



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



Recommandations françaises du Comité de Cancérologie de l'AFU – Actualisation 2018–2020 : tumeurs du pénis



French ccAFU guidelines – Update 2018–2020: Penile cancer

P.-H. Savoie^{a,b,*}, A. Fléchon^{a,c}, N. Morel-Journel^{a,d},
T. Murez^{a,e}, L. Ferretti^{a,f}, P. Camparo^{a,g},
L. Rocher^{a,h}, P. Sèbe^{a,i}, A. Méjean^{a,j}

^a Comité de cancérologie de l'Association française d'urologie, groupe organes génitaux externes, maison de l'urologie, 11, rue Viète, 75017 Paris, France

^b Service d'urologie, hôpital d'instruction des armées Sainte-Anne, BP 600, 83800 Toulon cedex 09, France

^c Service d'oncologie médicale, centre Léon-Bérard, 28, rue Laennec, 69008 Lyon, France

^d Service d'urologie, centre hospitalier Lyon Sud (Pierre Bénite), HCL groupement hospitalier du Sud, 69495 Pierre Bénite cedex, France

^e Service d'urologie, CHRU de Montpellier, 371, Avenue du Doyen-Gaston-Giraud, 34295 Montpellier cedex 5, France

^f Service d'urologie, MSP de Bordeaux-Bagatelle, 203, route de Toulouse, BP 50048, 33401 Talence cedex, France

^g Centre de pathologie, 51, rue de Jeanne-D'Arc, 80000 Amiens, France

^h Service de radiologie, HU Paris Sud, site Kremlin-Bicêtre, AP-HP, 94270 Le Kremlin-Bicêtre, France

ⁱ Service d'urologie, groupe hospitalier Diaconesses Croix Saint Simon, 125, rue d'Avron, 75020 Paris, France

^j Service d'urologie, hôpital européen Georges-Pompidou, université Paris Descartes, AP-HP, 75015 Paris, France

Reçu le 6 août 2018 ; accepté le 8 août 2018

Disponible sur Internet le 22 octobre 2018

MOTS CLÉS

Cancer épidermoïde ;
Pénis ;

Résumé

Introduction. – L'objectif de cette publication est de proposer les recommandations du CCAFU établies par le sous-groupe des organes génitaux externes pour le diagnostic, le traitement et le suivi des tumeurs malignes du pénis.

* Auteur correspondant. Service de chirurgie urologique, hôpital d'instruction des armées Sainte-Anne, BP 600, 83800 Toulon cedex 09, France.

Adresse e-mail : phsavoie@hotmail.fr (P.-H. Savoie).

Adénopathie
inguinale ;
Pénectomie ;
Lymphadénectomie

Matériel et méthodes. – Le groupe de travail multidisciplinaire a mis à jour les recommandations de 2016–2018 en s'appuyant sur une analyse exhaustive de la littérature selon les critères méthodologiques de la grille AGREE-II.

Résultats. – Le carcinome épidermoïde est la tumeur maligne du pénis la plus fréquente. L'examen clinique permet le plus souvent d'apprécier l'extension locale de la tumeur, mais une IRM (en érection pharmaco-induite) peut préciser son infiltration en profondeur. Une évaluation clinique de l'extension régionale est indispensable par la palpation bilatérale des aires ganglionnaires inguinales. En l'absence d'adénopathie palpée, aucune imagerie ne peut écarter les micrométastases (25 % des cas) rendant l'exploration lymphonodale invasive nécessaire si la tumeur primitive présente un risque d'extension ganglionnaire (toutes les tumeurs sauf celles à faible risque). Une recherche de ganglion sentinelle est recommandée en première intention. Le curage bilatéral modifié, plus morbide, est la seule autre option. En cas d'adénopathie palpée, un bilan d'extension doit être réalisé, par une TEP-TDM au ¹⁸F-FDG et à défaut par une tomодensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne. En cas d'adénopathie mobile (cN1/cN2), une cytoponction à l'aiguille fine est recommandée comme aide à la confirmation pathologique. Le traitement de la tumeur est le plus souvent chirurgical. Il doit être le plus conservateur possible, avec un impératif de marges saines. Dans certains cas, une curiethérapie ou un traitement topique peut être proposé. La prise en charge thérapeutique des aires ganglionnaires doit être systématique, si possible lors du traitement de la tumeur initiale. Seule la lymphadénectomie inguinale a un rôle curatif chez les patients ayant une atteinte d'un ganglion unique (stade pN1). En cas d'extension ganglionnaire plus étendue, une prise en charge multimodale avec chimiothérapie est recommandée (GETUG 25).

Conclusions. – Le traitement des cancers du pénis est essentiellement 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 diagnostique et thérapeutique précoce des aires inguinale.

© 2018 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

KEYWORDS

Epidermoid carcinoma;
Penile cancer;
Inguinal adenopathy;
Penectomy;
Lymphadenectomy

Summary

Objective. – To update French oncology guidelines concerning penile cancer.

Methods. – Comprehensive Medline search between 2016 and 2018 upon diagnosis, treatment and follow-up of testicular germ cell cancer to update 2016–2018 guidelines. Level of evidence was evaluated according to AGREE-II.

Results. – Epidermoid carcinoma is the most common penile cancer histology. Physical examination is mandatory to define local and inguinal nodal cancer stage. MRI with artificial erection can help to assess deep infiltration in cases of organ-sparing intention. Node negative patients (defined by palpation and imaging) will present micro nodal metastases in up to 25% of cases. Invasive lymph node assessment is thus advocated except for low risk patients. Sentinel node dynamic biopsy is the first line technique. Modified bilateral inguinal lymphadenectomy is an option with higher morbidity. 18-FDG-PET is recommended in patients with palpable nodes. Chest, abdominal and pelvis computerized tomography is an option. Fine needle aspiration (when positive) is an easy way to assess inguinal palpable node pathological involvement. Treatment is mostly surgical. Free margins status is essential, but it also has to be organ-sparing when possible. Brachytherapy and topic agents can cure in selected cases. Lymph node assessment should be synchronous to the removal of the tumour when possible. Limited inguinal lymph node involvement (pN1 stage) can be cured with the only lymphadenectomy. In case of larger lymph node stage, one should consider multidisciplinary treatment including chemotherapy and inclusion in a trial.

Conclusions. – Penile cancer needs demanding surgery to be cured, surrounded by chemotherapy in node positive patients. Lymph nodes involvement is a major prognostic factor. Thus, inguinal node assessment cannot be neglected.

© 2018 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Préambule

Les grades des niveaux de preuve des recommandations sont désormais symbolisés par un code couleur comme expliqué ci-dessous :

Recommandations	Grade
Bleu foncé : niveau de preuve élevé / recommandation incontournable / grade A	
Bleu moyen : niveau de preuve robuste / recommandation solide / grade B	
Bleu clair : niveau de preuve faible / Avis d'expert / grade C	

Introduction

Épidémiologie

Les tumeurs malignes du pénis sont rares. D'après les données de 16 registres français, sur la période 1989–2011, l'incidence est stable [1]. Ce taux rapporté à la population mondiale serait de 0,59 pour 100 000. Tumeur rare avant 55 ans, son incidence augmente significativement après 75 ans.

Facteurs de risque

Les facteurs de risques des tumeurs malignes du pénis sont :

- une infection à HPV (*Human Papilloma Virus* : souches les plus fréquentes HPV-16, HPV-6 et HPV-18), et notamment les condylomes acuminés [2] ;
- un phimosis, la macération et le défaut d'hygiène (le smegma n'est pas carcinogène) ;
- une inflammation chronique (balanoposthite, lichen scléro-atrophique) ;
- un niveau socio-économique faible (population rurale à risque), des partenaires sexuels multiples, un statut célibataire actif sexuellement, des premiers rapports sexuels précoces ;
- le tabac ;
- la puvathérapie (et psoralène : substance photosensibilisante) indiquée dans certaines affections de la peau comme le psoriasis.

Lésions précancéreuses

La lésion précancéreuse la plus fréquente est la néoplasie intra-épithéliale (PeIN) [3]. Macroscopiquement différents, le carcinome in situ, l'érythroplasie de Queyrat ou la maladie de Bowen du pénis, sont équivalents au PeIN3 (haut grade) au niveau histologique. Leur prise en charge est identique. Une association avec une infection par HPV est quasi-systématique (70–100 %), en particulier dans les formes intra épithéliales (PeIN) à différenciation basaloïdes ou condylomateuses (warty).

D'autres lésions constituent des formes précancéreuses ou cancéreuses préinvasives comme le condylome acuminé

géant (tumeur de Buschke-Löwenstein) ou la maladie de Paget extramammaire (adénocarcinome intra épithélial). Leur prise en charge est l'exérèse chirurgicale exhaustive.

Un lichen scléro-atrophique, des condylomes vénériens (sans PeIN) et une papulose bowénoïde sont des lésions à risque, mais ne constituent pas de véritables lésions précancéreuses.

Prévention

La circoncision dans la période néonatale réduirait le risque de cancer du pénis, mais pas de PeIN [3]. Par contre, la circoncision à l'âge adulte n'est pas préventive.

Il n'y a chez l'homme aucune recommandation pour une vaccination préventive anti-HPV.

