DMCG.dk

Klinisk retningslinje

PeIN

- Retningslinjer til udredning og behandling af penil intraepithal neoplasi

Dansk Penis Cancer Gruppe (DaPeCa)

Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut

Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut

Version 2.0

Fagligt godkendt
19.08.2026 (Dansk Penis Cancer Gruppe | DaPeCa)

Administrativt godkendt
04.09.2026 (SundK Retningslinjefunktionen)

Planlagt opdatering
01.01.2029

Indeksering
DaPeCa, Forstadie til peniscancer, Udredning og behandling i dermatologisk og urologisk regi

Indhold

1. Nyt siden sidst (ændringslog) 5

2. Anbefalinger (centrale budskaber) 6

Diagnose 6
Behandlingsvalg 6
Topikal behandling 6
Kirurgisk behandling herunder laserbehandling 7
Recidiv og opfølgning 7
Human Papillomavirus Vaccination 7
Flowchart for behandling 8

3. Introduktion 9

Formål 9
Patientgruppe og nomenklatur 9
Målgruppe for brug af retningslinjen 10

4. Evidensgrundlag 11

Diagnose 11
Litteratur og evidensgennemgang 11
Patientværdier og –præferencer 11
Behandlingsvalg 14
Topikal behandling 14
Litteratur og evidensgennemgang 14
Patientværdier og –præferencer 16
Kirurgisk behandling herunder laserbehandling 18

5. Referencer 23

6. Metode 26

Litteratursøgning 26
Litteraturgennemgang 26
Sundhedsøkonomiske konsekvenser 26
Formulering af anbefalinger 26
Afvikling af unødvendige behandlinger og procedurer 26
Interessentinvolvering 26
Høring 26
Godkendelse 26
Behov for yderligere forskning 27
Forfattere og habilitet 27
Plan for opdatering 27
Version af retningslinjeskabelon 27

7. Monitorering 28

8. Implementering 29

9. Bilag 30

10. Om denne kliniske retningslinje.....31

1. Nyt siden sidst (ændringslog)

Første revision og opdatering for penil intraepithelial neoplasi (PeIN):

Dette er anden udgave af kliniske retningslinjer for penil intraepithelial neoplasi (PeIN) udfærdiget ved litteraturgennemgang og bedste praksis-diskussioner af den tværfaglige DaPeCa arbejdsgruppe og anbefalinger og indhold er vurderet gældende. Siden sidste udgave er ny litteratur blevet gennemgået og vurderet og relevante nye studier er inkluderet, herunder et nyere retrospektivt dansk klinisk og translationelt studie og det hidtil største retrospektive kliniske studie på Imiquimod-behandlede patienter fra to større centre i Holland og Belgien.

Tabel 1 - Nyt siden version 1.0

Kapitel	Afsnit	Beskrivelse af ændring
2. Anbefalinger	Behandlingsvalg	Nyt afsnit tilføjet (Behandlingsvalg: 10. Det anbefales at inddrage patienten i beslutningen om valg af behandling)
	Human Papillomavirus vaccination	Følgende anbefalinger er taget ud: Individer med tidligere HPV-relaterede læsioner anbefales at lade sig HPV-vaccinere (D) Mænd som har sex med mænd, uanset tidligere HPV-relaterede læsioner, anbefales at lade sig HPV-vaccinere (D) HIV-positive individer, uanset tidligere HPV relaterede læsioner, anbefales at lade sig HPV vaccinere (D) Følgende anbefalinger og ikke anbefaling er tilføjet: 22. Sekundær profylakse med HPV vaccination efter seksuel debut kan anbefales til unge mænd op til 26 år 23. Der er på nuværende tidspunkt ingen evidens for at anbefale HPV vaccination af mænd med PeIN

2. Anbefalinger (centrale budskaber)

Anbefalingernes styrke er graderet efter Oxford Levels of Evidence. En A-anbefaling bygger på evidens af høj kvalitet og udtrykker høj sikkerhed i anbefalingen. En D-anbefaling bygger på evidens af lav kvalitet og udtrykker lav sikkerhed i anbefalingen.

Diagnose

1. Ved mistanke om forstadier til peniscancer, penil intraepithelial neoplasi (PeIN), anbefales det ud fra ekspert konsensus at foretage en objektiv undersøgelse med inspektion af genitalier og lysker samt en eller flere biopsier fra de suspekte områder (D)

2. Det vurderes på baggrund af ekspert konsensus at alle patienter med penil intraepithelial neoplasi (PeIN), skal henvises til dermatologi (eller urinvejskirurgi) på højt specialiseret center med henblik på udredning og behandling (D)

3. Det vurderes på baggrund af ekspert konsensus at penisbiopsi kan udføres af henvisende instans (D)

4. På baggrund af ekspert konsensus anbefales knivbiopsi frem for stansebiopsi, men hvis stansebiopsi anvendes, anbefales biopsien at repræsentere læsionens dybdevækst og hvis muligt tilstødende normalvæv (D)

5. Det vurderes på baggrund af ekspert konsensus at excisions-biopsi (komplet fjernelse af mindre læsion ved biopsi) kan anvendes ved mindre læsioner (D)

6. Det anbefales ud fra ekspert konsensus at biopsien sendes suturmarkeret til patologiafdelingen sammen med markering på figur, såfremt det er muligt ift. størrelsen på vævsprøven. Dette gør det nemmere for patologen at rapportere præcist vedr. anatomi og resektionsrande (D)

7. Det anbefales baseret på ekspert konsensus at anvende WHO anerkendt nomenklatur (D)

8. Det anbefales baseret på ekspert konsensus, at histologi revideres af erfaren uro- eller dermatopatolog (D)

9. Der anbefales ud fra ekspert konsensus, fotodokumentation før og efter behandling samt ved nytilkomne læsioner (D)

Behandlingsvalg

10. Det anbefales at inddrage patienten i beslutningen om valg af behandling (D)

Topikal behandling

11. Anvend ud fra bedste ekspert konsensus som førstelinjebehandling af mindre biopsiverificerede PeIN læsioner uden affektion af urinrøret: Imiquimod (D)

12. Inden overgang til andenlinjebehandling, overvej re-biopsi særligt i tilfælde med manglende behandlingseffekt eller mistanke om progression (C)

13. Anvend ud fra bedste ekspert konsensus som andenlinjebehandling af mindre biopsiverificerede PeIN læsioner uden affektion af urinrøret: 5-FU (D)

14. Ved udeblivende effekt af første- og andenlinje topikal behandling overvej kirurgisk behandling herunder laserbehandling som tredjelinje (D)

15. Som ekspert konsensus anbefales Biopsi i forbindelse med tredjelinjebehandling (D)

Kirurgisk behandling herunder laserbehandling

16. Ud fra ekspert konsensus kan laserdestruktion af mindre biopsiverificerede penil intraepithelial neoplasi (PeIN) læsioner kan udføres (D)

17. Det vurderes på baggrund af bedste ekspert konsensus at lokalresektion herunder circumcisio og vid lokalresektion af mindre biopsiverificerede penil intraepithelial neoplasi (PeIN) læsioner kan udføres (D)

18. Efter bedste ekspertvurdering, kan total glans resurfacing kan tilbydes patienten med udbredt biopsiverificeret penil intraepithelial neoplasi (PeIN) (D)

19. Der er ekspert konsensus om at mere radikal kirurgisk behandling af penil intraepithelial neoplasi (PeIN) med glansektomi eller partiel penektomi bør kun tilbydes patienter for hvem recidivkontrol og ønske om bedste progressionsprofylakse er højeste prioritet (D)

Recidiv og opfølgning

20. Ekspertvurderingen er at biopsiverificeret recidiv kan behandles som primærlæsion (D)

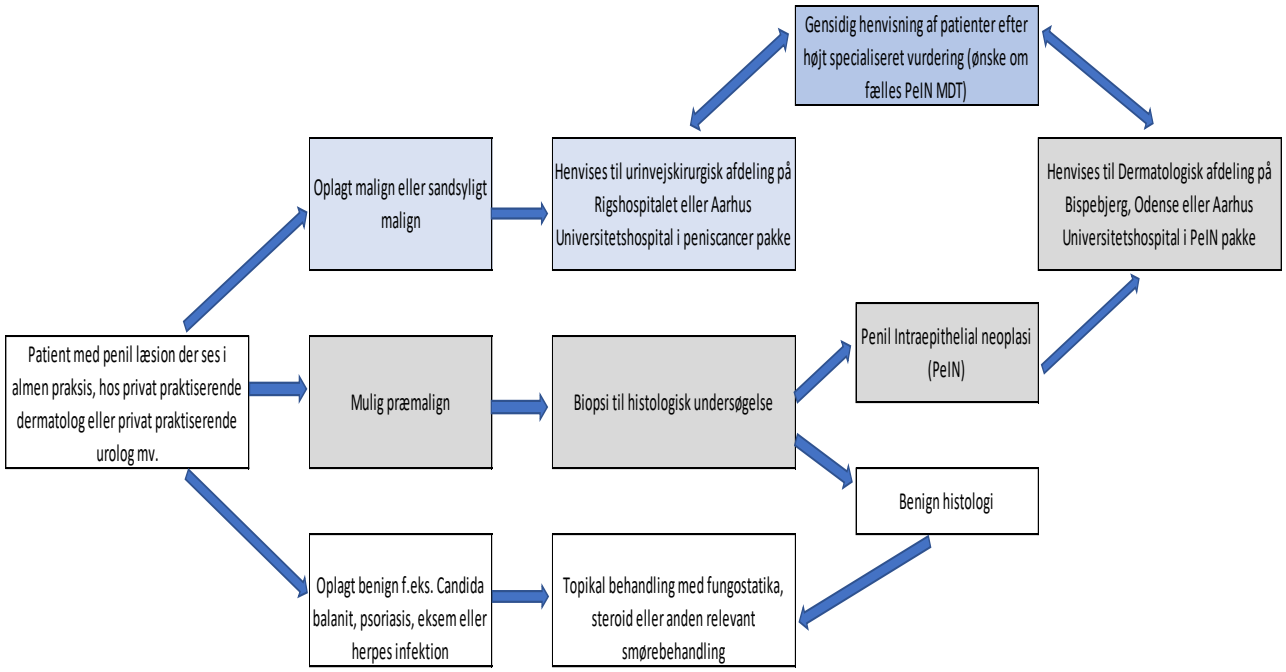
Human Papillomavirus Vaccination

21. Der er ekspert konsensus om at drenge anbefales at følge det nationale børnevaccinationsprogram, (primær profylakse med HPV-vaccination før seksuel debut) (D)

