssen, Pierre Fabre, Novartis, Sanofi, Takeda, Zambon) ; Conférences : auditeur (Ipsen, Ferring, Janssen, Pierre Fabre).

C. Avancès, A. Fléchon, P. Sèbe, N. Mottet et F. Iborra ont déclaré n'avoir aucun lien d'intérêts pour cet article.

## Références

- Rigaud J, Avances C, Camparo P, Culine S, Durand X, Iborra F, et al. Recommandations en onco-urologie 2010 : Tumeurs malignes du pénis. *Prog Urol* 2010;20:S279-89.
- Visser O, Adolfsson J, Rossi S, Verne J, Gatta G, Maffezzini M, et al. Incidence and survival of rare urogenital cancers in Europe. *Eur J Cancer* 2012;48:456-64.
- Calmon MF, Tasso Mota M, Vassallo J, Rahal P. Penile carcinoma: risk factors and molecular alterations. *ScientificWorldJournal* 2011;11:269-82.
- Renaud-Vilmer C, Cavelier-Balloy B, Verola O, Morel P, Servant JM, Desgrandchamps F, et al. Analysis of alterations adjacent to invasive squamous cell carcinoma of the penis and their relationship with associated carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 2010;62:284-90.
- Cubilla AL. The role of pathologic prognostic factors in squamous cell carcinoma of the penis. *World J Urol* 2009;27:169-77.
- Lam W, Alnajjar HM, La-Touche S, Perry M, Sharma D, Corbishley C, et al. Dynamic sentinel lymph node biopsy in patients with invasive squamous cell carcinoma of the penis: a prospective study of the long-term outcome of 500 inguinal basins assessed at a single institution. *Eur Urol* 2013;63:657-63.
- Neto AS, Tobias-Machado M, Ficarra V, Wroclawski ML, Amarante RD, Pompeo AC, et al. Dynamic sentinel node biopsy for inguinal lymph node staging in patients with penile cancer: a systematic review and cumulative analysis of the literature. *Ann Surg Oncol* 2011;18:2026-34.
- Graafland NM, Lam W, Leijte JA, Yap T, Gallée MP, Corbishley C, et al. Prognostic factors for occult inguinal lymph node involvement in penile carcinoma and assessment of the high-risk EAU subgroup: a two-institution analysis of 342 clinically node-negative patients. *Eur Urol* 2010;58:742-7.
- Sadeghi R, Gholami H, Zakavi SR, Kakhki VR, Tabasi KT, Horenblas S. Accuracy of sentinel lymph node biopsy for inguinal lymph node staging of penile squamous cell carcinoma: systematic review and meta-analysis of the literature. *J Urol* 2012;187:25-31.
- Schlenker B, Scher B, Tiling R, Siegert S, Hungerhuber E, Gratzke C, et al. Detection of inguinal lymph node involvement in penile squamous cell carcinoma by 18F-fluorodeoxyglucose PET/CT: A prospective single-center study. *Urol Oncol* 2012;30:55-9.
- Graafland NM, Leijte JA, Valdes Olmos RA, Hoefnagel CA, Teertstra HJ, Horenblas S. Scanning with 18F-FDG-PET/CT for detection of pelvic nodal involvement in inguinal node-positive penile carcinoma. *Eur Urol* 2009;56:339-45.
- Souillac I, Rigaud J, Ansquer C, Marconnet L, Bouchot O. Prospective evaluation of (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computerized tomography to assess inguinal lymph node status in invasive squamous cell carcinoma of the penis. *J Urol* 2012;187:493-7.
- Schlenker B, Scher B, Tiling R, Siegert S, Hungerhuber E, Gratzke C, et al. Detection of inguinal lymph node involvement in penile squamous cell carcinoma by 18F-fluorodeoxyglucose PET/CT: a prospective single-center study. *Urol Oncol* 2012;30:55-9.
- Leijte JA, Graafland NM, Valdes Olmos RA, van Boven HH, Hoefnagel CA, Horenblas S. Prospective evaluation of hybrid 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in staging clinically node-negative patients with penile carcinoma. *BJU Int* 2009;104:640-4.
- Sadeghi R, Gholami H, Zakavi SR, Kakhki VR, Horenblas S. Accuracy of 18F-FDG PET/CT for diagnosing inguinal lymph node involvement in penile squamous cell carcinoma: systematic review and meta-analysis of the literature. *Clin Nucl Med* 2012;37:436-41.
- Hughes BE, Leijte JA, Kroon BK, Shabbir MA, Swallow TW, Heenan SD, et al. Lymph Node Metastasis in Intermediate-Risk Penile Squamous Cell Cancer: A Two-Centre Experience. *Eur Urol* 2010;57:688-92.
- Alnajjar HM, Lam W, Bolgeri M, Rees RW, Perry MJ, Watkin NA. Treatment of carcinoma in situ of the glans penis with topical chemotherapy agents. *Eur Urol* 2012;62:923-8.
- Morelli G, Pagni R, Mariani C, Campo G, Menchini-Fabris F, Minervini R, et al. Glansectomy with split-thickness skin graft for the treatment of penile carcinoma. *Int J Impot Res* 2009;21:311-4.
- Bracka A. Glans resection and plastic repair. *BJU Int* 2010;105:136-44.
- Garaffa G, Raheem AA, Christopher NA, Ralph DJ. Total phallic reconstruction after penile amputation for carcinoma. *BJU Int* 2009;104:852-6.
- De Crevoisier R, Slimane K, Sanfilippo N, Bossi A, Albano M, Dumas I, et al. Long-term results of brachytherapy for carcinoma of the penis confined to the glans (N- or NX). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;74:1150-6.
- Catalona WJ. Modified inguinal lymphadenectomy for carcinoma of the penis with preservation of saphenous veins: technique and preliminary results. *J Urol* 1988;140:306-10.
- Bouchot O, Rigaud J, Mailliet F, Hetet JF, Karam G. Morbidity of inguinal lymphadenectomy for invasive penile carcinoma. *Eur Urol* 2004;45:761-5; discussion 5-6.
- Leijte JA, Valdes Olmos RA, Nieweg OE, Horenblas S. Anatomical mapping of lymphatic drainage in penile carcinoma with SPECT-CT: implications for the extent of inguinal lymph node dissection. *Eur Urol* 2008;54:885-90.