Diagnostic pénien

Sémiologie

Le symptôme le plus fréquent est une lésion indurée du pénis, dans sa portion distale dans 95 % des cas : gland, prépuce, col du gland. Elle peut être cachée sous un phimosis, et provoquer un écoulement évoquant une surinfection de la lésion. L'interrogatoire cherche l'ancienneté de la lésion et les troubles urinaires associés alors que l'examen clinique s'attache à examiner l'aspect ulcéro-nécrotique ou bourgeonnant de la lésion, sa localisation et son extension locale urétrale, caverneuse et périnéale. La sexualité sera évaluée chez les patients candidats à un traitement conservateur.

Imagerie du pénis

Échographie

L'échographie n'est pas l'examen de référence dans le bilan d'extension locale, mais peut aider à reconnaître une infiltration des corps caverneux [4].

IRM

L'IRM après érection pharmaco-induite est l'examen offrant la meilleure sensibilité quant à l'extension locale, urétrale ou caverneuse [5]. Elle est utile en cas de chirurgie conservatrice. La pose d'une antenne pelvienne est classique sur le pénis en érection et décalotté.

Diagnostic anatomo-pathologique

Place de la biopsie

La biopsie permet d'obtenir un diagnostic de certitude. La biopsie par « punch » est parfois utile sur les lésions peu étendues. De l'analyse anatomo-pathologique dépend la stratégie de traitement des aires ganglionnaires. Une biopsie-exérèse est donc souvent préférée à une biopsie millimétrique, car elle permet un diagnostic histologique plus fiable et une meilleure analyse du stade (infiltration du corps spongieux et présence d'embolus vasculaires et/ou lymphatiques) [6].

Histologie

Le carcinome épidermoïde représente plus de 95 % des tumeurs malignes du pénis [3]. D'autres formes encore plus

rare existent comme les carcinomes pseudo-glandulaires, pseudo-hyperplasiques et verruco-basaloïdes.

Des formes carcinomateuses mixtes existent comprenant des contingents verruqueux, basaloïdes, papillaires ou sarcomatoïdes [7].

On retient 3 types de tumeurs [3] :

- bon pronostic : carcinome verruqueux (et son variant cuniculatum), carcinome papillaire ;
- pronostic intermédiaire : carcinomes épidermoïde mixtes ou verruqueux étendu ;
- mauvais pronostic : carcinomes basaloïde, adénosquameux et sarcomatoïde.

Compte rendu anatomo-pathologique

Il doit obligatoirement préciser : le site de la tumeur primitive, son type et son sous-type histologique, son grade, la profondeur de son infiltration, l'envahissement péri-neural et lympho-vasculaire, l'atteinte éventuelle de l'urètre, des corps spongieux et caverneux, ainsi que l'état des marges chirurgicales. Il exige dorénavant son statut p16/HPV.

Le virus HPV n'est pas systématiquement associé au carcinome épidermoïde du pénis. Il s'agit d'un possible cofacteur de leur carcinogenèse plus fréquent dans certaines variantes histologiques. Par exemple, une forte prévalence de l'infection par le HPV se retrouve dans les formes basaloïdes (76 %) et condylomateuses (39 %) alors que les formes verruqueuses et papillaires n'y sont pas associées. Approximativement 1/3 des carcinomes épidermoïdes du pénis présentent une association à une infection à HPV, (le sous-type HPV 16 est le plus fréquemment observé). La survie spécifique à cinq ans serait significativement meilleure pour les cas HPV-positifs (93 % vs 78 %) [8].

Il n'y a pas d'association entre l'incidence du cancer du pénis et du cancer du col utérin, même si les deux peuvent impliquer l'HPV. Les partenaires sexuels féminins des patients atteints de cancer du pénis n'ont pas une incidence accrue de cancer du col de l'utérus [9].

Tumeurs rares du pénis

Le mélanome malin est à prendre en charge initialement comme toute tumeur maligne du pénis.

Des tumeurs mésoenchymateuses, des lymphomes ainsi que différents types de sarcomes péniens ont aussi été rapportés.

Les métastases péniennes sont principalement le fait d'un cancer prostatique ou colorectal.

Classification TNM

Le stade Tis correspond à une PeIN de haut grade (Tableau 1).

Le stade T1 est divisé en deux groupes de facteurs pronostiques, en fonction de l'invasion lympho-vasculaire et du grade (pT1a : absence d'infiltration lympho-vasculaire et grade 1–2 versus pT1b : présence d'invasion lympho-vasculaire et/ou grade 3–4).

La localisation sur le prépuce est de bon pronostic avec un risque faible de métastase ganglionnaire. L'invasion péri-neurale et l'invasion lympho-vasculaire sont des facteurs de mauvais pronostic.

L'actualisation 2016 de la TNM a revu la division des stades en fonction de l'atteinte du spongieux, du caverneux ou de l'urètre [10].

Le stade T2 représente l'atteinte du spongieux, avec ou sans atteinte de l'urètre. La pathologie urétrale distale ou méatique est de faible risque métastatique.

Le stade T3 représente l'atteinte du caverneux, avec ou sans atteinte de l'urètre. L'atteinte proximale de l'urètre était considérée de mauvais pronostic lorsqu'elle était considérée isolée.

La rupture capsulaire d'un ganglion inguinal ou d'un ganglion fixé est un facteur pronostique péjoratif : stade pN3.

Groupes à risque de l'European Association of Urology [3]

Le pronostic des tumeurs du pénis dépend du risque de diffusion ganglionnaire inguinale. L'EAU a proposé une stratification de ce risque en trois groupes selon l'analyse de la tumeur primitive (stade T et grade de la tumeur primitive) [10,11].

Les groupes à risque sont :

- les tumeurs à faible risque (\leq pT1G1) ;
- les tumeurs de risque intermédiaire (pT1 G2) ;
- les tumeurs à haut risque (pT1G3, pT2-3 G1-3).

Le CCAFU a adopté cette répartition pour déterminer la stratégie de l'exploration ganglionnaire. Seules les aires ganglionnaires des tumeurs de faible risque peuvent être d'emblée surveillées. Dès le stade pT1G2, il faut réaliser une stadification lymphonodale invasive.

Diagnostic ganglionnaire et métastatique

Sémiologie

La présence d'adénopathie inguinale, premier relai de diffusion métastatique de la tumeur primitive doit être impérativement recherchée par la palpation. Les adénopathies peuvent être absentes (cN0), mobiles (cN1/cN2) ou fixées (cN3). Dans certains cas, une surinfection avec fistulisation à la peau peut être le motif de consultation.

Examens paracliniques

Place de la cytoponction

La cytoponction à l'aiguille sous échographie n'a aucun intérêt chez les patients cN0.

Par contre, en cas de ganglion palpable, la cytoponction à l'aiguille fine est un geste simple de réalisation en consultation et peu morbide. Elle doit être systématique si un ganglion est palpé [12]. Elle n'a de valeur que si elle est positive et permet dans ce cas de gagner du temps en basculant directement dans la prise en charge thérapeutique idoine (la plus agressive : curages inguinaux bilatéraux, radical du côté N+ et modifié du côté cN0 ou GETUG 25).

Une cytologie négative ne met pas fin à la phase diagnostique. Elle n'écarte pas un envahissement métastatique ganglionnaire. Elle peut être éventuellement répétée une fois sinon elle doit conduire à un curage modifié bilatéral diagnostique. Ce dernier ne doit pas être différé par une antibiothérapie probabiliste.

Tableau 1 Classification TNM 2016.	
T	Tumeur primitive
pTx	Renseignements insuffisants pour classer la tumeur primitive
0	Pas de signe de tumeur primitive
Tis	Carcinome in situ
Ta	Carcinome verruqueux non infiltrant
T1	Tumeur envahissant le tissu conjonctif sous-épithélial
T1a	Tumeur envahissant le tissu conjonctif sous-épithélial sans invasion lympho-vasculaire ou périneurale à l'exclusion du haut grade (grade 3 ou sarcomatoïde)
T1b	Tumeur envahissant le tissu conjonctif sous-épithélial avec invasion lympho-vasculaire ou périneurale ou de haut grade (grade 3 ou sarcomatoïde)
T2	Tumeur envahissant le corps spongieux avec ou sans invasion de l'urètre
T3	Tumeur envahissant le corps caverneux avec ou sans invasion de l'urètre
T4	Tumeur envahissant d'autres structures adjacentes
cN	Ganglions régionaux (clinique : palpation ou imagerie)
Nx	Renseignements insuffisants pour classer l'atteinte des ganglions lymphatiques régionaux (ganglions inguinaux)
N0	Pas de ganglion inguinal palpé
N1	Palpation d'un seul ganglion unilatéral mobile
N2	Palpation de ganglions multiples ou bilatéraux mobiles
N3	Ganglions inguinaux fixés ou ganglions pelviens, unilatéraux ou bilatéraux
pN	Ganglions régionaux (pathologique : biopsie ou exérèse)
pNx	Renseignements insuffisants pour classer l'atteinte des ganglions lymphatiques régionaux (ganglions inguinaux)
pN0	Pas d'atteinte ganglionnaire régionale
pN1	≤2 métastases ganglionnaires inguinales unilatérales sans extension extracapsulaire
pN2	>3 métastases ganglionnaires inguinales unilatérales ou atteinte bilatérale, sans extension extracapsulaire
pN3	Métastase ganglionnaire pelvienne, extension extracapsulaire
M	Métastases à distance
Mx	Renseignements insuffisants pour classer des métastases à distance
M0	Pas de métastase à distance
M1	Présence de métastases à distance
G	Grade histologique
Gx	Renseignements insuffisants pour classer le grade histologique
G1	Bien différencié
G2	Moyennement différencié
G3	Faiblement différencié
G4	Indifférencié

L'imagerie inguinale

En l'absence d'adénopathie inguinale palpée, aucun examen complémentaire n'est recommandé, car aucun n'est suffisamment performant pour être indiscutable ; certains peuvent être utiles, notamment chez les patients inexamina- bles.