22. Det vurderes på baggrund af ekspert konsensus at sekundær profylakse med HPV-vaccination efter seksuel debut kan anbefales til unge mænd op til 26 år (D)

23. Der er på nuværende tidspunkt ingen evidens for at anbefale HPV vaccination af mænd med PeIN (C)

Flowchart for behandling



3. Introduktion

Baseret på registerdata estimerede en epidemiologisk undersøgelse forekomsten af penil intraepitelial neoplasi i Danmark til 1,84 nye tilfælde pr. 100.000 person-år (1). På grund af tilstandens ikke-invasive karakter, ændringer i og inkonsistens i nomenklaturen, en høj grad af decentral diagnostik og behandling i privat praksis og varierende biopsipraksis er dette dog højst sandsynligt en undervurdering af den sande forekomst. Retningslinjen sigter derfor mod at anvise en ensartet nomenklatur og pragmatisk centralisering af forstadier til peniskræft. Dette vil på længere sigt bidrage til mere præcise data om forekomst, recidivmønstre, effekt af behandling og progressionsrisiko.

Formål

Det overordnede formål med denne retningslinje er at understøtte en evidensbaseret indsats af høj og ensartet kvalitet på tværs af Danmark.

Det overordnede formål med retningslinjen er, på tværs af Danmark, at understøtte en evidensbaseret og bedste-kliniske praksis indsats af høj og ensartet kvalitet mod forstadier til peniskræft.

Gruppen finder retningslinjen relevant af flere årsager, hvoraf variation i klinisk håndtering er beskrevet ovenfor. Herudover er tilstandens sjældenhed, mangeartede morfologi og dens relation til en sjælden og siden 2009 centraliseret malign sygdom medvirkende til, at gruppen finder centralisering af udredning og behandling hensigtsmæssig.

Patientgruppe og nomenklatur

I løbet af det sidste årti er den histopatologiske terminologi for præmaligne penile læsioner ændret,senest i 2022 (2, 3), (tabel 2) og disse underinddeles nu i penil intraepitelial neoplasi, HPV-associeret (PeIN, HPV associeret) og differentieret penil intraepitelial neoplasi, HPV-uafhængig (dPeIN, HPV-uafhængig). PeIN graderes ikke.

Eksperter i genital patologisk nomenklatur har opgivet de tidligere anvendte udtryk carcinoma in situ og den tidligere delvist eponym-baserede terminologi med Bowens og Querats' læsioner (4). Nogle klinikere, især inden for dermatologi, holder stadig fast i den stærke tradition for at bruge eponymer som en klinisk beskrivelse af læsioner, hvilket sikkert vil forblive en del af klinisk praksis en del år fremover. Gruppen anerkender, at der en del år endnu vil være brug for at sætte sig ind i både den gamle og den nye terminologi for at forstå og kunne samarbejde med alle involverede parter, men anbefaler utvetydigt, at den nye nomenklatur tager over.

Retningslinjens målgruppe er patienter mistænkt for og diagnosticeret med penil intraepithelial neoplasi (PeIN) DD074 på penis (glans, præputium, hud på skaft) samt intraepithelial neoplasi i hud på skrotum. Der vil altovervejende være tale om voksne mænd. Den kliniske setting vil - fraset få patienter, der tilbydes omfattende kirurgisk behandling - være ambulante forløb og retningslinjens hensigt er, at disse forløb foregår centraliseret på offentlige specialafdelinger i dermatologi og eventuelt urinvejskirurgi frem for i privat praksis. Patientcompliance og komorbiditet kan få betydning for behandlingsanbefalinger.

Tabel 2 - Penil Intraepithelial Neoplasi Nomenklatur, (obs. PeIN graderes ikke).

Nuværende WHO (2022) anerkendte klassifikation	Histologiske Karakteristika	Human papilloma virus forekomst	Tidligere brugt terminologi anbefales ikke længere i patologisk rapportering
Penil Intraepithelial Neoplasi, HPV-associeret PeIN , HPV-associeret.	Mest almindelige mønstre (subtyper) er basaloid (udifferentieret), Warty (kondylomatøs, bowenoid) og blandet Warty-basaloid. Basaloid subtype: Epitelet er i hele tykkelsen erstattet af en monoton population af små til middelstore blå celler med høj kerne/cytoplasmaration Parakeratose med en flad overflade Talrige mitoser og apoptoser Isolerede koilocytter kan ses i de superficielle lag Warty subtype: Fortykket epitel med undulerende og ”spiking” overflade og udtalt cellulær pleomorfi Atypisk parakeratose og dyskeratose Tydelig koilocytose (hyperkromatiske, rynkede kerner, perinukleær halo, flerkernede celler) Talrige mitoser Blandet Warty-basaloid subtype Varierende blanding af warty og basaloide celler. Andre sjældnere mønstre (subtyper) er pagetoid, clear celle og spindle celle histologi.	Oftest P16 overekspression(P16 blok positivitet ved immunhistokemi) Associeret med høj-risiko human papilloma virus subtyper	Svær dysplasi Carcinoma in situ Bowen’s sygdom Querats Erythoplasi Udifferentieret PeIN
Differentieret Penil Intraepithelial Neoplasi, HPV-uafhængig dPeIN, HPV, uafhængig	Essentielle forandringer: Fortykket epitel med hyperkeratose,og parakeratose. Diskret abnorm opmodning med dysplatiske basalceller med hyperkromatiske kerner. Dyskeratotiske celler. Prominente intercellularbroer (spongiose) Ikke-essentielle forandringer, men ofte tilstede: Akantose, forlængede, irregulære og anastomoserende retetappe, hypergranulose. Kan være lichen sclerosus associeret	Ingen P16 overekspression (P16 negativ eller mosaikreaktion ved immunhistokemi) Ikke associeret med høj-risiko human papilloma virus subtyper	Dysplasi af varierende grad (let, moderat, svær) Carinoma in situ

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. Afdelinger og privatpraksis for dermatologi, kirurgi, eller urologi der håndterer patienter med udslæt på penis, hvor histologisk undersøgelse viser PeIN samt praktiserende læger der møder patienter med uafklarede penile udslæt. Disse interessenter er målgruppen for denne retningslinje.

4. Evidensgrundlag

Diagnose

1. Ved mistanke om forstadier til peniscancer, penil intraepithelial neoplasi (PeIN), anbefales det ud fra ekspert konsensus at foretage en objektiv undersøgelse med inspektion af genitalier og lysker samt en eller flere biopsier fra de suspekte områder (D)

2. Det vurderes på baggrund af ekspert konsensus at alle patienter med penil intraepithelial neoplasi (PeIN), skal henvises til dermatologi (eller urinvejskirurgi) på højt specialiseret center med henblik på udredning og behandling (D)

3. Det vurderes på baggrund af ekspert konsensus at penisbiopsi kan udføres af henvisende instans (D)

4. På baggrund af ekspert konsensus anbefales knivbiopsi frem for stansebiopsi, men hvis stansebiopsi anvendes, anbefales biopsien at repræsentere læsionens dybdevækst og hvis muligt tilstødende normalvæv (D)

5. Det vurderes på baggrund af ekspert konsensus at excisions-biopsi (komplet fjernelse af mindre læsion ved biopsi) kan anvendes ved mindre læsioner (D)

6. Det anbefales ud fra ekspert konsensus at biopsien sendes suturmarkeret til patologiafdelingen sammen med markering på figur, såfremt det er muligt ift. størrelsen på vævsprøven. Dette gør det nemmere for patologen at rapportere præcist vedr. anatomi og resektionsrande (D)

7. Det anbefales baseret på ekspert konsensus at anvende WHO anerkendt nomenklatur (D)

8. Det anbefales baseret på ekspert konsensus, at histologi revideres af erfaren uro- eller dermatopatolog (D)

9. Der anbefales ud fra ekspert konsensus, fotodokumentation før og efter behandling samt ved nytilkomne læsioner (D)

Ad anbefaling 1-9

Litteratur og evidensgennemgang

Til baggrund for anbefalingerne 1-9 ligger retningslinjegruppens konsensus. Anbefalingen vedrørende penisbiopsi hviler delvist på data fra den retrospektive danske database 2000-2010, hvor behov for re-biopsi var signifikant hyppigere på stansebiopsier end på knivbiopsier (data i retningslinjegruppens varetægt). Efter fikseringsbetinget skrumpning og deformering kan det være endog meget svært at rekonstruere anatomi ud fra et ikke markeret vævsstykke, hvilket afstedkommer anbefalingen vedrørende suturmarkering og medsendelse af figur til patologen.

