Peniscancer

– behandling, opfølgning og rehabilitering

Version 2.3

GODKENDT
Faglig godkendelse
2. februar 2025 (DAPECA)
Administrativ godkendelse
19. marts 2025 (Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet)

REVISION
Planlagt : 30. april 2026

INDEKSERING
Peniscancer, peniskræft, DaPeCa, behandling, opfølgning, rehabilitering, palliation.

Nyt siden sidst (ændringslog)

Nyt siden version 2.2

Retningslinjen er kritisk gennemlæst af arbejdsgruppen og anbefalinger og indhold er vurderet gældende. Der er tilføjet enkelte referencer og mindre rettelser. Derudover er der foretaget ændring af versionsnummer, faglig- og administrativ godkendelsesdato samt dato for revision.

Indholdsfortegnelse

1. Anbefalinger (Quick guide) 4
Kirurgisk behandling af primær læsion på penis 4
Kirurgisk behandling af inguinale lymfeknudemetastaser 4
Onkologisk behandling - kemoterapi 4
Onkologisk behandling - stråleterapi 5
Kirurgisk palliativ behandling af peniscancer 5
Opfølgning 6
Rehabilitering 6
2. Introduktion 7
3. Grundlag 1
Kirurgisk behandling af primær læsion på penis 1
Kirurgisk behandling af inguinale lymfeknudemetastaser 3
Onkologisk behandling - kemoterapi 4
Onkologisk behandling - stråleterapi 8
Kirurgisk palliativ behandling af peniscancer 10
Opfølgning 14
Rehabilitering 16
4. Referencer 18
5. Metode 22
6. Monitorering 25
7. Bilag 26
8. Om denne kliniske retningslinje 38

1. Anbefalinger (Quick guide)

Kirurgisk behandling af primær læsion på penis

1. **Ved behandling af penil intraepithelial neoplasi (PeIN) anbefales organbevarende kirurgi eventuelt med anvendelse af laser (C)**

2. **Udvalgte patienter med penil intraepithelial neoplasi (PeIN) og overfladisk cancer kan tilbydes rekonstruktion med delhudstransplantat (C)**

3. **Ved behandling af peniscancer uden udbredt involvering af corpus cavernosum anbefales organbevarende kirurgi. Organbevarende kirurgi bør tilbydes i det omfang patienten ønsker det, under hensyntagen til radikalitet og funktionalitet (C)**

4. **Ved behandling af peniscancer med udbredt involvering af corpus cavernosum anbefales partiel eller total penektomi. Ablativ kirurgi bør tilpasses tumors lokale udbredelse under hensyntagen til radikalitet og funktionalitet (C)**

Kirurgisk behandling af inguinale lymfeknudemetastaser

5. **Patienter med spredning til op til to inguinale lymfeknuder uden kapselgennemvækst ved sentinel node procedure, skal have foretaget udvidet modificeret lymfeknudeexairese ad modum Catalona i involverede lyske(r) med henblik på om der er yderligere metastaser (C)**

Onkologisk behandling - kemoterapi

6. **Kemoterapi til radikalt opererede patienter med peniscancer bør kun gives protokolleret (B)**

7. **Patienter med bækkenlymfeknudeinvolvering, eller ikke kirurgisk håndterbar lymfeknudeinvolvering i lysken, skal diskuteres på Multidisciplinær Team Konference med henblik på behandlingsstrategi (D)**

8. **Ved ikke-operabel lokalavanceret sygdom uden tegn på metastaser i øvrigt kan neo-adjuverende kemoterapi tilbydes med henblik på definitiv kirurgi eller**

strålebehandling Anbefalingen er således neo-adjuverende behandling med TIP, 4 serier. Patienterne bør billeddiagnostisk og klinisk evalueres efter 2. og 4. serie (B)

9. **Patienten bør efter kemoterapi diskuteres på multidiciplinær konference med henblik på planlægning af optimal videre behandling (B)**

10. **Patienter med metastatisk sygdom tilbydes kemoterapi under hensyntagen til performancestatus og nyrefunktion (B)**

11. **Al onkologisk behandling udover 1-linje bør om muligt varetages i protokolleret regi. (C)**

Onkologisk behandling - stråleterapi

12. **Ved recidiv af penistumor kan ekstern strålebehandling mod tumorer mindre end 4 cm, der ikke involverer urethra tilbydes som alternativ lokalbehandling til kirurgi. Ekstern strålebehandling af penis er forbundet med hyppige behandlingssequelae (meatusstenose, hudnekroser) og anbefales ikke som førstevalg ved primærbehandling (C)**

13. **Brachyterapi anvendes for øjeblikket ikke til peniscancerbehandling i Danmark (D)**

14. **Patienter, opereret for peniscancer med spredning til mere end 2 inguinale lymfeknuder ipsi- eller bilateralt eller kapselgennemvækst i en eller flere lymfeknuder, skal diskuteres i multidisciplinært regi med henblik på kombineret kemoterapi og stråleterapi (D)**

15. **Strålebehandling kan tilbydes i det palliative forløb mod lokalgener (D)**

Kirurgisk palliativ behandling af peniscancer

16. **Ved lokalavanceret eller dissemineret sygdom, kan palliativ lokalkirurgi fortsat tilbydes patienter, som ikke har performance til onkologisk behandling (D)**

Opfølgning

17. **Patienter med penil intraepithelial neoplasi (PeIN) følges med klinisk kontrol i op til 5 år. Intervallet for kontrol kan individualiseres ift patientens compliance og udbredning af sygdommen (C)**

18. **Patienter med peniscancer uden tegn på spredning efter primær udredning og behandling følges med klinisk kontrol i 5 år. Intervallet for kontrol kan individualiseres ift patientens compliance og almen tilstand (C)**

19. **Patienter med lymfeknudepositiv (N+) peniscancer følges med klinisk kontrol suppleret med CT thorax-abdomen-bækken i 5 år. Intervallerne kan individualiseres ifht patientens compliance og almene tilstand (C)**

20. **Mistænkt recidiv ved opfølgning skal bekræftes med biopsi og eventuel yderligere sygdomsspredning kontrolleres med FDG PET/CT. Videre behandling, kirurgisk eller onkologisk, afhænger af fundene og diskuteres på multidisciplinær team konference (C)**

Rehabilitering

21. **Alle patienter der har fået lavet penisreducerende kirurgi anbefales sexologisk opfølgning (D)**

22. **Alle patienter der har fået lavet exairese anbefales opfølgning og eventuel behandling for lymfødem hos fysioterapeut (D)**

2. Introduktion

Formål

Det overordnede formål med retningslinjen er at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet på tværs af Danmark. Behandling af peniscancer har i Danmark status af højt specialiseret funktion, således at alle patienter med diagnosen skal henvises til og udredes og behandles på de to højt specialiserede centre Rigshospitalet og Aarhus Universitetshospital. Før centralisering af behandlingen af i 2009 blev behandlingen udført i meget forskelligartede rammer på kirurgiske, plastikkirurgiske, dermatologiske og urinvejskirurgiske afdelinger, samt i speciallæge praksis for kirurgi, dermatologi og urologi spredt ud over landet. Forløbstyper og varighed samt behandlingsrækkefølge kunne dengang variere enormt, og særlige den vigtige lymfeknudediagnostik blev ikke udført konsekvent, systematisk og rettidigt, hvilket gav en meget ujævn behandlingskvalitet og varierende resultater.

Patientgruppe

Retningslinjen vedrører alle mænd med konstateret peniscancer og indeholder også forslag til håndtering af mænd med cancersuspekte eller muligt cancersuspekte læsioner på penis.
En særlig patientkategori er patienter med primært diagnosticeret planocellulær metastase i inguinale lymfeknuder uden kendt primærtumor. Denne patientkategori kan altid henvises til vurdering og videre udredning på et af de to højt specialiserede centre og dele af denne retningslinje kan appliceres i håndteringen af disse patienter. Peniscancer omfattet af disse retningslinjer defineres som cancer udgået fra præputium, glans penis og distale urethra begrænset til fossa naviculare. Tumor udgået fra hud på penisskaftet og øvrige urethra er ikke omfattet og der henvises til retningslinjer for henholdsvis hudcancer og urethralcancer. Genitale kondylomer anbefales behandlet i det omfang de opdages, der findes flere ligeværdige behandlingsvalg, kondylombehandling ligger uden for rammerne af aktuelle retningslinje.

Målgruppe for brug af retningslinjen

Denne retningslinje skal primært understøtte det kliniske arbejde og udviklingen af den kliniske kvalitet, hvorfor den primære målgruppe er klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle i det danske sundhedsvæsen. Praktiserende læger, privat praktiserende hudlæger, privat praktiserende kirurger og urologer, samt hospitalsansatte sundhedsprofessionelle på dermatologiske, urinvejskirurgiske, onkologiske og patologiske afdelinger landet over forudses som den primære målgruppe

3. Grundlag

Kirurgisk behandling af primær læsion på penis

1. Ved behandling af penil intraepithelial neoplasi (PeIN) anbefales organbevarende kirurgi eventuelt med anvendelse af laser (C)

Litteratur og evidensgennemgang

Penisbevarende behandling anbefales stærkt. Til grundlag for anbefalingen ligger to små kohortestudier med henholdsvis 19 og 23 patienter der er blevet behandlet med laser. De demonstrerer begge acceptabel sygdomskontrol med recidivrater fra 15 til 26% og et godt funktionelt resultat ved tæt klinisk opfølgning og regelmæssig egenkontrol fra patientens side (1, 2) [4].
Dermatologiske behandlingsmodaliteter og deres effektivitet gennemgås i en review artikel der beskriver 5-floururacil (5-FU) og imiquimod (IQ) og deres behandlingseffekt. For begge behandlinger er dokumentationen sparsom med små case-serier og enkelte lidt større retrospektive studier. Total remission beskrives for mellem 44% og 68% (3) [4].

Patientværdier og – præferencer

Patienter som endnu ikke har prøvet ikke-kirurgisk behandling af PeIN og foretrækker at forsøge dette først kan overveje denne mulighed.

Rationale

Anbefalingen beror udover den nævnte evidens på klinisk konsensus i retningslinjegruppen som også per primo 2019 tæller en dermatolog.

Bemærkninger og overvejelser

Gruppen planlægger et separat sæt retningslinjer for håndtering af PeIN.

2. Udvalgte patienter med penil intraepithelial neoplasi (PeIN) og overfladisk cancer kan tilbydes rekonstruktion med delhudstransplantat (C)

Litteratur og evidensgennemgang

Til grundlag for anbefalingen ligger et lille retrospektivt studie med 10 patienter der fik foretaget fuld delhudstransplantation på glans penis. Hos alle var der frie resektionsrande og et fint kosmetisk resultat uden tegn på recidiv efter en median opfølgning på 30 måneder (7-45) (4)[4].

Patientværdier og – præferencer

Patienter som vælger denne behandling skal være indstillet på længere indlæggelse, daglig sårpleje i en længere periode efter operationen og ventetid på det endelige kosmetiske og funktionelle resultat.

Rationale

Anbefalingen beror på flere besøg på det center, hvor metoden er publiceret fra og konsensus i retningslinjegruppen på baggrund af kliniske erfaringer fra de to højt specialiserede centre.

Bemærkninger og overvejelser

Behandlingen er ikke egnet til patienter med uregelmæssig livsførsel, begrænset egenomsorg, manglende forståelse for sårpleje og hygiejniske principper.

3. Ved behandling af peniscancer uden udbredt involvering af corpus cavernosum anbefales organbevarende kirurgi. Organbevarende kirurgi bør tilbydes i det omfang patienten ønsker det, under hensyntagen til radikalitet og funktionalitet (C)

Litteratur og evidensgennemgang

Til grundlag for anbefalingen ligger tre retrospektive kohortestudier med samlet set 112 patienter. Lokalresektion eller glansamputation eventuelt kombineret med glans rekonstruktion (neoglans). Hyppigheden af lokalt recidiv er 9-24% ved penisbevarende procedurer (5-7) [4].

Patientværdier og – præferencer

Organbevarende kirurgi kan fravælges af enhver patient, hvis eneste fokus er onkologisk sikkerhed.

Rationale

Penisbevarende behandling forudsætter tæt opfølgning, så et eventuelt recidiv kan behandles hurtigst muligt.

Bemærkninger og overvejelser

Såfremt et lokalt recidiv opdages og behandles tidligt har dette generelt ikke nogen negativ indflydelse på overlevelsen. Ovenstående bygger på et review af case-serier og opgørelser af patienter der er blevet lokalbehandlet med stråleterapi eller laser for CIS eller overfladisk peniscancer (8) [4].

4. Ved behandling af peniscancer med udbredt involvering af corpus cavernosum anbefales partiel eller total penektomi. Ablativ kirurgi bør tilpasses tumors lokale udbredelse under hensyntagen til radikalitet og funktionalitet (C)

Litteratur og evidensgennemgang

Til grundlag for anbefalingen ligger en retrospektiv opgørelse af stråle, kemo og kemostrålebehandling, hvor kirurgi hos 40% måtte anvendes til residualtumor (9) og tre reviews af mindre og retrospektive kirurgiske serier

(9-12) [4]. Det samlede patientmateriale overstiger 250. Standard behandling er partiel eller total penisamputation afhængig af tumors udbredelse. Hos udvalgte pT2 patienter med begrænset tumorudbredelse, og hos hvem det er muligt med meget tæt opfølgning, kan en mere penisbevarende behandling overvejes (13) [4].