Échographie inguinale

Une échographie du creux inguinal 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.

Tomodensitométrie inguinale

Il n'y a pas d'intérêt au scanner chez les cN0, sauf si l'examen est difficile (obésité, antécédents de chirurgie inguinale).

Imagerie par résonance magnétique

Pour l'instant, l'IRM inguinale n'a pas d'intérêt dans le bilan d'extension ganglionnaire des tumeurs du pénis. Elle n'a pas prouvé de supériorité par rapport à la tomodensitométrie

dans la détection des adénopathies inguinales. Cet examen a, cependant, l'avantage d'être non irradiant et peut être intéressant, comme le scanner, en cas de palpation difficile ou en présence d'adénopathies inguinales suspectes pour rechercher un envahissement iliaque.

L'IRM avec nanoparticules ferromagnétiques lymphotropes, en cours d'évaluation, serait prometteuse pour la détection non invasive de métastases ganglionnaires [3].

Tomographie par émission de positrons au 18F-FDG

Pour les stades cN0, elle n'est pas recommandée.

Pour les stades cN+, elle est souhaitable, si elle est disponible, pour le bilan inguinal, car elle peut confirmer le caractère suspect d'un ganglion et même mettre en évidence l'hypermétabolisme d'un ganglion pourtant non suspect au scanner ou à l'IRM. Sa sensibilité serait de 88 %–100 % et sa spécificité de 98–100 % pour confirmer la présence d'une métastase en cas d'adénopathie inguinale palpable [13,14].

Ganglion sentinelle inguinal

Le prélèvement du ganglion sentinelle, premier relais lymphatique avant diffusion au reste de l'aire de drainage, est réalisé grâce à une injection péri-tumorale de Technetium 99m la veille ou le jour de l'intervention (lymphoscintigraphie préopératoire) [15]. Une sonde de détection de rayons gamma permet de retrouver le ganglion en peropératoire dans 97 % des cas. La courbe d'apprentissage de la technique est courte, et la sensibilité de 88 % [3]. Le prélèvement du ganglion sentinelle permet d'éviter une lymphadénectomie dans 76 % des cas sur une étude de 409 creux inguinaux [16]. L'association d'une injection de bleu patenté permet d'augmenter à 90 % la sensibilité de la technique [11,17]. Il est possible de réaliser cette technique une fois la tumeur primitive enlevée, avec semble-t-il une moins bonne sensibilité [18]. Si le ganglion sentinelle n'est pas visualisé d'un côté, on peut répéter la procédure (86 % de succès) sinon un curage modifié est indispensable de ce côté [19].

Bilan d'extension pelvien et à distance

Inutile chez les cN0, il est indispensable chez les cN+.

En cas d'adénopathie palpable, la réalisation du 18F-FDG PET-scanner est recommandé en première intention quand il est disponible pour le bilan d'extension pelvien et à distance. Toutefois, les adénopathies <10 mm ne peuvent être détectées par cet examen [20,21].

En option un scanner thoraco-abdomino-pelvien peut suffire à évaluer le statut pelvien et à distance (ganglions rétropéritonéaux et distants, lésions viscérales). En option, l'IRM est un bon examen pour repérer les adénopathies pelviennes, mais doit être complétée par une imagerie thoraco-abdominale.

La scintigraphie osseuse n'est recommandée qu'en cas de point d'appel osseux ou d'hypercalcémie.

Place des marqueurs sériques

Le dosage du marqueur sérique SCC (squamous cell carcinoma) n'est pas recommandé en cas de stade métastatique en raison d'un niveau de preuve trop faible.

Recommandations diagnostiques des tumeurs malignes du pénis		Grade
Tumeur pénienne		
Examen clinique : description, localisation, extension locale (envahissement de voisinage)		
Échographie ou IRM en érection chimio-induite avant chirurgie conservatrice		
Aires ganglionnaires		
Examen Clinique +/- Doppler ou TDM	cN0 et ≤ pT1G1 ou supposé	Surveillance
	cN0 et > pT1G1 ou supposé	Evaluation invasive
	cN+	Cytoponction + TEP scanner
Métastases		
N+	Bilan d'extension par Scanner TAP ou TEP-Scanner	
Suspicion clinique M+	Scintigraphie osseuse	

Traitement de la tumeur pénienne

Modalités thérapeutiques

Traitements conservateurs locaux

Lorsqu'un traitement conservateur local non chirurgical est envisagé, une biopsie est obligatoire ainsi qu'une circoncision.

Leurs modalités sont :

- crèmes cytotoxiques : Imiquimod 5 % : 3 applications par semaine pendant 4 à 6 semaines ou 5-FU : 2 applications par jour pendant 2 à 6 semaines [22] ;
- laser Yag ou CO2 ;
- photothérapie dynamique après application d'un topique photosensibilisant (Aminolévulinate de méthyle commercialisé sous le nom METVIXIA 168 mg/g, crème). Il s'agit d'une option de deuxième intention, chez des sujets immunocompétents [23].

Quel que soit le traitement local choisi, une surveillance rapprochée tous les 3 mois est alors nécessaire, car le taux de réponse complète est environ de 50 à 60 % [3]. En cas

d'échec, un 2^e essai de traitement par topiques ou laser n'est pas recommandé.

Traitement chirurgical

La chirurgie doit être la plus conservatrice possible.

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

Un examen anatomo-pathologique extemporané des marges chirurgicales est recommandé en cas de chirurgie conservatrice.

Une marge négative est un impératif absolu [3]. Une marge de sécurité de 3 mm est considérée comme suffisante pour les lésions invasives. En cas de marge positive, le risque de récurrence est multiplié par 3. 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 par greffe cutanée ou lambeaux peuvent être associés au niveau du gland [24] ou du corps du pénis [25].

En cas d'amputation partielle, la longueur du pénis restante doit être au moins de 3 cm s'il n'est pas envisagé de chirurgies reconstructrices ultérieures. Dans les cas où une chirurgie reconstructrice est envisagée, il faut alors conserver la plus grande longueur possible de pénis et d'urètre pour faciliter la reconstruction future. La complication principale est la sténose méatique (7–10 %).

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

Radiothérapie

Une circoncision préalable est systématique avant toute curiethérapie ou radiothérapie.

La curiethérapie interstitielle par fils d'iridium 192 est la technique de choix et la seule utilisée en France [26]. La dose délivrée est >60 Grays. Les complications sont les sténoses du méat, les douleurs et les nécroses du gland.

La radiothérapie externe a peu d'indication (difficultés de positionnement du pénis pendant le traitement). Elle peut être proposée comme traitement palliatif en cas de tumeur localement évoluée ou métastatique à la dose de 50–60 Grays.

Indications thérapeutiques

Stade Tis

Un traitement conservateur local par crème cytotoxique ou laser est possible (jusqu'à 58 % de récurrence [27] pour lesquelles un nouveau traitement local n'est pas recommandé).

Stade T (type de lésion)	Options thérapeutiques	Grade
Tis	Crèmes cytotoxiques puis surveillance rapprochée Laser CO2 ou Yag puis surveillance rapprochée Biopsie-exérèse ou resurfaçage	
	Photothérapie dynamique avec biopsie de contrôle obligatoire	
Ta, T1a	Curiethérapie	
	Laser CO2 ou Yag puis surveillance rapprochée	
	Biopsie-exérèse/resurfaçage/glandulectomie	
T1b, T2	Biopsie-exérèse/glandulectomie	
	Curiethérapie	
	Amputation partielle (dans des cas sélectionnés)	
T3 proximaux	Amputation partielle si possible	
T3 du corps du pénis	Amputation totale et urétrostomie périnéale	
T4	Chimiothérapie néo-adjuvante et amputation si répondeur	
Récurrence locale après chirurgie conservatrice	Chirurgie conservatrice si les corps caverneux ne sont pas envahis	
	Amputation partielle ou totale	

Un traitement chirurgical conservateur est recommandé. Une circoncision est conseillée. La technique de resurfaçage du gland avec greffe cutanée donne aujourd'hui les meilleurs résultats en termes de récurrence [27].

Stades Ta/T1a

Dans tous les cas, une circoncision est réalisée avant une excision par laser Yag ou CO2. Un traitement chirurgical conservateur par biopsie-exérèse et circoncision peut être réalisé ou un « resurfaçage » du gland avec greffe cutanée voire une glandulectomie avec couverture par greffe cutanée.