Patientværdier og –præferencer

Hvis patienten er indforstået med at lade sig operere uden forudgående penisbiopsi, kan dette i udvalgte tilfælde af recidivlæsioner med udseende som tidligere biopsiverificerede læsioner aftales af den erfarne kliniker på højt specialiseret center.

Rationale

Kendskab til histologisk undertype og aggressionsmarkører som karindvækst og perineural vækst i penisbiopsi kan være med til at kvalificere beslutning om den endelige penisbehandling. Ved tvivl om genesen af overfladiske forandringer kan biopsien tjene til at skelne mellem PeIN og peniscancer eller inflammatoriske tilstande. Da kirurgi på penis er forbundet med betydelig sexuel og psykisk betydning, er det vigtigt at kunne rådgive patienterne ud fra biopsisvaret, ift. hvad der er den bedste, men også mest skånsomme behandling af et centralt organ for den maskuline selvforståelse.

Praktiske overvejelser

Til kommunikation med patologen kan figur 1 anvendes. Der kan også anvendes digitale fotografier som knyttes til patientjournalen.

Sundhedsøkonomiske konsekvenser ved enkelte anbefalinger

Skønnes implementeringen af anbefaling 1-9 at medføre ændringer i ressourceforbrug eller driftsbudget (arbejdsgange, personaletid, apparatur mv.) i forhold til nuværende praksis?

Nej ☒ Ja ☐ Ved ikke ☐

Indsæt label med navn og personnummer

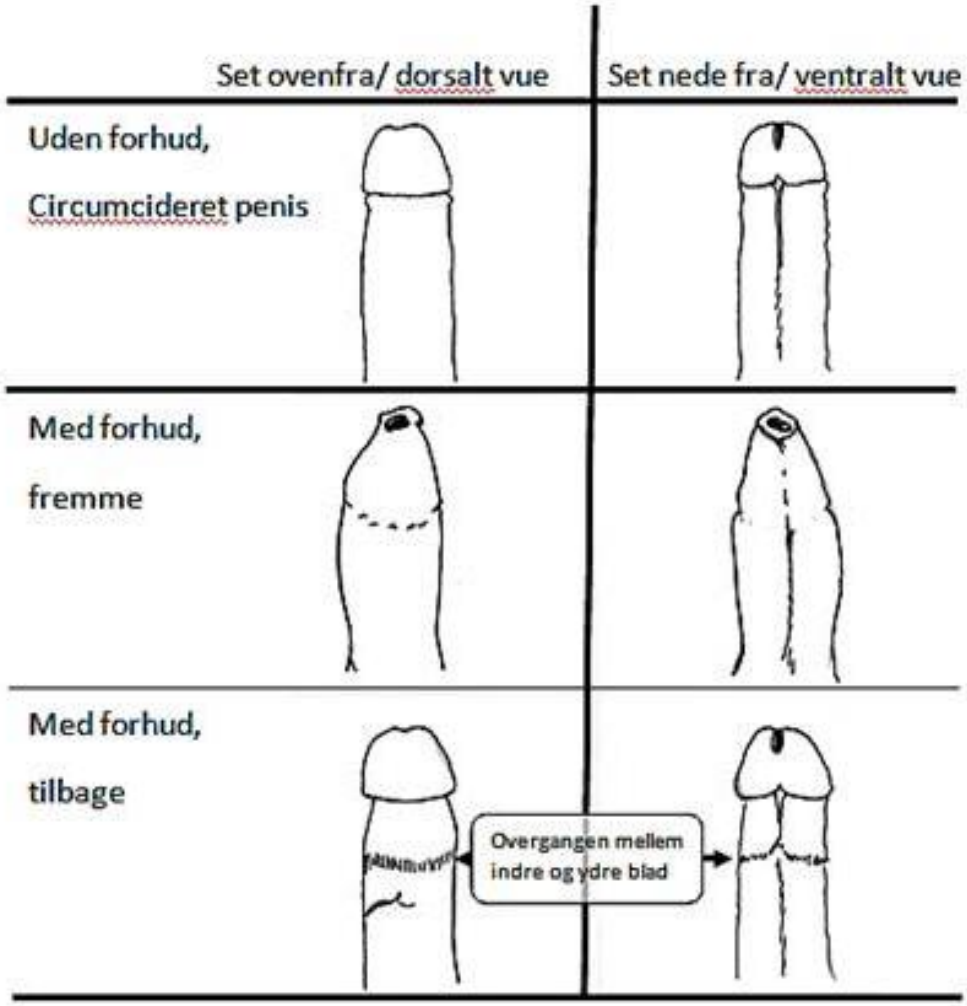
Dato _____ 20___

Kirurgisk biopsi [ ]

Fosøgt radikal excision [ ]

Circumcisio [ ]

Marker placering af læsion(er) og eventuelle markeringssuturer på skitsen, og send dette ark sammen med præparatglasset til patologen.



Figur 1 - Skema til kommunikation med patolog

Behandlingsvalg

10. Det anbefales af inddrage patienten i beslutningen om valg af behandling (D)

Topikal behandling

11. Anvend ud fra bedste ekspert konsensus som førstelinjebehandling af mindre biopsiverificerede PeIN læsioner uden affektion af urinrøret: Imiquimod (D)

12. Inden overgang til andenlinjebehandling, overvej re-biopsi særligt i tilfælde med manglende behandlingseffekt eller mistanke om progression (C)

13. Anvend ud fra bedste ekspert konsensus som andenlinjebehandling af mindre biopsiverificerede PeIN læsioner uden affektion af urinrøret: 5-FU (D)

14. Ved udeblivende effekt af første- og andenlinje topikal behandling overvej kirurgisk behandling herunder laserbehandling som tredjelinje (D)

15. Som ekspert konsensus anbefales Biopsi i forbindelse med tredjelinjebehandling (D)

Ad anbefaling 10-15

Litteratur og evidensgennemgang

Et svensk studie af 1113 patienter med PeIN over en 20-årig periode viste at 75% var behandlet kirurgisk (lokal excision, laserbehandling, total glans resurfacing, glansektomi, urethrektomi, partiel og total penektomi) og 15% med topikal behandling, der i dette studie klassificeredes som imiquimod, 5-Fluorouracil (FU), fotodynamisk terapi (PDT), kryoterapi, curettage og diathermi/elektrokaustik. Overordnet var komplikationsraten lav og rapporteret I 6.9% af tilfældene (51/ 739), hvoraf infektion var den hyppigste (2.4% (18/739) (5) [2b].

I aktuelle rapport anvendes terminologen ”topikal behandling” om følgende: 5-FU creme, imiquimod creme 5%, fotodynamisk behandling (PDT), ingenol mebutate samt cidofovir creme 1%. Herudover medtages også trichloreddikesyre (TCA) 80-90% samt kryobehandling. Fælles for de topikale behandlinger er, at dokumentationen for deres effekt på PeIN er baseret på mindre retrospektive studier samt case serier/kasuistikker med få patienter. Flere af behandlingerne som imiquimod, 5-FU, cidofovir og TCA indgår også i studier af behandling af high-grade intraepiteliale læsioner (HSIL), f.eks. peri- eller intraanalt, på cervix eller vulva (6-10) [2b, 2b, 3b, 3b, 4] eller aktiniske keratoser på lysudsatte steder (11) [1b].

Flest publikationer foreligger for imiquimod 5% samt 5-FU behandling af PeIN. I et multicenterstudie fra Belgien og Holland rapporteredes data fra 44 patienter behandlet med Imiquimod, hvoraf 28 (64%) patienter oplevede komplet behandlingsrespons med en opfølgningstid på 19,8 måneder (interval 5,7-142,8). Syv patienter fik recidiv af PeIN, med en median tid til recidiv på 14,2 måneder (1. kvartil 12 måneder 3.kvartil 23 måneder) (12)[3b].

De fleste enkeltstudier på imiquimod har under 10 deltagere, og for 5-FU ikke over 45 deltagere (13-15) [3b,3b,3b]. Komplet remission (KR) for Imiquimod var mellem 44-100% og for 5-FU 50-66,7% (se tabel 2). Et studie fandt at kirurgi (excision, circumcision, CO2-laser og total/partiel glans resurfacing) havde lavere KR end ved imiquimod enten alene eller i kombination med kirurgi (henholdsvis 54% vs. 100%), der var 9 personer der fik imiquimod 5% alene eller i kombination efter operation (14) [3b]. Resultaterne bør derfor følges op i et større randomiseret studie. Imiquimod i en lavere koncentration 3,75% har vist en god effekt mod aktiniske keratoser i ansigt og skalp (16) [4]. Der er kun publiceret

en enkelt kasuistik af en patient med penil spinocellulært carcinoma (SCC) in situ, behandlet med to serier imiquimod 5%, der pga. irritative bivirkninger efterfølgende blev behandlet med imiquimod 3.75% med god effekt (17) [4]. Imiquimod 3.75% kan potentielt give lavere toksicitet ved behandling af PeIN og bør undersøges for effekt og bivirkninger i et større studie.