Patientværdier og – præferencer

Behandlingsstrategien planlægges sammen med patienten med forbehold for hvad der kirurgisk set kan lade sig gøre i forhold til at opnå et tilfredsstillende onkologisk resultat. Nogle få mænd kan på grund af sygdommens udbredelse ikke tilbydes penisbevarende kirurgi, men for resten vil det som udgangspunkt tilstræbes at lave onkologisk forsvarlig penisbevarende kirurgi. Dette indebærer en større risiko for lokalrecidiv, men eftersom alle patienter følges tæt i en årrække kan der hurtigt interveneres ved tegn på lokalrecidiv. Mændene og en eventuel partner bliver instrueret i selvundersøgelse imellem besøgene på hospitalet, så de kan reagere så tidligt som muligt ved nytilkomne sår, tumorer, bekymrende rødme på penis eller voksende hårde forandringer i lysken, som ikke kan henføres til følger efter behandlingen. Hos patienter som ikke kan kooperere til tæt og regelmæssig opfølgning, kan mere radikal behandling overvejes.

Rationale

Behandlingen bunder i kendskabet til at peniscancer allerede i tidlige stadier har potentiale til at metastasere. Samtidig skal der tages højde for påvirket seksualfunktion og livskvalitet ved behandling der afkorter penis og fjerner områder med størst sensitivitet. Det er derfor vigtigt at behandlingen balancerer mellem at være kurativt intenderet med samtidig organbevarelse, hvis muligt. Den kalkulerede risiko bør efterfølges af tæt opfølgning.

Bemærkninger og overvejelser

Siden 2009 har udredning og behandling af peniscancer været centraliseret til to danske centre (RH og AUH). Der er imellem de to centre en hyppig vidensdeling og møder for at sikre at behandlingen på de to centre er ligeværdig og lever op til højeste faglige standard.

Kirurgisk behandling af inguinale lymfeknudemetastaser

5. Patienter med spredning til op til to inguinale lymfeknuder uden kapselgennemvækst ved sentinel node procedure, skal have foretaget udvidet modificeret lymfeknudeexairese ad modum Catalona i involverede lyske(r) med henblik på om der er yderligere metastaser (C)

Litteratur og evidensgennemgang

Til grundlag for anbefalingen ligger en case rapport med 6 patienter (14) [4] og et retrospektivt kohortestudie med i alt 102 patienter (14, 15) [4]. Dette viser en god prognose med 5 års overlevelse på 90% ved op til 2 metastatiske lymfeknuder uden kapselgennemvækst. Derudover et stort systematisk review (16) [4], med gennemgang af forskellige aspekter af lymfeknudeexcairese.

Traditionel lymphadenectomi (inguinal exairese) er forbundet med stor morbiditet på 30-50 %, selvom den kirurgiske teknik er blevet modificeret (modficeret inguinal exairese ad modum Catalona). Denne høje morbiditet forhindrer brugen af profylaktisk lymphadenectomi hos alle patienter.
Sentinel node procedure til påvisning af metastaser til de inguinale lymfeknuder er forbundet med lav morbiditet på 4-7 % og en falsk negativ rate på mindre end 10 % i højt specialiseret regi. For nærmere gennemgang af håndtering af regionale lymfeknuder se flowchart om dette og Bilag 1.

Patientværdier og – præferencer

Hos enhver patient med ønske om kurativt intenderet behandling skal der udføres lymfeknudediagnostik og om nødvendigt lymfeknudebehandling. Ved fravalg af dette løber patienten en risiko for uopdaget sygdom i lyskelymfeknuderne med muligt fatale følger (17-19) [4] (20)[2C]. Baggrunden for denne viden beror på 4 studier med over 500 inkluderede patienter. På trods af palpatorisk negative lysker ved objektiv undersøgelse er der op til 25% der vil have spredning til lymfeknuder i lyskerne.

Rationale

Før centralisering af behandlingen af peniscancer i 2009 blev behandlingen udført i meget forskelligartede rammer på kirurgiske, plastikkirurgiske, dermatologiske og urinvejskirurgiske afdelinger, samt i speciallæge praksis for kirurgi, dermatologi og urologi spredt ud over landet. Forløbstyper og varighed samt behandlingsrækkefølge kunne dengang variere enormt, og særligt den vigtige lymfeknudediagnostik blev ikke udført konsekvent, systematisk og rettidigt, hvilket gav en meget ujævn behandlingskvalitet og varierende resultater. Fra den danske retrospektive peniscancerkohorte 2000-2010 har forfatterne kendskab til data der demonstrerer markant dårligere udkomme hos patienter som ikke fik udført lymfeknudediagnostik- og behandling ved diagnose (data i forfattergruppens varetægt).

Bemærkninger og overvejelser

Ovennævnte betragtninger er den vigtigste faglige begrundelse for centralisering af sygdommen på få centre.

Onkologisk behandling - kemoterapi

6. Kemoterapi til radikalt opererede patienter med peniscancer bør kun gives protokolleret (B)

Litteratur og evidensgennemgang

Der findes ikke randomiserede kliniske undersøgelser, som dokumenterer effekt af adjuverende kemoterapi ved peniscancer.
To publicerede, retrospektive serier på henholdsvis 12 og 8 patienter, radikalt opererede, lymfeknude positive, med anvendelse af vincristin/bleomycin/metotrexat og cisplatin/bleomycin/metotrexat har vist recidivrater på henholdsvis 16 % og 50 % og median recidivfri overlevelse på 26 måneder i sidstnævnte opgørelse (21, 22) [4].

Retrospektive opgørelser med i alt 245 patienter med forskellige platin baserede regimer viser begrænset overlevelse, høj behandlingsrelateret morbiditet samt toksiske dødsfald. En retrospektiv opgørelse inkluderende 36 patienter angiver betydelig effekt af adjuverende platin baseret kemoterapi, men risikoen for bias er høj (23-26) [4-2b].

Patientværdier og – præferencer

Patienten kan vælge at deltage i klinisk protokol vedrørende adjuverende kemoterapi, hvis der findes en sådan.

Rationale

Adjuverende kemoterapi tilbydes ikke som standard ikke, da der ikke foreligger evidens.
De hidtil afprøvede kemoterapiregimer har begrænset overlevelsesgevinst, høj behandlingsrelateret morbiditet samt forekomst af toksiske dødsfald.

Bemærkninger og overvejelser

Internationale protokoller inden for det adjuverende område kunne være et udviklingsområde for fremtidige onkologiske behandlingsprincipper hos høj-risikopatienter.

7. **Patienter med bækkenlymfeknudeinvolvering, eller ikke kirurgisk håndterbar lymfeknudeinvolvering i lysken, skal diskuteres på Multidisciplinær Team Konference med henblik på behandlingsstrategi (D)**

8. **Ved ikke-operabel lokalavanceret sygdom uden tegn på metastaser i øvrigt kan neo-adjuverende kemoterapi tilbydes med henblik på definitiv kirurgi eller strålebehandling Anbefalingen er således neo-adjuverende behandling med TIP, 4 serier. Patienterne bør billeddiagnostisk og klinisk evalueres efter 2. og 4. serie (B)**

9. **Patienten bør efter kemoterapi diskuteres på multidiciplinær konference med henblik på planlægning af optimal videre behandling (B)**

Litteratur og evidensgennemgang

Anbefalingerne baseres på enkelte fase II studier og enkelte publicerede, retrospektive serier af effekten af præoperativ kemoterapi hos primært inoperable patienter med fikserede inguinale lymfeknuder. Samlet set er der publiceret 83 patienter + 19 behandlet med TIP (Paclitaxel, Ifosfamid og Cisplatin) og der rapporteres responsrater på 50 og 65%. Der rapporteres at henholdsvis 73 og 85 % af patienterne kunne opereres. I en serie på 61 patienter var 5 års overlevelsen 50% for patienter som opnåede komplet respons/ partielt respons efter kemoterapi (27-32) [2b]. Dette er i overensstemmelse med seneste guidelines fra EAU (33).

Patientværdier og – præferencer

Patienter informeres om mulig effekt samt bivirkninger og risici knyttet til kemoterapi mhp fælles beslutningstagning.

Rationale

Der er således evidens for at neoadjuverende kemoterapi øger chancen for operabilitet eller kurativt intenderet strålebehandling ved lokalavanceret sygdom. Det bedst tolererede regime, med bedst resultat er TIP, som derfor er valgt som standard i Danmark. Disse patienter bør diskuteres på MDT konference efter neoadjuverende kemoterapi mhp planlægning af videre behandling.

Bemærkninger og overvejelser

Til patienter, som på grund af påvirket nyrefunktion eller anden komorbiditet, ikke skønnes egnede til cisplatin behandling, anbefales primært operation.
I særligt udvalgte tilfælde kan Paclitaxel og Ifosfamid i kombination med carboplatin overvejes.

10. Patienter med metastatisk sygdom tilbydes kemoterapi under hensyntagen til performancestatus og nyrefunktion (B)

11. Al onkologisk behandling udover 1-linje bør om muligt varetages i protokolleret regi (C)

Litteratur og evidensgennemgang

Der foreligger ingen fase 3 data til belysning af effekten. Effekten af kemoterapi ved metastatisk peniscancer er dokumenteret i 10 opgørelser, heraf 6 fase 2 studier, inkluderende i alt 193 patienter (34-46) [4-2b].
Der er anvendt cisplatin baseret kombinationskemoterapi med enten 5-FU og/eller taxaner eller i de ældre studier metotrexat og bleomycin. Respons (komplet respons (CR) + partiel respons (PR) + stabil sygdom (SD)) er opnået hos 73 (38 %) i alt 32% PR/CR. Data dokumenterer således at metastatisk peniscancer er en kemofølsom sygdom, men samtidig at de anvendte regimer (her specielt kombinationen af cisplatin, metotrexat og bleomycin) er forbundet med en høj behandlingsrelateret mortalitet. Den mediane overlevelse ligger, hvor den er oplyst, omkring 8-15 måneder.
Der er publiceret fire studier med Cisplatin og 5-FU herunder to med addition af taxan. Samlet set præsenteres 62 patienter. Der ses 50% respons (CR+PR+SD) og 33% CR+PR.
Samlet set konkluderes at Cisplatin-baserede kombinationsregimer er at foretrække og set i lyset af gode responsrater ved TIP hos patienter med lymfeknude positiv sygdom er dette at foretrække til patienter i god AT, uden væsentlig neuropati og med god nyrefunktion. Dette er i overenstemmelse med EAU guidelines 2023(33).

Til cisplatin-uegnede patienter som i øvrigt fremstår i en almentilstand som berettiger systemisk kemoterapi findes ikke nogen dokumenteret behandling. Der kan anvendes Taxan kombineret med Ifosfamid eller 5-FU eller substitution af cisplatin med carboplatin i trestofs regime, jævnfør ESMO guidelines 2024 (47) [4].

Med hensyn til anden linje behandling findes et fase 2 studie vedrørende paclitaxel monoterapi med beskeden effekt og ellers kun data baseret på case rapporter eller på meget få patienter. Cetuximab har været anvendt og er der er beskrevet respons hos få patienter i ganske små serier. Data vedrørende Vinflunin som anden linje behandling er præsenteret i abstractform (34) [2b]. Responsraterne var 20-30%, men toksicitet særdeles høj. Negative prognostiske faktorer for respons er lav hæmoglobin og tilstedeværelse af viscerale metastaser. Patienterne bør således i den situation så vidt muligt behandles i en eksperimentel protokol. Protokoller med nyere medikamenter bl.a. immunterapi har inkluderet peniscancer patienter og der findes få case serier som viser at behandlingen er vel tolereret i denne patientgruppe (48-50) og der er observeret klinisk respons hos patienter, som tidligere er behandlet med cisplatin. Anti-PD-L1 kan derfor overvejes, hvis der ikke er protokolleret behandlingstilbud.
Retrospektive data fra the Global Society of Rare Genitourinary Cancers har rapporteret data fra 66 patienter behandlet med immune checkpoint terapi. Man så respons hos 35% af patienterne, herunder 7 komplet eller partielt respons (51). Dette stemmer overens med data fra danske patienter (endnu upublicerede).

Et fase II studie med Atezolizumab (Pericles) tydede ikke på klinisk effekt af tillæg af PDL1 antistof, Atezolizumab) til strålebehandling for lokalavanceret sygdom (bækkenlymfeknude metastaser eller T4 tumorer (52).

Patientværdier og – præferencer

Kemoterapi for avanceret sygdom må for den enkelte patient bero på en afvejning af forventet levetidsforlængelse overfor bivirkningsprofil og patient performance ved behandlingsstart samt undervejs i behandlingen. Patienten må informeres grundigt mhp fælles beslutningstagning.

Rationale

Konklusionen er, at kemoterapi kan tilbydes patienter i god almentilstand uden væsentlig komorbiditet.
Det regime, der giver størst respons, er det ovenstående regime, beskrevet til præoperativ behandling med Taxan, Ifosfamid og Cisplatin.
Derfor er den nationale strategi også at tilbyde dette til patienter i god almen tilstand med metastatisk sygdom og med sufficient nyrefunktion.
Ud fra den foreliggende evidens er der ikke nogen vedtaget 2. linje kemoterapi, men patienter i god almentilstand kan tilbydes PDL1 antistof, hvis tumor udtrykker PDL1, alternativt henvises til kliniske forsøg hvis muligt. Det samme gælder hvis genomisk analyse viser mismatch repair deficient (dMMR) eller høj mutationsbyrde.

Man har ved cervixcancer set effekt af at tillægge immuncheckpoint inhibitor behandling til kemoterapien. I ganske særlige tilfælde kan man via en registreringsprotokol ansøge om at kombinere kemoterapi (TIP) med Pembrolizumab i 1 linje (52).

.