- [25] Protzel C, Alcaraz A, Horenblas S, Pizzocaro G, Zlotta A, Hakenberg OW. Lymphadenectomy in the surgical management of penile cancer. *Eur Urol* 2009;55:1075-88.
- [26] Koifman L, Hampf D, Koifman N, Vides AJ, Ornellas AA. Radical Open Inguinal Lymphadenectomy for Penile Carcinoma: Surgical Technique, Early Complications, and Late Outcomes - Evaluation of 340 Procedures. *J Urol* 2013.
- [27] Romanelli P, Nishimoto R, Suarez R, Decia R, Abreu D, Machado M, et al. Video Endoscopic Inguinal Lymphadenectomy: Surgical and oncological results. *Actas Urol Esp* 2013;37:305-10.
- [28] Matin SF, Cormier JN, Ward JF, Pisters LL, Wood CG, Dinney CP, et al. Phase 1 prospective evaluation of the oncological adequacy of robotic assisted video-endoscopic inguinal lymphadenectomy in patients with penile carcinoma. *BJU Int* 2013;111:1068-74.
- [29] Graafland NM, Van Boven HH, Van Werkhoven E, Moonen LM, Horenblas S. Prognostic significance of extranodal extension in patients with pathological node positive penile carcinoma. *J Urol* 2010;184:1347-53.
- [30] Pizzocaro G, Nicolai N, Milani A. Taxanes in combination with cisplatin and fluorouracil for advanced penile cancer: preliminary results. *Eur Urol* 2009;55:546-51.
- [31] Di Lorenzo G, Buonerba C, Federico P, Perdona S, Aieta M, Rescigno P, et al. Cisplatin and 5-fluorouracil in inoperable, stage IV squamous cell carcinoma of the penis. *BJU Int* 2012;110:E661-6.
- [32] Di Lorenzo G, Federico P, Buonerba C, Longo N, Carteni G, Autorino R, et al. Paclitaxel in pretreated metastatic penile cancer: final results of a phase 2 study. *Eur Urol* 2011;60:1280-4.
- [33] Leijte JA, Kirrander P, Antonini N, Windahl T, Horenblas S. Recurrence patterns of squamous cell carcinoma of the penis: recommendations for follow-up based on a two-centre analysis of 700 patients. *Eur Urol* 2008;54:161-8.