Der er ingen konsensus eller sammenlignende data om de optimale behandlingsregimer (herunder antal dage om ugen samt behandlingslængde) for de anførte topikale behandlinger, og evidensen for disse behandlinger er heterogen, da den kun er baseret på retrospektive studier (18) [3a]. Præputium har en okkluderende virkning på den topikale behandling, hvorfor påsmøringsfrekvens bør nedsættes ved sværere bivirkninger (D). Forslag til behandlingsregimer se tabel 2.

Der foreligger meget sparsom dokumentation for kryoterapi og PeIN. En case serie med 8 patienter, der kombinerede kryo 2 x 10 sekunder med efterfølgende imiquimod 5%, hvor der gennemsnitlig blev behandlet med kryo 5,1 (2-11) gange og gennemsnitlig behandlingsvarighed af imiquimod (3-5 gange ugentlig i mindst 8 uger og herefter 1-3 gange ugentlig) var 7,8 måneder (2-13 måneder), alle med komplet respons og uden recidiv efter en gennemsnitlig opfølgningsperiode på 59 måneder (5-59 måneder) (19) [4].

Et retrospektivt studie af 299 patienter med ekstragenital SCC in situ viste, at der var højere forekomst af 5-års recidiv efter behandling med kryo (13.4%) end 5-FU (9%) samt tangentiel ekscision (9%) (20) [4].

Der findes ingen studier vedrørende behandling af PeIN med trichloreddikesyre 80-90%, men behandlingen anvendes til behandling af f.eks. HSIL analt eller på cervix (6, 10) [2b, 4]. Behandlingen kan dog være velegnet til mindre udbredte PeIN forandringer (D).

Fotodynamisk behandling (PDT), hvor de dysplastiske celler bliver lysfølsomme efter applikation af methylaminolevulinat og efter 3 timer belyses med rødt lys, hvorunder der sker en fotokemisk reaktion, er undersøgt for PeIN i mindre studier med < 25 deltagere i hvert studie (21-24) [4, 4, 4, 4]. Der blev givet mellem 2-12 behandlinger, med varierende interval og KR blev set hos mellem 27%-83% (se tabel 2).

Anden behandling

Cidofovir creme 1% til behandling af PeIN er kun beskrevet i en enkelt kasuistik, med god effekt efter 2 ugers behandling mandag-fredag af PeIN på glans penis (25) [4]. Topikal cidofovir fremstilles magistrelt. Topikal cidofovir 1-4% er kasuistisk beskrevet at have induceret akut nyreinsufficiens hos en knoglemarvstransplanteret patient med nefropati, der blev behandlet for penile kondylomer, så forsigtighed anbefales ved brug hos patienter med nefropati (26). Da cidofovirs virkning skyldes hæmning af DNA-virus, vil behandlingen næppe have nogen virkning på P16 negative PeIN (se tabel 2).

Ingenol mebutate er en diterpen ester, fra planten gaffel-vortemælk (Euphorbia peplus), med cytotoksisk virkning og som stimulerer et inflammatorisk respons. Ingenol mebutate er undersøgt til behandling af aktiniske keratoser (11) [1b], samt anogenitale kondylomer (27) [4]. Til anogenitale kondylomer har Ingenol mebutate 0.05% vist KR hos mellem 43,6% til 64,5%, men med recidiv hos op til 65% og en høj andel rapporterende lokale hudreaktioner, dette samt en høj handelspris har reduceret dens anvendelse (27, 28) [4, 3b]. Kun en enkelt case serie vedrørende behandling af PeIN med Ingenol mebutate 0.015% med applikation 3 på hinanden følgende dage, gav KR hos 3/5 deltagere efter 1 års opfølgning. Hos 2/5 med partiel remission havde én KR efter et års opfølgning og én fortsat partiel remission (29) [4]. Imidlertid er Ingenol mebutate taget af det europæiske marked pga. højere forekomst af udvikling af SCC under behandling af aktiniske keratoser sammenlignet med f.eks. imiquimod (30).

Bivirkninger til topikal behandling

Alle topikale behandlinger er forbundet med ubehag for patienten. Lokal toksicitet (rødme, brænden, svie, erosioner) ses ved imiquimod 5% samt 5-FU i op til henholdsvis 33% og 47% (13, 15) [3b, 3b] samt ved cidofovir, ingenol mebutate og PDT (22, 25) [4, 4]. Kryobehandling og trichloreddikesyre kan give sårdannelser og hele op med ar, hvorfor behandling skal afstemmes af tykkelse og størrelse af læsionen (10, 20) [4, 4].

Reciciv af PeIN efter topikal behandling

Som for alle PeIN behandlinger kan ved topikal behandling ses recidiv efter behandling på op til 20% ved imiquimod 5%, 11% for 5-FU og op til 43% ved PDT (13, 24, 31) [3b, 4, 3a]. I et retrospektivt dansk studie på 31 patienter behandlet med en blanding af topikale og kirurgiske strategier havde 15 patienter (48%) recidiv af PeIN inden for 2 år (32) [4]

Risko for progression under behandling til SCC

Man skal være opmærksom på risiko for progression af PeIN til invasiv SCC under topikal behandling, og tærsklen for biopsi skal være lav ved manglende effekt eller progression af læsionen under behandling. I et studie med i alt 74 patienter med PeIN, der undersøgte effekt af imiquimod 5% og 5-FU enten alene eller i kombination med kirurgi eller kirurgi alene progredierede 13.9% til invasiv SCC i løbet af 29 måneders follow-up, og sås hos mere terapiresistente tilfælde (14) [3b]. I et større retrospektivt studie af 345 patienter med PeIN havde 8,7% invasiv SCC i den initielle biopsi eller circumcisio præparat. Af PeIN patienter blev 14,4% behandlet med topikal behandling eller kryobehandling og 85,6% med kirurgisk (hvoraf circumsicio var hyppigst) og 2,6% udviklede SCC i opfølgningsperioden på gennemsnitlig 6,7 år (33) [3a].

Et nyere svensk registerstudie over 1112 patienter med PeIN, hvor der var data vedrørende behandling for 927 patienter, udviklede 23 invasiv penis cancer i den analyserede periode, 2000-2020. Af disse patienter var 13 initielt behandlet med kirurgi, seks med laserablation og én med topikal behandling. Den progressionsfrie sandsynlighed efter 24 måneder i disse behandlingsgrupper var henholdsvis 99,3 % (95 % [CI] 0,987; 0,999), 100 % (95 % CI 1,000; 1,000) og 98,8 % (95 % CI 0,965; 1,000) (log-rank test P = 0,192) (34) [2a].

Patientværdier og –præferencer

De anførte anbefalinger er præferencefølsomme og betinger erfaringer med og kompetencer til en given behandling på aktuelle behandlingssted; der må forventes en vis grad af variation i patienternes valg af behandling, når de informeres om de gavnlige og skadelige effekter af behandlingen. Baseret på klinisk erfaring må den sundhedsprofessionelles rolle være at sikre rettidige og evt. gentagne biopsier. Det kan ikke forventes, at patienten kan gennemskue konsekvensen af at undlade biopsi.

Rationale

Evidensens kvalitet berettiger ikke stærke anbefalinger, men den kliniske nødvendighed af biopsi retfærdiggør at anbefalingen af biopsi er stærkere end øvrige anbefalinger.

Praktiske overvejelser

Set i lyset af evidensens karakter er det acceptabelt at anvende andre topikale modaliteter end de anbefalede efter fornøden information af patienten og nøje iagttagelse af risiko for underbehandling og løbende monitorering af bivirkninger og klinisk udvikling – herunder særligt risiko for progression under behandling.

Sundhedsøkonomiske konsekvenser ved enkelte anbefalinger

Skønnes implementeringen af anbefaling 10-15 at medføre ændringer i ressourceforbrug eller driftsbudget (arbejdsgange, personaletid, apparatur mv.) i forhold til nuværende praksis?

Nej ☒ Ja ☐ Ved ikke ☐

Tabel 3 - Oversigt over topikale behandlinger til patienter med PeIN.

