



# PeIN

– Retningslinjer til udredning og behandling af penil intraepithelial neoplasi

## Version 1.0

### **GODKENDT**

#### **Faglig godkendelse**

29. november 20XX (DAPECA)

#### **Administrativ godkendelse**

7. december 2023 (Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet)

### **REVISION**

Planlagt: 31. december 2024

### **INDEKSERING**

DaPeCa, Forstadie til peniscancer, udredning og behandling i dermatologisk og urologisk regi)

## Nyt siden sidst (ændringslog)

Version 1.0

### **Første retningslinjer for penil intraepithelial neoplasi (PeIN):**

Dette er første 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. Den endelige version har været til høring i dansk dermatologisk selskab og dansk urologisk selskab da den vedrører overgange mellem de to specialer.

## Indholdsfortegnelse

Nyt siden sidst (ændringslog).....	1
1. Anbefalinger (Quick guide).....	2
Diagnose .....	2
Topikal behandling .....	2
Kirurgisk behandling herunder laserbehandling.....	3
Recidiv og opfølgning.....	3
Human Papilloma Virus Vaccination.....	3
Flow chart for behandling .....	4
2. Introduktion .....	5
3. Grundlag .....	8
Diagnose .....	8
Topikal behandling .....	10
Kirurgisk behandling herunder laserbehandling.....	14
Recidiv og opfølgning.....	16
Human Papilloma Virus Vaccination.....	16
4. Referencer .....	19
5. Metode .....	22
6. Monitorering .....	24
7. Bilag .....	25
8. Om denne kliniske retningslinje.....	26

# 1. anbefalinger (Quick guide)

## Diagnose

1. Ved mistanke om forstadier til peniscancer, penil intraepithelial neoplasi (PeIN), anbefales en objektiv undersøgelse med inspektion af genitalier og lysker samt en eller flere biopsier fra de suspekterede områder (D)
2. Alle patienter med penil intraepithelial neoplasi (PeIN), skal henvises til højt specialiseret center med henblik på udredning og behandling (D)
3. Penisbiopsi kan udføres af henvisende instans (D)
4. Knivbiopsi anbefales frem for stansebiopsi, men hvis stansebiopsi anvendes anbefales biopsien at repræsentere læsionens dybdevækst og hvis muligt tilstødende normalvæv (D)
5. Excisions-biopsi (komplet fjernelse af mindre læsion ved biopsi) kan anvendes ved mindre læsioner (D)
6. Det anbefales at biopsien sendes suturmarkeret til patologi-afdelingen 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 at anvende WHO anerkendt nomenklatur (D)
8. Det anbefales at histologi revideres af erfaren uro- eller dermatopatolog (D)
9. Der anbefales fotodokumentation før og efter behandling samt ved nyttilkomne læsioner (D)

## Topikal behandling

10. Anvend som førstelinjebehandling af mindre biopsiverificerede PeIN læsioner uden affektion af urinrøret: Imiquimod (D)
11. Inden overgang til andenlinjebehandling, overvej re-biopsi særligt i tilfælde med manglende behandlingseffekt eller mistanke om progression (C)

12. Anvend som andenlinjebehandling af mindre biopsiverificerede PeIN læsioner uden affektion af urinrøret: 5-FU (D)
13. Ved udeblivende effekt af første- og andenlinje topikal behandling overvej kirurgisk behandling herunder laserbehandling som tredjelinje
14. Biopter i forbindelse med tredjelinjebehandling (D)

## Kirurgisk behandling herunder laserbehandling

15. Laserdestruktion af mindre biopsiverificerede penil intraepithelial neoplasi (PeIN) læsioner kan udføres (D)
16. Lokalresektion herunder circumcisio og vid lokalresektion af mindre biopsiverificerede penil intraepithelial neoplasi (PeIN) læsioner kan udføres (D)
17. Total glans resurfacing kan tilbydes patienten med udbredt biopsiverificeret penil intraepithelial neoplasi (PeIN) (D)
18. 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)