Une curiethérapie peut être proposée pour des tumeurs de moins de 4 cm [3].

Stade T1b/T2

Un traitement conservateur est recommandé par biopsie-exérèse, circoncision et reconstruction du gland par greffe cutanée si nécessaire. Si la tumeur occupe plus de la moitié

du gland, une glandulectomie avec circoncision est recommandée [3].

Une curiethérapie peut être proposée pour les tumeurs de moins de 4 cm 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 [3].

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 (atteinte proximale).

Stade T3

Une amputation partielle est indiquée en cas d'atteinte distale sans extension à l'urètre proximal, si la longueur de pénis restant est suffisante (3 cm).

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

Stade T4

Une amputation pénienne totale avec urétrostomie périnéale est recommandée si la tumeur est extirpable, éventuellement associée à une chimiothérapie néo-adjuvante. En sachant que pour les stades T4 les taux de guérisons sont faibles (<30 %) et la morbidité élevée [28].

Traitement des aires ganglionnaires

La présence de ganglions para-aortiques ou para-caves ne correspond plus à une maladie locorégionale, mais à un stade métastatique et n'est donc pas traitée dans ce chapitre.

Modalités thérapeutiques

La lymphadénectomie inguinale est le traitement de choix des adénopathies inguinales métastatiques. Des traitements combinés y sont souvent associés (chimiothérapie néo-adjuvante ou adjuvante, GETUG 25).

Curage ganglionnaire

Pourtant encore décrite dans certains ouvrages de référence, la technique de curage modifié selon Catalona est obsolète et dangereuse en termes de survie. Cette lymphadénectomie inguinale dite « superficielle », initialement décrite en 1988, se limitait au prélèvement des ganglions en dedans de la veine saphène. Cependant, Leijte et al. ont montré sur 86 cN0 que les premiers relais ganglionnaires se trouvaient dans plus de 95 % des cas dans les 2 quadrants supérieurs et le quadrant central des zones de Daseler.

Désormais, le curage inguinal modifié concerne les quadrants supérieur et central (autour de la veine saphène) chez les patients cN0 à risque [29] (Fig. 1).

La lymphadénectomie inguinale totale (ou radicale) consiste en une ablation de tous les ganglions inguinaux du triangle de Scarpa. Ses limites sont : en avant le fascia superficiel, en arrière le plancher musculaire (muscle pectiné en dedans et muscle ilio-psoas, en haut le ligament inguinal (l'exérèse assure classiquement une marge de sécurité de 2 cm au-dessus de l'arcade crurale ; le ganglion de Cloquet, le plus haut situé, sous l'arcade crurale à la jonction

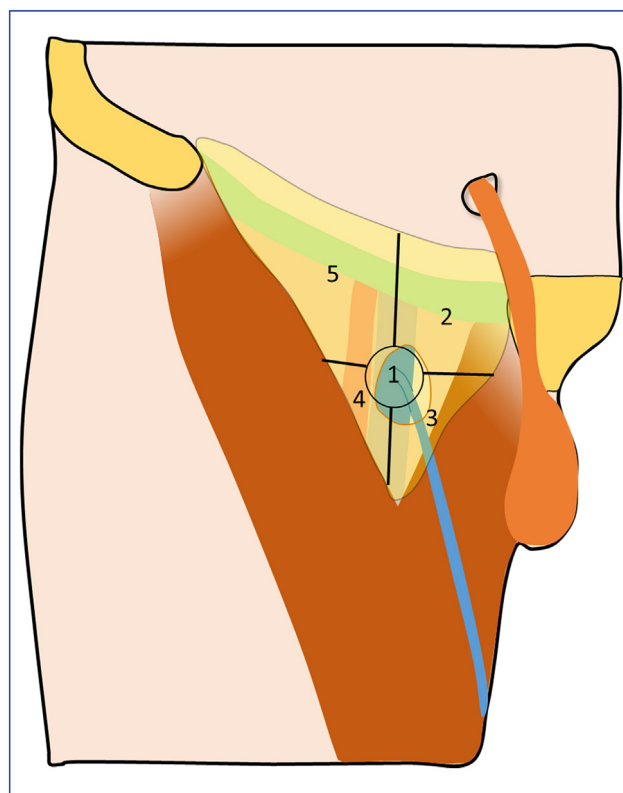


Figure 1. Topographie des territoires de drainage lymphatique inguinal selon Daseler. Le curage modifié recommandé concerne les territoires péri-saphène (1), supéro-interne (2) et supéro-externe (5). Les territoires inféro-interne (3) et inféro-externes (4) ne sont considérés que dans le curage radical.

de curage iliaque externe, doit être prélevé et analysé séparément), en dedans, le cordon est refoulé et l'os pubien doit être visualisé, en dehors le bord antéro-interne du muscle Sartorius, en dedans le bord antéro-externe du muscle long adducteur, en bas l'apex du triangle fémoral.

Ce curage menace le drainage lymphatique du membre inférieur et la vascularisation cutanée. La morbidité de ce curage est liée aux risques de lymphocèle (2,1–4 %), nécrose cutanée (0,6–4,7 %), infection pariétale (1,2–1,4 %), lymphœdème (5–13,9 %) [30,31]. En 2013, Stuver et al. rapportaient 50 % de complications notamment en cas de facteurs de risque tel qu'un IMC majoré ou une transposition du sartorius [32]. Cependant, des séries rapportent une morbidité moindre autour de 25 % [30,31].

Pour limiter les complications lymphatiques, il faut éviter les électro-coagulations et privilégier les ligatures (au fil surtout, l'excès de clips augmenterait le risque de complication) [33,34]. L'utilisation de colle biologique (fibrine) est possible, mais n'a pas prouvé sa supériorité [35].

La morbidité postopératoire est aussi diminuée par la préservation de la veine saphène, l'utilisation d'un pansement compressif, de bas de contention voire d'une antibiothérapie probabiliste [3]. Un pansement à pression négative peut être utile [36].

Un abord endoscopique (laparoscopique ou robot assistée) est faisable, mais ne peut être recommandé même si les

quelques publications disponibles rapportent une morbidité moindre (sauf pour les lymphocèles) [37].

La lymphadénectomie iliaque doit intéresser les 3 chaînes ganglionnaires iliaques : externe, interne et primitive. Elle doit être réalisée si possible simultanément au curage inguinal (si l'examen extemporané la retient) sinon elle doit être réalisée sans délai si les résultats histologiques définitifs l'imposent [38].

Radiothérapie externe

Il n'y a pas d'indication à une radiothérapie inguinale prophylactique chez des patients cN0 [39].

Aucun effet curatif de la radiothérapie n'a été démontré chez les patients pN+ que ce soit en adjuvant ou en néo-adjuvant. La chirurgie d'exérèse fait mieux que la radiothérapie [39]. La radiothérapie n'est donc pas recommandée en curatif dans le traitement des métastases ganglionnaires des tumeurs du pénis. La chimiothérapie adjuvante serait préférable à la radiothérapie adjuvante [40].

La radiothérapie adjuvante est une option :

- chez les patients cN3 avec extension extracapsulaire (inguinal ou iliaque) ;
- en traitement palliatif pour les adénopathies inextirpables chirurgicalement.

Chimiothérapie

La chimiothérapie a été évaluée en situation néoadjuvante chez les patients atteints d'un cancer du pénis localement avancé (cN3) en situation adjuvante et chez les patients métastatiques (M+). Les études concernent en général un faible nombre de patients ne permettant pas d'établir des standards.

En cas d'envahissement ganglionnaire inguinal fixé, l'objectif d'une chimiothérapie néoadjuvante est de permettre une réduction tumorale et d'en faciliter l'exérèse [41].

Les plus anciens protocoles de chimiothérapie utilisaient une association de bléomycine, vincristine et méthotrexate [42]. D'autres études rétrospectives ont recensé divers protocoles de chimiothérapie (5-FU cisplatine, taxane, bléomycine – cisplatine – méthotrexate) [43,44] ne permettant aucune conclusion. De façon plus récente, Pizzocaro et al. ont traité quelques patients avec une chimiothérapie néo-adjuvante de type TPF (paclitaxel, cisplatine et 5-fluorouracil) pour une tumeur inextirpable ou pour une récurrence ganglionnaire [45]. La moitié des patients était vivante sans récurrence à plus de 25 mois. Une étude de phase II, a évalué l'intérêt d'une chimiothérapie néo-adjuvante avec 4 cycles de TIP (Taxol, ifosfamide et cisplatine) pour les patients ayant une tumeur du pénis avec envahissement ganglionnaire de stade N2 ou N3 et M0 [46]. Parmi les 30 patients inclus dans l'étude, la moitié a obtenu une réponse objective et 3 patients étaient en réponse complète. Avec un suivi médian de 34 mois, 30 % des patients étaient vivant sans récurrence. L'étude AFU-GETUG 25.MEGACEP est une étude prospective de phase II, multicentrique nationale, non contrôlée, non randomisée évaluant la survie sans récurrence ganglionnaire locorégionale

après une chimiothérapie périopératoire chez des patients atteints d'un carcinome épidermoïde du pénis pN+ présentant des métastases ganglionnaires inguinales (cN3 exclus). La chimiothérapie choisie est une association Taxol ifosfamide et cisplatine.