Intervention	Virkningsmekanisme	Doseringsforslag/ varighed	Clearance	Referencer (x)/evidens niveau [x]
HJEMMEBEHANDLING				
Imiquimod creme 5%	Immunmodulator, stimulerer dannelse af cytokiner og aktiverer immunsystemet	x 3-5 ugentlig aften, afvask efter 6-10 timer, 6 uger, max. 16 uger (modificeret i forhold til kilder)	44-100%	(11-14), [C]
Fluorouracil creme 5%	DNA- og RNA syntese hæmmer via enzymatisk hæmning af dannelsen af thymidin	x 5 ugentlig aften, afvask efter 8 timer, 4-6 uger (modificieret i forhold til kilder)	50-66.7%	(11-14), [C]
Cidofovir creme/gel 1%,	Monofosfat nukleosid analog, hæmmer kompetitivt viral DNA polymerase	x 5 ugentlig aften, afvask efter 8 timer i 2-4 uger (modificeret i forhold til kilde)	N/A	(25), [C]
KLINIKBEHANDLING				
Kryobehandling	Lokal overfladisk frysning/destruktion med flydende nitrogen	2 x 10-20 sekunder, en gang ugentlig	N/A	(19), [C]
Trichloreddikesyre 80-90%	Ætsende	x 1 ugentlig	N/A	[D]
PDT-behandling	Fotokemisk reaktion	X 1 ugentlig i 3 uger og efter 2 ugers pause gentage	27-83%	(21-23), [C]

Kirurgisk behandling herunder laserbehandling

16. Ud fra ekspert konsensus kan laserdestruktion af mindre biopsiverificerede penil intraepithelial neoplasi (PeIN) læsioner kan udføres (D)

17. Det vurderes på baggrund af bedste ekspert konsensus at lokalresektion herunder circumcisio og vid lokalresektion af mindre biopsiverificerede penil intraepithelial neoplasi (PeIN) læsioner kan udføres (D)

18. Efter bedste ekspertvurdering, kan total glans resurfacing kan tilbydes patienten med udbredt biopsiverificeret penil intraepithelial neoplasi (PeIN) (D)

19. Der er ekspert konsensus om at mere radikal kirurgisk behandling af penil intraepithelial neoplasi (PeIN) med glansektomi eller partiel penektomi bør kun tilbydes patienter for hvem recidivkontrol og ønske om bedste progressionsprofylakse er højeste prioritet (D)

Ad anbefaling 16-19

Litteratur og evidensgennemgang

Inden for kirurgisk behandling af penil intraepithelial neoplasi anvendes flere forskellige teknikker afhængigt af lokalisationen og omfanget af læsionen. Laserbehandling, circumcisio, lokal resektion, vid lokal resektion og glans-resurfacing med delhudshudtransplantat kan tilbydes mænd med penil intraepitelial neoplasi. Evidensen for alle kirurgiske behandlinger er lav (35-43) (C).

Et retrospektivt svensk studie af 1113 patienter med PeIN over en 20-årig periode viste at 75% modtog kirurgisk behandling (lokal resektion, laserbehandling, total glans resurfacing, glansektomi, urethrektomi, partiel og total penektomi). Som tidligere nævnt rapporterer dette retrospektive studie en lav komplikationsrate på 6.9% (51/ 739), hvoraf infektion var den hyppigste (2.4% (18/739) (5) (C).

I et britisk retrospektivt studie blev 57 patienter med en gennemsnitsalder på 61 (34-91) år identificeret. I alt blev 18 patienter kun behandlet med circumcisio, 20 patienter med circumcisio og lokal resektion og 19 med en kombination af circumcisio og 5-fluorouracil (5-FU). Den gennemsnitlige opfølgning var 3,5 (2-8) år og af de patienter, der blev behandlet med circumcisio alene, udviklede ingen efterfølgende PeIN på glans. For patienter, der gennemgik circumcisio og lokal resektion, udviklede fem patienter af 20 (25%) recidiv, der krævede yderligere behandling. Af de patienter, der blev behandlet ved omskæring + 5-FU, havde 14/19 (73,7%) komplet respons. Blandt de fem patienter med inkomplet respons havde to fokal invasiv peniscancer ved gentagen biopsi som kunne kureres ved yderligere kirurgisk behandling (40) [C].

I et andet britisk retrospektivt studie gennemgik 25 patienter med biopsi-verificeret PeIN total glans resurfacing (n=10) eller partiel glans resurfacing (n=15), sidstnævnte defineret som behandling af <50 % af glans. Alle patienter blev fulgt op med klinisk undersøgelse hver 3. måned i 2 år og herefter hver 6. måned derefter. Den kirurgiske behandling bestod i fjernelse af glansepitelet og det subepitheliale væv enten på hele glans eller det lokalt berørte område til kirurgisk vurderet makroskopisk sundt væv. Penis blev derefter rekonstrueret ved hjælp af en delhudtransplantation fra højre lår. Den gennemsnitlig opfølgning på rapporteringstidspunktet var 29 måneder (interval: 2-120 måneder). Der var ingen postoperative komplikationer, og 24 ud af 25 patienter (96%) havde fuldstændig anslag af transplantat med tilfredsstillende kosmetisk udseende. Samlet set havde 12 ud af 25 patienter (48%) positiv kirurgisk margen ved histopatologisk undersøgelse. Heraf blev blot 7 ud af 25 (28%) håndteret ved fornyet kirurgisk behandling. To ud af 25 (8%) for omfattende PeIN i marginen og 5 ud af 25 (20%) for uventet invasiv peniscancer. Yderligere kirurgi bestod af yderligere resurfacing i 4 ud af 25 tilfælde (16 %) eller glansektomi i 3 ud af 25 tilfælde (12 %). De patienter, der gennemgik yderligere

kirurgisk behandling, havde ingen recidiver eller progression i løbet af opfølgningsperioden. Den samlede lokale recidivfrekvens hos alle 25 patienter var 4 %. Der var ingen tilfælde af progression i pfølgningsperioden. Forfatterne konkluderer, at glans resurfacing er en sikker og effektiv primær behandling for udbredt PeIN. Proceduren opretholder en funktionel penis uden at kompromittere onkologisk kontrol, samtidig med, at den sikrer, at der opnås definitiv histologisk undersøgelse. Glans resurfacing har en lav risiko for recidiv og progression. Patienter skal informeres om, at cirka 28 % vil kræve yderligere operation for positive margener eller understaging ved primær bioptering. Det kan endvidere oplyses, at eventuelt behov for sekundær kirurgisk behandling ikke kompromitterer onkologisk kontrol (41) (C).

Patientværdier og –præferencer

Patienter, der tilbydes rekonstruktion med delhudstransplantat, skal være motiverede for længere indlæggelse (aktuelt 4-5 dage), sårpleje i 6-8 uger med 2 daglige soigneringer af det transplanterede område og oplyses om nedsat følelse på glans efter delhudstransplantation.
Mere radikal kirurgisk behandling af penil epithelial neoplasi (PeIN) med glansektomi eller partiel penektomi kan tilbydes patienter for hvem recidivkontrol og ønske om bedste progressionsprofylakse har højeste prioritet.

Rationale

På trods af ringe evidensniveau er det en mangeårig klinisk erfaring, at kirurgisk behandling kan give god sygdomskontrol også efter fejlslagen topikal behandling.

Praktiske overvejelser

Det indskærpes igen at hyppige og gentagne biopsier er bedste værktøj til at monitorere eventuel sygdomsprogression ved gentagen lokale kirurgiske behandlinger. Det bemærkes endvidere, at kirurgisk behandling for eksempel i form af circumcisio kan anvendes understøttende til topikal behandling.

Sundhedsøkonomiske konsekvenser ved enkelte anbefalinger

Skønnes implementeringen af anbefaling 16-19 at medføre ændringer i ressourceforbrug eller driftsbudget (arbejdsgange, personaletid, apparatur mv.) i forhold til nuværende praksis?

Nej ☒ Ja ☐ Ved ikke ☐

Recidiv og opfølgning

20. Ekspertvurderingen er, at biopsiverificeret recidiv kan behandles som primærlæsion (D)

Ad anbefaling 20

Litteratur og evidensgennemgang

Et nyligt narrativt review over behandlingsmuligheder ved PeIN indskærper behov for løbende bioptering undervejs i behandlingen, skitserer recidivhyppighedens relation til omfanget af behandling og finder det forsvarligt at behandle med ovenfor beskrevne strategier under hensyn til biopsilokalisation, biopsiers repræsentation af sygdomsenheden og intensivering af behandling ved eskalerende sygdom (31) (C).

Der findes ingen studier med efterprøvning af opfølgningsstrategier ved PeIN, men 3 måneders intervaller i 2 år efterfulgt af 6 måneders intervaller i de efterfølgende 3 år var praksis i et retrospektivt britisk studie hos patienter med omfattende PeIN (41) (D).

Patientværdier og –præferencer

Set i lyset af sygdommens natur og evidensens kvalitet vil det være acceptabelt at aftale tilpassede opfølgningsstrategier med udvalgte velinformerede patienter under hensyn til mulighed for selvundersøgelse, herunder mulighed for visuel inspektion af penis og complianceforhold.

Rationale

Ved sygdommens høje grad af association til human papillomavirus (HPV) og kendskab, fra andre sygdomsenheder, til at HPV kan findes dormant i epithelets basalcellelagetbasalcellelag, findes det relevant at betragte penil epithelialintraepithelial neoplasi som en ”field disease”, hvor recidivhyppigheden er høj ved lokal behandling. Dette retfærdiggør et klinisk opfølgningsprogram som skitseret ovenfor.

Praktiske overvejelser

Ovenstående betragtning kan muligvis underbygge anvendelsen af immunstimulerende behandlinger. Betragtninger omkring HPV -vaccination præsenteres nedenfor.

Sundhedsøkonomiske konsekvenser ved enkelte anbefalinger

Skønnes implementeringen af anbefaling 20 at medføre ændringer i ressourceforbrug eller driftsbudget (arbejdsgange, personaletid, apparatur mv.) i forhold til nuværende praksis?