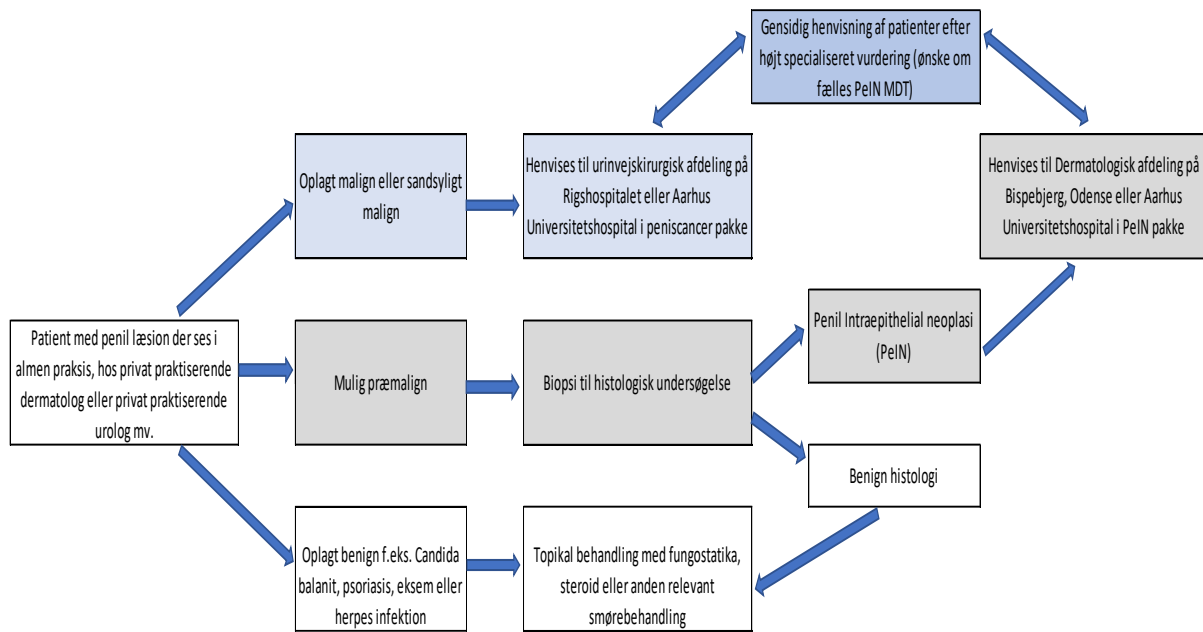
## Recidiv og opfølgning

19. Biopsiverificeret recidiv kan behandles som primærlæsion (D)

## Human Papilloma Virus Vaccination

20. Drengene anbefales at følge det nationale børnevaccinationsprogram, herunder HPVvaccination af HPV naive (D)
21. Individer med tidligere HPV-relaterede læsioner anbefales at lade sig HPV-vaccinere (D)
22. Mænd som har sex med mænd, uanset tidligere HPV-relaterede læsioner, anbefales at lade sig HPV-vaccinere (D)
23. HIV-positive individer, uanset tidligere HPV relaterede læsioner, anbefales at lade sig HPV vaccinere (D)

## Flow chart for behandling



## 2. Introduktion

Baseret på registerdata estimerede en nylig epidemiologisk undersøgelse forekomsten af penil intraepitelial neoplasi i Danmark til 1,84 nye tilfælde pr. 100.000 person-år (1). På grund af sygdomsenhedens 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 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 målrettet 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 1) 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. Ekspert 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 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 frem for i privat praksis. Patientcompliance og komorbiditet kan få betydning for behandlingsanbefalinger.