Les premières études d'efficacité de la chimiothérapie adjuvante dans le cancer du pénis ont évalué de nombreuses molécules. Des réponses à la bléomycine et au méthotrexate ont été rapportées [47–49]. Pizzocaro et al. ont évalué chez 12 patients après un curage inguinal total bilatéral une chimiothérapie associant bléomycine, vincristine et méthotrexate, 11 n'ont pas développé de récurrence durant la période de suivi (42 mois en moyenne) [41]. Des résultats dans ce sens ont été obtenus avec un protocole BMP par Hakenberg [50].

L'avantage de la chimiothérapie adjuvante est de la réaliser le traitement une fois le statut ganglionnaire connu. Cependant, du fait des complications et de la morbidité de la chirurgie, celle-ci n'est pas toujours possible ou au moins décalée dans le temps.

Les deux autres produits ayant fait preuve d'une certaine efficacité sont le 5-fluorouracil ou l'ifosfamide. Une étude récente rétrospective [51] ainsi qu'une étude prospective de phase 2 ne supportent pas, cependant, l'utilisation de l'association TPF (docetaxel, cisplatine and 5-FU) du fait, en particulier, d'une toxicité importante [52]. L'association taxol, ifosfamide et cisplatine semble présenter un rapport efficacité/toxicité acceptable.

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

L'association radio et chimiothérapie néoadjuvante n'est pas recommandée [3].

Immunothérapie

L'immunothérapie est en cours d'évaluation dans les tumeurs du pénis en entretien chez les patients répondeurs à la chimiothérapie (Étude PULSE cf Annexe 1).

Indications thérapeutiques

Stade cN0

En première intention, il faut proposer la recherche de ganglion sentinelle qui évalue de façon acceptable (12–15 % de faux négatif) le statut ganglionnaire microscopique pour une morbidité moins élevée que la lymphadénectomie modifiée bilatérale [53,54]. Cette procédure doit être réalisée simultanément à la chirurgie pénienne. Elle ne peut être réalisée dans un deuxième temps que si la tumeur initialement suspectée de bon pronostic est finalement de risque intermédiaire ou élevé [55].

Concernant la recherche du ganglion sentinelle :

- chez les patients cN0 à faible risque (Tis, TaG1 et T1aG1) informés et compliants, elle n'est pas recommandée. Une simple surveillance est requise;
- chez les patients à risque intermédiaire ou élevé (\geq pT1b et/ou \geq grade 2) et cN0, une stadification ganglionnaire invasive est recommandée avec analyse extemporanée :

ganglion sentinelle en priorité et curage modifié bilatéral sinon (plus morbide) ;

- dans les tumeurs à haut risque, si le ganglion sentinelle ne fixe que d'un côté, un deuxième essai peut être tenté sinon il faut évaluer le côté controlatéral par un curage modifié ;
- en cas de ganglion sentinelle ou de lymphadénectomie modifiée négatifs, une surveillance est recommandée ;
- en cas de ganglion sentinelle ou de curage modifié positifs, une lymphadénectomie inguinale totale est recommandée du côté pN+ et une lymphadénectomie superficielle modifiée du côté pN0.

Stade cN1/cN2 (adénopathie mobile, unique ou multiple)

Une cytoponction à l'aiguille fine est recommandée, mais n'est contributive que si elle est positive. Une antibiothérapie ne doit pas retarder dangereusement l'exploration chirurgicale.

Une lymphadénectomie inguinale totale est recommandée du (ou des) côté(s) envahi(s) (preuve histologique : cytoponction positive, analyse extemporanée ou définitive d'un curage modifié) et une lymphadénectomie inguinale modifiée controlatérale si ce côté est sain.

La radiothérapie néo-adjuvante n'est pas recommandée.

Une lymphadénectomie iliaque simultanée est nécessaire si une adénopathie iliaque suspecte est repérée au bilan d'extension préopératoire.

Stade cN3

La cytoponction et la biopsie ne sont pas indispensables.

Un bilan d'extension par 18F-FDG PET-scanner (ou par scanner thoraco-abdomino-pelvien) est recommandé [56].

Une prise en charge multimodale est recommandée, du fait du pronostic péjoratif. Une chimiothérapie néoadjuvante est recommandée suivie d'un curage radical chez les répondeurs [43,44]. Dans les autres situations (stabilisation ou progression), seule une prise en charge palliative est licite : chimiothérapie de rattrapage ou radiothérapie et soins de support.

Chez les patients localement avancés non opérables une chimiothérapie doit être considérée et en cas de stabilité ou réponse de la maladie, l'inclusion dans le protocole PULSE doit être considérée (Annexe 1).

Stades postopératoires : pN1-3

Dans les stades pN1, une surveillance est recommandée (un traitement adjuvant à la lymphadénectomie inguinale totale ne peut être retenu que dans le cadre d'essai clinique).

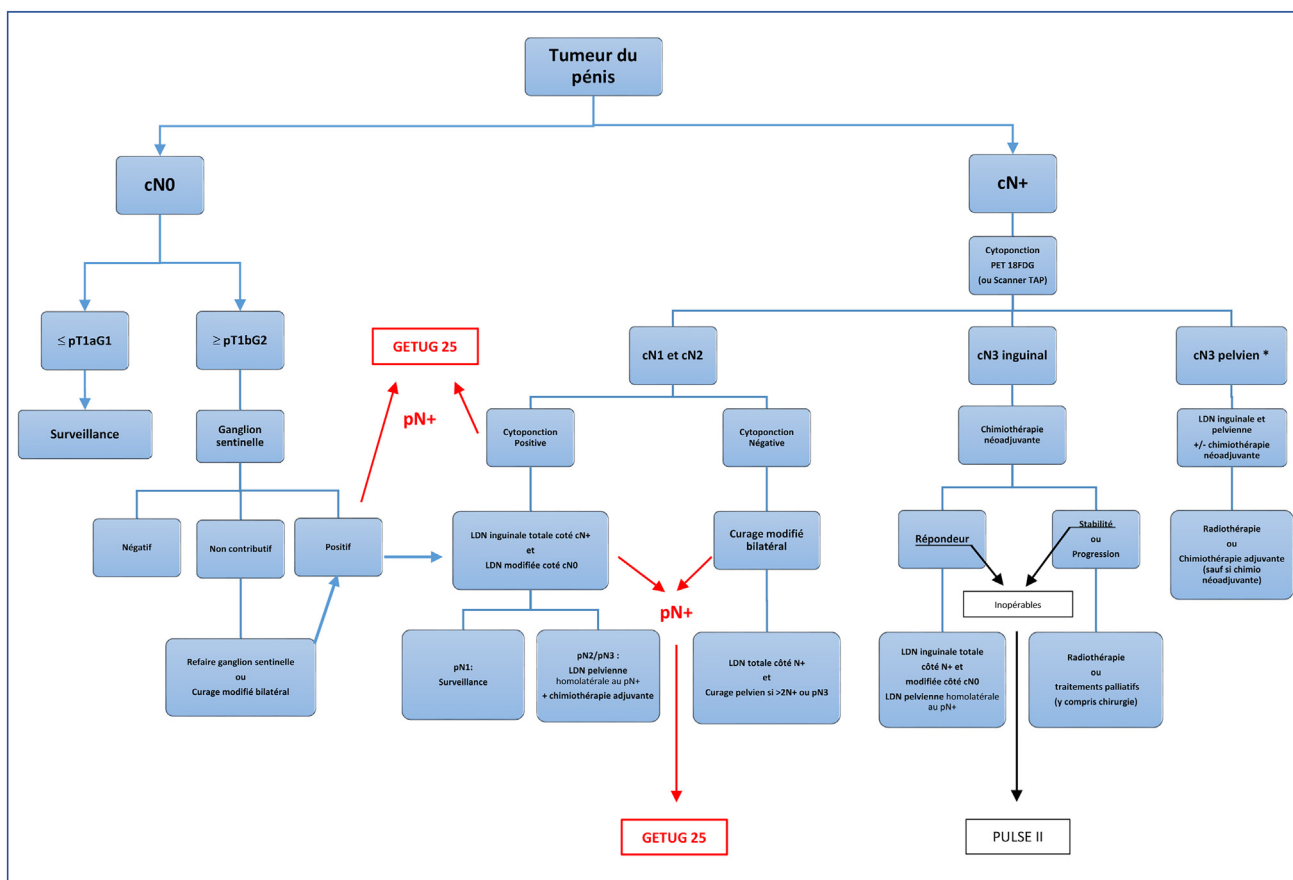


Figure 2. Arbre décisionnel récapitulatif. *cN3 pelvien = cN1/N2 inguinal et adénopathie(s) pelvienne(s) univoque(s) à l'imagerie.

Une lymphadénectomie pelvienne homolatérale est recommandée si ce ganglion unique est en rupture capsulaire.

Dans les pN2 unilatéraux, une lymphadénectomie iliaque homolatérale précoce est recommandée avant une chimiothérapie adjuvante.

Dans les stades pN2/pN3, une chimiothérapie adjuvante aux lymphadénectomies est recommandée.

La radiothérapie adjuvante est envisageable, mais peu de données sont disponibles pour la recommander.