Nej ☒ Ja ☐ Ved ikke ☐

Human Papillomavirus Vaccination

21. Der er ekspertkonsensus om at drenge anbefales at følge det nationale børnevaccinationsprogram, (primær profylakse med HPV-vaccination før seksuel debut) (D)

22. Det vurderes på baggrund af ekspertkonsensus at sekundær profylakse med HPV-vaccination efter seksuel debut kan anbefales til unge mænd op til 26 år (D)

23. Der er på nuværende tidspunkt ingen evidens for at anbefale HPV vaccination af mænd med PeIN (C)

Ad anbefaling 21-23

Litteratur og evidensgennemgang

I et dansk register-baseret studie i perioden 2000-2022, fandtes en gennemsnitlig årlig forekomst af penile cancere og PeIN tilskrevet HPV på henholdsvis 35 og 91 tilfælde, hovedparten hos mænd ≥ 50 år. For PeIN sås en stigning i incidencen med 4,8 % (3,9;5,7) om året, fra 1,3 pr. 100.000 i 2000 til 3,5 pr. 100.000 i 2022 (fig. 2g), og i mindre grad for peniscancer (EAPC; Estimated annual percentage change: 0,5 % (0,0;1,1)) med en incidens på 1,8 pr. 100.000 i 2022 (44) [2b].

I en meta-analyse af 19 undersøgelser med i alt 445 patienter af human papilloma virus-association i penil intraepitelial neoplasi, var den poolede HPV DNA prævalens i penil intraepitelial neoplasi 79,8 % (95 % CI 69,3-88,6), (45) [3a].

Et tidligere dansk studie af 116 SCC og 29 SCC in situ fandt at henholdsvis 52% og 90% var positive for hrHPV og den hyppigst påvist hrHPV type var HPV type 16 (46) [4].

HPV-vaccination med den ni-valente HPV-vaccine (mod HPV typerne 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 og 58) af drenge i 12 års alderen og indtil det fyldte 18 år blev indført i Danmark september 2019. Man må forvente en effekt på de HPV relaterede PeIN, der forårsages af de HPV-typer, der er i den ni-valente HPV-vaccine, herunder HPV 16 (D).

HPV-vaccination har vist sig at have en acceptabel bivirkningsprofil og generere relevant antistofrespons hos mænd op til 45 år (47, 48) [2b, 2b].

Det største HPV vaccinationsstudie af unge drenge og mænd, der inkluderede 3462 hetero-seksuelle i alderen 16-23 år samt 606 mænd, der har sex med mænd (MSM) i alderen 16-26 år, hvor alle maximalt måtte have haft 5 livstidsseksualpartnere, viste i per protokol populatio-nen ingen tilfælde af PeIN i vaccinegruppen mod 1 tilfælde af PeIN (grad 2/3) i placebogrup-pen. I intention to treat gruppen sås ingen vaccineeffekt mod PeIN (3 tilfælde af grad 2/3 i vaccinegruppen mod 2 i placebogruppen) (49) [2b].

Vedrørende terapeutisk vaccination foreligger kun en case serie af tre mænd i alderen 46-70 år med længerevarende PeIN (fra 8 måneder til 20 år inden diagnose) med påvist HPV 16. Alle tre mænd blev behandlet med imiquimod 5% x 3 ugentlig (den ene øget til x 5 ugentlig) i 4-5 måneder samt vaccineret med den ni-valente HPV-vaccine under behandlingsforløbet i alt 3 doser og alle tre clearede deres PeIN læsion (50) [4]. Det er uvist om HPV vaccinen ”boostede” deres immunsystem og medvirkede til regression af læsionerne, dette bør undersøges i et større randomiseret studie.

Vedrørende HPV vaccination i andre grupper med HPV relaterede lidelser, har der været divergerende resultater vedrørende effekt af HPV vaccination efter CIN2-3. Et nyere dansk historisk cohorte-studie af 4585 kvinder i alderen 18-40 år med CIN2 i perioden 2007-2020, hvoraf 583 kvinder modtog mindt en dosis HPV vaccination (enten bivalent, firevalent eller den ni-valente HPV vaccine) indenfor 6 måneder efter CIN2 diagnosen, fandt ingen beskyttelse mod progression til CIN3 hos de vaccinerede kvinder i forhold til de uvaccinerede kvinder (51) [2b].

Vedrørende anal HSIL undersøgte et retrospektivt kohortestudie data på 202 hiv-negative MSM med en gennemsnitsalder på 40,4 år (SD 10,2; 20,2-72,3 år), som alle var behandlet for anal HSIL, Over en samlet opfølgning på 340 person-år forekom recidiv af anal HSIL hos 13,6% af de vaccinerede sammenlignet med 30,7% af de uvaccinerede. (52) [3b]. I et systematisk review og metaanalyse fandtes den samlede vaccineeffekt på recidiv af anal HSIL, for samme studie imidlertid non-signifikant (48%; 95%CI: -1 - 73) (53) [3a].

Herudover har to randomiserede studier undersøgt effekten af qHPV-vaccination administreret inden for 1 år efter behandling af anal HSIL hos hiv-positive MSM, omfattende henholdsvis 126 og 186 deltagere med en gennemsnitsalder omkring 50 år. Ingen af studierne fandt en signifikant effekt af vaccination på risikoen for recidiv af anal HSIL (54, 55) [1b, 1b].

I den nye EAU retningslinje for peniscancer fra 2023 anbefales vaccination mod HPV til mænd med HPV-associerede neoplastiske forandringer på penis (18) [3b]. Anbefalingen begrundes dog udelukkende ud fra den høje procentdel af PeIN der forårsages af HPV.

Patientværdier og –præferencer

Patienter skal informeres om evidensens kvalitet og forudsætninger for (ikke) anbefaling af vaccine.

Rationale

Rationalet bag anbefaling af vaccinen til HPV-naive drenge i børnevaccinationsprogrammet er dels bidraget til kohorteimmunitet for både piger og drenge (kvinder og mænd) ved at inkludere drenge i HPV-vaccinen. Dels håber man på, at vaccinen vil have en beskyttende effekt mod HPV-relaterede sygdomme for mænd i hoved-hals- og ano-genitalområdet.

Rationalet bag ikke-anbefaling af HPV-vaccine til mænd med PeIN beror primært på data ekstrapoleret fra HPV-relateret sygdom hos kvinder og mænd i risikogrupper, hvor vaccinen ikke har vist sygdomsbegrænsende effekter.

Praktiske overvejelser

Ønsker patienter med PeIN at lade sig vaccinere, bør de informeres om den eksisterende eller manglende evidens på området, og at det i så fald bliver med de forbehold der er, samt egenbetaling.

Sundhedsøkonomiske konsekvenser ved enkelte anbefalinger

Skønnes implementeringen af anbefaling 21-23 at medføre ændringer i ressourceforbrug eller driftsbudget (arbejdsgange, personaletid, apparatur mv.) i forhold til nuværende praksis?

Nej ☒ Ja ☐ Ved ikke ☐

5. Referencer

1. Olesen TB, Sand FL, Aalborg GL, Munk C, Kjaer SK. Incidence of penile intraepithelial neoplasia and incidence and survival of penile cancer in Denmark, 1997 to 2018. Cancer Causes Control. 2022;33(1):117–23.
2. Giannico GA, Cubilla AL. Updates in the pathology of penile intraepithelial neoplasia. Diagnostic Histopathology. 2023;29(6):276–82.
3. WHO. Urinary and Male Genital Tumours. 2022.
4. Velazquez EF, Chaux A, Cubilla AL. Histologic classification of penile intraepithelial neoplasia. Semin Diagn Pathol. 2012;29(2):96–102.
5. Kristiansen S, Torbrand C, Svensson Å, Forslund O, Bjartling C. Incidence of penile intraepithelial neoplasia and treatment strategies in Sweden 2000-2019. BJU In. 2022 Jun;129(6):752–759.
6. Ayatollahi H, Ershadimoghaddam S, Naji S, Yekta Z, Jalali Z. Comparison between Single Versus Twice Application of Topical 85% Trichloroacetic Acid in the Treatment of Cervical Intraepithelial Neoplasia; A Randomized Clinical Trial on Efficacy and Tolerability. Asian Pac J Cancer Prev. 2022;23(3):947–52.
7. Richel O, de Vries HJ, van Noesel CJ, Dijkgraaf MG, Prins JM. Comparison of imiquimod, topical fluorouracil, and electrocautery for the treatment of anal intraepithelial neoplasia in HIV-positive men who have sex with men: an open-label, randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2013;14(4):346–53.
8. Sendagorta E, Bernardino JI, Alvarez-Gallego M, Feito M, Feltes R, Beato MJ, et al. Topical cidofovir to treat high-grade anal intraepithelial neoplasia in HIV-infected patients: a pilot clinical trial. AIDS. 2016;30(1):75–82.
9. Stier EA, Goldstone SE, Einstein MH, Jay N, Berry JM, Wilkin T, et al. Safety and efficacy of topical cidofovir to treat high-grade perianal and vulvar intraepithelial neoplasia in HIV-positive men and women. AIDS. 2013;27(4):545–51.
10. Cranston RD, Baker JR, Liu Y, Wang L, Elishaev E, Ho KS. Topical application of trichloroacetic acid is efficacious for the treatment of internal anal high-grade squamous intraepithelial lesions in HIV-positive men. Sex Transm Dis. 2014;41(7):420–6.
11. Jansen MHE, Kessels J, Nelemans PJ, Kouloubis N, Arits A, van Pelt HPA, et al. Randomized Trial of Four Treatment Approaches for Actinic Keratosis. N Engl J Med. 2019;380(10):935–46.
12. Avitan O, Elst L, Vreeburg M, Rafael T, Jordanova K, Graafland N, et al. Multicenter Evaluation of Morbidity and Predictors of Response to Imiquimod Treatment for Penile Intraepithelial Neoplasia. Eur Urol Open Sci. 2024;71:63–68.
13. Alnajjar HM, Lam W, Bolgeri M, Rees RW, Perry MJ, Watkin NA. Treatment of carcinoma in situ of the glans penis with topical chemotherapy agents. Eur Urol. 2012;62(5):923–8.
14. Ashley S, Shanks JH, Oliveira P, Lucky M, Parnham A, Lau M, et al. Human Papilloma Virus (HPV) status may impact treatment outcomes in patients with pre-cancerous penile lesions (an eUROGEN Study). Int J Impot Res. 2021;33(6):620–6.
15. Hajiran A, Zemp L, Aydin AM, Cheryian SK, Pow-Sang JM, Chahoud J, et al. Topical chemotherapy for penile carcinoma in situ: Contemporary outcomes and reported toxicity. Urol Oncol. 2021;39(1):72 e1– e5.
16. Alomar A, Stockfleth E, Dirschka T, Gupta G, Aractingi S, Dakovic R, et al. Efficacy and Safety of Imiquimod 3.75% from Lmax in Actinic Keratosis According to Fitzpatrick Skin Type. J Drugs Dermatol. 2016;15(3):285–9.
17. Caposiena Caro RD, Di Prete M, Didona D, Sechi A, Orlandi A, Bianchi L. Treatment of recalcitrant squamous carcinoma in situ of penis with tapering imiquimod 5-3.75% cream. Dermatol Ther. 2019;32(3):e12904.
18. European Association of Urology 2026 & American Society of Clinical Oncology; EAU-ASCO Collaborative Guidelines on Penile Cancer, [Available from: https://d56bochluxqnz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-ASCO-Guidelines-on-Penile-Cancer-2026.pdf. Assessed 28.04.2026
19. Shaw KS, Nguyen GH, Lacouture M, Deng L. Combination of imiquimod with cryotherapy in the treatment of penile intraepithelial neoplasia. JAAD Case Rep. 2017;3(6):546–9.