Bemærkninger og overvejelser

Ingen relevante bemærkninger

Onkologisk behandling - stråleterapi

12. Ved recidiv af penistumor kan ekstern strålebehandling mod tumorer mindre end 4 cm, der ikke involverer urethra tilbydes som alternativ lokalbehandling til kirurgi. Ekstern strålebehandling af penis er forbundet med hyppige behandlingssequelae (meatusstenose, hudnekroser) og anbefales ikke som førstevalg ved primærbehandling (C)

13. Brachyterapi anvendes for øjeblikket ikke til peniscancerbehandling i Danmark (D)

Litteratur og evidensgennemgang

Til grund for anbefalingen ligger en retrospektiv serie med 41 patienter om ekstern strålebehandling og tre serier (67, 76 og 201 patienter) om interstitiel strålebehandling (brachyterapi) (53-56)[4].

Patientværdier og – præferencer

Patienter med modstand mod yderligere kirurgisk behandling, der er velinformerede om langtidsfølger efter strålebehandling kan vælge strålebehandling som alternativ til kirurgi, hvis tumor er under 4 cm. Patienter der ønsker brachyterapi af penistumor kan ikke tilbydes behandling i Danmark.

Rationale

Ekstern strålebehandling af penistumorer er forbundet med hyppige behandlingssequelae (meatusstenose, hudnekroser) og anbefales derfor ikke som førstevalg ved primærbehandling. Man har set 5 års lokal kontrol for T1-2 tumorer på 62% med organ bevarelse hos 40% For case serier med mere avancerede tumorer (T3–T4), ses lokal kontrol hos 40% (57).
Med moderne kirurgiske teknikker vil kirurgi oftest være at foretrække
Brachy terapi kan gives som såkaldt low dose rate, pulse rate eller high dose rate. Behandlingen er højt specialiseret og de publicerede retrospektive serier omhandler få patienter behandlet over en årrække. Behandlingen tilbydes derfor ikke i Danmark.

Bemærkninger og overvejelser

I Danmark er der størst klinisk erfaring med kirurgisk behandling af penistumorer og med sygdommens sjældne forekomst er det ikke realistisk at forvente, at kompetencer indenfor brachyterapi kan opnås.

14. Patienter, opereret for peniscancer med spredning til mere end 2 inguinale lymfeknuder ipsi- eller bilateralt eller kapselgennemvækst i en eller flere lymfeknuder, skal diskuteres i multidisciplinært regi med henblik på kombineret kemoterapi og stråleterapi (D)

Litteratur og evidensgennemgang

Adjuverende strålebehandling synes at kunne reducere risikoen for recidiv efter operation for lymfeknudepositiv peniscancer omend der ikke er konsensus og ikke findes større prospektive studier til at belyse dette(58, 59). Et multicenter retrospektivt studie med 92 patienter med N3 sygdom hvoraf 40 modtog adjuverende strålebehandling mod elektive lymfeknuder, viste signifikant bedre overlevelse såvel recidivfri overlevelse som samlet overlevelse (overall survival)(60-62). To retrospektive serier viste relativt god overlevelse ved multimodal behandling, dvs konkommitant kemo-og strålebehandling hos patienter med N3 sygdom(63).

En retrospektiv serie med 93 patienter fra flere centre viste signifikant bedre overlevelse ved at tillægge strålebehandling udover kemoterapi i den adjuverende behandling ved patienter med N3 sygdom(64). Strategien adskiller sig fra den her anbefalede, men studiet understreger at strålebehandling har en vigtig plads i denne situation.

I et prospektivt studie med 45 patienter fandt Jaipuria et al bedre overlevelse ved at tilbyde adjuverende stråleterapi fremfor kemoterapi til patienter med mere end 2 inguinale lymfeknudemetastaser (65). I dette studie blev der brugt stråledoser tættere på de danske rekomendationer nemlig 54 Gy i områder med ekstranodal spredning og op til 60 Gy ved makroskopisk residual sygdom. Dette er i overenstemmelse med den danske strategi samt EAU guidelines 2023 (33). Vi har valgt højere doser med rationale i dosis til andre planocellulære carcinomer, men artiklen understreger at det er vigtigt med doser på min 50 Gy også elektivt

Patientværdier og – præferencer

Patienter informeres om mulig effekt samt bivirkninger og risici knyttet til kemoterapi og strålebehandling mhp. fælles beslutningstagning.

Rationale

Den foreliggende litteratur er for sparsom til at tillade evidensbaserede rekommandationer. Som national strategi har vi ud fra den foreliggende litteratur, valgt at tilbyde patienter med enten lymfeknude størrelse > 4cm, flere end 2 involverede lymfeknuder og/eller ekstranodal spredning (og uden påviselig sygdomsspredning udenfor bækkenet) radio-kemoterapi. Dette er i overensstemmelse med NCCN guidelines (https://www.nccn.org/) (66).
EAU guidelines angiver god effekt af adjuverende kemoradioterapi om end data er begrænsede. Et ongoing trial (InPACT trail) vil forhåbentlig give yderligere viden på dette vigtige spørgsmål (67). (se appendix 2 vedrørende strålebehandling).

Bemærkninger og overvejelser

Anbefalingerne beror også i høj grad på erfaringer indenfor andre planocellulære carcinomer i vulva-, anal- og oropharynxcancer (57).

15. Strålebehandling kan tilbydes i det palliative forløb mod lokalgener (D)

Litteratur og evidensgennemgang
Anbefalingerne beror på en konsensusbeslutning.

Patientværdier og – præferencer
Patienter informeres om mulig effekt samt bivirkninger og risici knyttet til strålebehandling mhp. fælles beslutningstagning.

Rationale
Anbefalingen baserer sig på udbredt klinisk praksis ved mange andre cancerformer.

Bemærkninger og overvejelser
Palliativ strålebehandling kan evt og efter individuel aftale tilbydes på en strålefacilitet nærmere patientens hjem. Mulighederne afhænger af ekspertisen og mulighederne på det enkelte center.

Kirurgisk palliativ behandling af peniscancer

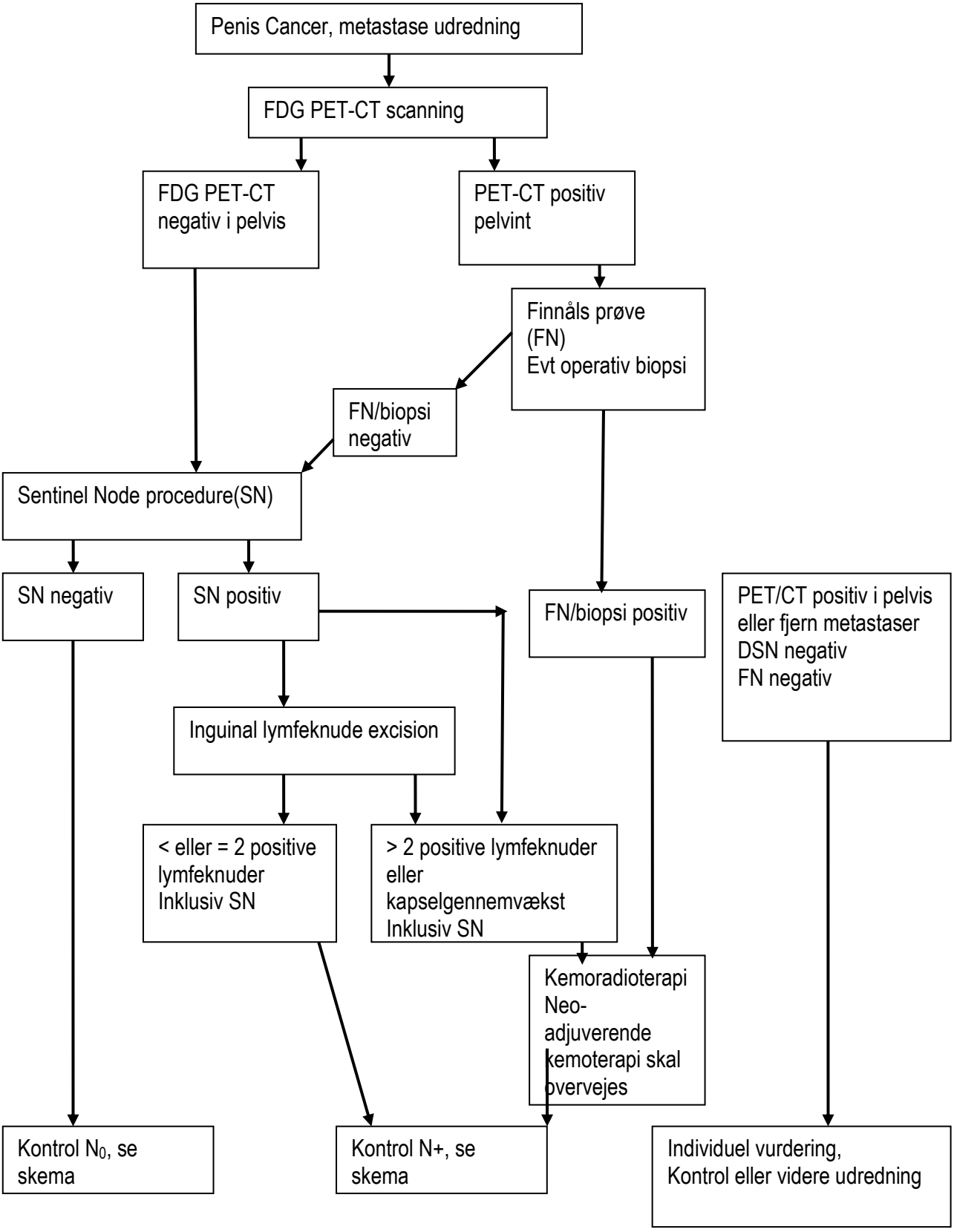
16. Ved lokalavanceret eller dissemineret sygdom, kan palliativ lokalkirurgi fortsat tilbydes patienter, som ikke har performance til onkologisk behandling (D)

Litteratur og evidensgennemgang
Baggrunden for anbefaling er konsensus og baserer sig på klinisk praktisk erfaring.

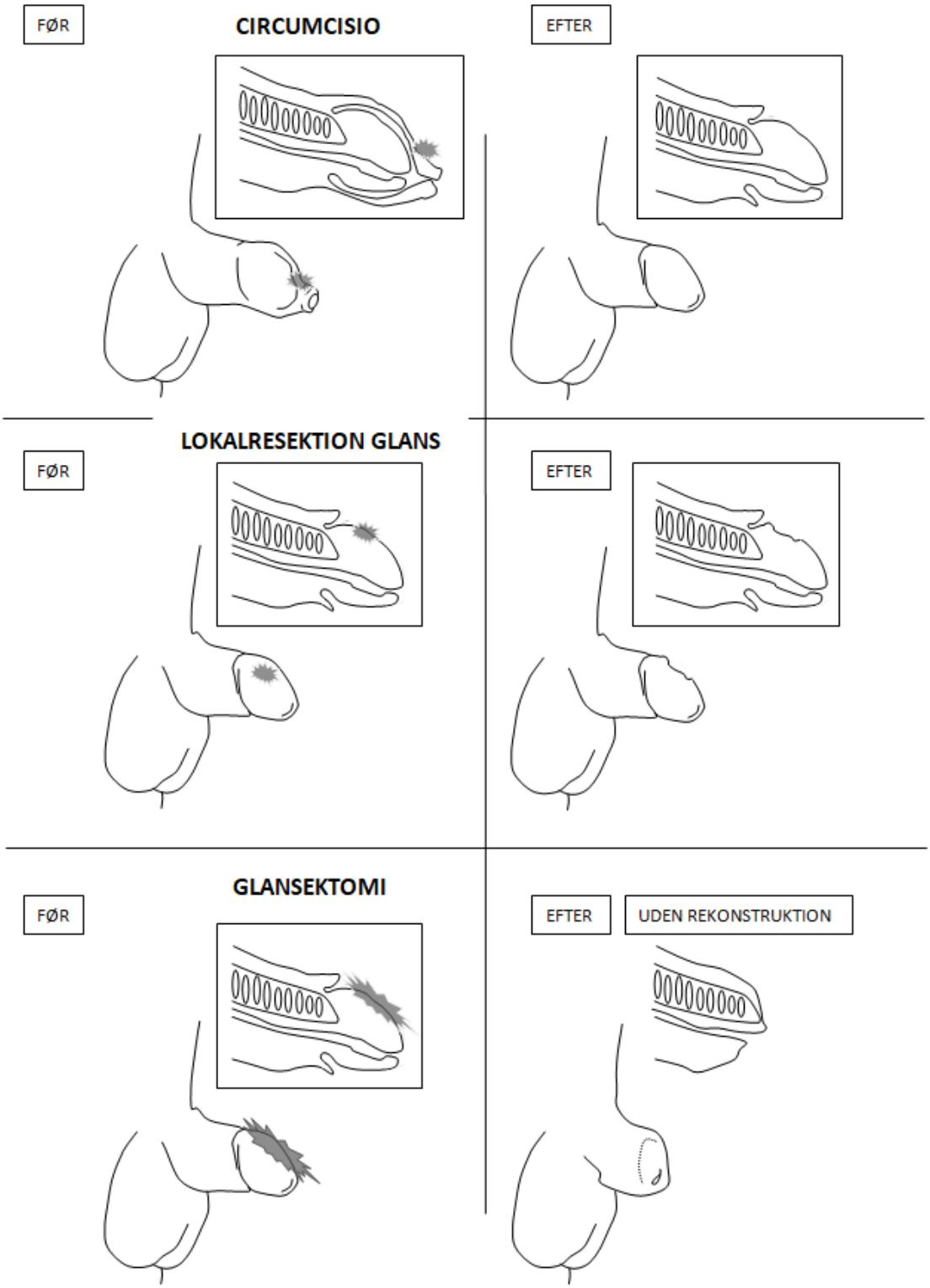
Patientværdier og – præferencer
Smerter og ildelugt kan nødvendiggøre en palliativ kirurgisk procedure, hvis patienten ønsker dette.