La lymphadénectomie iliaque précoce est recommandée si : au moins 2 ganglions inguinaux sont métastatiques ou si une effraction capsulaire ganglionnaire inguinale est mise en évidence sur un des ganglions. Elle doit être simultanée si elle est indiquée dès l'analyse extemporanée. Si ce sont les résultats définitifs qui l'indiquent, elle sera différée sans délai, sauf si le patient est inclus dans le GETUG 25 (cf. [Annexe 1](#)) ([Fig. 2](#)).

Traitement des stades métastatiques

La chimiothérapie palliative

En phase métastatique, les mêmes protocoles que ceux utilisés en situation périopératoire ont été évalués en phase II avec le BMP [50], le TIP [46] ou le TPF [52]. Les taux de réponses varient de 15 à 30 % avec des survies sans progression modestes de quelques mois. Les toxicités semblent importantes pour le protocole BMP. Les propositions en 1^e ligne peuvent être soit le TPF soit le TIP. Ainsi, une chimiothérapie palliative doit comporter si possible un taxane en 1^e ligne [3].

Aucun traitement n'a été défini en 2nde ligne, et les monothérapies par cisplatine et paclitaxel [57] ont une activité modeste. Il faut privilégier pour ces malades les inclusions dans les essais thérapeutiques.

L'immunothérapie est en cours d'évaluation dans les tumeurs du pénis en 2nde ligne (programme AcSé nivolumab cf [Annexe 1](#)).

Recommandations de la prise en charge ganglionnaire et métastatique		Grade
Statut	Prise en charge	
cN0	Tis, Ta G1, T1G1: surveillance.	
	> T1G2: Ganglion sentinelle +/- curage inguinal modifié (bilatéral si GS indisponible ou controlatéral si GS unilatéral incomplet)	
cN1/cN2	Curage inguinal modifié avec analyse extemporanée	
pN+ (cytoponction ou sur examen extemporané)	Curage inguinal radical côté pN+ et modifié en controlatéral	
cN3 inguinal	Chimiothérapie néoadjuvante et curage radical si répondeur	
cN3 pelvien	Curage inguinal et pelvien (+/- chimiothérapie néoadjuvante)	
pN1	Surveillance (pas de curage pelvien)	
pN2/pN3 ou Adénopathies pelviennes suspectes à l'imagerie	Curage pelvien homolatéral	
pN2/pN3	Discuter uen chimiothérapie adjuvante	
Tous N	Radiothérapie non recommandée (sauf rares situations palliatives)	
M+	Chimiothérapie palliative	

Traitement des récurrences

Récurrences locales

Le taux de récurrence locale après un geste conservateur est de 15 % à 30 % quel que soit ce traitement. Elle survient surtout dans les 2 premières années et est corrélée aux 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.

Récurrences ganglionnaires

En cas de récurrence inguinale, une lymphadénectomie inguinale totale doit être proposée si elle n'a pas été réalisée. Dans le cas contraire, une chimiothérapie et une radiothérapie de rattrapage doivent être discutées.

Résultats

Résultats carcinologiques

Selon le stade local

La survie spécifique à 5 ans est de 100 % pour le CIS, 84 % pour les pT1 et 54 % pour les pT2 [58].

Pour les lésions T2, le taux de récurrence est de 17 à 35 % et le taux de mortalité spécifique de 21 à 30 % à 3 ans [59].

Le traitement par 5-FU pour un CIS donne 50 % de réponses complètes et parmi ces réponses complètes 20 % de récurrences précoces (temps moyen lors de la récurrence = 5 mois) [60].

Le traitement par laser des tumeurs CIS et pT1 a un taux de récurrence à 5 ans variant de 10 à 48 % [61,62] ce qui nécessite une chirurgie complémentaire. La survie spécifique à 5 ans est supérieure à 90 % [51].

La chirurgie conservatrice (« resurfaçage » ou glandulectomie) a un taux de récurrence (suivi de 2 à 4 ans) de 6 à 21 % [63] avec une mortalité spécifique nulle. Les récurrences précoces surviennent dans 94 % des cas dans les 3 ans. On retrouve des facteurs prédictifs de récurrence : envahissement périnerveux, CIS, marge positive et haut grade ; lorsque les 4 sont présents, le risque est multiplié par 34 [64].

La chirurgie non conservatrice (amputation partielle ou totale) a un taux de récurrence locale de 5 % [3].

Après curiethérapie, le taux de récurrence varie de 19 à 30 % avec 25 % de sténose urétrale [65,66].

Selon le stade ganglionnaire

Pour les patients pN0 : la survie spécifique à 5 ans varie de 87 à 100 % [67].

Pour les patients pN+ : la survie spécifique à 5 ans varie de 29 [68] à 40 % [69].

La survie spécifique à 5 ans pour un pN1 est de 73 à 80 % et pour un pN3 de 17 à 33 % [67,70].

Une nouvelle notion pertinente apparaît : le pourcentage de ganglions envahis lors du curage inguinal radical : si <16 % de ganglions envahis : survie spécifique = 81 % si >16 % = 24 % [71].

À noter qu'en cas de tumeur M+ la survie spécifique à 5 ans est de 0 %.

Selon le grade tumoral

Le grade tumoral pourra faire changer d'attitude thérapeutique pour un patient cN0 avec un pT1, le grade 1 permettra de proposer une surveillance et un grade 3 ou 4 imposera un curage inguinal [3], même si une étude retrouve un ganglion sentinelle envahi dans 6 % des T1G1 [72], ce qui pousserait à réaliser systématiquement une exérèse du ganglion sentinelle. Les tumeurs de grade élevé imposent un geste chirurgical prudent en cas d'approche conservatrice, afin de garantir des marges négatives. Ainsi certains ont pu préférer une amputation partielle à une chirurgie conservatrice [3].

Selon le type histologique

Certains types de carcinomes (basaloïdes, verrucobasaloïdes, sarcomatoïdes, pseudo-glandulaires, muco-épidermoïdes...) ou les carcinomes à cellules claires sont des carcinomes très agressifs qui doivent faire discuter une prise en charge plus agressive quel que soit le stade et le grade : pénectomie partielle large ± curage inguinal bilatéral [73–75],

Résultats fonctionnels

Statut mictionnel

Le statut mictionnel est en général bon pour les chirurgies conservatrices avec de rares cas de sténose méatique, mais les difficultés mictionnelles des patients ayant eu une amputation partielle est sans doute sous-estimée, car rarement évaluée.

La curiethérapie entraîne une sténose du méat (qui peut être complexe à traiter) dans plus de 40 % des cas [3,75].

Sexualité

On relativisera les résultats des études qui n'ont pas utilisé de questionnaires réellement adaptés à la sexualité après traitement d'une tumeur du pénis.

Après Laser, il n'y a pas de dysfonction érectile (DE), mais des difficultés à pratiquer certaines activités sexuelles à cause de douleurs résiduelles [76].

En cas de « resurfaçage », une étude prospective récente montre une amélioration de la vie sexuelle chez 81 % des patients et un aspect cosmétique satisfaisant (5/5 sur une échelle visuelle cosmétique) [77].

En cas de glandulectomie, il est décrit entre 0 et 20 % de modification de la sexualité.

Après amputation partielle, on retrouve une dégradation de la sexualité chez 67 % même si les érections sont présentes dans 56 % des cas et les orgasmes conservés dans 72 % des cas [3].

Une étude multicentrique comparant la sexualité après chirurgie conservatrice et après pénectomie partielle retrouve des différences importantes en termes de satisfaction par rapport à l'apparence : 64 % si chirurgie conservatrice/14 % si pénectomie partielle, de même que la confiance en sa sexualité passe de 55 à 6 % en cas

Modalité	M1	M3	M6	M9	M12	M15	M18	M21	M24	M30	M36	M42	M48	M54	M60
Traitement local non chirurgical															
Apprentissage de l'auto-examen régulier															
Examen clinique															
Biopsie	Au moindre doute et Au moins une biopsie négative dans les deux si CIS														
Traitement local chirurgical (biopsie exérèse, glandulectomie partielle ou resurfaçage)															
Apprentissage de l'auto-examen régulier															
Examen clinique															
Traitement après glandulectomie partielle, amputation partielle ou totale															
Apprentissage de l'auto-examen régulier															
Examen clinique															

Figure 3. Suivi local du pénis après différents types de traitement (biopsie au moindre doute par inspection ou palpation).

Modalité	M1	M3	M6	M9	M12	M15	M18	M21	M24	M30	M36	M42	M48	M54	M60
Sans curage initial															
Apprentissage autopalpation régulière															
Examen clinique															
Après curage initial pN0 ou GS négatif															
Apprentissage autopalpation régulière															
Examen clinique															
Cytoponction sous échographie optionnelle															
Après curage initial positif (pN+)															
Apprentissage autopalpation régulière															
Examen clinique															
Cytoponction sous échographie optionnelle															
Imagerie	18FDG TEP-TDM, IRM et scanner TAP : utilisation et rythme à définir au cas par cas en RCP														

Figure 4. Suivi loco-régional des aires ganglionnaires en fonction de la prise en charge initiale.

de pénectomie partielle et des résultats identiques sont retrouvés chez les partenaires [78].