20. Hansen JP, Drake AL, Walling HW. Bowen's Disease: a four-year retrospective review of epidemiology and treatment at a university center. Dermatol Surg. 2008;34(7):878–83.
21. Axcrona K, Brennhovd B, Alfsen GC, Giercksky KE, Warloe T. Photodynamic therapy with methyl aminolevulinate for atypial carcinoma in situ of the penis. Scand J Urol Nephrol. 2007;41(6):507–10.
22. Fai D, Romano I, Cassano N, Vena GA. Methyl-aminolevulinate photodynamic therapy for the treatment of erythroplasia of Queyrat in 23 patients. J Dermatolog Treat. 2012;23(5):330–2.
23. Feldmeyer L, Krausz-Enderlin V, Tondury B, Hafner J, French LE, Hofbauer GF. Methylaminolaevulinic acid photodynamic therapy in the treatment of erythroplasia of Queyrat. Dermatology. 2011;223(1):52–6.
24. Paoli J, Ternesten Bratel A, Lowhagen GB, Stenquist B, Forslund O, Wennberg AM. Penile intraepithelial neoplasia: results of photodynamic therapy. Acta Derm Venereol. 2006;86(5):418–21.
25. Calista D. Topical cidofovir for erythroplasia of Queyrat of the glans penis. Br J Dermatol. 2002;147(2):399–400.
26. Bienvenu B, Martinez F, Devergie A, Rybojad M, Rivet J, Bellenger P, et al. Topical use of cidofovir induced acute renal failure. Transplantation. 2002;73(4):661–2.
27. Larsen HK, Banzhaf CA, Thomsen SF, Gormsen M, Schopf RE, Haedersdal M. An exploratory, prospective, open-label trial of ingenol mebutate gel 0.05% for the treatment of external anogenital warts. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2018;32(5):825–31.
28. Shahidi Dadras M, Bizaval Z, Hoormand M, Mozafari N. Ingenol Mebutate Gel 0.05% in the Treatment of Anogenital Warts: A Prospective Controlled Trial Comparing It With Topical Podophyllin Solution 25. Sex Transm Dis. 2020;47(5):338–43.
29. Proietti I, Michelini S, Skroza N, Bernardini N, Tolino E, Anzalone A, et al. Ingenol mebutate therapy in erythroplasia of Queyrat: a new approach. Ital J Dermatol Venerol. 2021;156(3):388–91.
30. EMA. Risks of Picato for actinic keratosis outweigh benefits 2020 [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/news/risks-picato-actinic-keratosis-outweigh-benefits.
31. Issa A, Sebro K, Kwok A, Janisch F, Grossmann NC, Lee E, et al. Treatment Options and Outcomes for Men with Penile Intraepithelial Neoplasia: A Systematic Review. Eur Urol Focus. 2022;8(3):829–32.
32. Elbæk SK, Lamy P, Laugesen S, Stilling C, Nordentoft I, Dyrskjøt L, et al. Retrospective clinical and molecular characterisation of patients with

penile intraepithelial neoplasia. . BJU Int. 2025;136(2):280–288.
33. Kravvas G, Ge L, Ng J, Shim TN, Doiron PR, Watchorn R, et al. The management of penile intraepithelial neoplasia (PeIN): clinical and histological features and treatment of 345 patients and a review of the literature. J Dermatolog Treat. 2022;33(2):1047–62.
34. Bjartmar I, Gerdtsson A, Torbrand C, Kristiansen S. Risk of invasive penile cancer after treatment of penile intraepithelial neoplasia. BJU Int. 2025l;136(1):73–81.
35. Chaux A, Cubilla AL. Diagnostic problems in precancerous lesions and invasive carcinomas of the penis. Semin Diagn Pathol. 2012;29(2):72–82.
36. Chaux A, Pfannl R, Lloveras B, Alejo M, Clavero O, Lezcano C, et al. Distinctive association of p16INK4a overexpression with penile intraepithelial neoplasia depicting warty and/or basaloid features: a study of 141 cases evaluating a new nomenclature. The American journal of surgical pathology. 2010;34(3):385–92.
37. Chaux A, Velazquez EF, Amin A, Soskin A, Pfannl R, Rodriguez IM, et al. Distribution and characterization of subtypes of penile intraepithelial neoplasia and their association with invasive carcinomas: a pathological study of 139 lesions in 121 patients. Hum Pathol. 2012;43(7):1020–7.
38. Corbishley CM, Tinwell B, Kaul A, Ayres B, Watkin NA. Glans resurfacing for precancerous and superficially invasive carcinomas of the glans penis: Pathological specimen handling and reporting. Semin Diagn Pathol. 2015;32(3):232–7.
39. Jakobsen JK, Pettaway CA, Ayres B. Centralization and Equitable Care in Rare Urogenital Malignancies: The Case for Penile Cancer. Eur Urol Focus. 2021;7(5):924–8.

40. Lucky M, Murthy KV, Rogers B, Jones S, Lau MW, Sangar VK, et al. The treatment of penile carcinoma in situ (CIS) within a UK supra-regional network. BJU Int. 2015;115(4):595–8.
41. Shabbir M, Minhas S, Muneer A. Diagnosis and management of premalignant penile lesions. Ther Adv Urol. 2011;3(3):151–8.
42. Shabbir M, Muneer A, Kalsi J, Shukla CJ, Zacharakis E, Garaffa G, et al. Glans resurfacing for the treatment of carcinoma in situ of the penis: surgical technique and outcomes. Eur Urol. 2011;59(1):142–7.
43. Soskin A, Vieillefond A, Carlotti A, Plantier F, Chaux A, Ayala G, et al. Warty/basaloid penile intraepithelial neoplasia is more prevalent than differentiated penile intraepithelial neoplasia in nonendemic regions for penile cancer when compared with endemic areas: a comparative study between pathologic series from Paris and Paraguay. Hum Pathol. 2012;43(2):190–6.
44. Kaderly Rasmussen EL, Lindquist S, Baandrup L, Hansen T, Munk C, Frederiksen K, et al. Human papillomavirus-associated cancers, precancers, and genital warts in Denmark, 2000-2022 - Current burden of disease and population impact of multi-cohort HPV vaccination. Prev Med. 2024;189:108165.
45. Olesen TB, Sand FL, Rasmussen CL, Albieri V, Toft BG, Norrild B, et al. Prevalence of human papillomavirus DNA and p16(INK4a) in penile cancer and penile intraepithelial neoplasia: a systematic review and meta-analysis. Lancet Oncol. 2019;20(1):145–58.
46. Krustrup D, Jensen HL, van den Brule AJ, Frisch M. Histological characteristics of human papilloma-virus-positive and -negative invasive and in situ squamous cell tumours of the penis. Int J Exp Pathol. 2009;90(2):182–9.
47. Giuliano AR, Palefsky JM, Goldstone SE, Bornstein J, De Coster I, Guevara AM, et al. Immunogenicity of the 9-valent human papillomavirusvaccine: Post hoc analysis from five phase 3 studies. Hum Vaccin Immunother 2025;21(1):2425146.
48. Giuliano AR, Isaacs-Soriano K, Torres BN, Abrahamsen M, Ingles DJ, Sirak BA, et al. Immunogenicity and safety of Gardasil among mid-adult aged men (27-45 years)-The MAM Study. Vaccine. 2015;33(42):5640–5646.
49. Giuliano AR, Palefsky JM, Goldstone S, Moreira EDJ, Penny ME, Aranda C, et al. Efficacy of quadrivalent HPV vaccine against HPV infection and disease in males. . N Engl J Med. 2011;364(5):401–11.
50. Kim TY, Das M, Poppito N, Jarrett P. Immunotherapy for the treatment of penile intraepithelial neoplasia associated with human papilloma virus type 16 using topical imiquimod and human papilloma virus vaccination. Australas J Dermatol. 2021;62(4):e589–e91.
51. Eriksen DO, Krog L, Ostenfeld EB, Jensen PT, Lycke KD, Grønborg TK, et al. HPV vaccination following cervical intraepithelial neoplasia grade 2 diagnosis and risk of progression. Acta Obstet Gynecol Scand 2026;105(2):377–385.
52. Swedish KA, Factor SH, Goldstone SE. Prevention of recurrent high-grade anal neoplasia with quadrivalent human papillomavirus vaccination of men who have sex with men: a nonconcurrent cohort study. Clin Infect Dis. 2012;54(7):891–8.
53. Wei F, Alberts CJ, Albuquerque A, Clifford GM. Impact of Human Papillomavirus Vaccine Against Anal Human Papillomavirus Infection, Anal Intraepithelial Neoplasia, and Recurrence of Anal Intraepithelial Neoplasia: A Systematic Review and Meta-analysis. J Infect Dis 2023;228(11):1496–1504.
54. Wilkin TJ, Chen H, Cespedes MS, Leon-Cruz JT, Godfrey C, Chiao E, Y., et al. A Randomized, Placebo-Controlled Trial of the Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine in Human Immunodeficiency Virus-Infected Adults Aged 27 Years or Older: AIDS Clinical Trials Group Protocol A5298. Clin Infect Dis. 2018;67(9):1339–1346.
55. Gosens KCM, van der Zee RP, van Heukelom MLS, Jongen VW, Cairo I, van Eeden A, et al. HPV vaccination to prevent recurrence of anal intraepithelial neoplasia in HIV+ MSM. AIDS. 2021;35(11):1753–1764.

6. Metode

Litteratursøgning

Litteraturen er søgt frem ved hjælp af Embase og Pubmed og gennemgået. Der er søgt på ”carcinoma in situ penis” og ”penile intraepithelial neoplasia” og ”topical treatment” og ”surgical treatment”. Der er ikke identificeret eksisterende internationale retningslinjer på området, men retningslinjer for invasive peniscancer har til tider tilgrænsende anbefalinger og overlappende studiepopulationer og er medinddraget i enkelte tilfælde. En del anbefalinger beror på ekspertkonsensusproces i DaPeCa med høringsrunde i de berørte miljøer.

Litteraturgennemgang

DaPeCa har gennemgået litteraturen og primært dansk og engelsksproget litteratur er citeret.

Sundhedsøkonomiske konsekvenser

Anbefalingerne vurderes ikke at være forbundet med betydelige merudgifter.

Formulering af anbefalinger

DaPeCa har formuleret anbefalingerne ud fra litteraturen og uformel konsensus blandt kliniske eksperter i retningslinjegruppen. Ved uenighed er der søgt kompromis og konsensus gennem dialog og e-mail korrespondance. På grund af evidensens kvalitet er anbefalingernes gradering primært C og D.

Afvikling af unødvendige behandlinger og procedurer

Vi afvikler brugen og anbefalingen af vaccination HPV hos de HPV-positive patienter.

Interessentinvolvering

Patienters udtalelser og oplevelser er integreret i retningslinjeovervejelser og anbefalinger uden at patienter har været direkte involveret i udarbejdelsen.

Høring

Denne retningslinje har været i intern høring i DaPeCa.

Godkendelse

Faglig godkendelse

Retningslinjen er godkendt i DaPeCa regi med de relevante faglige eksperter som er med i styregruppen d. 19.08.2026.

Administrativ godkendelse

04. september 2026 (SundK Retningslinjefunktion)

Behov for yderligere forskning

Det vil være oplagt at undersøge nye topikale behandlingsmuligheder efter nye molekylære indsigter har identificeret nye potentielle targets (målmolekyler). Der planlægges for øjeblikket et fælles nordisk studie til mere systematisk vurdering af Imiquimod.

Forfattere og habilitet

- Helle Kiellberg Larsen, dermato-venerologi, overlæge, klinisk lektor, Phd, Bispebjerg Universitetshospital, ingen interessekonflikter
- Jakob Kristian Jakobsen, urinvejskirurgi, overlæge, klinisk lektor, Phd, Aarhus Universitetshospital, fondsmidler fra NOVO Nordisk Fonden, konsulentarbejde for Cystotech og forskningssamarbejde med Medac. Rejseaktiviteter betalt af Medac og af Astra Zenecaingen
- Ditte Drejer, urinvejskirurgi,speciallæge, Phd, Aarhus Universitetshospital, konsulentarbejde for Cystotech
- Kim Krarup, urinvejskirurgi, overlæge, Rigshospitalet, ingen interessekonflikter
- Mikael Aagaard, urinvejskirurgi, cheflæge, Phd, Rigshospitalet, ingen interessekonflikter
- Christina Stilling, patologi, overlæge, Aarhus Universitetshospital, ingen interessekonflikter
- Birgitte Grønkær Toft, patologi, overlæge, Rigshospitalet, ingen interessekonflikter
- Anne Birgitte Als, onkologi, overlæge, Aarhus Universitetshospital, ingen interessekonflikter
- Peter Meidahl, onkologi, overlæge, Rigshospitalet, ingen interessekonflikter

Enkelte af forfatterne til denne retningslinje har haft samarbejde med medicinalfirmaer. Samarbejdet omfatter forsøgsprotokoller, undervisning, rejser og deltagelse i ekspertmøder i forskellige sammenhænge og med forskellige medicinalfirmaer. Det er formandens opfattelse og vurdering, at ovenstående samarbejdsrelationer ikke har haft indflydelse på retningslinjearbejdet.

Plan for opdatering

Retningslinjen planlægges opdateret indenfor 3-5 år fra godkendelsesdato eller tidligere ved fremkomst af ny, praksisændrende evidens.

Opdateringen vil omfatte en systematisk litteratursøgning i relevante databaser (herunder PubMed og Embase) med efterfølgende evidensvurdering og eventuel justering af anbefalinger fra nuværende opdatering og frem til næste revision.

Arbejdet forankres i den nuværende arbejdsgruppe.

Version af retningslinjeskabelon

Retningslinjen er udarbejdet i version 1.0 af SundK retningslinjeskabelonen.

7. Monitorering

DaPeCA har ikke længere en database forankret under SundK, men har fået godkendt en national database til peniscancer. PeIN patienter indgår dog ikke i databasen.

8. Implementering

Implementering vil blive effektueret så snart retningslinjen er administrativt godkendt.

9. Bilag

Ingen bilag for denne retningslinje.

10. Om denne kliniske retningslinje

Denne kliniske retningslinje er udarbejdet med afsæt i aftale om, at Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut skal understøtte udarbejdelsen af landsdækkende kliniske retningslinjer i en række faglige miljøer, som en del af en styrket indsats for kliniske retningslinjer i Danmark. Formålet med indsatsen er at sikre en evidensbaseret tilgang til behandling på tværs af sundhedsvæsenet, for derigennem at understøtte at patienter og borgere modtager behandling af høj og ensartet kvalitet. Retningslinjen er udformet af og til sundhedsprofessionelle miljøer og godkendt af relevante faglige selskaber. Den administrative godkendelse er foretaget af Retningslinjefunktionen under Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut.

Retningslinjen er tiltænkt klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle i det danske sundhedsvæsen og indeholder systematisk udarbejdede udsagn, der kan bruges som beslutningsstøtte af fagpersoner og patienter i konkrete kliniske situationer.

De kliniske retningslinjer fungerer som faglig rådgivning, og er ikke i sig selv juridisk bindende. I den konkrete situation er det sundhedspersonalets faglige skøn, der afgør den bedste tilgang for den enkelte patient. Selv ved nøje overholdelse af anbefalingerne kan et succesfuldt behandlingsresultat ikke garanteres. I nogle tilfælde kan det være hensigtsmæssigt at vælge en behandlingsmetode med lavere evidensstyrke, hvis den vurderes at passe bedre til patientens individuelle behov. Selvom de kliniske retningslinjer ikke er juridisk bindende, anvendes de f.eks. ved tilsyn samt klage- og erstatningssager til vurdering af 'omhu og samvittighedsfuldhed'. Det er derfor hensigtsmæssigt at dokumentere evt. afvigelser fra retningslinjeanbefalingerne i patientjournalen samt relevant begrundelse for behandlingsvalg jf. reglerne om journalføring. Læseren bør også være opmærksom på lovgivning, bekendtgørelser, myndighedsvejledninger o.l. på området, da de ikke altid indgår i retningslinjerne.

Retningslinjeskabelonen er udviklet i overensstemmelse med internationale kvalitetsstandarder som fastlagt af AGREE II, GRADE og RIGHT.

Denne retningslinje er udarbejdet med støtte fra Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut, der finansieres af Danske Regioner.