Tabel 1 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
<p><b>Penil Intraepithelial Neoplasi, HPV- associeret</b> <b>PeIN , HPV- associeret.</b></p>	<p>Mest almindelige mønstre (subtyper) er basaloid (udifferentieret), Warty (kondylomatøs, bowenoid) og blandet Warty-basaloid.</p> <p>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</p> <p>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.</p> <p>Andre sjældnere mønstre (subtyper) er pagetoid, clear</p>	<p>Oftest P16 overekspression(P16 blok positivitet ved immunhistokemi) Associeret med høj-risiko human papilloma virus subtyper</p>	<p>Svær dysplasi Carcinoma in situ Bowen's sygdom Querats Erythoplasi Udifferentieret PeIN</p>



	celle og spindle celle histologi.		
<b>Differentieret Penil Intraepithelial Neoplasi, HPV-uafhængig dPeIN, HPV, uafhængig</b>	<p>Essentielle forandringer: Fortykket epitel med hyperkeratose, og parakeratose. Diskret abnorm opmodning med dysplatiske basalceller med hyperkromatiske kerner. Dyskeratotiske celler. Prominente intercellularbroer (spongiose)</p> <p>Ikke-essentielle forandringer, men ofte tilstede: Akantose, forlængede, irregulære og anastomoserende retetappe, hypergranulose. Kan være lichen sclerosus associeret</p>	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. For øjeblikket håndteres penil intraepithelial neoplasi i privat hudlægepraksis, på hudafdelinger, på urinvejskirurgiske afdelinger og i sjældne tilfælde i privat kirurgisk eller urologisk praksis. Disse interessenter er målgruppen for denne retningslinje.

## 3. Grundlag

### Diagnose

1. Ved mistanke om forstadier til peniscancer, penil intraepithelial neoplasi (PeIN), anbefales en objektiv undersøgelse med inspektion af genitalier og lysker samt en eller flere biopsier fra de suspekterede områder (D)
2. Alle patienter med penil intraepithelial neoplasi (PeIN), skal henvises til højt specialiseret center med henblik på udredning og behandling (D)
3. Penisbiopsi kan udføres af henvisende instans (D)
4. Knivbiopsi anbefales frem for stansebiopsi, men hvis stansebiopsi anvendes anbefales biopsien at repræsentere læsionens dybdevækst og hvis muligt tilstødende normalvæv (D)
5. Excisions-biopsi (komplet fjernelse af mindre læsion ved biopsi) kan anvendes ved mindre læsioner (D)
6. Det anbefales at biopsien sendes suturmarkeret til patologi-afdelingen 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 at anvende WHO anerkendt nomenklatur (D)
8. Det anbefales at histologi revideres af erfaren uro- eller dermatopatolog (D)
9. Der anbefales fotodokumentation før og efter behandling samt ved nytilkomne læsioner (D)

### Litteratur og evidensgennemgang

Til baggrund for anbefalingerne ovenfor 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.

## Bemærkninger og overvejelser

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

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.

	Set ovenfra/ dorsalt vue	Set nede fra/ ventralt vue
Uden forhud, Circumcideret penis		
Med forhud, fremme		
Med forhud, tilbage		

Overgangen mellem indre og ydre blad

## Topikal behandling

10. **Anvend som førstelinjebehandling af mindre biopsiverificerede PeIN læsioner uden affektion af urinrøret: Imiquimod (D)**
11. **Inden overgang til andenlinjebehandling, overvej re-biopsi særligt i tilfælde med manglende behandlingseffekt eller mistanke om progression (C)**
12. **Anvend som andenlinjebehandling af mindre biopsiverificerede PeIN læsioner uden affektion af urinrøret: 5-FU (D)**
13. **Ved udeblivende effekt af første- og andenlinje topikal behandling overvej kirurgisk behandling herunder laserbehandling som tredjelinje**
14. **Biopter i forbindelse med tredjelinjebehandling (D)**

### 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).

I aktuelle rapport anvendes terminologien "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 (6-9), eller aktiniske keratoser på lysudsatte stede (10).

