



Disponible en ligne sur [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)



journal homepage: <http://france.elsevier.com/direct/purol>



# Cancers du pénis et du testicule : actualités 2008

## Cancers of the penis and testicle: news in 2008

A. Descazeaud<sup>1\*</sup>, N. Mottet<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Service d'Urologie, Hôpital Dupuytren, CHU de Limoges, 2 av Martin Luther King 87000 Limoges, France.

<sup>2</sup> Service d'Urologie, Clinique mutualiste, 3 r Le Verrier 42100 Saint-Etienne, France.

### MOTS CLÉS

Cancer du testicule ;  
Surveillance active ;  
Carboplatine ;  
Cancer du pénis ;  
Ganglion sentinelle ;  
Curiethérapie

### Résumé

Au travers des congrès internationaux 2007, certaines communications étaient dédiées aux cancers des organes génitaux externes de l'homme. Une sélection des travaux les plus innovants a été réalisée. Dans les séminomes testiculaires de stade I, la radiothérapie a été comparée au carboplatine en traitement adjuvant. La surveillance active des tumeurs germinales non séminomateuses de stade Ia a été évaluée. Dans la prise en charge du cancer du pénis, la curiethérapie comme traitement des stades précoces a été rapportée, et la détection des ganglions sentinelles a été l'objet de nombreux travaux.

© 2008 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

### KEYWORDS

Testicular cancer ;  
Active surveillance ;  
Carboplatin ;  
Penis cancer ;  
Sentinel lymph node ;  
Curietherapy

### Summary

In the 2007 international conferences, a certain number of communications were devoted to the cancers of the male external genital organs. The most innovating studies were selected. In the pure testicular seminomas, radiotherapy was compared to carboplatin in adjuvant treatment. Active surveillance of stage Ia germinal tumors was evaluated. In penis cancer management, curietherapy in early-stage treatment was reported, and sentinel lymph node detection was covered in many studies.

© 2008 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

## Introduction

Le cancer du testicule est le cancer le plus fréquent de l'homme jeune âgé de 15 à 35 ans [1]. Les tumeurs germinales, séminomateuses ou non, sont de loin les plus

fréquentes [1]. Le pronostic de ces tumeurs est globalement bon, mais la morbidité due aux traitements eux-mêmes, radiothérapie ou chimiothérapie, n'est pas nulle. Il est donc nécessaire d'avancer dans la connaissance de cette maladie pour optimiser au mieux sa prise en charge. À l'inverse du

\* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : [aureliendescazeaud@hotmail.com](mailto:aureliendescazeaud@hotmail.com)

cancer du testicule [2], le cancer du pénis est plus rare et sa prise en charge repose sur des recommandations dont les niveaux de preuve sont au mieux de niveau III [3]. Le manque de travaux prospectifs de grande ampleur limite encore la puissance de ces recommandations. Nous présentons ici une sélection de travaux relatifs aux cancers du testicule et du pénis, présentés lors des congrès 2007 de l'EAU (*European Association of Urology*), l'AUA (*American Urological Association*), l'ASCO (*American Society of Clinical Oncology*) et l'ASTRO (*American Society for Therapeutic Radiology and Oncology*).

## Cancer du testicule

### Surveillance active

Dans une étude rétrospective, la surveillance active des tumeurs germinales de stade I a été évaluée dans deux groupes de patients. Dans le premier groupe, 36 patients ayant une tumeur non séminomateuse de stade I ont été surveillés. Avec un délai médian de 6 mois, 12 (33 %) ont récidivé et ont alors été traités par 3 cycles associant bléomycine, étoposide et cisplatine. Deux patients avaient des masses résiduelles après chimiothérapie qui ont nécessité un curage ganglionnaire rétro-péritonéal. Il s'agissait dans les deux cas de tératome résiduel. Avec un suivi médian de 51 mois, la survie globale était de 100 %. Dans le second groupe, 28 patients étaient surveillés pour une tumeur séminomateuse de stade I. Avec un délai médian de 10 mois, 25 % ont récidivé au niveau abdominal. Ils ont alors été traités par radiothérapie, puis pour deux d'entre eux par chimiothérapie. Avec toujours un suivi médian de 51 mois, la survie globale était de 100 %. Au total, selon les auteurs, la surveillance active des tumeurs germinales après orchidectomie donne de bons résultats malgré un taux de récurrence significatif [4]. L'ensemble de ces données pourrait suggérer l'intérêt d'une adaptation des traitements aux facteurs de risque.