Suivi

Suivi local du pénis (suivi 5 ans au moins)

Dans tous les cas, l'apprentissage des auto-examens réguliers est recommandé (Fig. 3 et 4) :

- après traitement local non chirurgical : auto-examen régulier et suivi clinique :
 - pendant 2 ans : consultation tous les 3 mois et biopsie en cas de doute ainsi qu'une fois à titre systématique dans les 2 ans (pour preuve histologique de

l'éradication sur la zone traitée après laser, topique ou photothérapie dynamique),

- au-delà de 2 ans et jusqu'à 5 ans : consultation tous les 6 mois ;
- après traitement local chirurgical conservateur (biopsie-exérèse, glandulectomie partielle ou resurfaçage) : auto-examen régulier et suivi clinique :
 - pendant 2 ans : consultation tous les 3 mois,
 - au-delà de 2 ans et jusqu'à 5 ans : consultation tous les 6 mois ;
- après glandulectomie totale, amputation partielle ou totale :
 - pendant 2 ans : consultation tous les 3 mois,
 - au-delà de 2 ans et jusqu'à 5 ans : consultation tous les ans.

Suivi loco-régional (inguinal)

Dans tous les cas, l'apprentissage des autopalpations inguinales régulières est recommandée :

- sans curage initial : autopalpation régulière et examen clinique.
Pendant 2 ans : consultation tous les 3 mois.
Au-delà de 2 ans et jusqu'à 5 ans : consultation tous les 6 mois.
- Après curage initial pN0 ou GS négatif : autopalpation et examen clinique.
Pendant 2 ans : consultation tous les 3 mois (±cytoponction semestrielle sous échographie).
Au-delà de 2 ans et jusqu'à 5 ans : consultation tous les ans.
- Après curage initial pN± : autopalpation et examen clinique systématique (18-FDG Pet-TDM, IRM et scanner) : utilisation et rythme à discuter au cas par cas en RCP).
Pendant 2 ans : consultation tous les 3 mois (±cytoponction semestrielle sous échographie).
Au-delà de 2 ans et jusqu'à 5 ans : consultation tous les 6 mois.

Annexe 1. Essais thérapeutiques disponibles en France pour les tumeurs malignes du pénis

1. Etude AFU-GETUG 25 MEGACEP (chimiothérapie néoadjuvante ou adjuvante)

Etude prospective de phase II, multicentrique nationale, non contrôlée, non randomisée évaluant la survie sans récidive ganglionnaire locorégionale après une chimiothérapie périopératoire chez des patients atteints d'un carcinome épidermoïde du pénis pN+ présentant des métastases ganglionnaires inguinales (cN3 exclus).

Sous la coordination des Pr J. Rigaud (CHU-Nantes) et S. Culine (Hôpital St Louis-Paris).

Objectif : 37 patients.

Ouvert dans 14 centres en France.

2. Etude PULSE (Immunothérapie d'entretien)

Etude prospective de phase II, multicentrique nationale, évaluant la survie sans progression des carcinomes épidermoïdes de la verge localement avancés non opérables ou métastatiques (ECOG 0-2), présentant une maladie stable ou en réponse (critères RECIST v1.1) après 3 à 6 cycles de polychimiothérapie, à base de sels de platine de première ligne, en y associant une immunothérapie d'entretien par Avelumab intra-veineux toutes les 2 semaines.

Sous la coordination du Dr A. Thierry-Vuillemin (CHRU Besançon).

Objectif : 32 patients.

Ouverture dans 15 à 20 centres démarrée à automne 2018 en France.

3. Etude AcSec Nivolumab (Immunothérapie par anti-PD1)

Il s'agit de l'accès sécurisé au nivolumab pour des patients adultes porteurs de certains types de cancers rares dont les cancers du pénis.

Essai prospectif de phase II, multicentrique nationale, évaluant la réponse au traitement par le nivolumab en monothérapie notamment dans les cancers du pénis métastatiques ou localement avancés, non résécables, résistants ou réfractaires aux traitements standards pour lequel il n'existe pas d'autre option thérapeutique standard ou expérimentale adaptée disponible.

Sous la coordination du Dr MARABELLE Aurélien (IGR Villejuif).

Objectif : 250 patients en France d'ici 2020 (tout cancer rare confondu, pas seulement pénis).

Ouverture dans 59 centres en France.

Nb : Essai appartenant au programme AcSé UNICANCER (porté depuis juin 2013 par l'INCa et l'ANSM, qui a pour objectif de permettre l'accès équitable à l'innovation thérapeutique en France).

Déclaration de liens d'intérêts

PC, LF, TM, LR et PS déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

AF : co-investigateur GETUG AFU 27.

AM : interventions Pfizer, Ferring, Ipsen, BMS.

NMJ : consultant Coloplast, Boston scientifique ; investigateur principal Soby.

PHS : BMS, Novartis, Janssen, Boston Scientific.

Pour toute information complémentaire, consultez les liens <https://dpi.sante.gouv.fr/dpi-public-webapp/app/recherche/avancee> et https://www.has-sante.fr/portail/jcms/sd_700659/fr/declaration-publique-d-interets?portlet=sd_700659&text.

Références

- [1] Daubisse-Marliac L, et al. Long-term trends in incidence and survival of penile cancer in France. *Cancer Epidemiol* 2017;50:125–31 [Pt A].
- [2] Lebelo RL, et al. Diversity of HPV types in cancerous and pre-cancerous penile lesions of South African men: implications for future HPV vaccination strategies. *J Med Virol* 2014;86(2):257–65.
- [3] Hakenberg OW, et al. EAU guidelines on penile cancer: 2014 update. *Eur Urol* 2015;67(1):142–50.
- [4] Bertolotto M, et al. Primary and secondary malignancies of the penis: ultrasound features. *Abdom Imaging* 2005;30(1):108–12.
- [5] Petralia G, et al. Local staging of penile cancer using magnetic resonance imaging with pharmacologically induced penile erection. *Radiol Med* 2008;113(4):517–28.
- [6] Velazquez EF, et al. Limitations in the interpretation of biopsies in patients with penile squamous cell carcinoma. *Int J Surg Pathol* 2004;12(2):139–46.
- [7] Renaud-Vilmer C, 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(2):284–90.
- [8] Lont AP, et al. Presence of high-risk human papillomavirus DNA in penile carcinoma predicts favorable outcome in survival. *Int J Cancer* 2006;119(5):1078–81.