Rationale og overvejelser
Der er alene tale om en pallierende indsats.

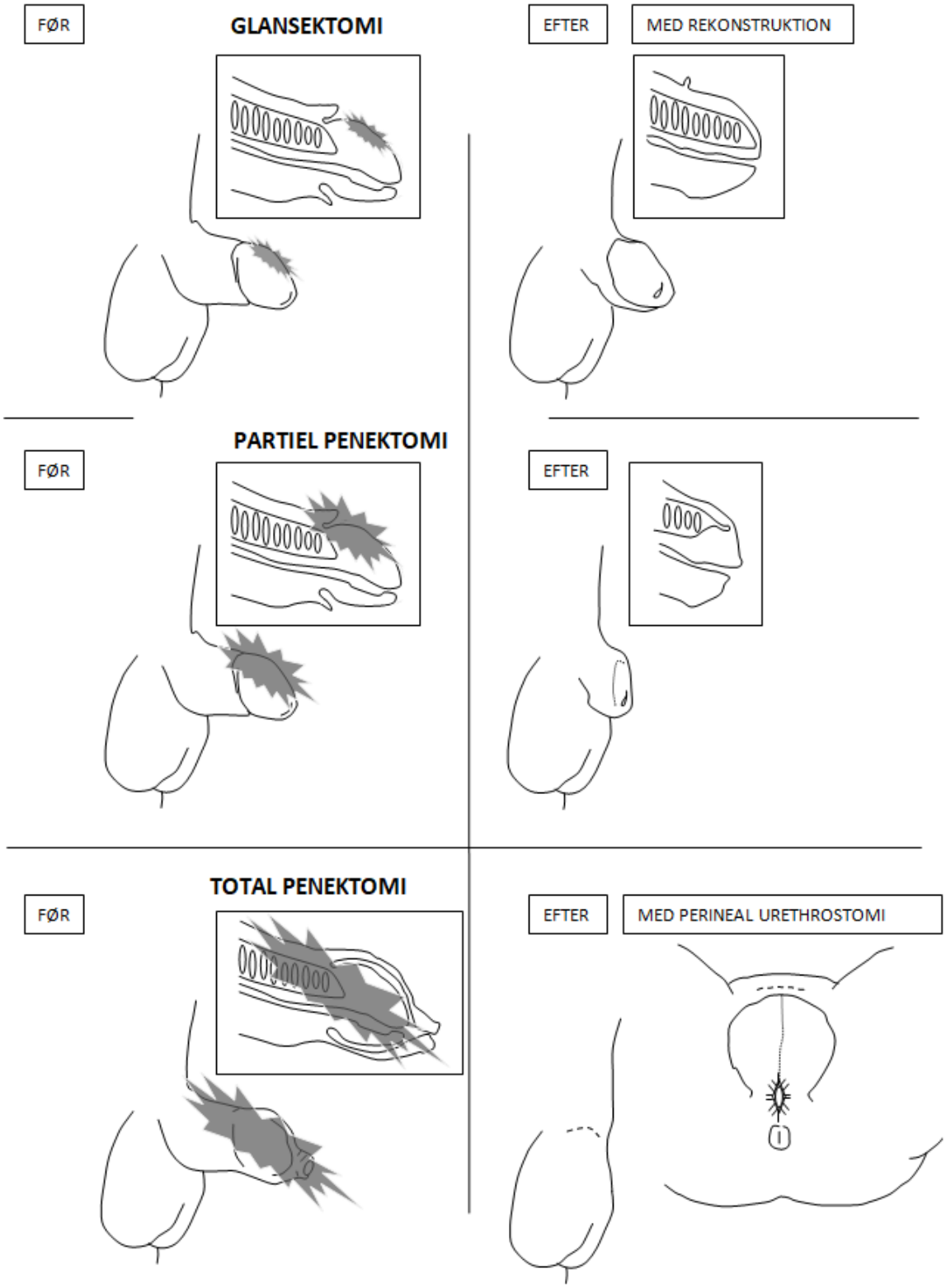
Bemærkninger og overvejelser
Ingen.



Figur 1 – lymfeknude-flowchart



Figur 2 – peniscancer operationstyper



Figur 3 – peniscancer operationstyper II

Opfølgning

17. Patienter med penil intraepithelial neoplasi (PeIN) følges med klinisk kontrol i op til 5 år. Intervallet for kontrol kan individualiseres ift patientens compliance og udbredning af sygdommen (C)

18. Patienter med peniscancer uden tegn på spredning efter primær udredning og behandling følges med klinisk kontrol i 5 år. Intervallet for kontrol kan individualiseres ift patientens compliance og almen tilstand (C)

19. Patienter med lymfeknudepositiv (N+) peniscancer følges med klinisk kontrol suppleret med CT thorax-abdomen-bækken i 5 år. Intervallerne kan individualiseres ifht patientens compliance og almene tilstand (C)

20. Mistænkt recidiv ved opfølgning skal bekræftes med biopsi og eventuel yderligere sygdomsspredning kontrolleres med FDG PET/CT. Videre behandling, kirurgisk eller onkologisk, afhænger af fundene og diskuteres på multidisciplinær team konference (C)

Litteratur og evidensgennemgang

Anbefaling 16-19 om opfølgning baserer sig primært på et stort retrospektivt multicenterstudie med mere end 700 patienter (68) [4] og på tre danske retrospektive studier (17, 20, 69) [4].
Der henvises til flowchart om opfølgning og appendix 3.

Patientværdier og – præferencer

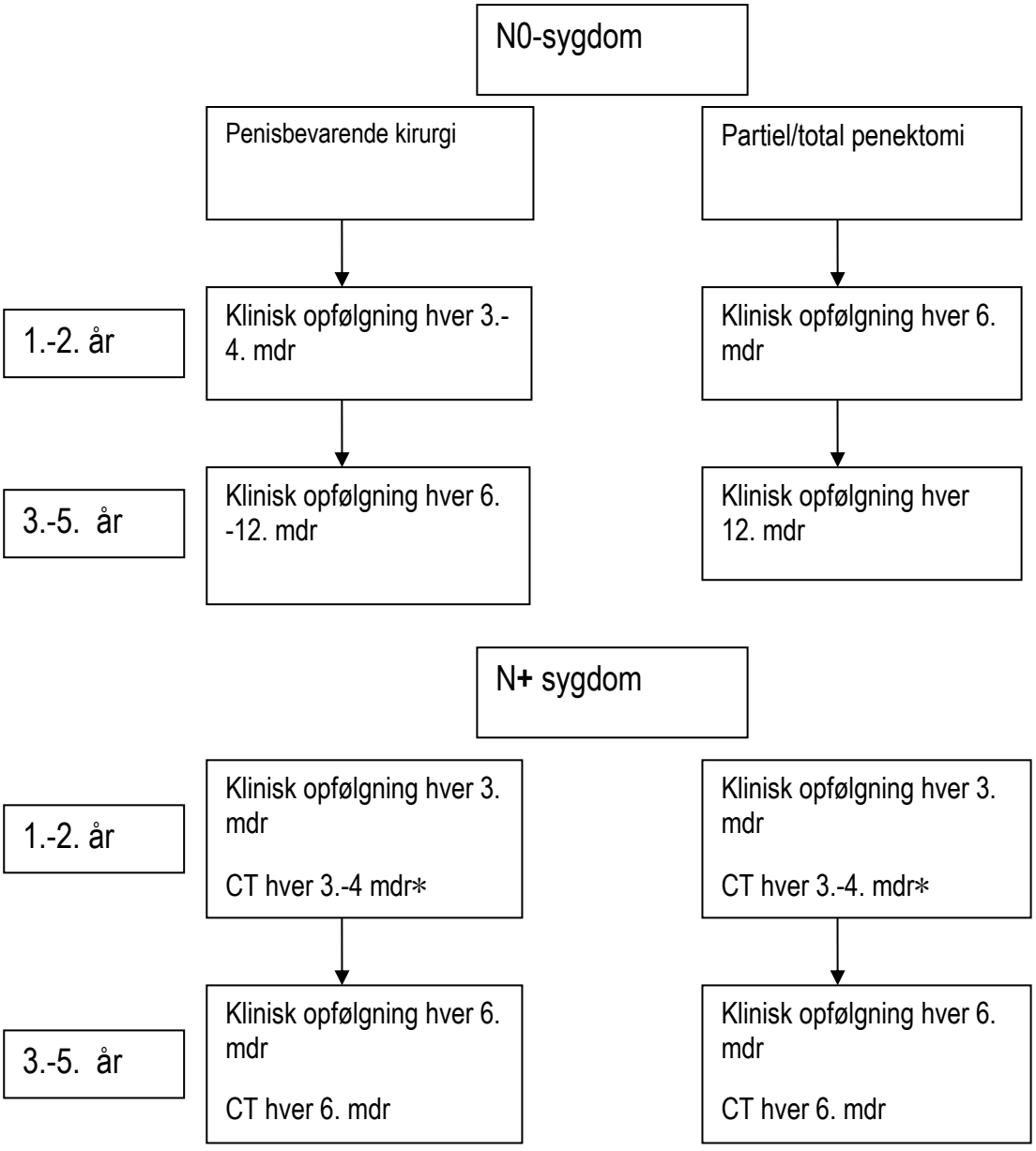
Anbefalingerne fra EAU mht. opfølgningen af peniscancerpatienter afhænger af den foretagne behandling, og omfatter selvundersøgelse og klinisk ambulante opfølgningsbesøg med 3 til 6 måneders intervaller i op til 5 år(13). Opfølgningen kan individualiseres efter patientens præference. Den tætteste opfølgning anbefales hos patienter, der har fået foretaget penisbevarende behandling. Der henvises til flowchart om opfølgning. Den enkelte patients opfølgning beror på kendskabet til risikoen for at udvikle recidiv og tidspunktet for dets opståen i relation til diagnose- og behandlingstidspunktet, den givne behandling, patientens samlede situation samt sandsynligheden for overlevelse efter recidiv.

Rationale

Da formålet med opfølgning også er at håndtere følger efter behandling følges patienten af onkolog og/eller urolog afhængigt af den givne behandling. Patienterne informeres nøje om rationalet for opfølgningsprogrammet. Patienter vælger i ganske få tilfælde at fravige programmet af forskellige årsager. Hvis enkelte patienter helt falder ud af kontrolforløbet fanges det ved gennemgang af DaPeCa databasen, hvorefter de forsøges genindkaldt.

Bemærkninger og overvejelser

Ved individualisering af opfølgning må tages hensyn til recidivrate og patient compliance. Siden 2009 har opfølgning af peniscancer været centraliseret til to danske centre (RH og AUH). Der er derfor oparbejdet en bred klinisk erfaring både i urologisk og onkologisk regi med hensyn til at fange faresignaler for recidiv og få behandlet patienter med recidiv hurtigt og effektivt. Derfor er det vigtigt at kontrollerne fortsætter i højt specialiseret regi fremadrettet.



Figur 4 - Opfølgning

*Bemærk: Ved første 3 måneders opfølgning kan CT- scanning på indikation erstattes af FDG PET- scanning, herefter CT-scanning af thorax, abdomen og bækken.

Efter adjuverende kemo-strålebehandling for patienter diagnosticeret med N3-sygdom, bør den første kontrol bestå i FDG-PET scanning. Især hvis der var FDG-optagende foci før behandlingen.

Instruktion af patienten med henblik på selvundersøgelse og instruks om henvendelse ved ændringer er obligat ved penisbevarende kirurgi.

Rehabilitering

21. Alle patienter der har fået lavet penisreducerende kirurgi anbefales sexologisk opfølgning (D)

22. Alle patienter der har fået lavet exairese anbefales opfølgning og eventuel behandling for lymfødem hos fysioterapeut (D)

Litteratur og evidensgennemgang

Begge anbefalinger om rehabilitering baseres på konsensus og kendskab til kvalitative studier på området, bla. et dansk studie (70) [4].

Patientværdier og – præferencer

Der skal foretages en individuel vurdering af patientens rehabiliteringsbehov allerede under sygehusindlæggelsen inden udskrivelsen. Vurderingen foretages af den behandlende læge i samarbejde med plejepersonalet og fysioterapeuter. Der vurderes behov for både fysisk, seksuel og psykosocial rehabilitering. Hos nogle patienter vil der være et udtalt ønske om og behov for praktiske hjælpemidler i forhold til ændret vandladning (spredestråle) og ændret seksualitet (kortere penis og nedsat følsomhed). Andre – typisk ældre mænd – fokuserer mere på andre aspekter af tilværelsen og accepterer beredvilligt den nye situation og dens udfordringer og begrænsninger.

Fysisk rehabilitering

Kirurgisk behandling af selve peniscanceren og sentinel node proceduren er sjældent forbundet med længere sengeleje og deraf følgende rehabiliteringsbehov. Anderledes forholder det sig, hvis der udføres inguinal lymfeknudeexairese, eller efter onkologisk behandling. Med de nuværende behandlingsregimer anvendes længerevarende sengeleje og senfølger er mere reglen end undtagelsen. Genoptræning ved fysioterapeut skal ved behov indsættes tidligt, dvs. under indlæggelse.

Sexologisk rehabilitering

Behandling af peniscancer kan i mange tilfælde få indflydelse på patientens seksualitet. Behovet for rehabilitering kan dog være individuelt, og ofte først vise sig senere. Det centrale er at tale med patient og evt. partner om disse forhold og foretage en vurdering. Ved rehabiliteringsbehov kan patienten og evt. partner henvises til lokale sexologiske tilbud.