Dans une autre étude, 148 patients de stade I ont été surveillés activement après orchidectomie pour tumeur germinale non. Parallèlement, 77 patients ayant une tumeur non séminomateuse de stade Is (marqueurs tumoraux anormaux), IIa et IIb ont été traités d'emblée par chimiothérapie. En cas de masse résiduelle, un curage rétro-péritonéal a été réalisé. Les résultats sont présentés dans le Tableau 1. Au total, selon les auteurs, la surveillance active des tumeurs non séminomateuses de stade I est une option intéressante pour éviter une chimiothérapie inutile [5].

Duran et al. [6] ont également rapporté les résultats d'une étude portant sur 305 patients uniquement surveillés

pour une tumeur germinale non séminomateuse de stade I après orchidectomie. Le groupe initial avait été pris en charge entre 1981 et 1992 ( $n = 141$ ), et le groupe récent entre 1993 et 2004 ( $n = 164$ ). Le suivi médian était de 6,3 ans. La survie spécifique à 5 ans était de 99,3 % et 99,2 %, et la survie globale à 5 ans de 97,0 % et 98,4 % respectivement dans les deux groupes. Les auteurs ont conclu que la surveillance active constituait une option valable pour ce type de patients. La base de données américaine SEER (*Surveillance Epidemiology and End Results*) a permis d'évaluer 6 764 patients pris en charge pour un séminome testiculaire de stade I. Parmi eux, 265 avaient été traités d'emblée par radiothérapie, et 1 499 avaient été simplement surveillés avant une éventuelle récurrence. Avec un suivi médian de 7,6 ans, la radiothérapie adjuvante semble s'accompagner d'un risque accru de seconds cancers ( $p < 0,05$ ), et d'une meilleure survie spécifique ( $p = 0,002$ ) dans cette étude rétrospective non randomisée, reflétant la pratique quotidienne [7].

### Carboplatine dans les séminomes de stade I

Trois cohortes de patients pris en charge pour un séminome testiculaire de stade I ont été comparées. Les patients y étaient traités soit par radiothérapie, soit par carboplatine, soit simplement surveillés. Les résultats sont présentés dans le Tableau 2. La radiothérapie semble être associée à un risque net de seconds cancers, alors que la carboplatine semble avoir le même niveau de risque que la surveillance active seule. Une confirmation sur un plus grand effectif de patients est requise pour confirmer ces résultats [8]. Dans une étude de phase III, 807 patients ont été randomisés après orchidectomie pour séminome de stade I entre une radiothérapie adjuvante et deux cycles de carboplatine. La qualité de vie des patients a été évaluée par questionnaires pendant 12 mois après randomisation. En termes de qualité de vie, il apparaît que la radiothérapie est plus délétère que la carboplatine, surtout dans les phases précoces du traitement. Après 12 mois, ces variations s'atténuent [9].

Des données de survie à long terme, avec la chimiothérapie, restent nécessaires avant de pouvoir considérer cette modalité thérapeutique comme le nouveau standard.

### Orchidectomie de rattrapage

Trente-trois patients ayant une tumeur germinale à un stade métastatique ont été traités par chimiothérapie d'emblée, puis orchidectomie secondaire. Parmi les 18

**Tableau 1** Suivi de 225 patients porteur d'une tumeur germinale du testicule non séminomateuse. Les stades I étaient initialement surveillés et traités en cas de récurrence. Les stades Is, IIa, IIb étaient traités par chimiothérapie d'emblée. Un curage ganglionnaire était réalisé en cas de masse résiduelle après chimiothérapie [5].

Stade TNM	N	Chimiothérapie	Curage	Décès toxique	Récidives
I	178	47 (26 %)	22 (15 %)	1	47 (26 %)
Is, IIa, IIb	77	77 (100 %)	41 (53 %)	1	6 (8 %)

**Tableau 2** Etude rétrospective de trois cohortes non randomisées de patients porteurs d'un séminome testiculaire de stade I [8].

	Radiothérapie	Surveillance	Carboplatine
	(n = 78)	(n = 110)	(n = 186)
Suivi médian	17 ans	9,8 ans	9,5 ans
Mortalité globale	24 %	1,7 %	2 %
Liée au tumeurs germinales	4 %	0 %	0 %
Liée à un second cancer	13 %	0 %	1 %
Autres causes	7 %	1,7 %	1 %

patients ayant une tumeur non séminomateuse, 12 (67 %) avaient une tumeur résiduelle dans le testicule. En revanche, chez les 15 patients avec un séminome, aucun n'avait de tumeur résiduelle sur pièce d'orchidectomie. Ainsi les auteurs s'interrogent sur la nécessité d'une orchidectomie secondaire après chimiothérapie première en cas de tumeur séminomateuse métastatique [10].