- [9] de Bruijn RE, et al. Patients with penile cancer and the risk of (pre)malignant cervical lesions in female partners: a retrospective cohort analysis. *BJU Int* 2013;112(7):905–8.
- [10] Moch H, et al. The 2016 WHO classification of tumours of the urinary system and male genital organs-part A: renal, penile, and testicular tumours. *Eur Urol* 2016;70(1):93–105.
- [11] Graafland NM, 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(5):742–7.
- [12] Saisorn I, et al. Fine-needle aspiration cytology predicts inguinal lymph node metastasis without antibiotic pretreatment in penile carcinoma. *BJU Int* 2006;97(6):1225–8.
- [13] Schlenker B, 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(1):55–9.
- [14] Souillac I, et al. 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(2):493–7.
- [15] Dimopoulos P, et al. Dynamic sentinel lymph node biopsy for penile cancer: a comparison between 1- and 2-day protocols. *BJU Int* 2016;117(6):890–6.
- [16] Jakobsen JK, et al. DaPeCa-1: diagnostic accuracy of sentinel lymph node biopsy in 222 patients with penile cancer at four tertiary referral centres – a national study from Denmark. *BJU Int* 2016;117(2):235–43.
- [17] Lam W, 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(4):657–63.
- [18] Omorphos S, et al. Feasibility of performing dynamic sentinel lymph node biopsy as a delayed procedure in penile cancer. *World J Urol* 2016;34(3):329–35.
- [19] Sahdev V, et al. Management of non-visualization following dynamic sentinel lymph node biopsy for squamous cell carcinoma of the penis. *BJU Int* 2017;119(4):573–8.
- [20] Leijte JA, et al. Prospective evaluation of hybrid 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in staging clinically node-negative patients with penile carcinoma. *BJU Int* 2009;104(5):640–4.
- [21] Sadeghi R, et al. 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(5):436–41.
- [22] National. Comprehensive cancer network NCCN: Clinical Practice Guidelines in oncology; 2018 [Version 2/march 2018].
- [23] Manjunath A, et al. Topical therapy for non-invasive penile cancer (Tis)-updated results and toxicity. *Transl Androl Urol* 2017;6(5):803–8.
- [24] Bracka A. Glans resection and plastic repair. *BJU Int* 2010;105(1):136–44.
- [25] Garaffa G, et al. Total phallic reconstruction after penile amputation for carcinoma. *BJU Int* 2009;104(6):852–6.
- [26] de Crevoisier R, 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(4):1150–6.
- [27] Chippollini J, et al. Surgical management of penile carcinoma in situ: results from an international collaborative study and review of the literature. *BJU Int* 2018;121(3):393–8.
- [28] Ottenhof S, et al. Surgical and oncological outcomes in patients after vascularised flap reconstruction for locoregionally advanced penile cancer. *Eur Urol Focus* 2018, <http://dx.doi.org/10.1016/j.euf.2018.02.002> [pii: S2405-4569(18)30026-9].
- [29] Leijte JA, et al. Anatomical mapping of lymphatic drainage in penile carcinoma with SPECT-CT: implications for the extent of inguinal lymph node dissection. *Eur Urol* 2008;54(4):885–92.
- [30] Koifman L, et al. Radical open inguinal lymphadenectomy for penile carcinoma: surgical technique, early complications and late outcomes. *J Urol* 2013;190(6):2086–92.
- [31] Yao K, et al. Modified technique of radical inguinal lymphadenectomy for penile carcinoma: morbidity and outcome. *J Urol* 2010;184(2):546–52.
- [32] Stuiver MM, et al. Early wound complications after inguinal lymphadenectomy in penile cancer: a historical cohort study and risk-factor analysis. *Eur Urol* 2013;64(3):486–92.
- [33] Protzel C, et al. Lymphadenectomy in the surgical management of penile cancer. *Eur Urol* 2009;55(5):1075–88.
- [34] Thuret R, et al. A contemporary population-based assessment of the rate of lymph node dissection for penile carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2011;18(2):439–46.
- [35] Weldrick C, et al. A comparison of fibrin sealant versus standard closure in the reduction of postoperative morbidity after groin dissection: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol* 2014;40(11):1391–8.
- [36] Tauber R, et al. Inguinal lymph node dissection: epidermal vacuum therapy for prevention of wound complications. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2013;66(3):390–6.
- [37] Pahwa H, et al. Video Endoscopic Inguinal Lymphadenectomy (VEIL)-a prospective critical perioperative assessment of feasibility and morbidity with points of technique in penile carcinoma. *World J Surg Oncol* 2013;11:42.
- [38] Graafland NM, et al. Prognostic significance of extranodal extension in patients with pathological node positive penile carcinoma. *J Urol* 2010;184(4):1347–53.
- [39] Kulkarni JN, et al. Prophylactic bilateral groin node dissection versus prophylactic radiotherapy and surveillance in patients with N0 and N1-2A carcinoma of the penis. *Eur Urol* 1994;26(2):123–8.
- [40] Lucky MA, et al. Referrals into a dedicated British penile cancer centre and sources of possible delay. *Sex Transm Infect* 2009;85(7):527–30.
- [41] Protzel C, et al. Chemotherapy in patients with penile carcinoma. *Urol Int* 2009;82(1):1–7.
- [42] Pizzocaro G, et al. Adjuvant and neoadjuvant vincristine, bleomycin, and methotrexate for inguinal metastases from squamous cell carcinoma of the penis. *Acta Oncol* 1988;27(6b):823–4.
- [43] Leijte JA, et al. Neoadjuvant chemotherapy in advanced penile carcinoma. *Eur Urol* 2007;52(2):488–94.
- [44] Barmejo C, et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by aggressive surgical consolidation for metastatic penile squamous cell carcinoma. *J Urol* 2007;177(4):1335–8.
- [45] Pizzocaro G, et al. Taxanes in combination with cisplatin and fluorouracil for advanced penile cancer: preliminary results. *Eur Urol* 2009;55(3):546–51.
- [46] Pagliaro LC, et al. Neoadjuvant paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin chemotherapy for metastatic penile cancer: a phase II study. *J Clin Oncol* 2010;28(24):3851–7.
- [47] Ichikawa T, et al. Bleomycin treatment of the tumors of penis and scrotum. *J Urol* 1969;102(6):699–707.
- [48] Mills EE. Intermittent intravenous methotrexate in the treatment of advanced epidermoid carcinoma. *S Afr Med J* 1972;46(14):398–401.
- [49] Haas GP, et al. Cisplatin, methotrexate and bleomycin for the treatment of carcinoma of the penis: a Southwest Oncology Group study. *J Urol* 1999;161(6):1823–5.
- [50] Hakenberg OW, Nippgen JB, Froehner M, Zastrow S, Wirth MP. Cisplatin, methotrexate and bleomycin for treating advanced penile carcinoma. *BJU Int* 2006;98(6):1225–7.

- [51] Djajadiningrat RS, et al. Neoadjuvant taxane-based combination chemotherapy in patients with advanced penile cancer. *Clin Genitourin Cancer* 2015;13(1):44–9.
- [52] Nicholson S, et al. Phase II trial of docetaxel, cisplatin and 5FU chemotherapy in locally advanced and metastatic penis cancer (CRUK/09/001). *Br J Cancer* 2013;109(10):2554–9.
- [53] Kirrander P, et al. Dynamic sentinel node biopsy in penile cancer: initial experiences at a Swedish referral center. *BJU Int* 2013;111:E48–53 [3 Pt B].
- [54] Djajadiningrat RS, et al. Value of dynamic sentinel node biopsy, ultrasound and fine needle aspiration in the detection of metastatic lymph nodes in penile cancer. *Eur Urol Suppl* 2013;12:e394.
- [55] Morphos S, et al. Feasibility of performing dynamic sentinel lymph node biopsy as a delayed procedure in penile cancer. *World J Urol* 2016;34(3):329–35.
- [56] Rosevear HM, et al. Utility of 18F-FDG PET/CT in identifying penile squamouscell carcinoma metastatic lymph nodes. *Urol Oncol* 2012;30(5):723–6.
- [57] Di Lorenzo G, et al. Paclitaxel in pretreated metastatic penile cancer: final results of a phase 2 study. *Eur Urol* 2011;60(6):1280–4.
- [58] Moses K, et al. Contemporary management of penile cancer: greater than 15 years MSKCC experience. *Can J Urol* 2014;21(2):7201–6.
- [59] Rees RW, et al. pT2 penile squamous cell carcinomas: cavernosus vs. spongiosus invasion. *Eur Urol Suppl* 2008;7(3):111.
- [60] Lucky M, et al. The treatment of penile carcinoma in situ within UK supraregional network. *BJU int* 2015;115(4):595–8.
- [61] Frimberger D, et al. Penile carcinoma. Is Nd: YAG laser therapy radical enough? *J Urol* 2002;168(6):2418–21.
- [62] Paoli J, et al. Penile intraepithelial neoplasia: results of photodynamic therapy. *Acta Derm Venereol* 2006;86(5):418–21.
- [63] Baumgarten A, et al. Penile sparing surgery for penile cancer: a multicenter international retrospective cohort. *J Urol* 2018;199(5):1233–7.
- [64] Albersen M, et al. Predictive factors for local recurrence after glansectomy and neoglans reconstruction for penile squamous cell carcinoma. *Urol Oncol* 2018;36(4):141–6.
- [65] Pimenta A, et al. Penile brachytherapy: retrospective review of a single institution. *Brachytherapy* 2015;14(4):525–30.
- [66] Escande A, et al. Brachytherapy for conservative treatment of invasive penile carcinoma: prognostic factors and long-term analysis of outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017;99(3):563–70.
- [67] Veeraterapillay R, et al. Oncological outcomes of penile cancer treatment at a UK supraregional center. *Urology* 2015;85(5):1097–101.
- [68] Ornellas AA, et al. Analyses of 200 lymphadenectomies in patients with penile carcinoma. *J Urol* 1991;146(2):330–2.
- [69] Lopes A, et al. Prognostic factors in carcinoma of the penis: multivariate analysis of 145 patients treated with amputation and lymphadenectomy. *J Urol* 1996;156(5):1637–42.
- [70] Fossa SD, et al. Cancer of the penis. Experience at the Norwegian Radium Hospital 1974–1985. *Eur Urol* 1987;13(6):372–7.
- [71] Li Z, et al. Disease specific survival after radical lymphadenectomy for penile cancer: prediction by lymph node count and density. *Urol Oncol* 2014;32(6):893–900.
- [72] Jakobsen JK, et al. DaPeCa-1: diagnostic accuracy of sentinel lymph node biopsy in 222 patients with penile cancer at 4 tertiary referral centers. A national study from Denmark. *BJU Int* 2016;117(2):235–43.
- [73] Cubilla AL, et al. Pathologic features of epidermoid carcinoma of the penis. A prospective study of 66 cases. *Am J Surg Pathol* 1993;17(8):753–63.
- [74] Chau A, et al. Papillary squamous cell carcinoma, not otherwise specified of the penis: clinical pathologic features, differential diagnosis and outcome of 35 cases. *Am J Surg Pathol* 2010;34(2):223–30.
- [75] Mannweiler S, et al. Clear-cell differentiation and lymphatic invasion, but not the revised TNM classification, predict lymph node metastases in pT1 penile cancer: a clinicopathologic study of 76 patients from a low incidence area. *Urol Oncol* 2013;31(7):1378–85.
- [76] Skeppner E, et al. Treatment-seeking, aspects of sexual activity and life satisfaction in men with laser-treated penile carcinoma. *Eur Urol* 2008;54(3):631–9.
- [77] O’Kelly F, et al. Prospective study of total glans resurfacing for localized penile cancer to maximize oncologic and functional outcomes in a tertiary referral network. *J Urol* 2017;197(5):1258–63.
- [78] Yang J, et al. Glans preserving contributes to postoperative restoration of male sexual function: a multicenter study of glans preserving surgery. *J Urol* 2014;192(5):1410–7.