Rationale

Mange patienter har udover rehabiliteringsbehov der relaterer sig specifikt til peniskræft også behov for generel kræftrehabilitering og rådgivning både psykosocialt og fysisk. Patientens bopælskommune har myndighedsansvaret for kræftrehabilitering. Rehabiliteringstilbuddene omkring psykosocial kræftrehabilitering og vedligeholdelsestræning administreres forskelligt i kommunerne.

Bemærkninger og overvejelser

Ved behov for genoptræning efter udskrivelsen udfærdiges genoptræningsplan ved fysioterapeut efter lægelig ordination. Mange patienter vil have behov for komprimerende bandager af underekstremiteter og/eller bækkenområdet i kortere eller længere perioder på grund af lymfødem. Ved behov er behandlende sygehusafdeling behjælpelig med at bestille individuelt tilmålte bandager fra egnede bandagister efter ordination, samt med at stile tilsvarende hjælpemiddelansøgninger til de kommunale sociale myndigheder og henvises til lokal lymfødembehandling/ lymfødemklinik. I tilfælde af nekrose forårsaget af radioterapi er der beskrevet effekt af hyperbar iltbehandling.

4. Referencer

1. van Bezooijen BP, Horenblas S, Meinhardt W, Newling DW. Laser therapy for carcinoma in situ of the penis. The Journal of urology. 2001;166(5):1670-1.
2. Windahl T, Andersson SO. Combined laser treatment for penile carcinoma: results after long-term followup. The Journal of urology. 2003;169(6):2118-21.
3. Manjunath A, Brenton T, Wylie S, Corbishley CM, Watkin NA. Topical Therapy for non-invasive penile cancer (Tis)-updated results and toxicity. Translational andrology and urology. 2017;6(5):803-8.
4. Hadway P, Corbishley CM, Watkin NA. Total glans resurfacing for premalignant lesions of the penis: initial outcome data. BJU international. 2006;98(3):532-6.
5. Bissada NK, Yakout HH, Fahmy WE, Gayed MS, Touijer AK, Greene GF, et al. Multi-institutional long-term experience with conservative surgery for invasive penile carcinoma. The Journal of urology. 2003;169(2):500-2.
6. Davis JW, Schellhammer PF, Schlossberg SM. Conservative surgical therapy for penile and urethral carcinoma. Urology. 1999;53(2):386-92.
7. Pietrzak P, Corbishley C, Watkin N. Organ-sparing surgery for invasive penile cancer: early follow-up data. BJU international. 2004;94(9):1253-7.
8. Koch MO, Smith JA, Jr. Local recurrence of squamous cell carcinoma of the penis. The Urologic clinics of North America. 1994;21(4):739-43.
9. Ficarra V, Maffei N, Piacentini I, Al Rabi N, Cerruto MA, Artibani W. Local treatment of penile squamous cell carcinoma. Urologia internationalis. 2002;69(3):169-73.
10. Gotsadze D, Matveev B, Zak B, Mamaladze V. Is conservative organ-sparing treatment of penile carcinoma justified? European urology. 2000;38(3):306-12.
11. Saint F, Legeais D, Leroy X, Biserte J, Gosselin B, Mazeman E. Therapeutic management of epidermoid carcinoma of the penis: anatomoclinical discussion and review of the literature. Progres en urologie : journal de l'Association francaise d'urologie et de la Societe francaise d'urologie. 2000;10(1):128-33.
12. Stancik I, Holtl W. Penile cancer: review of the recent literature. Current opinion in urology. 2003;13(6):467-72.
13. Eau. Guidelines. Penile Cancer.
14. Catalona WJ. Modified inguinal lymphadenectomy for carcinoma of the penis with preservation of saphenous veins: technique and preliminary results. The Journal of urology. 1988;140(2):306-10.
15. Lont AP, Kroon BK, Gallee MP, van Tinteren H, Moonen LM, Horenblas S. Pelvic lymph node dissection for penile carcinoma: extent of inguinal lymph node involvement as an indicator for pelvic lymph node involvement and survival. The Journal of urology. 2007;177(3):947-52; discussion 52.
16. Protzel C, Alcaraz A, Horenblas S, Pizzocaro G, Zlotta A, Hakenberg OW. Lymphadenectomy in the surgical management of penile cancer. European urology. 2009;55(5):1075-88.
17. Jakobsen JK, Krarup KP, Sommer P, Nerstrom H, Bakholdt V, Sorensen JA, 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 international. 2016;117(2):235-43.
18. Kirrander P, Andren O, Windahl T. Dynamic sentinel node biopsy in penile cancer: initial experiences at a Swedish referral centre. BJU international. 2013;111(3 Pt B):E48-53.
19. Kroon BK, Horenblas S, Estourgie SH, Lont AP, Valdes Olmos RA, Nieweg OE. How to avoid false-negative dynamic sentinel node procedures in penile carcinoma. The Journal of urology. 2004;171(6 Pt 1):2191-4.
20. Jakobsen JK, Alslev L, Ipsen P, Costa JC, Krarup KP, Sommer P, et al. DaPeCa-3: promising results of sentinel node biopsy combined with (18) F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed

tomography in clinically lymph node-negative patients with penile cancer - a national study from Denmark. BJU international. 2016;118(1):102-11.
21. Hakenberg OW, Nippgen JB, Froehner M, Zastrow S, Wirth MP. Cisplatin, methotrexate and bleomycin for treating advanced penile carcinoma. BJU international. 2006;98(6):1225-7.
22. Pizzocaro G, Piva L. Adjuvant and neoadjuvant vincristine, bleomycin, and methotrexate for inguinal metastases from squamous cell carcinoma of the penis. Acta Oncologica (Stockholm, Sweden). 1988;27(6b):823-4.
23. Necchi A. Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations 2019:1-9.
24. Nicolai N, Sangalli LM, Necchi A, Giannatempo P, Paganoni AM, Colecchia M, et al. A Combination of Cisplatin and 5-Fluorouracil With a Taxane in Patients Who Underwent Lymph Node Dissection for Nodal Metastases From Squamous Cell Carcinoma of the Penis: Treatment Outcome and Survival Analyses in Neoadjuvant and Adjuvant Settings. Clinical genitourinary cancer. 2016;14(4):323-30.
25. Noronha V, Patil V, Ostwal V, Tongaonkar H, Bakshi G, Prabhash K. Role of paclitaxel and platinum-based adjuvant chemotherapy in high-risk penile cancer. Urology annals. 2012;4(3):150-3.
26. Sharma P, Djajadiningrat R, Zargar-Shoshtari K, Catanzaro M, Zhu Y, Nicolai N, et al. Adjuvant chemotherapy is associated with improved overall survival in pelvic node-positive penile cancer after lymph node dissection: a multi-institutional study. Urologic oncology. 2015;33(11):496.e17-.e23.
27. Dickstein RJ, Munsell MF, Pagliaro LC, Pettaway CA. Prognostic factors influencing survival from regionally advanced squamous cell carcinoma of the penis after preoperative chemotherapy. BJU international. 2016;117(1):118-25.
28. Djajadiningrat RS, Bergman AM, van Werkhoven E, Vegt E, Horenblas S. Neoadjuvant taxane-based combination chemotherapy in patients with advanced penile cancer. Clinical genitourinary cancer. 2015;13(1):44-9.
29. Gupta S, Sonpavde G. Emerging Systemic Therapies for the Management of Penile Cancer. The Urologic clinics of North America. 2016;43(4):481-91.
30. Pagliaro LC, Williams DL, Daliani D, Williams MB, Osai W, Kincaid M, et al. Neoadjuvant paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin chemotherapy for metastatic penile cancer: a phase II study. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2010;28(24):3851-7.
31. Azizi M, Aydin AM, Hajiran A, Lai A, Kumar A, Peyton CC, et al. Systematic Review and Meta-Analysis-Is there a Benefit in Using Neoadjuvant Systemic Chemotherapy for Locally Advanced Penile Squamous Cell Carcinoma? J Urol. 2020;203(6):1147-55.
32. Xu J, Li G, Zhu SM, Cai QL, Wang Z, Yang X, et al. Neoadjuvant docetaxel, cisplatin and ifosfamide (ITP) combination chemotherapy for treating penile squamous cell carcinoma patients with terminal lymph node metastasis. BMC Cancer. 2019;19(1):625.
33. European Association of Urology. EAU-ASCO Collaborative Guidelines on Penile Cancer. 2023.
34. Buonerba C, Di Lorenzo G, Pond G, CartenÃ¬ G, Scagliarini S, Rozzi A, et al. Prognostic and Predictive Factors in Patients with Advanced Penile Cancer Receiving Salvage (2nd or Later Line) Systemic Treatment: A Retrospective, Multi-Center Study. Frontiers in pharmacology. 2016;7:487.
35. Corral DA, Sella A, Pettaway CA, Amato RJ, Jones DM, Ellerhorst J. Combination chemotherapy for metastatic or locally advanced genitourinary squamous cell carcinoma: a phase II study of methotrexate, cisplatin and bleomycin. The Journal of urology. 1998;160(5):1770-4.
36. Dexeus FH, Logothetis CJ, Sella A, Amato R, Kilbourn R, Fitz K, et al. Combination chemotherapy with methotrexate, bleomycin and cisplatin for advanced squamous cell carcinoma of the male genital tract. The Journal of urology. 1991;146(5):1284-7.
37. 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 international. 2012;110(11 Pt B):E661-6.

38. Hussein AM, Benedetto P, Sridhar KS. Chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil for penile and urethral squamous cell carcinomas. Cancer. 1990;65(3):433-8.
39. Haas GP, Blumenstein BA, Gagliano RG, Russell CA, Rivkin SE, Culkin DJ, et al. Cisplatin, methotrexate and bleomycin for the treatment of carcinoma of the penis: a Southwest Oncology Group study. The Journal of urology. 1999;161(6):1823-5.
40. Kattan J, Culine S, Droz JP, Fadel E, Court B, Perrin JL, et al. Penile cancer chemotherapy: twelve years' experience at Institut Gustave-Roussy. Urology. 1993;42(5):559-62.
41. Nicholson S, Hall E, Harland SJ, Chester JD, Pickering L, Barber J, et al. Phase II trial of docetaxel, cisplatin and 5FU chemotherapy in locally advanced and metastatic penis cancer (CRUK/09/001). British journal of cancer. 2013;109(10):2554-9.
42. Pizzocaro G, Nicolai N, Milani A. Taxanes in combination with cisplatin and fluorouracil for advanced penile cancer: preliminary results. European urology. 2009;55(3):546-51.
43. Shammas FV, Ous S, Fossa SD. Cisplatin and 5-fluorouracil in advanced cancer of the penis. The Journal of urology. 1992;147(3):630-2.
44. Theodore C, Skoneczna I, Bodrogi I, Leahy M, Kerst JM, Collette L, et al. A phase II multicentre study of irinotecan (CPT 11) in combination with cisplatin (CDDP) in metastatic or locally advanced penile carcinoma (EORTC PROTOCOL 30992). Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology. 2008;19(7):1304-7.
45. Van Poppel H, Watkin NA, Osanto S, Moonen L, Horwich A, Kataja V, et al. Penile cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology. 2013;24 Suppl 6:vi115-24.
46. VinCap study A. VinCaP: A phase II trial of vinflunine chemotherapy in locally-advanced and metastatic carcinoma of the penis (CRUK/12/021). Lisa M. Pickering, Abstract 547. 2018.
47. Muneer A, Bandini M, Compérat E, De Meerleer G, Fizazi K, Gietema J, et al. Penile cancer: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. ESMO Open. 2024;9(7):103481.
48. Chahoud J, Skelton WPt, Spiess PE, Walko C, Dhillon J, Gage KL, et al. Case Report: Two Cases of Chemotherapy Refractory Metastatic Penile Squamous Cell Carcinoma With Extreme Durable Response to Pembrolizumab. Front Oncol. 2020;10:615298.
49. Steck S, Went P, Cathomas R, Kienle D. Profound and durable responses with PD-1 immune checkpoint inhibitors in patients with metastatic penile squamous cell carcinoma. Current Problems in Cancer: Case Reports. 2021;3:100045.
50. Hahn AW, Chahoud J, Campbell MT, Karp DD, Wang J, Stephen B, et al. Pembrolizumab for advanced penile cancer: a case series from a phase II basket trial. Invest New Drugs. 2021;39(5):1405-10.
51. El Zarif T, Nassar AH, Pond GR, Zhuang TZ, Master V, Nazha B, et al. Safety and efficacy of immune checkpoint inhibitors in advanced penile cancer: report from the Global Society of Rare Genitourinary Tumors. J Natl Cancer Inst. 2023;115(12):1605-15.
52. Vries HMd, Feijter JD, Bekers E, Lopez-Yurda M, Pos FJ, Horenblas S, et al. Clinical results of PERICLES: A phase II trial investigating atezolizumab +/- radiotherapy for advanced squamous cell carcinoma of the penis. Journal of Clinical Oncology. 2022;40(6_suppl):3-.
53. Azrif M, Logue JP, Swindell R, Cowan RA, Wylie JP, Livsey JE. External-beam radiotherapy in T1-2 N0 penile carcinoma. Clinical oncology (Royal College of Radiologists (Great Britain)). 2006;18(4):320-5.
54. Crook J, Ma C, Grimard L. Radiation therapy in the management of the primary penile tumor: an update. World journal of urology. 2009;27(2):189-96.
55. Escande A. International Journal of Radiation Oncolpogy Biology Physics. American Society for Radiation Oncology. 2017;99(3):563-70.