### Complications à long terme des traitements du cancer du testicule

Les complications au long terme des patients traités pour un cancer du testicule ont été évaluées sur une cohorte de 460 hommes. Il apparaît parmi les patients traités par chimiothérapie un risque augmenté d'infertilité, de toxicité pulmonaire, de neuropathie et d'ototoxicité. En revanche, l'incidence d'infarctus du myocarde, d'insuffisance cardiaque et d'accident vasculaire cérébral était comparable à celle de la population générale [11], contrairement à des données plus anciennes.

### Évolution à long terme des tératomes après chimiothérapie

Une étude a évalué le suivi à long terme de 99 patients chez qui un tératome résiduel pur de plus de 10 cm a été découvert sur curage rétro-péritonéal après chimiothérapie. Chez 27 d'entre eux la pathologie était limitée au rétropéritoine. Pour 46 patients, deux ou trois sites tumoraux étaient présents, et chez les 26 derniers patients la pathologie était étendue sur plus de quatre sites. À 5 ans, 23 patients ont récidivé. La localisation de la récurrence était pulmonaire pour 5 patients, médiastinale pour 5 autres, et rétro-péritonéale pour 5 patients également [12]. Ces données confirment la nécessité d'une surveillance prolongée en cas de tératome seul, dans les masses résiduelles.

### Impact sur la survie du variant homozygote du gène de la bléomycine hydrolase

Le variant homozygote du gène de la bléomycine hydrolase pourrait être un facteur indépendant de mauvais pronostic après chimiothérapie. C'est la conclusion d'une étude portant sur 304 patients traités par bléomycine et platine pour une tumeur germinale non séminomateuse. En effet, avec un suivi médian de 10 ans, les survies globale et spécifique étaient significativement moins élevées en cas de variant homozygote de la bléomycine hydrolase (Tableau 3) [13].

## Cancer du pénis

### Ganglion sentinelle

La biopsie du ganglion sentinelle repéré par lymphoscintigraphie dans les cancers du pénis a été évaluée par une équipe hollandaise qui a rapporté ses résultats au congrès de l'EAU. Les 58 patients inclus étaient de stade N0. La méthodologie appliquée depuis 2001 comportait une analyse histopathologique avec des coupes sériées, une échographie pré-opératoire avec ponction à l'aiguille des ganglions suspects, une recherche du colorant bleu en cas d'absence de détection scintigraphique d'un ganglion sentinelle, et enfin une palpation per-opératoire et un prélèvement des ganglions suspects. Avec cette technique,

**Tableau 3** Taux de survie avec un suivi médian de 10 ans, de 304 patients traités par bléomycine et cisplatine pour une tumeur germinale non séminomateuse du testicule, en fonction du génotype de la bléomycine hydrolase [13].

	Variant homozygote (GG)	Variant hétérozygote (GA) ou variant sauvage (AA)	p
Survie globale	61 %	83 %	0,004
Survie spécifique	71 %	90 %	0,001

les auteurs rapportent un taux de faux négatifs de 4,8 %, et un taux de complication de 5,7 %. Selon eux, la biopsie du ganglion sentinelle repéré en lymphoscintigraphie est une méthode réalisable et fiable [14].

Dans une autre étude prospective de 2 ans, 75 patients ont été inclus, tous de stade T1, de grade supérieur ou égal à 2, et N0, M0. La technique utilisée était identique. En cas d'envahissement d'un ganglion sentinelle, un curage ganglionnaire était réalisé. Au total, 255 ganglions sentinelles ont été prélevés sur 75 patients. Vingt-quatre pour cent des patients avaient un envahissement d'un ou plusieurs ganglions sentinelles. Parmi eux, 11 % avaient un envahissement ganglionnaire en dehors des ganglions sentinelles chez deux patients. Avec un suivi médian de 11 mois, seul un cas de faux négatif a été observé. Selon les auteurs, cette technique est fiable [15].

### Risque ganglionnaire des carcinomes péniers de stade pT1G2

Le risque d'envahissement ganglionnaire a été évalué chez 20 patients ayant un carcinome du pénis stade pT1 grade 2. Les patients étaient jugés indemnes d'envahissement ganglionnaire si, lorsqu'elle était réalisée, l'analyse histopathologique du curage inguinal ne montrait pas d'envahissement, ou si le suivi de plus de 18 mois ne montrait pas de récurrence. Globalement le risque de métastase chez ces patients était de 50 %. En cas d'examen clinique initial normal (N0), ce risque était de 44 %. Au total, les auteurs recommandent le curage inguinal en cas de carcinome de verge pT1 grade 2 [16].