Flest publikationer foreligger for imiquimod 5% samt 5-FU behandling af PeIN. Ingen af studierne for imiquimod har dog over 10 deltagere, og for 5-FU ikke over 45 deltagere (11-13). 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 (12) [C] 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 (14). 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. irriterende bivirkninger efterfølgende blev behandlet med imiquimod 3.75% med god effekt (15) [C]. Imiquimod 3.75% kan potentielt give lavere toksicitet ved behandling af PeIN og bør undersøges for effekt og bivirkninger i et større studie.

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) (16), [C].

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 F-FU (9%) samt tangential ekscision (9%) (17).

Der findes ingen studier vedrørende behandling af PeIN med trichloreddikesyre 80-90%, men behandlingen anvendes til behandling af f.eks. anal HSIL (18). 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 (19-22). Der blev givet mellem 2-12 behandlinger, med varierende interval og KR blev set hos mellem 27%-83% (se tabel 2), [C].

### 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 (23), [C]. Topikal cidofovir fremstilles magistret. 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 (24). 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-vortemæk (*Euphorbia peplus*), med cytotoxisk virkning og som stimulerer et inflammatorisk respons. Ingenol mebutate er undersøgt til behandling af aktiniske keratoser (10), samt anogenitale kondylomer (25). 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 (25, 26). 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 (27), [C]. 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 (28).

### 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% (11, 13) samt ved cidofovir, ingenol mebutate og PDT (20, 23). Kryobehandling og trichloreddikesyre kan give sårddannelser og hele op med ar, hvorfor behandling skal afstemmes af tykkelse og størrelse af læsionen (17, 18).

### Recidiv 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 (11, 22, 29).

### Risiko 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 terapieresistente tilfælde (12)[C]. I et større retrospektivt studie af 345 patienter med PeIN havde 8,7% invasiv SCC i den initiale biopsi eller circumcisio præparat. Af PeIN patienter blev 14,4% behandlet med topikal behandling eller kryobehandling og 85,6% med kirurgisk (hvoraf circumcisio var hyppigst) og 2,6% udviklede SCC i opfølgingsperioden på gennemsnitlig 6,7 år (30) [C].

### 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 behandlingsvalg, 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.

### Bemærkninger og 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.

<b>Tabel 2:</b> Oversigt over topikale behandlinger til patienter med PeIN.				
Intervention	Virkningsmekanisme	Doseringsforslag/ varighed	Clearance	Referencer (x)/evidens niveau [x]
<b>HJEMMEBEHANDLING</b>				
Imiquimod creme 5%	Immunmodulator, stimulerer dannelse af cytokiner og aktiverer immunsystemet	x 3-5 ugentlig aften, afvask efter 6-10 timer, max. 16 uger	44-100%	(10-12), [C]
Fluorouracil creme 5%	DNA- og RNA syntese hæmmer via enzymatisk hæmning af dannelsen af thymidin	x 5 ugentlig hver 2. uge, max 12 uger (aften, afvask morgen)	50-66.7%	(10-12), [C]
Cidofovir creme/gel 1%,	Monofosfat nukleosid analog, hæmmer kompetitivt viral DNA polymerase	x 1 daglig i 2-4 uger	N/A	(23), [C]
<b>KLINIKBEHANDLING</b>				
Kryobehandling	Lokal overfladisk frysning/destruktion med flydende nitrogen	2 x 10-20 sekunder, en gang ugentlig	N/A	(16), [C]
Trichloreddikesyre 80-	Ættsende	x 1 ugentlig	N/A	[D]

90%				
PDT-behandling	Fotokemisk reaktion	X 1 ugentlig i 3 uger og efter 2 ugers pause gentage	27-83%	(19-21), [C]