56. Kellas-Sleczka S, BiaÅ‚as B, Fijalkowski M, Wojcieszek P, Szlag M, Cholewka A, et al. Interstitial High-Dose-Rate Brachytherapy for Penile Cancer: Single Institution Experience. Brachytherapy. 2019;18:S38.
57. Korzeniowski MA, Crook JM. Contemporary role of radiotherapy in the management of penile cancer. Translational andrology and urology. 2017;6(5):855-67.
58. Joshi SS, Handorf E, Strauss D, Correa AF, Kutikov A, Chen DYT, et al. Treatment Trends and Outcomes for Patients With Lymph Node-Positive Cancer of the Penis. JAMA oncology. 2018;4(5):643-9.
59. Robinson R, Marconi L, MacPepple E, Hakenberg OW, Watkin N, Yuan Y, et al. Risks and Benefits of Adjuvant Radiotherapy After Inguinal Lymphadenectomy in Node-positive Penile Cancer: A Systematic Review by the European Association of Urology Penile Cancer Guidelines Panel. European urology. 2018;74(1):76-83.
60. American Urological A. The Journal of Urology. 2018;36:1431–40.
61. Tang DH, Djajadiningrat R, Diorio G, Chipollini J, Ma Z, Schaible BJ, et al. Adjuvant pelvic radiation is associated with improved survival and decreased disease recurrence in pelvic node-positive penile cancer after lymph node dissection: A multi-institutional study. Urologic oncology. 2017;35(10):605.e17-.e23.
62. Winters, et al. Seminars and Original Investigations. Urologic Oncology. 2018;36:92.e11–92.e16.
63. Khurud P, Krishnatry R, Telkhade T, Patil A, Prakash G, Joshi A, et al. Impact of Adjuvant Treatment in pN3 Penile Cancer. Clin Oncol (R Coll Radiol). 2021.
64. Li ZS, Li XY, Wang B, Chen P, Li X, Augusto OA, et al. Radiotherapy plus chemotherapy versus chemotherapy alone in penile cancer patients with extracapsular nodal extension after inguinal lymph node surgery: a multi-institutional study. World journal of urology. 2021;39(1):113-9.
65. Jaipuria J, Kohli T, Venkatasubramaniyan M, Singh A, Gupta S, Pathak P, et al. Adjuvant radiation compares favorably to chemotherapy in patients with carcinoma penis and nodal positivity restricted to groin. Urologic oncology. 2020;38(7):641 e9- e18.
66. Patel A, Naghavi AO, Johnstone PA, Spiess PE, Grass GD. Updates in the use of radiotherapy in the management of primary and locally-advanced penile cancer. Asian Journal of Urology. 2022;9(4):389-406.
67. Crook J, Black PC, Spiess PE, Pettaway C. The first International Penile Advanced Cancer Trial (InPACT) opens in Canada! Why additional centers are needed. Can Urol Assoc J. 2022;16(2):70-1.
68. 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. European urology. 2008;54(1):161-8.
69. Jensen JB, Jensen KM, Ulhoi BP, Nielsen SS, Lundbeck F. Sentinel lymph-node biopsy in patients with squamous cell carcinoma of the penis. BJU international. 2009;103(9):1199-203.
70. Mortensen GL, Jakobsen JK. Patient perspectives on quality of life after penile cancer. Danish medical journal. 2013;60(7):A4655.

5. Metode

De danske retningslinjer for diagnostik og behandling af peniscancer er baseret på European Association of Urology (EAU) guidelines med væsentlige ændringer tilpasset danske forhold (13). For peniscancerpatologiens vedkommende anvendes klassifikation i henhold til WHO2022 og stadieinddeling i henhold til ICCR TNM8. Retningslinjer vedrørende patoanatomisk undersøgelse og rapportering følger anbefalinger fra ISUP (The International Society of Urological Pathologists) samt internationale dataset guidelines fra International Collaboration on Cancer Reporting (ICCR). Danske retningslinjer for peniscancer har eksisteret og er udbygget gennem mere end 10 år og er udarbejdet og tilpasset gennem årene først af den uro-onologiske gruppe for peniscancer som senere skiftede navn til det nuværende danske multidisciplinære gruppe for peniscancer, DaPeCa.

Litteratursøgning og litteraturgennemgang

EAU guidelines og ESMO guidelines har gennem årene været rettesnor for opbygningen af de danske kliniske retningslinjer og disse bliver til i en hvert andet år gentaget proces med kritisk gennemgang af tilgængelig litteratur på området. Nye og relevante studier identificeres, samles og vurderes gennem en struktureret gennemgang. En omfattende litteratursøgning, der dækker alle afsnit af retningslinjerne, bliver udført. Anvendte databaser ved litteratursøgning inkluderer Medline, EMBASE og Cochrane Bibliotekerne. Alle artikler vedrørende peniscancer i de relevante litteraturdatabaser bliver gennemgået og nye studier af relevans og god kvalitet danner grundlag for udarbejdelsen af anbefalinger.

De reviderede retningslinjer bliver udarbejdet ved hjælp af den herved opdaterede vidensbase sammen med flere nationale og internationale retningslinjer for peniscancer (National Comprehensive Cancer Network, Den Franske Forening for Urologi og European Society for Medical Oncology).

Anbefalingerne i EAU -retningslinjerne udformes ved hjælp af GRADE-metoden. Den overordnede kvalitet af tilgængelig evidens vurderes med et klassifikationssystem modificeret fra Oxford Center for Evidence-Based Medicine, Niveauer af Evidens, der medinddrager størrelsen af effekten (individuelle eller kombinerede effekter), resultaternes sikkerhed (præcision, konsistens, heterogenitet og andre statistiske eller studierelaterede faktorer), balancen mellem ønskelige og uønskede resultater, patienters værdier, indstilling til og præferencer i forhold til interventionen samt sikkerheden af disse.

Disse nøgleelementer er det grundlag, som et udvalgt ekspertpanel af aktive klinisk arbejdende urinvejskirurger, onkologer og patologer bruger til at definere styrken for hver anbefaling.
Styrken af hver anbefaling bestemmes af balancen mellem ønskelige og uønskede konsekvenser af alternative strategier, evidensens kvalitet (herunder skønnes sikkerhed) og natur og variabilitet af patientværdier og præferencer.

DaPeCa har gennem årene (og gør fortsat) lænet sig op af dette store og grundige arbejde og har suppleret ovenstående med ad hoc søgninger på emner af særlig interesse enten ud fra kendskab til området eller ved hjælp af reference på fremsøgte studier. Søgningen foregår i Embase eller Pubmed og inkluderer ofte

søgetermen ”Penile Cancer” i en AND søgestreng med relevante nøgleord f.eks ”Organ Sparing Surgery” , ”Recurrence Rate”, ”Population Based” eller lignende. I tilfælde af manglende evidens (f.x. henvisningsveje og logistikspørgsmål) har gruppen diskuteret lokale praksisser og muligheder og formuleret anbefalinger der kan dække området så alle betydende forhold tilgodeses og uhensigtsmæssige forløb så vidt muligt undgås. Ekspertkonsensus er opnået gennem diskussion på internatmøder med tilstedeværelse af DaPeCa-gruppens medlemmer.

Formulering af anbefalinger

Til grund for styrken i anbefalingerne i nærværende retningslinjer ligger først og fremmest den afvejning at der med baggrund i sygdommens sjældenhed ikke findes større veldesignede randomiserede studier. Alle kliniske beslutning har derfor sin vidensfundering i mindre retrospektive kirurgiske serier eller enkelte meget små randomiserede onkologiske opgørelser. Arbejdet med evidensvurdering og styrken i anbefalinger får yderligere fokus i 2019 og 2020, når retningslinjerne videreudvikles og revideres. DaPeCa DMCGen har formuleret anbefalingerne i nærværende retningslinje, således at den/ de ansvarlige for specialiseret diagnostik/ behandling (patologi, kirurgi, onkologi) har haft hovedansvar for eget fagområde og de øvrige gruppemedlemmer har læst og diskuteret med løbende på gruppemøder, via e-mail-korrespondance og på internatmøder. Indenfor kirurgisk peniscancerbehandling går trenden mod at afvejning af positiv effekt overfor skadevirkning balancerets i stadig stigende grad sådan, at man ønsker mindst mulig skadevirkning under iagttagelse af en lidt større risiko for sygdomstilbagefald. Denne vægtning drøftes med hver patient for sig og der er taget højde for dette i retningslinjernes anbefalinger.

Interessentinvolvering

Der har ikke været patienter eller pårørende involveret i udarbejdelsen af nærværende retningslinjer.

Høring

Denne retningslinje har ikke været i offentlig høring.

Godkendelse

Faglig godkendelse:
Efter revisions-internat og udarbejdelse har retningslinjen været rundsendt til gennemlæsning og kommentering i DaPeCa DMCG, hvor medlemmerne har deltaget aktivt i retningslinjeopdateringen. Retningslinjen er endeligt godkendt af DaPeCa formand Mikael Aagaardpå vegne af DaPeCa.

Administrativ godkendelse:
19. marts.

Anbefalinger, der udløser betydelig merudgift

Ingen af de anførte anbefalinger vurderes at udløse en betydelig merudgift. De aktuelle anbefalinger kan udføres med allerede forhåndenværende apparatur, tests og undersøgelser. Ressourceforbruget til behandling af peniscancer ændres ikke af aktuelle retningslinjeopdatering.

Behov for yderligere forskning

Peniscancer er en sjælden sygdom og kun sparsomt belyst med få studier og oftest med retrospektive studiedesigns. Der er behov for flere prospektive projekter og evt. større internationale studier med mulighed for randomisering. Der er behov for en nærmere forståelse af patogenesen ved tumorudvikling, herunder HPVs rolle i carcinogenesen. Der er behov for at studere intratumorøs heterogenitet med fokus på metastaseringspotentiale og primærtumor-relaterede prediktorer for metastasering. Patientperspektivet ved peniscancer kan belyses nærmere i en nutidig kontekst.

Forfattere og habilitet

- Jakob Kristian Jakobsen, urinvejskirurgi, ledende overlæge, Urinvejskirurgisk afdeling, Aarhus Universitetshospital
  Ingen interessekonflikter
- Mikael Aagaard, urinvejskirurgi, cheflæge, Urinvejskirurgisk afdeling , Rigshospitalet
  Ingen interessekonflikter (formand)
- Pernille Skjold Kingo, , urinvejskirurgi, Overlæge, Urinvejskirurgisk afdeling, Aarhus Universitetshospital
- Kim Predbjørn Krarup, urinvejskirurgi, overlæge, Urinvejskirurgisk klinik Klinik, Rigshospitalet
  Ingen interessekonflikter
- Helle Kiellberg Larsen, Dermatologi, Overlæge, Dermato-venerologisk afd D, Bispebjerg Hospital
- Anne Birgitte Als, onkologi, Overlæge, Kræftafdelingen, Aarhus Universitetshospital
  Ingen interessekonflikter
- Birgitte Grønkær Toft, patologi, overlæge, Patologiafdelingen, Rigshospitalet
  Ingen interessekonflikter
- Christina Stilling, patologi, afdelingslæge, Patologi, Aarhus Universitetshospital
  Ingen interessekonflikter
- Peter Meidahl Petersen, onkologi, overlæge, Onkologisk Klinik, Rigshospitalet
  Ingen interessekonflikter

Jf. Habilitetspolitikken henvises til deklaration via Lægemiddelstyrelsens hjemmeside for detaljerede samarbejdsrelationer: https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/godkendelse/sundhedspersoners-tilknytning-til-virksomheder/lister-over-tilknytning-til-virksomheder/apotekere,-laeger,-sygeplejersker-og-tandlaeger

Plan for opdatering

opdateres i DaPeCa regi i 2026.

Version af retningslinjeskabelon

Retningslinjen er udarbejdet i version 10 af skabelonen.

6. Monitorering

Udvikling af DaPeCa arbejder løbeende med revision af retningslinjerne der opdateres hyppigere end påkrævet. Der arbejdes med en retrospektiv og prospektiv database, AI-udvikling og samarbejde med Kræftens Bekæmpelse om at se på overlevelse efter HPV-relateret c. penis.

7. Bilag

Bilag 1 – Ændringslog fra tidligere versioner

Nyt siden version 2.1

Retningslinjen er kritisk gennemlæst af arbejdsgruppen og anbefalinger og indhold er vurderet gældende. Der er ændret enkelte referencer og mindre rettelser samt i medlemsgruppen af DaPeCa. Derudover er der udelukkende foretaget ændring af versionsnummer, faglig- og administrativ godkendelsesdato samt dato for revision.

Bilag 2 – Forhold omkring lymfeknuder ved peniscancer

Ikke-palpable lymfeknuder, behandling
På baggrund af uni- og multivariate analyser af prognostiske faktorer kan man groft identificere to risikogrupper for udvikling af lymfeknude metastaser.

Lavrisiko gruppe: pT1a G1
I denne gruppe er sandsynligheden for mikrometastasering til de inguinale lymfeknuder under 15-20 %. Dette tal er dog så tilpas højt, at der i Danmark anbefales, at disse patienter får udført sentinel node procedure i begge lysker. Hvis der ikke påvises lymfeknudemetastaser ved sentinel node procedure og FDG PET-CT-scanning ikke afslører metastaser, overgår disse patienter til standard opfølgning, se afsnit om opfølgning.