### Survie spécifique des carcinomes péniers

La survie spécifique de 101 patients ayant un carcinome pénien invasif traités par pénectomie et lymphadenectomie inguinale, a été étudiée par une équipe française. Cette survie spécifique était à 60 mois post-opératoire de 95 % en l'absence d'envahissement ganglionnaire, de 83 % pour les stades pN1, et de 35 % pour les cas de stade pN2. Les auteurs ont conclu qu'un envahissement ganglionnaire de deux ganglions ou plus constituait un facteur pronostic très défavorable [17].

### Curiethérapie

Slimane et al. [18] ont rapporté 157 cas de carcinome épidermoïde pénien confinés au gland et traités par curiethérapie. Douze patients avaient un carcinome *in situ*, les autres avaient une lésion infiltrante. Les patients ayant un envahissement ganglionnaire sur le curage avaient été exclus de cette étude. La dose médiane délivrée était de 65 grays. Le suivi médian était de 67 mois. Parmi les patients ayant un carcinome invasif ( $n = 145$ ), le taux de récurrence à 10 ans était de 21 %. Quatre-vingt-quinze pour cent des récurrences locales ont été contrôlées par un second traitement (chirurgie ou curiethérapie). Les taux de récurrence inguinale et métastatique à 10 ans étaient respectivement de 11 % et

7 %. La survie spécifique à 10 ans était de 91 %. Parmi les 12 patients qui avaient un carcinome *in situ*, 3 ont récidivé localement. Les auteurs considèrent que la curiethérapie est un traitement efficace pour les carcinomes péniers confinés au gland.

### Chimiothérapie première dans les carcinomes péniers non résécables

Enfin, la chimiothérapie première a été évaluée chez 19 patients avec un carcinome pénien avancé jugé non résécable. La survie globale à 5 ans était de 32 %. Une réponse tumorale objective a été constatée chez 12 patients (63 %), et une chirurgie à visée curative a été réalisée chez 9 d'entre eux. Parmi les patients non répondeurs à la chimiothérapie et néanmoins opérés à visée palliative, 100 % décèdent au cours des 8 mois post-opératoires. Les auteurs recommandent la chimiothérapie première pour les tumeurs avancées non résécables, suivie d'une chirurgie à visée curative, mais uniquement chez les patients répondeurs [19].

#### *L'essentiel*

##### *Cancer du testicule*

La surveillance active après orchidectomie pour tumeur non séminomateuse de stade I donne de bons résultats malgré un taux de récurrence significatif [4-6].

Dans les séminomes testiculaires de stade I, la radiothérapie adjuvante semble s'accompagner d'un risque accru de seconds cancers [7]. En revanche, le carboplatine en traitement adjuvant des séminomes de stade I ne semble pas augmenter le risque de second cancer [8].

La qualité de vie après traitement pour un séminome de stade I, semble être initialement inférieure après radiothérapie qu'après carboplatine. Cette différence disparaît ensuite au cours du temps [9].

Le variant homozygote du gène de la bléomycine hydrolase semble être un facteur de mauvais pronostic indépendant après chimiothérapie pour tumeur germinale non séminomateuse [11].

##### *Cancer du pénis*

La biopsie du ganglion sentinelle repéré par lymphoscintigraphie semble être une méthode réalisable et fiable [14,15], à la condition d'une réalisation technique très standardisée.

Globalement le risque de métastase chez des patients atteints d'un carcinome du pénis stade pT1 grade 2 serait proche de 50 %, ce qui justifierait un curage ganglionnaire inguinal [16].

La curiethérapie semble être un traitement efficace pour les carcinomes péniers confinés au gland [18].

La chimiothérapie première pour les tumeurs avancées non résécables du pénis, suivie d'une chirurgie à visée curative chez les patients répondeurs, pourrait être une option thérapeutique efficace [19].

**Conflits d'intérêts :**

Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêts.

**Références**

- [1] Miladi M, Peyromaure M, Remi J, Beuzeboc P, Debre B, Zerbib M. Tumeurs germinales du testicule : étude pronostique. *Prog Urol* 2003;13:92-7.
- [2] Mottet N, Culine S, Iborra F, Avances C, Bastide C, Lesourd A, et al. Tumeurs du testicule. Recommandations du CC AFU. *Prog Urol* 2007;17:1035-48.
- [3] Mottet N, Avances C, Bastide C, Culine S, Iborra F, Lesourd A, et al. Tumeurs du pénis. Recommandations du CC AFU. *Prog Urol* 2007;17:1035-48.
- [4] Moore CJ, Daneshmand S, Hayes-Lattin B, Stott W, Nichols CR. Outcomes of surveillance in unselected patients with clinical stage I testicular germ cell tumors: Results of a modern single institution series. *J Clin Oncol* 2007;25 (Suppl) (abstract no. 5085).
- [5] Flechon A, El Karak F, Salas C, Rivoire M, Droz J. Management of clinical stage (CS) I and II patients with non-seminomatous germ cell tumors of the testis (NSGCTT) avoiding upfront retroperitoneal lymph node dissection (RPLND). *J Clin Oncol* 2007;25 (Suppl) (abstract no. 5090).
- [6] Duran A, Sturgeon JA, Jewett MA, Anson-Cartwright L, Berthold DR, Kakiashvili D, et al. Initial versus recent outcomes with a non-risk adapted surveillance policy in stage I non-seminomatous germ cell tumors (NSGCT). *J Clin Oncol* 2007;25 (Suppl) (abstract no. 5021).
- [7] Vudarla N, Jawed I, Kaya H, Tward JD, Macdonald OK, Martincic D, et al. Survival and secondary malignancy rates for adjuvant radiation therapy versus observation in stage I testicular seminoma: A Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) analysis. *J Clin Oncol* 2007;25 (Suppl) (abstract no. 5020).
- [8] Powles T, Oliver T, Ostrowski M, Levay J, Shamash J, Williams M. The long term side effects of adjuvant carboplatin for stage 1 seminoma. *J Clin Oncol* 2007;25 (Suppl) (abstract no. 5089).
- [9] Schoffski P, Höhn N, Kowalski R, Classen J, Meisner C, Fechner G, et al. Health-related quality of life (QoL) in patients with seminoma stage I treated with either adjuvant radiotherapy (RT) or two cycles of carboplatinum chemotherapy (CT): Results of a randomized phase III trial of the German Interdisciplinary Working Party on Testicular Cancer. *J Clin Oncol* 2007;25 (Suppl) (abstract no. 5050).
- [10] Addla S, Grey B, Dunham M, Sangar, Ramani V, Clarke N. Is salvage orchidectomy indicated in patients undergoing chemotherapy for metastatic germ cell tumour of the testis without prior orchidectomy? *Eur Urol Suppl* 2007;6 (abstract no. 538).
- [11] Witjes JA, Van Der Schans S, Spermon R, Kiemeney L. Long-term complications of testicular cancer treatment. *Eur Urol Suppl* 2007;6 (abstract no.540).
- [12] Beck SD, Foster RS, Bihrl R, Donohue JP. Long term outcomes for patients with high volume retroperitoneal teratoma undergoing postchemotherapy surgery. *J Urol* 177, 4 suppl. (abstract no1002).
- [13] de Haas EC, Zwart N, Meijer C, Boezen HM, van der Steege G, Sleijfer DT, et al. Impact of homozygote variant of bleomycin hydrolase (BLMH) gene on survival after chemotherapy for testicular cancer (TC). *J Clin Oncol* 2007;25 (Suppl) (abstract no. 5022).
- [14] Leijte J, Kroon B, Valdés Olmos R, Nieweg O, Horenblas S. Advancing experience in dynamic sentinel node biopsy for penile carcinoma. *Eur Urol Suppl* 2007;6 (abstract no. 1042).
- [15] Hadway P, Smith Y, Hughes B, Corbishley cm, Heenan S, Perry MJ, et al. Evaluation of dynamic lymphoscintigraphy and sentinel lymph node biopsy for the detection of occult metastases in patients with penile squamous cell carcinoma. *J Urol* 177, 4 suppl. (abstract no 838)
- [16] Naumann CM, Van Der Horst C, Braun PM, Volkmer BG, Kurtz F, Korda JB, et al. Lymph node metastases in intermediate risk squamous cell carcinoma of the penis. *Eur Urol Suppl* 2007;6 (abstract no. 1045).
- [17] Rigaud J, Braud G, Battisti S, Bouchot O. 5-year survival of invasive penile carcinoma treated by penectomy and inguinal lymphadenectomy *Eur Urol Suppl* 2007;6 (abstract no. 1051).
- [18] Slimane K, de Crevoisier R, Messai T, Albano M, Bridier A, Wibault P, et al. Brachytherapy for Penis Carcinoma Confined to the Glans or the Prepuce (N- Or Nx). *Haie-Meder. Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69, S326 (abstract no 2223).
- [19] Leijte J, Kerst M, Bais E, Antonini N, Horenblas S. Neo-adjuvant chemotherapy in advanced penile carcinoma. *Eur Urol Suppl* 2007;6 (abstract no. 1050).