## Kirurgisk behandling herunder laserbehandling

15. **Laserdestruktion af mindre biopsiverificerede penil intraepithelial neoplasi (PeIN) læsioner kan udføres (D)**
16. **Lokalresektion herunder circumcisio og vid lokalresektion af mindre biopsiverificerede penil intraepithelial neoplasi (PeIN) læsioner kan udføres (D)**
17. **Total glans resurfacing kan tilbydes patienten med udbredt biopsiverificeret penil intraepithelial neoplasi (PeIN) (D)**
18. **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)**

### Litteratur og evidensgennemgang

Inden for kirurgisk behandling af penil intraepithelial neoplasi anvendes flere forskellige teknikker afhængigt af lokaliseringen og omfanget af læsionen. Laserbehandling, circumcisio, lokal resektion, vid lokal resektion og glans-resurfacing med delhudshudtransplantat kan tilbydes mænd med penil intraepithelial neoplasi. Evidensen for alle kirurgiske behandlinger er lav (31-39).

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).

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 (36).

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 gennemsnitlige 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 opfølgningsperioden. 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 (37).

### 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.

### Bemærkninger og 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.

## Recidiv og opfølgning

### 19. Biopsiverificeret recidiv kan behandles som primærlæsion (D)

#### 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 intensivning af behandling ved eskalerende sygdom (29).

Der findes ingen studier med efterprøvning af opfølgingsstrategier 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 (37).

#### Patientværdier og – præferencer

Set i lyset af sygdommens natur og evidensens kvalitet vil det være acceptabelt at aftale tilpassede opfølgingsstrategier 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 basalcellelag, findes det relevant at betragte penil intraepithelial neoplasi som en "field disease", hvor recidivhyppigheden er høj ved lokal behandling. Dette retfærdiggør et klinisk opfølgingsprogram som skitseret ovenfor.

#### Bemærkninger og overvejelser

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

## Human Papilloma Virus Vaccination

20. **Drenge anbefales at følge det nationale børnevaccinationsprogram, herunder HPVvaccination af HPV naive (D)**
21. **Individer med tidligere HPV-relaterede læsioner anbefales at lade sig HPV-vaccinere (D)**
22. **Mænd som har sex med mænd, uanset tidligere HPV-relaterede læsioner, anbefales at lade sig HPV-vaccinere (D)**

### **23. HIV-positive individer, uanset tidligere HPV relaterede læsioner, anbefales at lade sig HPV vaccinere (D)**

#### Litteratur og evidensgennemgang

I en meta-analyse af 19 undersøgelser med i alt 445 patienter af human papilloma virus-association i penil intraepitelial neoplas, var den poolede HPV DNA prævalens i penil intraepitelial neoplas 79,8 % (95 % CI 69,3-88,6), (40).

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 (41). HPV-vaccination af drenge i 12-års alderen blev indført i Danmark 19. september 2019. Man må forvente en effekt på de HPV relaterede PeIN, der forårsages af de HPV-typer, der er i den nivalente HPV-vaccine, herunder HPV 16.

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 (42). 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 nonavalente HPV-vaccine under behandlingsforløbet i alt 3 doser og alle tre cleared deres PeIN læsion (42), [C]. Det er uvist om HPV vaccinen "boostede" deres immunsystem og medvirkede til regression af læsionerne, dette bør undersøges i et større randomiseret studie.

HPV-vaccination har vist sig at have en acceptabel bivirkningsprofil og generere relevant antistofrespons hos mænd (43).

Hvis vi tillader os at skæve til evidensen fra HPV-relateret intraepithelial cervikal neoplas hos kvinder, findes evidens for en sygdomsbegrænsende effekt hos kvinder (44, 45).

Hvis vi igen antager at data på vaccinenes effekt på HPV-relateret sygdom generelt - inklusive anogenitale kondylomer og anal intraepithelial neoplas - kan ekstrapoleres til penil intraepithelial neoplas, findes også gode data, der viser recidivreducerende effekt af HPV vaccine (45-47).

Data fra vaccinationsstudier på mænd, som har sex med mænd er i favør af HPV-vaccination (48-51). Det samme gælder data på HPV-vaccination af HIV-positive individer (52).

I den nye EAU retningslinje for peniscancer fra 2023 anbefales vaccination mod HPV til mænd med HPV-associerede neoplastiske forandringer på penis (53).

#### Patientværdier og – præferencer

Patienter skal informeres om evidensens kvalitet og forudsætninger for 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 anbefaling af HPV-vaccine til heteroseksuelle med tidligere HPV-relateret sygdom beror primært på data ekstrapoleret fra HPV-relateret sygdom hos kvinder og mænd i risikogrupper, hvor vaccinen har vist sygdomsbegrænsende, men ikke helbredende effekter.

#### Bemærkninger og overvejelser

Der er for øjeblikket ikke samme vilkår for egenbetaling af HPV-vaccine til individer med tidligere HPV-relateret sygdom på tværs af landet. Dette bør efterstræbes.

## 4. 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 A, Forslund O, Bjartling C. Incidence of penile intraepithelial neoplasia and treatment strategies in Sweden 2000-2019. *BJU Int*. 2022;129(6):752-9.
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. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. 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.

19. Axcrona K, Brennhovd B, Alfsen GC, Giercksky KE, Warloe T. Photodynamic therapy with methyl aminolevulinate for atypical carcinoma in situ of the penis. *Scand J Urol Nephrol.* 2007;41(6):507-10.
20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. Calista D. Topical cidofovir for erythroplasia of Queyrat of the glans penis. *Br J Dermatol.* 2002;147(2):399-400.
24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. 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>].
29. 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.
30. 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.
31. Chaux A, Cubilla AL. Diagnostic problems in precancerous lesions and invasive carcinomas of the penis. *Semin Diagn Pathol.* 2012;29(2):72-82.
32. 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.
33. 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.
34. 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.
35. 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.
36. 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.
37. Shabbir M, Minhas S, Muneer A. Diagnosis and management of premalignant penile lesions. *Ther Adv Urol.* 2011;3(3):151-8.
38. 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.

39. Soskin A, Vieillefond A, Carlotti A, Plantier F, Chauv 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.
40. 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.
41. Krustup 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.
42. 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.
43. WHO. Human papillomavirus vaccines: WHO position paper (2022 update). 2022.
44. Kjaer SK, Dehlendorff C, Belmonte F, Baandrup L. Real-World Effectiveness of Human Papillomavirus Vaccination Against Cervical Cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2021;113(10):1329-35.
45. Lawrence R. Cervical cancer incidence declines as rates of other HPV-associated cancers rise. 2021.
46. Ingles DJ, Lin HY, Fulp WJ, Sudenga SL, Lu B, Schabath MB, et al. An analysis of HPV infection incidence and clearance by genotype and age in men: The HPV Infection in Men (HIM) Study. *Papillomavirus Res.* 2015;1:126-35.
47. Sichero L, Giuliano AR, Villa LL. Human Papillomavirus and Genital Disease in Men: What We Have Learned from the HIM Study. *Acta Cytol.* 2019;63(2):109-17.
48. Forward T, Meites E, Lin J, Hughes JP, Unger ER, Markowitz LE, et al. Sensitivity of Self-Reported Human Papillomavirus Vaccination History Among 18- to 26-Year-Old Men Who Have Sex With Men: Seattle, WA, 2016 to 2018. *Sex Transm Dis.* 2022;49(1):81-5.
49. McClung N, Burnett J, Wejnert C, Markowitz LE, Meites E, Group NS. Human papillomavirus vaccination coverage among men who have sex with men-National HIV Behavioral Surveillance, United States, 2017. *Vaccine.* 2020;38(47):7417-21.
50. Meites E, Wilkin TJ, Markowitz LE. Review of human papillomavirus (HPV) burden and HPV vaccination for gay, bisexual, and other men who have sex with men and transgender women in the United States. *Hum Vaccin Immunother.* 2022;18(1):2016007.
51. Meites E, Winer RL, Newcomb ME, Gorbach PM, Querec TD, Rudd J, et al. Vaccine Effectiveness Against Prevalent Anal and Oral Human Papillomavirus Infection Among Men Who Have Sex With Men-United States, 2016-2018. *J Infect Dis.* 2020;222(12):2052-60.
52. Looker KJ, Ronn MM, Brock PM, Brisson M, Drolet M, Mayaud P, et al. Evidence of synergistic relationships between HIV and Human Papillomavirus (HPV): systematic reviews and meta-analyses of longitudinal studies of HPV acquisition and clearance by HIV status, and of HIV acquisition by HPV status. *J Int AIDS Soc.* 2018;21(6):e25110.
53. EAU. EAU-ASCO Penile Cancer Guidelines. 2023.

## 5. Metode

Retningslinjen er udarbejdet af DaPeCa

### 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 engelsksproget litteratur er citeret.

### 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.

### 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 sendt til høring i dansk dermatologisk selskab og dansk urologisk selskab. Begge interesseselskaber har godkendt anbefalingerne der ikke ændrer på behandlingen, men centraliserer monitoreringen.

### Godkendelse

Faglig godkendelse:

Denne retningslinje er udarbejdet af DaPeCa.

Administrativ godkendelse:

7. december 2023.

### Anbefalinger, der udløser betydelig merudgift

Anbefalingerne vurderes ikke at være forbundet med betydelige merudgifter.



## Behov for yderligere forskning

Ej anført.

## 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, ingen interessekonflikter
- Pernille Skjold Kingo, urinvejskirurgi, overlæge, klinisk lektor, Phd, FEBU, Aarhus Universitetshospital, ingen interessekonflikter
- Kim Krarup, urinvejskirurgi, overlæge, Rigshospitalet, ingen interessekonflikter
- Mikael Aagaard, urinvejskirurgi, overlæge, 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

Såfremt der ikke er angivet tilknytning til virksomheder, og der ikke er nogen potentielle interessekonflikter, angives blot "*ingen interessekonflikter*" efter forfatterens navn.

For detaljerede samarbejdsrelationer henvises til deklARATION via Lægemiddelstyrelsens hjemmeside:

[https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/godkendelse/sundhedspersoners-tilknytning-til-virksomheder/lister-over-tilknytning-til-virksomheder/apotekere,-laeger,-sygeplejersker-og-tandlaeger'](https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/godkendelse/sundhedspersoners-tilknytning-til-virksomheder/lister-over-tilknytning-til-virksomheder/apotekere,-laeger,-sygeplejersker-og-tandlaeger)

Samlet vurdering af habilitet:

Samlet vurdering af habilitet for forfattergruppen: Kun få af forfatterne til denne retningslinje har haft samarbejde med medicinalfirmaer i 2022. Samarbejdet omfatter forsøgsprotokoller, undervisning, rejser og deltagelse i ekspertmøder i forskellige sammenhænge og med forskellige medicinalfirmaer. Det er formandens (angivelse af den eller de personer som har vurderet habiliteten hvis ikke DMCG formanden har gjort dette) opfattelse og vurdering, at ovenstående samarbejdsrelationer ikke har indflydelse på retningslinjearbejdet.

## Plan for opdatering

Ej anført.

## Version af retningslinjeskabelon

Retningslinjen er udarbejdet i version 9.3 af skabelonen.

## 6. Monitorering

Monitorering er ikke relevant da der ikke længere drives en landsdækkende RKKP database for peniscancer.

## 7. Bilag

Der er ingen bilag.

## 8. Om denne kliniske retningslinje

Denne kliniske retningslinje er udarbejdet i et samarbejde mellem Danske Multidisciplinære Cancer Grupper (DMCG.dk) og Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram (RKKP). 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](http://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 RKKP.