Højrisiko gruppe: pT1a G2 og derover
Incidensen af metastaser til de regionale lymfeknuder i denne gruppe er op til 68-73 %. Endvidere er incidensen af metastaser til pelvine lymfeknuder op til 30 % i tilfælde af flere end 2 metastaser til inguinale lymfeknuder, eller hvis der er lymfeknudekapselgennemvækst ved histologisk undersøgelse. Hvis FDG PET/CT-scanningen ikke giver mistanke om N3-sygdom eller fjernmetastaser, får disse patienter alle lavet sentinel node procedure i forbindelse med primæroperationen. Hos de patienter, hvor man samlet finder flere end 2 metastatiske inguinale lymfeknuder ipsi- eller bilateralt, eller hvor der er lymfeknudekapselgennemvækst ved histologisk undersøgelse, eller hvor der er metastaser til de pelvine lymfeknuder ses generelt en dårligere prognose. Disse patienter bliver sjældent kureret ved udvidet lymfeknudeexairese. Disse patienter med mere end 2 metastatiske inguinale lymfeknudemetastaser eller mindst en lymfeknude med ekstrakapsulær vækst eller verificeret spredning til pelvine lymfeknuder diskuteres i multidisciplinært regi med henblik på henvisning til onkologisk afdeling og samtale med henblik på kemostråle-behandling. Senere kirurgi kan komme på tale afhængig af klinisk respons.

Ved FDG PET/CT scanning uden metastasemistanke og negativ sentinel node procedure overgår også disse patienter til standard opfølgning.

Ved fund af op til 2 positive sentinel nodes uden kapselgennemvækst unilateralt udføres ipsilateral modificeret inguinal lymfeknude exairese ad modum Catalona. Ved fund af op til 2 (inkl. Sentinel node) lymfeknudemetastaser uden kapselgennemvækst har disse patienter generelt en god prognose og overgår derfor til opfølgning.

Ved samlet fund af flere end 2 metastatiske lymfeknuder og/eller lymfeknude med kapselgennemvækst ipsi- eller bilateralt diskuteres patienten i multidisciplinært regi med henblik på henvisning til onkologisk afdeling og vurdering af muligheden for kemostråle-behandling mod lysker og pelvine lymfeknuder.

Hvis FDG PET/CT scanningen viser signal akkumulerende pelvine lymfeknuder kan metastasemistanke afklares ved biopsi enten i form af ultralydsvejledt fin- eller grovnålsbiopsi eller kirurgisk ekscision. Hvis biopsien er negativ udføres bilateral inguinal dynamisk sentinel node procedure. Resultatet af denne afgør det videre forløb.

Hvis der er positive pelvine lymfeknuder, diskuteres patienten i multidisciplinært regi med henblik på henvisning til onkologisk afdeling og samtale med henblik på kemostråle-behandling. Ved positive pelvine lymfeknuder udføres hverken inguinal eller pelvin lymfeknude exairese, da der i litteraturen ikke er holdepunkter for, at det bedrer patienternes overlevelse. Desuden mindskes morbiditeten ved den efterfølgende onkologiske behandling. Ved god respons på den onkologiske behandling, kan efterfølgende kirurgi eventuelt komme på tale.

Hvis FDG PET/CT scanningen giver mistanke om fjernmetastaser og dette verificeres histologisk, diskuteres patienten i multidisciplinært regi med henblik på henvisning til onkologisk afdeling til samtale om kemoterapi.

Palpable lymfeknuder med positiv histologi
Der udføres FDG PET/CT-scanning. Hvis denne ikke giver mistanke om spredning til de pelvine lymfeknuder udføres uni- eller bilateral modificeret inguinal lymphadenectomi.

Fikserede positive inguinale lymfeknuder eller positive pelvine lymfeknuder
Disse patienter bør drøftes i multidisciplinært regi med henblik på den bedste behandlingsstrategi.
Egnede patienter kan henvises primært til onkologisk afdeling med henblik på præoperativ kemoterapi

Hvis der opnås respons skal pt vurderes ved multidisciplinær team konference primært med henblik på mulighed for lymphadenectomi (exairese), alternativt kemo-radioterapi.

Hos de patienter, som debuterer med en stor eventuelt ulcererende tumorbyrde i lysken, vurderes den multidisciplinære indsats i forhold til perfomance status. For patienter i god almentilstand som er egnede til Cisplatinholdig kemoterapi anbefales primært præoperativ kemoterapi. Disse patienter bør efter kemoterapi igen diskuteres på MDT konference mhp planlægning af videre behandling som kan være stråeleterapi i kurativt interede doser eller kirurgi.
Palliativ strålebehandling er en mulighed hos inoperable patienter, ligesom palliativ kirugi kan komme på tale i enkelte tilfælde.

Fund af suspekte palpable inguinale lymfeknuder under opfølgning
Tidligere N0:Patienten som præsenterer sig med suspekte inguinale lymfekuder under opfølgning, tilbydes nålebiopsi og der udføres FDG PET/CT-scanning. Ved positiv histologi og hvis PET/CT ikke viser tegn på pelvin metastasering eller fjernmetastaser udføres ipsilateral modificeret inguinal lymphadenectomi (exairese).
Tidligere N+: Biopsi og FDG-PET scanning, ved positive fund da individuel behandling efter MDT konference.

Tekniske aspekter ved lymfeknudekirurgi

Dynamisk sentinel node procedure/ Sentinel node procedure
Konceptet indebærer præoperativ lymfescintigrafi (dagen før eller på operationsdagen) med markering af sentinel nodes (SN), indgift af blåt farvestof (Patent blue) eller indocyaningrønt (ICG) peroperativt for at visualisere SN, samt detektion af SN med gammaprobe. Fjernelse af de scintigrafisk /farvestof positive lymfeknuder samt fjernelse af de lymfeknuder, der virker palpatorisk suspekte peroperativt.

Indocyaningrønt kræver peroperativ anvendelse af et infrarødt kamera.

Kirurgen skal peroperativt tage stilling til én eller to lymfeknuder fra hver lyske som benævnes ”sentinel node [sideangivelse]” på præparatglasset. Såfremt der sendes yderligere lymfeknuder fra samme side til patologisk undersøgelse, skal disse ikke benævnes sentinel node.

Sentinel nodes undersøges hos patologen med trinskæring, hvorimod øvrige lymfeknuder ikke trinskæres.

Den scintigrafisk tavse lyske uden visualiseret lymfeknude
Da der er risiko for, at en scintigrafisk tavs lyske uden visualiseret lymfeknude kan gemme på en metastasebærende lymfeknude, kan én af to fremgangsmåder vælges:

1. Patienten kan tilbydes en gentagelse af sentinel node scintigrafien indenfor 1-1½ uge. Denne fremgangsmåde giver succes hos op mod 86 % af patienter med primært tavs og ikke-visualiseret lymfeknude i lysken
2. Den tavse lyske eksploreres kirurgisk vejledt af farvestof eventuelt FDG PET/CT fund, kirurgens erfaring og palpation.

Modificeret inguinal lymphadenectomi ad modum Catalona
Lymfeknuder svarende til følgende begrænsninger fjernes:
Superiort: Ligamentum inguinale over funiklen.
Inferiort: Fossa ovalis
Medialt: Musculus adductor longus.
Lateralt: Lateralt for arteria femoralis.
De profunde lymfeknuder mellem arteria og vena femoralis op til ligamentum inguinale fjernes.
Vena saphena magna bevares om muligt.

Pelvin lymphadenectomi
Foretages i dag kun efter individuel vurdering og MDT konference.
Pelvin lymphadenectomi indebærer fjernelse af lymfeknuderne langs arteria iliaca externa og i fossa obturatorius svarende til følgende begrænsninger:
Proksimalt: Iliaca bifurkaturen
Lateralt: Nervus ilio-inguinalis
Medialt: Nervus obturatorius

Morbiditet ved lymphadenectomi
Morbiditeten som følge af lymphadenectomi for peniscancer er stadig høj trods de forbedrede kirurgiske teknikker og andre profylaktiske tiltag som inkluderer:
Tykkere, mindre og tensionsfrie hudflapper for at reducere risikoen for hudnekrose
Grundig forsegling af lymfebaner enten ved mikroclips eller koagulation
Femoralkarrene kan beskyttes af en m. sartorius plastik.
Mindre resektioner og bevarelse af v. saphena for at reducere underekstremitetsødemer.
Antibiotikaprofylakse for at mindske risikoen for sårinfektion.

Antikoagulationprofylakse for at mindske risikoen for dyb venethrombose og lungeemboli.
Struvastrømpe og cykelbuks 4-5 mdr, samt oplæring i lymfedrænage øvelser for at modvirke kronisk ødem af UE.

Bilag 3 – Stråleterapi ved peniscancer

Strålebehandling af primær tumor

Strålebehandling er et organbevarende alternativ til kirurgi, specielt ved T1, T2 og eventuelt udvalgte T3 tumorer der ikke involverer urethra og er mindre end 4 cm / 8 cm^3. Strålebehandling mod primærtumor kan gives enten som ekstern strålebehandling eller som interstitiel strålebehandling. Der rapporteres opnåelse af lokalkontrol 5 år efter behandling hos 60-70 % af patienterne med ekstern strålebehandling og hos 70- 88 % med interstitiel strålebehandling. Salvage kirurgi synes effektivt ved lokalt relaps eller inkomplet respons. Der opnås organbevarelse hos 50-88 %, højest med interstitiel behandling. Senfølger, hyppigst i form af bløddelsnekroser, meatusstenose og urethralstrikturer, ses hos 10-25 % af patienterne. Strålebehandling kan anvendes som alternativ til primær kirurgi til ovennævnte tumorstadier, hvor der er adgang til onkologisk center med erfaring i strålebehandling. Ekspertise indenfor brachyterapi til peniscancer findes ikke i Danmark aktuelt.

Dosis

Dosis bør være minimum 60-66 Gy i 2 Gy/fraktion ækvivalent dosis og behandlingstid mindre end 45 dage.

Bivirkninger/komplikationer

Hyppigst er urethral stenose (20-35%), glans nekrose (10–20%), og sen fibrose af corpora.

Primær lymfeknudebestråling

Primær strålebehandling til inguinalt lymfeknude positive patienter (N+) synes ligeledes fra retrospektive opgørelser mindre effektivt end kirurgi med en 5 års overlevelse på 25 vs. 50 %.

Adjuverende lymfeknudebestråling

Uden lymfeknudemetastasering (N0):
Adjuverende strålebehandling til patienter uden klinisk lymfeknudeinvolvering svarende til de regionale lymfeknuder synes ikke at bedre den recidivfri overlevelse og synes også adjuverende lymphadenectomi underlegen. Problemstillingen er dog aldrig undersøgt i en prospektiv randomiseret undersøgelse. Strålebehandling anbefales ikke i denne situation.

Præoperativ strålebehandling

Præoperativ strålebehandling er rapporteret at kunne gøre metastaseinfiltrerede, fikserede regionære lymfeknuder operable. Værdien heraf er ikke undersøgt prospektivt. Præoperativ kemoterapi synes mere effektivt end strålebehandling mht. tumorreduktion, hvorfor denne strategi er valgt som national anbefaling. Der findes ikke evidens for præoperativ strålebehandling hos patienter med ikke operable lymfeknude-metastaser, som ikke responderer på kemoterapi. I udvalgte tilfælde kan strålebehandling dog forsøges.

Planlægning af ekstern strålebehandling, postoperativt pN2 eller pN3 sygdom, samt efter neoadjuverende kemoterapi. pN1 sygdom med lymfeknudestørrelse over 4 cm bør også tilbydes adjuverende strålebehandling

- Teknik:
  - IMRT teknik, lav energi Megavolt fotonbestråling
  - Der bør tilstræbes conform dosisfordeling. Dosis til rektum, sigmoideum og tyndtarm, blære og testis minimeres.
- Dosis:
  - Targetområder uden klinisk/billeddiagnostisk tumorinvolvering: 50 Gy over 25 fraktioner eller 51,2 Gy over 32 fraktioner.
  - Højrisikoområder for mikroskopisk sygdom fx ved perinodal vækst 60-64 Gyover 30.32 fraktioner
  - Targetområder med klinisk/billeddiagnostisk tumorinvolvering: 66 Gy over 34 fraktioner
- Target:
  - Ved N2 og unilateral sygdom: lymfeknuder tilhørende samsidige inguinale, iliaca externe samt obturale stationer. Der foreligger studie som beskriver det nødvendige CTV mht dækning af af inguinale lymfeknuder (Mittal_Recommendations and Clinical Validation.. Radiat OncolBiol Phys 07.07.2021(Recommendations and Clinical Validation of Inguinal Clinical Target Volume Delineation in Penile Cancer (2).pdf (onerm.dk)) og Patel A et al: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S221438822200100X?via%3Dihub)
  - Ved bilateral N2 eller N3: bilaterale lymfeknuder tilhørende de inguinale, iliaca externe, iliaca commune, samt obturale stationer.
  - Ved stor tumor på penis, der medfører total penektomi bør præpubiske fedtvæv inkluderes.

Under radikal strålebehandling gives konkomitant kemoterapi, indtil videre anbefales ugentlig Cisplatin 40 mg/m^2 som national strategi.

Indtegningsvejledning / behandlingsvejledning:

Targetdefinition peniscancer lymfeknudepositiv sygdom

Postoperativ behandling

Planlægning bør som minimum foregå ved hjælp af CT scanning med iv kontrast og optimalt set ved hjælp af FDG-PET CT

Patienten behandles med let abducerede underekstremiteter (frø-stilling), mest optimalt i vac-fix pose og der gøres individuel vurdering ifht behov for bolus.

N2 sygdom unilateral:

Dosis:50Gy/25 fraktioner

Target:samsidige inguinale, samt iliaca eksterna

modsidige inguinale

N2 sygdom bilateral:

Dosis: 50Gy/25 fraktioner

Target: bilaterale inguinale, iliaca eksterna og obturale lymfeknudestationer

N3 sygdom
Dosis: 64-66Gy/32-33F ved makroskopisk sygdom

60Gy/32F ved mistanke om mikroskopisk sygdom hvor lymfeknude med perionodal vækst er fjernet.

51,2Gy/32F elektive lymfeknudeområde

Target: bilaterale lymfeknuder tilhørende de inguinale, iliaca externe, iliaca commune, samt obturale stationer.

I tilfælde af pT3 tumor og total penektomi anbefales, at inkludere det præpubiske fedt i target (fra overkant af penisrod til øvre grænse af symfysen)

Såfremt sentinelle lymfeknude er negativ i modsidige lyske, kan man give lyskeområdet elektiv dosis (51.2 Gy) men efter individuel vurdering overveje at udelade bækkenlymfeknuderne i den side af bækkenet

Særlige forhold:

lymfecele: Det anses ikke for nødvendigt at inkludere hele omkredsen af evt lymfocele i CTV. Dog må det overvejes, hvis der har været perinodal vækst i området hvor lymfocelet er (Mittal R et al: Recommendations and Clinical Validation of Inguinal Clinical Target Volume Delineation in Penile Cancer - PubMed (nih.gov))

Definition af lymfeknude target i relation til kar (tabel fra: *Recommendations and Clinical Validation of Inguinal Clinical Target Volume Delineation in Penile Cancer Rishi Mittal, MD, Rahul Krishnatry, MD, Priyamvada Maitre, MD, and Vedang Murthy, MD)*

ARTICLE IN PRESS

Volume 00 • Number 00 • 2021 Inguinal CTV contouring in penile cancer 5

Table 1 Median and range of distance (mm) of nodes from nearest ipsilateral edge of femoral vessel and margins for 90% and 95% nodal coverage (mm) in supra IPS and infra IPS regions

	Supra-IPS			Infra-IPS		
Direction from femoral vessel	Median (range) distance from vessel (mm)	Margin for 90% nodal coverage (mm)	Margin for 95% nodal coverage (mm)	Median (range) distance from vessel (mm)	Margin for 90% nodal coverage (mm)	Margin for 95% nodal coverage (mm)
Anterior	12 (0-43)	22	**29**	11 (1-23)	20	**21**
Medial	7 (2-44)	16	**23**	9 (1-26)	21	**23**
Lateral	5 (2-22)	20	**21**	4 (4-4)	0	**0**
Posterior	2 (2-10)	0	**0**	0	0	**0**

Median and range of distance (mm) of nodes and cranio-caudal extent of contouring from IPS for 90% and 95% nodal coverage (mm)

Direction from IPS	Median (range) distance from IPS (mm)	Margin for 90% nodal coverage (mm)	Margin for 95% nodal coverage (mm)
Cranial	20 (0-72)	44	**48**
Caudal	18 (1-60)	42	**50**

Abbreviations: IPS = inferior edge of pubic symphysis

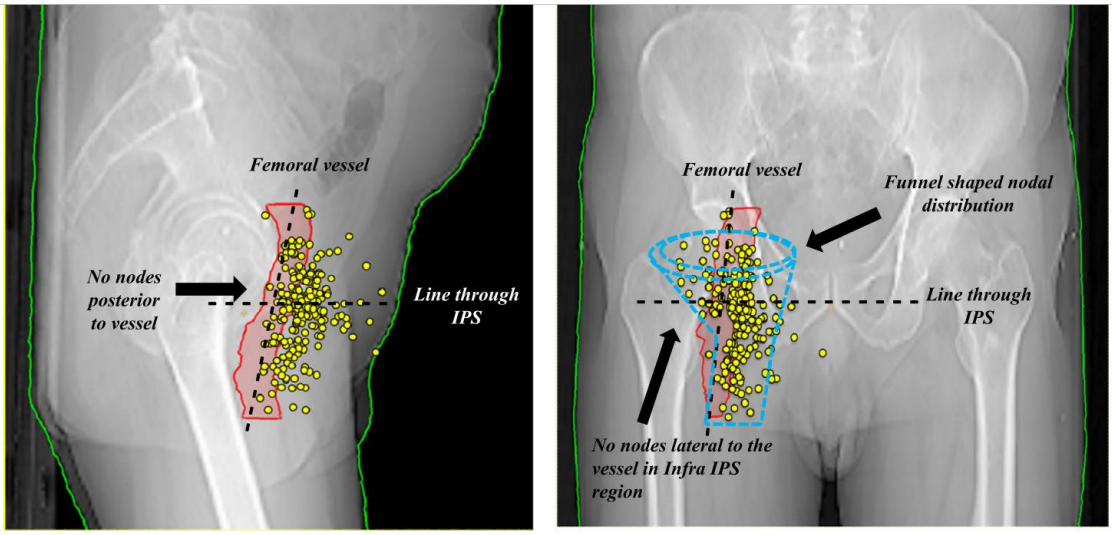


Fig. 2. Distribution of center of each involved inguinal lymph node (yellow) plotted with respect to inferior edge of pubic symphysis (IPS) and right femoral vessel (red). (A) Sagittal section of pelvis and right upper thigh depicting that 99% of the nodes lie anterior to the femoral vessel. (B) Coronal section showing 81% nodes lie antero-medially to the femoral vessel with no nodes seen lateral to the femoral vessel in infra-IPS region (Funnel-shaped nodal distribution).

Bilag 4 – Supplerende forhold og kommentarer omkring opfølgning efter behandling for peniscancer

PeIN

Efter penisbevarende behandling for PeIN anbefales klinisk kontrol hver 3.-4. måned i 2 år og herefter hver 6.-8. måned i yderligere 3 år.

Lokalrecidiv efter penisbevarende kirurgi vs. amputation

Risikoen for udvikling af recidiv efter penisbevarende behandling (lokalexcision og/eller laserbehandling) angives at være på op til 24%. For de, der udvikler recidiv, angives den kumulerede recidivrate indenfor de første to år til 66 %, - et tal, der dog også indeholder den kumulerede risiko for patienter behandlet med partiel eller total penektomi. For disse sidste patienter er lokalrecidivrate imidlertid kun cirka 5 %. Opfølgningsfrekvensen for patienter, der har undergået penisbevarende kirurgi må således nødvendigvis være hyppig de første par år. Det anbefales endvidere at opfordre patienten til selvundersøgelse og instruere i relevant adfærd ved bekymrende fund.

Regionalt recidiv efter sentinel node procedure.

Hos patienter, der har fået fortaget sentinel node procedure med tumorfri lymfeknuder, er påvist en regional recidivrate på 2-9%.

Regionalt recidiv efter inguinal lymfeknudeexairese

Hos patienter, der på diagnosetidspunktet havde lymfeknudemetastaser (N+) fandtes en regional recidivrate på knap 20 %. Den kumulerede risiko for at udvikle et regionalt recidiv i denne gruppe var på 86 % indenfor de første 2 år, og der fandtes ingen patienter, der udviklede regionalt recidiv efter 5 år. Dette betyder således, at 5 års observation synes tilstrækkeligt.

Overlevelsen efter recidiv.

Overlevelsen efter recidiv er helt afhængig af typen af recidiv. Mens den cancerspecifikke 5-årsoverlevelse efter et lokalrecidiv opgives til 92 %, faldt denne overlevelsesrate til 32 % hos patienter med regionale metastaser, og i denne opgørelse (Leijte Eur Urol. 2007 Aug;52(2):488-94) var alle patienter med fjernmetastater døde indenfor knap 2 år. For enkelte patienter godt repsons på PDL1 antistofbehandling kan man håbe på langvarigt respons, men data er begrænsede (Jad Chahoud, Frontiers in Oncology 2020, AW Hahn Inv New Drugs 202; Profound and durable responses with PD-1 immune checkpoint inhibitors in patients with metastatic penile squamous cell carcinoma - ScienceDirect)

Bilag 5 – Palliation

Information af patienten

Fra behandlingsstart i både urologisk og onkologisk afdeling bør der være samtaler med patienten om livet med kræft, og hvordan sygdommen påvirker patientens hverdagsliv med særlig fokus på smerter, seksualitet og psykosociale problemstillinger. Patienten skal gøres opmærksom på kommunale kræftrehabiliteringstilbud. Hvis ikke patienten direkte henvises, kan der udleveres kontaktinformation. Patienten informeres om, at egen læge ligeledes kan henvise til kommunal rehabilitering. Der kan udleveres pjece.

Palliation

Hos en del af patienterne med kræft på penis kan der være behov for behandling med lindrende sigte. Det kan være på grund af patientens almene helbredstilstand (komorbiditet) eller sygdommens udbredelse. Desuden vil nogle patienter vise tegn på tilbagefald af sygdommen efter primært kurativt intenderet behandling uden yderligere mulighed for helbredende behandling. Disse patienter har den højt specialiserede urologiske afdeling som stamafdeling. Det påhviler de behandlende afdelinger at etablere et samarbejde med lokale urologiske/ kirurgiske afdelinger, lokale palliative teams og primærsektoren. Palliative problemstillinger bør drøftes i multidisciplinært regi.

Kirurgisk palliativ behandling

Også hos patienter hvor kurativt intenderet behandling principielt skønnes muligt, bør chancen for helbredelse ved ultra-radikal behandling, herunder kombineret behandling, opvejes mod den behandlingsrelaterede morbiditet. Hvis forsøg på helbredende behandling ikke skønnes muligt eller fravælges, tilbydes kirurgisk behandling med palliativt sigte.

Både primære tumorer på penis og lokale metastaser i inguinale lymfeknuder vil ubehandlet på sigt medføre betydelige lokale gener, og udgøre et væsentligt smerte- og plejemæssigt problem. Palliative indgreb på penis foretages også ved avancerede cancere. Lymfeknudeexcisionen kan begrænses til klinisk palpable lymfeknuder. Der henvises til retningslinjer for palliation.

Onkologisk palliativ behandling

Kemoterapi for penis cancer med fjernmetastaser har ikke kurativt potentiale og er som anført forbundet med betydelig behandlingsrelateret morbiditet. Kemoterapi for metastaser gives derfor med livsforlængende og især palliativt sigte.

Strålebehandling kan anvendes til at behandle lokale problemer af palliativ karakter (smerter, lymfødem, hudmetastaser med truende gennembrud). Behandlingen kan eventuelt gentages. Der henvises til retningslinjer for palliation.

Terminal palliation

I den terminale fase vil problemerne hos patienter med kræft på penis koncentrere sig om smerter (lokalt og metastasebetinget), lymfeafløbsproblemer (især underekstremiteterne og genitalområdet), tumorgennembrud gennem huden med henfald, blødning, hygiejniske og bandageringsproblemer (katetre mv.), samt problemer med almen svækkelse, træthed, vægttab, anæmi og psykisk påvirkning (angst). Medikamentel smertepalliation omfatter paracetamol, opioider, neuroleptika, antikonvulsiva (især pregabalin), tri- og tetracykliske antidepressiva (især nortryptilin), samt steroider. Lymfedrænagebehandling kan have god lindrende effekt hos patienter med lymfødem. Den pallierende behandling bør foregå i tæt samarbejde med lokale

sygehusafdelinger, patientens egen læge, samt hjemmesygeplejen. Relevante patienter kan henvises til smerteklinik eller palliativt team. Der udfærdiges terminalerklæring til bopælskommunen samt terminaltilskudsansøgning til lægemiddelstyrelsen i god tid. Der henvises til retningslinjer for palliation.

8. Om denne kliniske retningslinje

Denne kliniske retningslinje er udarbejdet i et samarbejde mellem Danske Multidisciplinære Cancer Grupper (DMCG.dk) og Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut. Indsatsen med retningslinjer er forstærket i forbindelse med Kræftplan IV og har til formål at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet i Danmark. Det faglige indhold er udformet og godkendt af den for sygdommen relevante DMCG. Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet har foretaget en administrativ godkendelse af indholdet. Yderligere information om kliniske retningslinjer på kræftområdet kan findes på: www.dmcg.dk/kliniske-retningslinjer

Retningslinjen er målrettet klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle i det danske sundhedsvæsen og indeholder systematisk udarbejdede udsagn, der kan bruges som beslutningsstøtte af fagpersoner og patienter, når de skal træffe beslutning om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse i specifikke kliniske situationer.

De kliniske retningslinjer på kræftområdet har karakter af faglig rådgivning. Retningslinjerne er ikke juridisk bindende, og det vil altid være det faglige skøn i den konkrete kliniske situation, der er afgørende for beslutningen om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse. Der er ingen garanti for et succesfuldt behandlingsresultat, selvom sundhedspersoner følger anbefalingerne. I visse tilfælde kan en behandlingsmetode med lavere evidensstyrke være at foretrække, fordi den passer bedre til patientens situation.

Retningslinjen indeholder, ud over de centrale anbefalinger (kapitel 1 – quick guide), en beskrivelse af grundlaget for anbefalingerne – herunder den tilgrundliggende evidens (kapitel 3), referencer (kapitel 4) og anvendte metoder (kapitel 5).

Anbefalinger mærket A baserer sig på stærkeste evidens og anbefalinger mærket D baserer sig på svageste evidens. Yderligere information om styrke- og evidensvurderingen, der er udarbejdet efter "Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence and Grades of Recommendations", findes her:

Generelle oplysninger om bl.a. patientpopulationen (kapitel 2) og retningslinjens tilblivelse (kapitel 5) er også beskrevet i retningslinjen. Se indholdsfortegnelsen for sidehenvisning til de ønskede kapitler.

Retningslinjeskabelonen er udarbejdet på baggrund af internationale kvalitetskrav til udvikling af kliniske retningslinjer som beskrevet af både AGREE II, GRADE og RIGHT.

For information om Sundhedsstyrelsens kræftpakker – beskrivelse af hele standardpatientforløbet med angivelse af krav til tidspunkter og indhold – se for det relevante sygdomsområde: https://www.sst.dk/

Denne retningslinje er udarbejdet med økonomisk støtte fra Sundhedsstyrelsen (Kræftplan IV) og Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut.