



Federatie
**Medisch
Specialisten**

Peniele Intra-epitheliale Neoplasie

Inhoudsopgave

Peniele Intra-epitheliale Neoplasie	1
Inhoudsopgave	2
Startpagina - Peniele Intra-epitheliale Neoplasie	3
Epidemiologie en pathologie	4
Diagnostiek	10
Behandeling	21
Topicale therapie	24
Behandeling met laser	31
Chirurgische behandeling	37
Overige behandelingen	45
HPV-vaccinatie	47
Follow-up	52
Voorlichting en begeleiding	55
Organisatie van zorg	58

Startpagina - Peniele Intra-epitheliale Neoplasie

Waar gaat deze richtlijn over?

Deze richtlijn richt zich op wat volgens de huidige maatstaven de beste zorg is voor patiënten met Peniele Intra-epitheliale Neoplasie (PeIN). In de richtlijn komen de volgende onderwerpen aan de orde:

- Epidemiologie en pathologie
- Diagnostiek
- Behandeling met topische therapie, lasertherapie en chirurgie
- Overige behandelingen
- HPV-vaccinatie
- Follow-up
- Voorlichting en begeleiding
- Organisatie van zorg

Voor wie is deze richtlijn bedoeld?

De richtlijn is bestemd voor zorgverleners in de tweede en derde lijn die betrokken zijn bij de zorg voor patiënten met PeIN.

Voor patiënten

PeIN is een zeldzame aandoening waarbij er onrustige cellen zijn in de huid van de penis. Deze cellen kunnen een voorstadium zijn van peniskanker, maar PeIN zelf is nog geen kanker. Bij PeIN kunnen klachten voorkomen zoals een rode vlek, verdikking of zweertje, meestal is dit op de eikel of op de voorhuid. PeIN kan veroorzaakt worden door een infectie met het humaan papillomavirus (HPV). Het kan ook ontstaan bij patiënten met bepaalde huidaandoeningen zoals lichen sclerosus. De behandelingen voor PeIN kunnen variëren afhankelijk van de grootte en de plaats van de afwijking. Mogelijke behandelopties zijn medicinale crèmes die abnormale cellen vernietigen, lasertherapie of chirurgie.

Meer informatie over PeIN is te vinden op de pagina 'Vorstadium van peniskanker' op de website kanker.nl.

Hoe is de richtlijn tot stand gekomen?

Het initiatief voor deze richtlijn is afkomstig van de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV). De richtlijn is opgesteld door een multidisciplinaire commissie met vertegenwoordigers vanuit de dermatologen, urologen en pathologen.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 27-05-2025

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Epidemiologie en pathologie

Uitgangsvraag

Welke pathologische verslaglegging wordt aanbevolen?

Welke pathologische criteria zijn er voor HPV-gerelateerde en gedifferentieerde PeIN?

Welke pathologische markers zijn bekend bij PeIN?

Aanbeveling

Vermeld bij de pathologieaanvraag van het biopt of de excisie minimaal de locatie op de penis (preputium, glans penis, schacht), klinische kenmerken, voorgaande behandelingen en comorbiditeiten als lichen planus en lichen sclerosus. Vermijd voormalige terminologie van PeIN met eigennamen zoals erytroplasie van Queryat.

Maak (histopathologisch) het onderscheid tussen gedifferentieerde PeIN en HPV-gerelateerde PeIN volgens de meest recente WHO criteria.

Vermeld in de conclusie van het pathologieverslag bijkomende (inflammatoire) afwijkingen of ziektebeelden zoals lichen planus of lichen sclerosus.

Consulteer laagdrempelig een centrum met expertise bij twijfel over de histologische diagnose van PeIN.

Overwegingen

Professioneel perspectief

Epidemiologie

Over het algemeen is de diagnose PeIN relatief zeldzaam, maar de exacte incidentie en prevalentie is niet bekend. Er lijkt wel een stijgende trend in incidentie te wordenesignaleerd. Uit een Zweeds onderzoek blijkt een toename van de incidentie van 0.88 naar 2.08 gevallen per 100.000 mannen tussen 2000 en 2019 [Kristiansen, 2022]. In een Deense studie werd eveneens een toename in incidentie gezien van 0.87 in 1997 tot 1.84 per 100.000 persoon-jaren in 2018 [Olesen, 2022]. Dit komt overeen met een eveneens stijgende trend in incidentie in Nederland, waarbij de incidentie van PeIN toeneemt van 0.41 naar 1.84 cases per 100.000 mannen in de periode van 1998 tot 2022 [Hoekstra 2019, Avitan (unpublished)].

In ongeveer driekwart van de gevallen is PeIN HPV-geassocieerd [WHO, 2022]. In een systematic review van Olesen (2018) werd bij 79.8% van in totaal 445 patiënten met PeIN uit 19 studies HPV DNA gevonden [Olesen, 2019]. Het gedifferentieerde type is niet gerelateerd aan het HPV. Hieronder valt bijvoorbeeld PeIN die is ontstaan in een achtergrond van lichen sclerosus. Gedifferentieerde PeIN lijkt op latere leeftijd voor te komen dan de HPV-gerelateerde PeIN. Vaak is er een voorgeschiedenis van lichen sclerosus [WHO, 2022].

In een Zweedse studie naar de incidentie van PeIN was de laesie in 31.7% van de gevallen gelokaliseerd op preputium, in 27% op de glans, in 13.8% op de schacht van de penis, in 6.8% zowel op de glans als het preputium, in 4.4 % op een ongespecificeerde locatie op de penis, en in 16.2% van de gevallen werd de

locatie niet gerapporteerd [Kristiansen, 2022]. Hierbij werd geen onderscheid gemaakt tussen gedifferentieerde PeIN en HPV-gerelateerde PeIN.

Risicofactoren

In een studie van Kristiansen et al. (2019), waarbij de gegevens van 580 patiënten met PeIN uit een Zweeds patiëntenregister werden vergeleken met een controlegroep van 3436 patiënten, werd gevonden dat aandoeningen van de voorhuid zoals phimosis en paraphimosis, immunosuppressieve medicatie, peniele chirurgie, balanitis, genitale wratten, orgaantransplantatie, lichen sclerosus en lichen planus relatief vaker voorkomen bij patiënten met PeIN ($p < 0.001$). Ook obesitas werd significant vaker gezien bij patiënten met PeIN ($p=0.03$). Roken en COPD waren niet significant afwijkend tussen beide groepen. Volgens de auteurs zou dat kunnen komen doordat rookgedrag niet standaard wordt geregistreerd in Zweden. Bij de geïnccludeerde patiënten werd geen onderscheid gemaakt tussen HPV-gerelateerde en gedifferentieerde PeIN.

Progressiekans

Er zijn weinig getallen bekend over de kans op progressie van PeIN naar plaveiselcelcarcinoom (PCC) van de penis. De verschillende klinische uitingsvormen van PeIN hebben verschillende kansen op progressie naar peniscarcinoom, waarbij over het algemeen PeIN met klinische kenmerken van erytroplasie van Queyrat een hogere kans op progressie heeft dan PeIN met klinische kenmerken van morbus Bowen. PeIN met klinische kenmerken van bowenoïde papulose lijkt een zeer lage progressiekans te hebben [Hoekstra, 2019].

Enkele internationale studies laten wel zien dat deze kans laag is, maar dat recidieven regelmatig tot vaak voorkomen [WHO, 2022]. De studies die in deze richtlijn zijn beschreven onder de module Behandeling, rapporteren een kans op progressie van 0% tot 3,7%. Dit is afhankelijk van de soort afwijking en de behandeling. Twee andere studies vonden een progressiekans van respectievelijk 2 en 2,4% [Straub, 2022; Kravvas, 2020]. Een recentere Engelse studie liet een progressiekans van 13,6% zien [Ashley, 2021]. In de Nederlandse populatie wordt een progressiekans van 7,5% gevonden bij patiënten met PeIN. Hierin is nog een onderscheid gevonden tussen de twee types, waarbij HPV-gerelateerde PeIN met 3.5% een minder grote kans op progressie had vergeleken met de 9.3% progressiekans bij gedifferentieerde PeIN [Avitan, (unpublished)].

Recidiefkans

De studies die in deze richtlijn zijn beschreven onder de module Behandeling beschrijven een recidiefkans variërend van 0% tot 50%. Dit is afhankelijk van de soort afwijking en de behandeling.

Histologische en klinische kenmerken

Histologisch wordt PeIN herkend door dysplastische veranderingen van het plaveiselcelepitheel met een intacte basaalmembraan. Er worden twee types van PeIN onderscheiden, het gedifferentieerde type en het HPV-gerelateerde type. Beide types zijn premaligne laesies van het peniele plaveiselcelcarcinoom.

De klinische kenmerken van PeIN zijn zeer divers. Op basis van uiterlijke kenmerken worden vaak andere benamingen voor dit ziektebeeld gebruikt. Dit zijn onder andere: erytroplasie van Queyrat, morbus Bowen en Bowenoïde papulose. Dit zijn dus klinische diagnoses op basis van klinische kenmerken (zie tabel 1). Echter

worden de termen erytroplasie van Queyrat en morbus Bowen, net als de termen 'peniel carcinoma in situ' en 'laag- en hooggradige dysplasie', afgeraden door de nieuwste editie van de WHO classificatie. Alle PeIN laesies worden beschouwd als hooggradig. Ook de in eerdere publicaties gebruikte indeling van PeIN in graad 1, 2 en 3 wordt daarom door de WHO afgeraden [WHO, 2022].

Het is dus belangrijk om te weten dat er verschillende klinische presentaties zijn, maar dat deze histopathologisch niet van elkaar te onderscheiden zijn.

Pathologie

Bij het aanvragen van pathologie onderzoek voor biopsieën of excisies van PeIN, is het essentieel om uitgebreide informatie te verstrekken. Vermeld minimaal de locatie op de penis (preputium, glans penis, schacht), klinische kenmerken, eerdere behandelingen en eventuele comorbiditeiten zoals lichen planus en lichen sclerosus. Dit helpt pathologen bij het interpreteren van de bevindingen en het stellen van een nauwkeurige diagnose.

Het is belangrijk om histopathologisch onderscheid te maken tussen gedifferentieerde PeIN en HPV-gerelateerde PeIN volgens de meest recente WHO-criteria. Het gebruik van voormalige terminologieën van PeIN moet worden vermeden, om verwarring te voorkomen en om de diagnostische consistentie te waarborgen [WHO, 2022]. In de conclusie van het pathologieverslag is het ook van belang om eventuele bijkomende (inflammatoire) afwijkingen of ziektebeelden, zoals lichen planus of lichen sclerosus, te vermelden. Bij twijfel over de histologische diagnose van PeIN is het raadzaam om laagdrempelig een gespecialiseerd centrum te raadplegen voor advies en verdere evaluatie.

Pathologie HPV-gerelateerde PeIN

Pathologische criteria

HPV-geassocieerde PeIN komt zowel voor op de glans en preputium (klinisch meestal erytroplasie van Queyrat) als op de schacht van de penis (klinisch meestal morbus Bowen of Bowenoïde papulose).

HPV-geassocieerde PeIN begint met een infectie van het squameuze epitheel met een hoog risico type HPV. HPV types 16, 18, 31, 33, 45, 51, 52, 53 en 58 zijn de meest voorkomende hoog risico types die geassocieerd zijn met PeIN. Hoog risico HPV transformatie ontstaat door inactivatie van het Rb eiwit door het E7 eiwit, wat resulteert in ongecontroleerde activatie van de celcyclus en leidt tot overexpressie van p16 (p16INK4a). Daarnaast bindt ook het E6 eiwit aan het tumorsuppressor eiwit p53 hetgeen DNA herstel voorkomt en zo leidt tot activatie van de apoptose pathway [WHO, 2022].

Histopathologisch toont HPV-geassocieerd PeIN meerdere subtypes zoals basaloïd en warty. Zeldzame subtypes zijn pagetoïde en heldercellige PeIN. Basaloïde PeIN kenmerkt zich door een monotone opvulling van meestal de gehele breedte van het epitheel door relatief kleine immature cellen met een hoge N:C ratio, takrijke mitosen en prominente apoptose. Bij warty PeIN is het oppervlakte epitheel stekelig (verruceus) en bestaand uit pleiomorfe cellen met koilocytotische atypie, ruime hoeveelheid cytoplasma en talrijke mitosen. Gemixt warty/basaloïd PeIN toont een gecombineerd patroon van de basaloïde component aan de basis met de meer gedifferentieerde verruceuze component aan het oppervlak [WHO, 2022].

Met immunohistochemische kleuringen voor p16 en p53 kan een HPV-geassocieerde PeIN vrij gemakkelijk

worden gediagnosticeerd. Een diffuse 'blok' aankleuring van p16 ondersteunt de aanwezigheid van hoog-risico HPV [Canete-Portillo, 2019]. Daarbij toont de p53 meestal een heterogene aankleuring passend bij wild-type patroon (surrogaat voor het ontbreken van een *TP53*-genmutatie). Een volledig positieve p53 of volledig negatieve p53 aankleuring past bij een mutant patroon (surrogaat voor een *TP53*-genmutatie) en past niet goed bij HPV-geassocieerde PeIN. Ki67 toont naast basale aankleuring ook suprabasale uitbreiding oplopend tot in de bovenste helft van het epitheel [Chaux, 2012].

Indien er twijfel is over de aankleuring van p16 kan de aanwezigheid van hoog risico HPV worden aangetoond met in situ hybridisatie of PCR analyse.

Pathologie gedifferentieerde PeIN

Pathologische criteria

Gedifferentieerde, HPV-onafhankelijke PeIN komt voor op het binnenblad van het preputium, maar kan ook op andere locaties voorkomen, zoals de glans of schacht van de penis. Gedifferentieerde PeIN komt met regelmaat voor in een achtergrond van chronische ontstekingsprocessen zoals lichen sclerosus, lichen planus en balanoposthitis [Regauer, 2023]. In circa 15% van gedifferentieerde PeIN wordt geen ontsteking of lichen sclerosus aangetroffen [Chaux 2012; Regauer, 2023]. Bij een gedetailleerde histopathologische studie naar peniele lichen sclerosus vonden Piris et al (2020), dat gedifferentieerde PeIN vooral voorkwam in een achtergrond van de lymphocyte-depleted variant van lichen sclerosus [Piris, 2020].

Histopathologisch wordt gedifferentieerde, HPV-onafhankelijke PeIN gekenmerkt door acanthose, hyper- en parakeratose, verlengde en anastomoserende rete lijsten, prominente celbruggen met spongiose, maturatie stoornissen met aanwezigheid van intra-epitheliale verhoorning en keratinocyten met ruim eosinofiel cytoplasma, vesiculaire kern en soms prominente nucleolus, en atypie van parabasale en basale cellen. In de achtergrond zijn vaak tekenen van lichen sclerosus en/of chronische ontsteking aanwezig. Differentiaal diagnostisch dienen overwogen te worden squameuze hyperplasie, pseudo-epitheliomateuze hyperplasie en lichen simplex chronicus [WHO, 2022].

Een immunohistochemisch panel van Ki67, p16 en p53 kan de diagnose gedifferentieerde PeIN tegenover differentiaal diagnostische overwegingen ondersteunen. Gedifferentieerde PeIN is vrijwel altijd negatief voor p16 [Oertell, 2011; Fernandez-Nestosa, 2017]. Bij gedifferentieerde PeIN komt Ki67 tot expressie in de basale en parabasale cellen, terwijl Ki67 uitsluitend in de basale cellaag bij squameuze hyperplasie voorkomt [Chaux, 2011]. Gedifferentieerde PeIN toont aberrante expressie van p53 in 44-62% [Chaux, 2011; Regauer, 2023]. Dit komt overeen met de aanwezigheid van *TP53*-gen mutaties in 44% van peniel HPV-onafhankelijk plaveiselcelcarcinoom [Kashofer, 2017].

Recent zijn er binnen de groep gedifferentieerde PeIN morfologische varianten beschreven. In een serie met 27 gedifferentieerde PeIN-laesies, classificeerden Guerrero et al, 2022, er 5 (18.5%) van het basaloïde type [Guerrero, 2022]. Deze laesies tonen gelijkenis met HPV-gerelateerde PeIN maar hebben noch p16 expressie, noch HPV DNA. Dergelijke basaloïde niet-HPV-gerelateerde precursor laesies zijn ook zeldzaam in de vulva beschreven [Rakislova, 2020]. Naast de klassieke gedifferentieerde PeIN, onderscheidde Regauer et al, 2023, een verruceus/ verruciform-papillair subtype en een ongedifferentieerd subtype waaronder vermelde basaloïde variant [Regauer, 2023]. Het verruceus/-verruciform-papillaire subtype toont geen associatie met

chronische ontsteking en toont sterke gelijkenis met *vulvar acanthosis with altered differentiation* [Parra-Herran, 2022]. p53 over-expressie kwam voor bij 62% van het klassieke gedifferentieerde PeIN, 14% van het verruciforme type en 29% van het ongedifferentieerde type. Moleculaire analyse van naastgelegen plaveiselcelcarcinoom toonde *TP53*-gen mutaties in 54%, *CDKN2A*-mutaties in 46%, en *HRAS*- en *PIK3CA*-mutaties beide in 19%. Plaveiselcelcarcinoom met *TP53*- en *CDKN2A*-mutaties waren geassocieerd met klassiek gedifferentieerde PeIN, en met *HRAS*- en *PIK3CA*-mutaties met verruceuze/ verruciform-papillaire PeIN [Regauer, 2023].

Onderbouwing

Zoeken en selecteren

Voor deze vraag is geen systematische literatuuranalyse verricht. Overwegingen en aanbevelingen zijn gebaseerd op basis van expert opinion. Voor de uitwerking is gebruik gemaakt van enkele losse ondersteunende artikelen.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 27-05-2025

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- Ashley, S., Shanks, J. H., Oliveira, P., Lucky, M., Parnham, A., Lau, M., & Sangar, V. (2021). Human Papilloma Virus (HPV) status may impact treatment outcomes in patients with pre-cancerous penile lesions (an eUROGEN Study). *International journal of impotence research*, 33(6), 620–626. <https://doi.org/10.1038/s41443-020-0327-4>
- Avitan, O., Maaren, L.C. van, Vreeburg, M.T.A., Leenders, A.G.J.L.H., Bekers, E., Poel, H. van der, Brouwer, O. (unpublished). Penile Intraepithelial Neoplasia (PeIN) in The Netherlands: A Comprehensive 15-Year Study on Incidence, Recurrence, and Progression to Invasive Malignancy.
- Canete-Portillo, S., Sanchez, D. F., & Cubilla, A. L. (2019). Pathology of Invasive and Intraepithelial Penile Neoplasia. *European urology focus*, 5(5), 713–717. <https://doi.org/10.1016/j.euf.2019.06.013>
- Chaux, A., Velazquez, E. F., Amin, A., Soskin, A., Pfannl, R., Rodríguez, I. M., Barreto, J. E., Lezcano, C., Ayala, G., Netto, G. J., & Cubilla, A. L. (2012). Distribution and characterization of subtypes of penile intraepithelial neoplasia and their association with invasive carcinomas: a pathological study of 139 lesions in 121 patients. *Human pathology*, 43(7), 1020–1027. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2011.07.025>
- Daling, J. R., Madeleine, M. M., Johnson, L. G., Schwartz, S. M., Shera, K. A., Wurscher, M. A., Carter, J. J., Porter, P. L., Galloway, D. A., McDougall, J. K., & Krieger, J. N. (2005). Penile cancer: importance of circumcision, human papillomavirus and smoking in in situ and invasive disease. *International journal of cancer*, 116(4), 606–616. <https://doi.org/10.1002/ijc.21009>
- Fernández-Nestosa, M. J., Guimerà, N., Sanchez, D. F., Cañete-Portillo, S., Velazquez, E. F., Jenkins, D., Quint, W., & Cubilla, A. L. (2017). Human Papillomavirus (HPV) Genotypes in Condylomas, Intraepithelial Neoplasia, and Invasive Carcinoma of the Penis Using Laser Capture Microdissection (LCM)-PCR: A Study of 191 Lesions in 43 Patients. *The American journal of surgical pathology*, 41(6), 820–832. <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000000821>
- Guerrero, J., Trias, I., Veloza, L., Del Pino, M., Garcia, A., Marimon, L., Diaz-Mercedes, S., Rodrigo-Calvo, M. T., Alós, S., Ajami, T., Parra-Medina, R., Martinez, A., Reig, O., Ribal, M. J., Corral-Molina, J. M., Ordi, J., Ribera-Cortada, I., & Rakislova, N. (2022). HPV-negative Penile Intraepithelial Neoplasia (PeIN) With Basaloid Features. *The American journal of surgical pathology*, 46(8), 1071–1077. <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000001885>
- Hakenberg, O. W., Compérat, E. M., Minhas, S., Necchi, A., Protzel, C., & Watkin, N. (2015). EAU guidelines on penile cancer: 2014 update. *European urology*, 67(1), 142–150. <https://doi-org.eur.idm.oclc.org/10.1016/j.eururo.2014.10.017>

- Hoekstra, R. J., Trip, E. J., Ten Kate, F. J., Horenblas, S., & Lock, M. T. (2019). Penile intraepithelial neoplasia: Nomenclature, incidence and progression to malignancy in the Netherlands. International journal of urology : official journal of the Japanese Urological Association, 26(3), 353–357. <https://doi.org/10.1111/iju.13871>
- Kashofer, K., Winter, E., Halbwedl, I., Thueringer, A., Kreiner, M., Sauer, S., & Regauer, S. (2017). HPV-negative penile squamous cell carcinoma: disruptive mutations in the TP53 gene are common. Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc, 30(7), 1013–1020. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2017.26>
- Kristiansen, S., Svensson, Å., Drevin, L., Forslund, O., Torbrand, C., & Bjartling, C. (2019). Risk Factors for Penile Intraepithelial Neoplasia: A Population-based Register Study in Sweden, 2000-2012. Acta dermato-venereologica, 99(3), 315–320. <https://doi-org.eur.idm.oclc.org/10.2340/00015555-3083>
- Kristiansen, S., Torbrand, C., Svensson, Å., Forslund, O., & Bjartling, C. (2022). Incidence of penile intraepithelial neoplasia and treatment strategies in Sweden 2000-2019. BJU international, 129(6), 752–759.
- Menon S, Moch H, Berney DM, Cree IA, Srigley JR, Tsuzuki T, Comp  rat E, Hartmann A, Netto G, Rubin MA, Gill AJ, Turajlic S, Tan PH, Raspollini MR, Tickoo SK, Amin MB. WHO 2022 classification of penile and scrotal cancers: updates and evolution. Histopathology. 2023 Mar;82(4):508-520. doi: 10.1111/his.14824. Epub 2022 Nov 9. PMID: 36221864.
- Oertell, J., Caballero, C., Iglesias, M., Chaux, A., Amat, L., Ayala, E., Rodríguez, I., Velázquez, E. F., Barreto, J. E., Ayala, G., & Cubilla, A. L. (2011). Differentiated precursor lesions and low-grade variants of squamous cell carcinomas are frequent findings in foreskins of patients from a region of high penile cancer incidence. Histopathology, 58(6), 925–933. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2559.2011.03816.x>
- Olesen, T. B., Sand, F. L., Rasmussen, C. L., Albieri, V., Toft, B. G., Norrild, B., Munk, C., & Kjær, S. K. (2019). Prevalence of human papillomavirus DNA and p16INK4a in penile cancer and penile intraepithelial neoplasia: a systematic review and meta-analysis. The Lancet. Oncology, 20(1), 145–158. [https://doi-org.eur.idm.oclc.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30682-X](https://doi-org.eur.idm.oclc.org/10.1016/S1470-2045(18)30682-X)
- Parra-Herran, C., Nucci, M. R., Singh, N., Rakislova, N., Howitt, B. E., Hoang, L., Gilks, C. B., Bosse, T., & Watkins, J. C. (2022). HPV-independent, p53-wild-type vulvar intraepithelial neoplasia: a review of nomenclature and the journey to characterize verruciform and acanthotic precursor lesions of the vulva. Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc, 35(10), 1317–1326. <https://doi.org/10.1038/s41379-022-01079-7>
- Rakislova, N., Alemany, L., Clavero, O., Del Pino, M., Saco, A., Marimon, L., Quir  s, B., Lloveras, B., Ribera-Cortada, I., Alejo, M., Pawlita, M., Quint, W., de Sanjose, S., Ordi, J., & VVAP Study Group (2020). HPV-independent Precursors Mimicking High-grade Squamous Intraepithelial Lesions (HSIL) of the Vulva. The American journal of surgical pathology, 44(11), 1506–1514. <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000001540>
- Regauer, S., Ermakov, M., & Kashofer, K. (2023). The Spectrum of HPV-independent Penile Intraepithelial Neoplasia: A Proposal for Subclassification. The American journal of surgical pathology, 47(12), 1449–1460. <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000002130>
- Straub Hogan, M. M., Spieker, A. J., Orejudos, M., Gheit, T., Herfs, M., Tommasino, M., Sanchez, D. F., Fernandez-Nestosa, M. J., Pena, M. D. C. R., Gordetsky, J. B., Epstein, J. I., Canete-Portillo, S., Gellert, L. L., Prieto Granada, C. N., Magi-Galluzzi, C., Cubilla, A. L., & Giannico, G. A. (2022). Pathological characterization and clinical outcome of penile intraepithelial neoplasia variants: a North American series. Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc, 35(8), 1101–1109. <https://doi.org/10.1038/s41379-022-01020-y>

Diagnostiek

Uitgangsvraag

Welke diagnostische interventies worden aanbevolen bij verdenking op PeIN?

1. Wat is de rol van anamnese en lichamelijk onderzoek?
2. Wat is de rol van dermatoscopie?
3. Wat is de rol van een biopt en/of diagnostische excisie/circumcisie?
4. Wordt HPV-diagnostiek aanbevolen?
5. Wat is de rol van de klinisch-pathologische correlatie?

Aanbeveling

Vraag in de anamnese naar risicofactoren.

Verricht laagdrempelig een volledig anogenitaal onderzoek en let op aanwijzingen voor andere anogenitale dermatosen.

Documenteer nauwkeurig de bevindingen van het lichamelijk onderzoek (locatie, omvang, uitgebreidheid en morfologie) en leg deze bij voorkeur ook fotografisch vast.

Verricht bij de eerste presentatie van PeIN op de schacht (klinisch bowenoïde papulose) altijd eerst een biopt om de diagnose PeIN histopathologisch te bevestigen.

Verricht opnieuw een biopt bij twijfel over de diagnose PeIN of bij progressie van het klinisch beeld.

Verwijs patiënt naar een dermatoloog voor behandeling en follow-up indien er een verdenking is op een onderliggende lichen sclerosus of lichen planus.

Verwijs bij verdenking op een peniscarcinoom naar een expertisecentrum voor peniscarcinoom. Zie module Organisatie van zorg.

Overwegingen

Anamnese en lichamelijk onderzoek

Bij de anamnese is het van belang om te achterhalen hoe de afwijking is ontstaan en wat voor hinder patiënt hiervan ondervindt. Vraag in de anamnese naar de duur van het bestaan van de huidafwijking(en), of er sprake is van groei of uitbreiding, of er sprake is van jeuk of pijn, en of de patiënt gevaccineerd is tegen HPV. Vraag ook aan de patiënt of deze eerder peniele afwijkingen of trauma's (o.a. circumcisie) heeft gehad, en of en hoe deze behandeld zijn. Daarnaast dient te worden gevraagd naar mictieklachten, het seksueel functioneren en of de klachten invloed hebben op het dagelijks leven (zowel psychisch als functioneel). Bespreek en let op risicofactoren voor PeIN en peniscarcinoom om een juiste inschatting te maken van de kans op het diagnosticeren van een PeIN [Kristiansen, 2019; Palefsky, 2022; WHO, 2022; Giovanna, 2023], zie hiervoor

Tabel 1: Het ligt daarnaast voor de hand dat risicofactoren voor hoogrisico HPV-infectie een rol spelen, zoals is aangetoond bij hooggradige dysplasieën en plaveiselcelcarcinoom bij cervicale, vulvaire en anale HPV-infectie [Palefsky, 2022].

Tabel 1 Risicofactoren voor PeIN en peniscarcinoom

Risicofactoren PeIN	Risicofactoren peniscarcinoom
Aandoeningen van de voorhuid, zoals phimosis en paraphimosis	HPV infectie
Gebruik van immunosuppressieve medicatie (orgaantransplantatie) of een gestoorde afweer	Slechte genitale hygiëne
Peniele chirurgie	Roken
Balanitis	Geen neonatale circumcisie
Lichen sclerosus	Chronische inflammatoire aandoeningen zoals phimosis, chronische inflammatie, lichen sclerosus
Lichen planus	Peniel trauma
Genitale wratten, anale fissuren of fistels	Meerdere sekspartners
Roken	Voorgeschiedenis met soa's (zoals HPV en HIV)
Voorgeschiedenis van of risicofactoren voor soa's (zoals HPV en HIV)	

Beoordeel bij het lichamelijk onderzoek allereerst de exacte locatie van de afwijking. Let hierbij op veranderingen ten aanzien van de voorhuid (zoals verminderde mobiliteit, adhesies) en het aspect van de meatus urethra (vernauwing). Deze veranderingen kunnen inzicht geven in het voorkomen van onderliggende anogenitale dermatosen. Kijk vervolgens naar het voorkomen van matig tot scherp begrensd erytheem, erosies, ulcera, (verruceuze) papels, plaques en hyperkeratose. PeIN kent verschillende uitingsvormen, en kan een solitaire of multifocale huidafwijking betreffen. Kenmerken die vaker gezien worden bij een (pre)maligne huidafwijking ten opzichte van een benigne huidafwijking zijn erosies, ulcera, verruceuze papels, plaques of tumoren, en het voorkomen van hyperkeratose. Ook induratie en (druk)pijn behoren tot deze kenmerken. Daarnaast moet gelet worden op andere afwijkingen (naast anatomische afwijkingen) passend bij lichen sclerosus, lichen planus of condylomata acuminata. Let hierbij op erytheem, witte maculae, hyperkeratose, verruceuze papels of polygonale papels/plaques, en Wickhamse striae. Inspecteer naast de penis laagdrempelig, en zeker bij relevante risicofactoren, [Palefsky, 2022] ook het scrotum, het perineum, de peri-anale regio en de liezen [Edwards, 2008]. Controleer op invasieve groei door de laesie(s) te palperen en te voelen naar vergrote klieren in de liezen.

Bij lichamelijk onderzoek verschijnt gedifferentieerde PeIN vaak als een witte plaque die erosief of hyperkeratotisch kan zijn, terwijl een HPV-geassocieerde (basaloïde) PeIN vaker een erythemateuze, huidkleurige of bruinepapel of plaque met een papillomateus of verruceus aspect is, die zowel unifocaal als multifocaal kan zijn [Soskin, 2012; Oertell, 2011; Fernández-Nestosa, 2020].

De werkgroep adviseert om altijd (indien logistiek mogelijk) medische foto's te maken van de huidafwijking(en) ten behoeve van de eventuele behandeling en follow-up. Zie Tabel 2 voor een overzicht

van klinische kenmerken bij PeIN en bij de belangrijkste differentiaal diagnoses van PeIN. Naast de genoemde differentiaal diagnoses kan er sprake zijn van andere dermatosen zoals eczeem of psoriasis, (pre-)maligniteiten zoals morbus Paget en melanoma (in situ) en van infecties.

Tabel 2 Klinische kenmerken en differentiaal diagnoses.

Diagnose	Klinisch beeld
PeIN met klinische kenmerken van erythroplasie van Queyrat	Scherp begrensde, rode, vaak fluweelachtige wat verdikte plaque, soms ulcererend, op de glans of op het binnenblad van het preputium.
PeIN met klinische kenmerken van Morbus Bowen	Wratachtige of papillomateuze papel of plaque op schacht, glans of preputium
PeIN met klinische kenmerken van Bowenoïde papulose	Scherp begrensde, gladde, bruine, buinrode of bruinzwarte papels en plaques die meestal op de schacht voorkomen en daarnaast, soms in grote aantallen, op het scrotum, in de pubisstreek, de liezen en peri-anaal.
Differentiaal diagnoses	
Peniscarcinoom Plaveiselcelcarcinoom	Indien de afwijking exofytisch groeit (verheven, verruceus, of solide), pijnlijk is of ulcereert (de diepte in groeit), denk dan ook aan maligne progressie naar plaveiselcelcarcinoom van de penis.
Condylomata acuminata	Scherp begrensde huidkleurige, bruine of rozerode spitse of vlakke wratachtige of bloemkoolachtige papels of plaques op de slijmvliesen of op de overgang huid-slijmvlies
Balanitis van Zoon	Scherp begrensde, glanzende, wat vochtig lijkende bruinrode, oranje-rode of vurig rode afwijkingen op de glans penis en/of op het binnenblad van het preputium. Meestal asymptomatisch, soms jeukend, branderig of pijnlijk.
Lichen sclerosus	Bleekheid, fissuren, hyperkeratose, atrofie, fissuren, petechiën en ecchymosen tpv preputium en/ of glans penis. Lichen sclerosus kan leiden tot verkleving van het preputium met de glans, phimosis en meatusstenose. Soms uitbreiding in de proximale urethra met ernstige mictieklachten als gevolg. Uitbreiding naar de huid van de penisschacht en het scrotum is zeldzaam
Lichen planus	Cutane lichen planus komt voor op de penisschacht en soms op preputium en glans als livide polygonale papels met daarop een netwerk van witte streepjes (Wickhams striae). Mucosale lichen planus komt voor op de glans en het binnenblad van het preputium en toont glanzend erytheem, erosieve afwijkingen, soms met Wickhamse striae en soms ulcera. Er kan verkleving optreden van glans en preputium.

Dermatoscopie

Dermatoscopie heeft een ondersteunende rol in de diagnostiek naar PeIN en de bijbehorende differentiaal diagnose. Het wordt in de praktijk (nog) niet vaak toegepast. Vaak voorkomende dermatoscopische

bevindingen bij een PeIN zijn structuurloze roze gebieden en een opvallend vasculair patroon, zoals geclusterde puntvaatjes en/of glomerulaire vaten. Gebruik eventueel echogel met daaroverheen doorzichtig (huishoud)folie bij de dermatoscopie.

Diagnostisch biopt

Histopathologisch onderzoek is noodzakelijk om de diagnose PeIN definitief te stellen. Een diagnostisch biopt of een excisiebiopt is essentieel bij een klinische verdenking op een (pre-) maligne aandoening, zoals PeIN of plaveiselcelcarcinoom. Volgens de richtlijnen van de British Association for Sexual Health and HIV (BASHH) moet bij verdachte, aanhoudende of atypische peniele laesies naast een volledig anogenitaal onderzoek ook een biopsie verricht worden om de diagnose te bevestigen en een maligniteit uit te sluiten [Edwards, 2008]. Het wordt dus ten eerste afgeraden om een behandeling voor PeIN in te zetten zonder dat er eerst sprake is van biopt-bewezen PeIN.

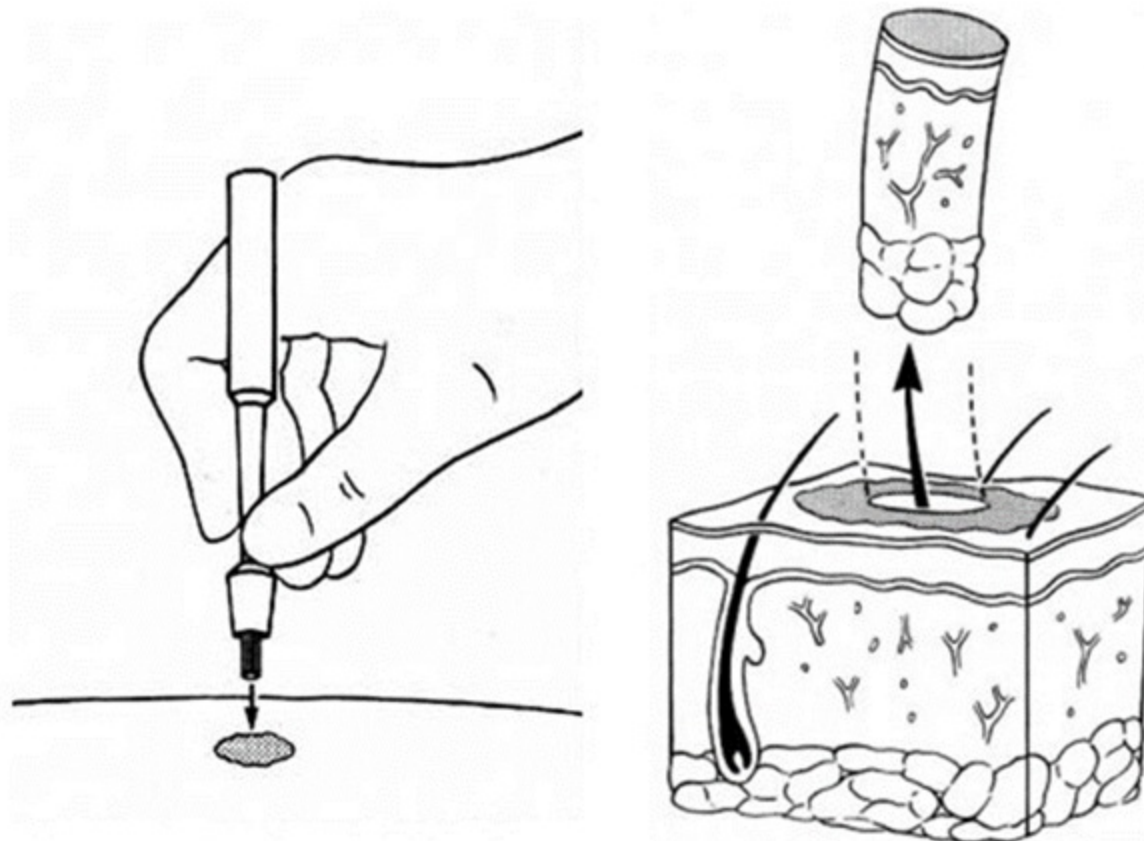
Procedure stansbiopt

Een diagnostisch penisbiopt kan poliklinisch worden verricht. Uiteraard dient dit te gebeuren in overeenstemming met en na toestemming van de patiënt. De voor (pre)maligniteit verdachte huidafwijking en de locatie van het biopt worden gemarkeerd en fotografisch vastgelegd. Het biopt dient in het meest verdachte deel van de huidafwijking afgenomen te worden, denk hierbij aan een gebied dat bij palpatie geïndureerd of pijnlijk is. Bij ulceraties en erosies dient er uit de rand van de huidafwijking gebiopteerd te worden [Goudswaard, 2012]. Bij het biopteren uit een ulceratie of erosie wordt het stellen van een histopathologisch diagnose belemmerd door het ontbreken van epitheel.

Het gebied van het stansbiopt wordt gedesinfecteerd, waarna lokale verdoving met lidocaïne al dan niet met adrenaline plaatsvindt. Er wordt een 3mm stansbiopt afgenomen, waarbij het van belang is om de anatomie van de penis paraat te hebben vanwege het bloedingsrisico. Nadien kan de biopsieplek gehecht worden met (1 hechting) Vicryl rapide 4.0 ter hemostase (zelfoplosbaar). Als alternatief kan een hemostatisch product zoals spongostan worden gebruikt, of een drukverband. Het is raadzaam een inlegger mee te geven aan de patiënt voor eventueel bloedverlies. De patiënt wordt geadviseerd om de wond 48 uur droog te houden. Daarna mag de patiënt douchen. Zwemmen, baden en sauna bezoek wordt gedurende 2 weken afgeraden. Als er na inconclusief histologisch onderzoek twijfel blijft bestaan over de diagnose dan kan er bij sterke klinische verdenking behandeld worden als PeIN of wordt het histologisch onderzoek herhaald.

Mapping biopten

Indien er sprake is van een multifocale huidafwijking of een huidafwijking met grote omvang worden er bij voorkeur meerdere biopten afgenomen, dit wordt ook wel 'mapping' genoemd. Reden hiervoor is om de uitgebreidheid van de huidafwijking in kaart te brengen en om de kans op het missen van een invasieve component zo klein mogelijk te maken.



Diagnostische circumcisie en excisie

Wanneer de laesie zich ter plaatse van het preputium bevindt kan ook gekozen worden om direct een diagnostische circumcisie of lokale radicale excisie uit te voeren. Het weefsel kan vervolgens door de patholoog onderzocht worden. Hiermee wordt niet alleen de diagnose bevestigd of verworpen maar de patiënt ook meteen behandeld. Soms is een aanvullende behandeling dan nog wel nodig bij afwijkingen op andere locaties. Ook dient met de patiënt besproken te worden dat achteraf kan blijken dat de (diagnostische) excisie/circumcisie niet nodig was geweest. Dit kan bijvoorbeeld het geval zijn wanneer het een benigne huidafwijking blijkt te gaan. Bespreek daarnaast met de patiënt, indien er tevens sprake is van lichen planus of lichen sclerosus, het corticosteroïdbeleid rondom de ingreep.

HPV-diagnostiek

De prevalentie van HPV in PeIN is goed beschreven in een recente grote meta-analyse van 71 studies uit de periode 1986 tot 2017. De prevalentie van HPV-DNA was 79,8%, en p16 was positief in 49,5% van de gevallen van PeIN. HPV 16, HPV 6 en HPV 11 waren de meest voorkomende genotypen bij respectievelijk 69,8%, 18,4% en 6,8% van de patiënten (Olesen 2019).

HPV-diagnostiek in de vorm van p16 immunohistochemie dient standaard gedaan te worden, omdat het subtype PeIN (gedifferentieerd versus HPV geassocieerd) inzicht kan geven in de prognose van de huidafwijking en mogelijk in de toekomst ook de behandeling zoals al bekend is voor vulvaire gedifferentieerde VIN versus HPV-gerelateerde vulvaire intraepitheliale neoplasie (waarvoor wel de term

HSIL= high grade intraepithelial neoplasia gebruikt wordt) [Lebreton, 2020; Trutnovsky, 2022]. HPV genotypering wordt in de praktijk niet standaard gedaan, omdat de bepaling lang duurt, extra kosten met zich mee brengt en geen klinische consequenties heeft.

Kwaliteit van het bewijs

Er zijn enkele retrospectieve studies en case-series die de effectiviteit en veiligheid van verschillende chirurgische ingrepen bij patiënten met PeIN onderzochten. Wegens de lage patiëntaantallen en het retrospectieve, niet-vergelijkende karakter is hierbij het risico op bias erg groot en de kwaliteit en resultaten van de studies dus erg laag.

Balans van gewenste en ongewenste effecten

De werkgroep is van mening dat het verrichten van diagnostiek in de volle breedte ten zeerste wordt aanbevolen bij een verdenking op PeIN. Het afnemen van een anamnese (inclusief risicofactoren) en het verrichten van het lichamelijk onderzoek zijn niet invasieve methoden die bijdragen aan het stellen dan wel uitsluiten van de diagnose PeIN. Verslaglegging en fotografische vastlegging van de bevindingen zijn noodzakelijk voor diagnosestelling, eventuele behandeling en follow-up van PeIN. Het verrichten van een stansbiopsie is een minimaal invasieve methode met een klein risico op een (na)bloeding, wondinfectie, of litteken. Voordelen van een stansbiopsie wegen sterker dan de eventuele risico's, daar PeIN een zeldzame en zeer heterogene aandoening is met kans op ontwikkeling naar een peniscarcinoom. Een diagnostische excisie en een circumcisie kennen veelal dezelfde risico's als een stansbiopsie en behoren tot de weinig invasieve ingrepen. Voordeel van deze ingrepen is dat bij afwijkingen op het preputium de diagnose en behandeling vaak in 1 tempi verricht kunnen worden, tenzij er sprake is van irradicaliteit. Nadeel is dat er een kans bestaat dat het afgenomen weefsel geen (pre)maligniteit betreft en dat patiënt ten onrechte een behandeling heeft ondergaan. Bij gerede twijfel heeft een biopsie dan de voorkeur tenzij patiënt een wens tot circumcisie heeft. Dit dient vooraf goed met patiënt besproken te worden.

Professioneel perspectief

Er bestaat (nog) geen gestandaardiseerd protocol over de diagnostiek die verricht dient te worden bij de verdenking op PeIN. Gezien het feit dat PeIN een zeldzame en heterogene aandoening betreft, verdient het de voorkeur dat de diagnostiek zo gestandaardiseerd mogelijk ingezet wordt, met histopathologisch onderzoek inclusief p16 immunohistochemie. Dit laatste mede ten behoeve van toekomstig wetenschappelijk onderzoek met betrekking tot de optimale behandeling en de prognose.

Waarden en voorkeuren van patiënten

Het is van belang dat er voldoende informatie wordt gegeven over de passende diagnostiek voor de individuele patiënt. Daarbij dient rekening gehouden te worden met de hulpvraag van de patiënt, alsook eventuele comorbiditeiten. De waarden en voorkeuren van de patiënt hebben daardoor invloed op de uiteindelijke keuze die gezamenlijk met de behandelaar gemaakt zal worden.

Aanvaardbaarheid en haalbaarheid

Het verrichten van diagnostiek in de volle breedte bij verdenking op PeIN is kostentechnisch aanvaardbaar en praktisch haalbaar.

Onderbouwing

Conclusies / Summary of Findings

Er kon aan de hand van de bestaande literatuur geen GRADE analyse worden verricht voor deze module.

Samenvatting literatuur

Van de 1523 artikelen die werden gevonden met overkoepelende zoekactie werden in totaal 1409 studies geëxcludeerd op basis van beoordeling van titel en abstract. Uiteindelijk zijn er na full-text screening géén studies gevonden die voldeden aan de inclusiecriteria (vergelijkend onderzoek tussen verschillende diagnostische methoden) waardoor risk of bias en kwaliteit van bewijs beoordeling (middels GRADE analyse) niet mogelijk was. Specifieke redenen voor exclusie op basis van full-text zijn beschreven in bijlage 3. Voor het beantwoorden van uitgangsvraag 2, 3 en 4 in deze module is gebruikgemaakt van enkele relevante studies die overbleven na full-text screening. De overige uitgangsvragen zijn uitgewerkt op basis van expert opinie, waar mogelijk onderbouwd door enkele losse artikelen.

Beschrijving van de studies en resultaten

Dermatoscopie

Chan et al., 2019

In deze studie werden 11 patiënten met bewezen PeIN doorverwezen naar de specialistische kliniek voor mannelijke genitale dermatosen aan het University College London Hospital, tussen februari 2017 en januari 2018. Klinische en dermatoscopische foto's werden genomen van elke laesie met een digitale camera. De dermatoscopische beelden werden retrospectief beoordeeld in consensus door twee auteurs. De aanwezigheid en het patroon van pigmentatie, pigmentnetwerk, structuurloze gebieden, vasculair patroon, schilfering, erosie en littekenachtige gebieden werden beoordeeld. Klinische gegevens werden verzameld voor elke patiënt, waaronder leeftijd, locatie van de laesie, klinisch uiterlijk en eerdere genitale dermatosen. Histopathologische monsters werden gekleurd met hematoxyline en eosine en werden opnieuw onderzocht om mogelijke dermatoscopisch-pathologische correlatie te beoordelen.

De meest voorkomende dermatoscopische kenmerken waren de aanwezigheid van structuurloze gebieden (100%, structuurloos roze 72,7%) en vasculaire structuren (81,8%), vooral gestippelde vaten (72,7%). Andere bevindingen omvatten de afwezigheid van een pigmentnetwerk (100%); schilfering (45,5%); littekenachtige gebieden (45,5%); erosies (27,3%); en pigmentatie bestaande uit bruin-grijze stippen en bolletjes (27,3%). De studie concludeerde dat de dermatoscopische kenmerken die peniele intra-epitheliale neoplasie kenmerken, structuurloze roze gebieden en een opvallend vasculair patroon (voornamelijk gegroepeerde gestippelde vaten) zijn en dat dermatoscopie een nuttig instrument is dat kan ondersteunen bij de diagnose en monitoring van PeIN.

Errichetti et al., 2019

Deze observationele retrospectieve analyse had als het doel het systematisch beoordelen van de dermatoscopische kenmerken van zowel erythroplasie van Queyrat (EQ) als de gangbare vormen van chronische balanitis, en onderzoeken van de nauwkeurigheid van dermatoscopie bij het onderscheiden van deze aandoeningen. Gegevens werden verzameld uit de databases van vijf dermatologische centra in Udine (Italië), Thessaloniki (Griekenland), Padua (Italië), Catania (Italië) en Rome (Italië). Patiënten met EQ of histologisch of microbiologisch (voor infectieuze vormen) bevestigde chronische balanitis werden geworven. Een representatieve dermatoscopische afbeelding van de laesie werd retrospectief beoordeeld op de

aanwezigheid van specifieke morfologische bevindingen.

In totaal werden 81 laesies (14 EQ, 23 psoriasis, 31 plasmacel balanitis van Zoon, en 13 candida balanitis) van 81 patiënten opgenomen in de studie. Glomerulaire vaten (zowel gegroepeerd als diffuus verdeeld) waren sterk voorspellend voor de diagnose van EQ, terwijl diffuse gestippelde vaten sterk geassocieerd werden met psoriatische balanitis. Ten slotte werd plasmacel balanitis van Zoon gekenmerkt door oranje structuurloze gebieden (focaal of diffuus) en geconcentreerde lineaire gebogen vaten, terwijl 'cottage cheese'-achtige structuren (schaarse witte bedekking die overeenkomt met de groei van Candida gistkolonies) een sterke correlatie vertoonden met candida balanitis. Deze studie concludeerde dat EQ en balanitis verschillende dermatoscopische patronen kunnen vertonen, wat de inzetbaarheid van dermatoscopie als een ondersteunend niet-invasief diagnosticum voor de herkenning en differentiële diagnose van dergelijke aandoeningen benadrukt.

Seong et al., 2021

Deze retrospectieve studie includeerde patiënten die klinisch en pathologisch gediagnosticeerd waren met bowenoïde papulose (BP), seborroïsche keratose (SK) en condyloma acuminatum (AC) in het genitale gebied aan de afdeling Dermatologie van het Kosin University Hospital in Busan, Zuid-Korea, tussen 1 maart 2011 en 30 november 2019. Respectievelijk, n=10, n=12 en n=18.

Deze studie had als doel de dermatoscopische kenmerken van BP, SK en AC in het genitale gebied te vergelijken; deze laesies waren niet allen gelokaliseerd op de penis, maar bijvoorbeeld ook op de pubisstreek of in de liezen. Alle laesies, die histopathologisch werden bevestigd, ondergingen klinische en dermatoscopische beoordeling.

Dermatoscopisch gezien waren glomerulaire vaten dominant bij BP, terwijl bij SK het minst vaak een vaatpatroon werd gezien. De meeste gevallen van BP vertoonden slijmvliespigmentatie en werden geclassificeerd als "vlak". Seborroïsche keratose had een gepigmenteerd, cerebriform aspect. Condyloma acuminatum werd gekenmerkt door een vingerachtig uiterlijk, sterk vaatpatroon omgeven door witachtige halo's. De studie concludeerde dat dermatoscopische bevindingen nuttig kunnen zijn om de entiteit van genitale keratotische laesies te onderscheiden zonder een invasieve methode toe te passen. Wanneer de dermatoscopische kenmerken BP ondersteunen in plaats van genitale wratten of SK, moet, gezien het lage risico op maligne ontaarding, de laesie volledig maar conservatief worden verwijderd.

Biopsie en circumcisie

Samuel et al., 2010

Deze retrospectieve case-notes review onderzocht de waarde van peniele biopsie in genito-urinaire (GU) klinieken, evenals de acceptatie ervan en het scala aan peniele dermatosen dat hiermee histologisch werd gediagnosticeerd. Er werd een retrospectieve evaluatie van medische dossiers uitgevoerd van 401 mannen die tussen 1 juni 2001 en 30 november 2007 een in peniele dermatosen gespecialiseerde kliniek bezochten ten behoeve van diagnose.

In deze studie was er bij 115 van de 401 patiënten (28,7%) voldoende diagnostische onzekerheid om een biopsie aan te bevelen, vergelijkbaar met cijfers uit eerder onderzoek. Bij 89 van de 401 gevallen (22,2%) zou een nauwkeurige diagnose zonder een biopsie niet mogelijk zijn geweest. In 26 van de 401 gevallen (6,5%) bevestigde de biopsie de klinische diagnose. Een biopsie was dus onmisbaar bij 89 van de 401 gevallen (22,2%) en wenselijk bij 26 van de 401 gevallen (6,5%). De studie concludeerde dat gerichte peniele biopsie een belangrijke rol speelt bij de diagnose van peniele dermatosen, vooral wanneer er klinische onzekerheid

is. De procedure heeft weinig complicaties en wordt geaccepteerd door patiënten. Als diagnostisch instrument in genito-urinaire-geneeskunde afdelingen zou het direct beschikbaar moeten zijn, zelfs als het niet routinematig wordt gebruikt. Er waren tevens aanwijzingen dat besnijdenis de incidentie van peniele dermatosen kan verminderen. Er was ook een aanwijzing voor een mogelijke etnische factor in de relatieve incidentie van peniele dermatosen zoals lichen sclerosus en lichen planus bij patiënten die een biopsie ondergingen.

HPV-diagnostiek

Fernandez-Nestosa et al., 2017

Deze studie onderzocht 191 peniele laesies van 43 patiënten, en had als doel de associatie van HPV-DNA met verschillende soorten peniele laesies aan te tonen met behulp van laser capture microdissection-polymerase chain reaction. De pathologische diagnose van de voor (pre-)maligniteit verdachte gebieden, werd beoordeeld door twee pathologen.

Fernández-Nestosa en collega's toonden grotere variabiliteit in HPV-genotypen aan in PeIN dan in invasieve plaveiselcelcarcinoom (18 genotypen). Onder alle PeIN-subtypen had wratachtige PeIN het grootste aantal HPV-genotypen, tot 11, en het grootste aantal laag-risico HPV-genotypen. HPV 56 was het meest frequent gedetecteerde hoog-risico HPV-genotype (16%). Deze variabiliteit was groter in vergelijking met basaloïde PeIN, dat meestal geassocieerd werd met een enkel genotype, typisch HPV 16 (70% vs. 20%). In deze studie werden variabele en multiële HPV-genotypen gedetecteerd in multicentrische PeIN in vergelijking met unicentrische PeIN, dat meestal geassocieerd was met een enkel genotype.

Zoeken en selecteren

Er werd een systematische zoekstrategie uitgevoerd in de elektronische databases Embase en Medline. Studies werden geïncludeerd wanneer deze overeenkwamen met de elementen van de PICO en aan de volgende in- en exclusiecriteria voldeden:

Inclusie:

- Vergelijkend onderzoek;
- Niet vergelijkend onderzoek wordt in hoofdlijnen beschreven als er geen RCT's; beschikbaar zijn, en er geen analyse met GRADE mogelijk is;
- Nederlandstalige en Engelstalige publicaties;
- Full-text beschikbaar.

Exclusie:

- Case report;
- Peniscarcinoom;

Om de uitgangsvraag te beantwoorden is een systematische literatuuranalyse uitgevoerd. Voor de search is de volgende PICO opgesteld:

P: Patiënten met (verdenking op) peniele intraepitheliale neoplasie

I: Klinische blik, dermatoscopie, biopt, diagnostische excisie/circumcisie, HPV-diagnostiek

C: -

O: Zie hieronder

De werkgroep definieerde de uitkomstmaten als volgt en hanteerde de in de studies gebruikte definities.

Primair (cruciaal):

- Diagnostische accuratesse

Secundair (belangrijk):

- Kosteneffectiviteit
- Patiënt tevredenheid

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 27-05-2025

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- Chaux, A., Velazquez, E. F., Amin, A., Soskin, A., Pfannl, R., Rodríguez, I. M., Barreto, J. E., Lezcano, C., Ayala, G., Netto, G. J., & Cubilla, A. L. (2012). Distribution and characterization of subtypes of penile intraepithelial neoplasia and their association with invasive carcinomas: a pathological study of 139 lesions in 121 patients. Human pathology, 43(7), 1020–1027. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2011.07.025>
- Chan, S. L., Watchorn, R. E., Panagou, E., Panou, E., Ong, E. L., Heelan, K., Haider, A., Freeman, A., & Bunker, C. B. (2019). Dermatoscopic findings of penile intraepithelial neoplasia: Bowenoid papulosis, Bowen disease and erythroplasia of Queyrat. The Australasian journal of dermatology, 60(3), e201–e207. <https://doi.org/10.1111/ajd.12981>
- Edwards, S., & Handfield-Jones, S. (2008). UK National Guideline on the Management of Balanoposthitis. British Association for Sexual Health and HIV. <https://www.bashh.org/guidelines>.
- Errichetti, E., Lallas, A., Di Stefani, A., Apalla, Z., Kyrgidis, A., Lacarrubba, F., Micali, G., Galvan, A., Piaserico, S., & Stinco, G. (2019). Accuracy of dermoscopy in distinguishing erythroplasia of Queyrat from common forms of chronic balanitis: results from a multicentric observational study. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV, 33(5), 966–972. <https://doi.org/10.1111/jdv.15359>
- Fernández-Nestosa, M. J., Guimerà, N., Sanchez, D. F., Cañete-Portillo, S., Velazquez, E. F., Jenkins, D., Quint, W., & Cubilla, A. L. (2017). Human Papillomavirus (HPV) Genotypes in Condylomas, Intraepithelial Neoplasia, and Invasive Carcinoma of the Penis Using Laser Capture Microdissection (LCM)-PCR: A Study of 191 Lesions in 43 Patients. The American journal of surgical pathology, 41(6), 820–832. <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000000821>
- Fernández-Nestosa, M. J., Guimerà, N., Sanchez, D. F., Cañete-Portillo, S., Lobatti, A., Velazquez, E. F., Jenkins, D., Quint, W., & Cubilla, A. L. (2020). Comparison of Human Papillomavirus Genotypes in Penile Intraepithelial Neoplasia and Associated Lesions: LCM-PCR Study of 87 Lesions in 8 Patients. International journal of surgical pathology, 28(3), 265–272. <https://doi.org/10.1177/1066896919887802>
- Goudswaard, A. N., Veld, C. I. T., & Kramer, W. L. M. (Eds.). (2012). Handboek verrichtingen in de huisartsenpraktijk. Prelum.
- Lebreton, M., Carton, I., Brousse, S., Lavoué, V., Body, G., Levêque, J., & Nyangoh-Timoh, K. (2020). Vulvar intraepithelial neoplasia: Classification, epidemiology, diagnosis, and management. Journal of gynecology obstetrics and human reproduction, 49(9), 101801. <https://doi.org/10.1016/j.jogoh.2020.101801>
- Oertell, J., Caballero, C., Iglesias, M., Chaux, A., Amat, L., Ayala, E., Rodríguez, I., Velázquez, E. F., Barreto, J. E., Ayala, G., &

Cubilla, A. L. (2011). Differentiated precursor lesions and low-grade variants of squamous cell carcinomas are frequent findings in foreskins of patients from a region of high penile cancer incidence. *Histopathology*, 58(6), 925–933.

<https://doi.org/10.1111/j.1365-2559.2011.03816.x>

Olesen, T. B., Sand, F. L., Rasmussen, C. L., Albieri, V., Toft, B. G., Norrild, B., Munk, C., & Kjær, S. K. (2019). Prevalence of human papillomavirus DNA and p16INK4a in penile cancer and penile intraepithelial neoplasia: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet. Oncology*, 20(1), 145–158. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30682-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30682-X)

Palefsky, J. M., Lee, J. Y., Jay, N., Goldstone, S. E., Darragh, T. M., Dunlevy, H. A., Rosa-Cunha, I., Arons, A., Pugliese, J. C., Vena, D., Sparano, J. A., Wilkin, T. J., Bucher, G., Stier, E. A., Tirado Gomez, M., Flowers, L., Barroso, L. F., Mitsuyasu, R. T., Lensing, S. Y., Logan, J., ... ANCHOR Investigators Group (2022). Treatment of Anal High-Grade Squamous Intraepithelial Lesions to Prevent Anal Cancer. *The New England journal of medicine*, 386(24), 2273–2282.

<https://doi.org/10.1056/NEJMoa2201048>

Samuel, M., Brady, M., Tenant-Flowers, M., & Taylor, C. (2010). Role of penile biopsy in the diagnosis of penile dermatoses. *International journal of STD & AIDS*, 21(5), 371–372. <https://doi.org/10.1258/ijsa.2010.009568>

Seong, S. H., Jung, J. H., Kwon, D. I., Lee, K. H., Park, J. B., Baek, J. W., Suh, K. S., & Jang, M. S. (2021). Dermoscopic findings of genital keratotic lesions: Bowenoid papulosis, seborrheic keratosis, and condyloma acuminatum. *Photodiagnosis and photodynamic therapy*, 36, 102448. <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2021.102448>

Soskin, A., Vieillefond, A., Carlotti, A., Plantier, F., Chaux, A., Ayala, G., Velazquez, E. F., & Cubilla, A. L. (2012). 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. *Human pathology*, 43(2), 190–196. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2011.04.014>

Trutnovsky, G., Reich, O., Joura, E. A., Holter, M., Ciresa-König, A., Widschwendter, A., Schauer, C., Bogner, G., Jan, Z., Boandl, A., Kalteis, M. S., Regauer, S., & Tamussino, K. (2022). Topical imiquimod versus surgery for vulvar intraepithelial neoplasia: a multicentre, randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet (London, England)*, 399(10337), 1790–1798.

[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00469-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00469-X)

Behandeling

Uitgangsvraag

Welke therapieën worden aanbevolen?

1. Wat is de plaats van topicale therapie bij patiënten met PeIN en wat is het optimale behandelingschema?
2. Wat is de plaats van lasertherapie bij patiënten met PeIN?
3. Welke behandelmarges worden aanbevolen bij lasertherapie bij patiënten met PeIN?
4. Wordt lasertherapie met adjuvante topicale therapie aanbevolen?
5. Wat is de plaats van chirurgische interventies bij patiënten met PeIN?
6. Wordt re-excisie aanbevolen bij een irradicale excisie van PeIN?
7. Welke overige therapieën worden aanbevolen voor de behandeling van PeIN?

Aanbeveling

Algemeen

- Bespreek de verschillende behandelopties (chirurgie, topicaal en lasertherapie) en de voor- en nadelen hiervan met de patiënt. Neem hierbij de grootte en lokalisatie van de laesie mee in de keuze. Informeer de patiënt per behandeling die overwogen wordt over:
 - de procedure en eventuele herstelperiode (denk aan mobiliteit en werkhervatting);
 - het te verwachten resultaat van de behandeling
 - de mogelijke complicaties van de behandeling
 - de kans op residu en/of recidief
 - andere gevolgen, zoals bijvoorbeeld littekenvorming
- Bespreek ook de mogelijkheid van afzien van behandeling en de te verwachten gevolgen bij een expectatief beleid.
- Overweeg een ander type behandeling bij ineffectiviteit of snel recidief na de eerste behandeling.

Topicale therapie

- Overweeg topicale therapie middels 5-fluorouracil (5-FU) of imiquimod (IQ) crème bij patiënten met PeIN gelokaliseerd op het preputium, de glans penis en/of de schacht (zie de module 'Topicale therapie' voor het behandelingschema).
- Adviseer tijdens en na de behandeling indifferente therapie.
- Evalueer de reactie en de bijwerkingen gedurende de therapie en pas de smeerfrequentie zo nodig aan.
- Evalueer het effect van de behandeling 6-12 weken na beëindigen van therapie.

Laser therapie

- Overweeg laagdrempelig lasertherapie met een CO₂-laser of YAG-laser bij patiënten met PeIN gelokaliseerd op de glans penis, preputium of de schacht.
- Pas geen lasertherapie toe bij patiënten met PeIN waarbij betrokkenheid is van de meatus.
- Overweeg een alternatieve therapie (topicale therapie of glans resurfacing) als eerste keuze

behandeling wanneer het aangedane oppervlak van de glans penis zeer uitgebreid is (>50%).

- Streef naar een macroscopisch radicale behandeling met marges van ten minste 1-2mm.

Chirurgische therapie

- Bied laagdrempelig een radicale circumcisie aan bij patiënten met PeIN uitsluitend gelokaliseerd op de voorhuid.
- Wees terughoudend met chirurgische behandeling (lokale excisie, glans resurfacing) als eerste keuze therapie van PeIN gelokaliseerd op de glans penis.
- Bespreek de voor- en nadelen van een radicale circumcisie als combinatiebehandeling bij PeIN ter plaatse van de glans penis.
- Overweeg bij therapieresistente, snel recidiverende of uitgebreide PeIN (>50% van glans oppervlak) van de glans penis topicale therapie of glans resurfacing.
- Streef bij een excisie van PeIN naar macroscopisch radicale resectie met marges van 1 tot 2mm.
- Wees terughoudend met een re-excisie wanneer er sprake is van microscopisch positieve snijranden en behandel eventueel na met lasertherapie of topicale therapie.

Overige behandelingen

- Overweeg cryotherapie of curettage en coagulatie uitsluitend bij patiënten met klinisch het beeld van bowenoïde papulose dat zich ter plaatse van de schacht bevindt.
- Pas geen cryotherapie of curettage en coagulatie toe bij patiënten met PeIN op de glans penis of het preputium.

Overwegingen

Dit hoofdstuk geeft in vier submodules een overzicht van de verschillende behandelopties voor PeIN. Zie de desbetreffende modules voor verdere toelichting.

Kwaliteit van het bewijs

Er zijn enkele retrospectieve studies die de effectiviteit de verschillende behandelmethodes onderzochten. Wegens de lage patiëntaantallen en het retrospectieve, niet-vergelijkende karakter is hierbij het risico op bias erg groot en de kwaliteit en resultaten van de studies dus laag.

Professioneel perspectief

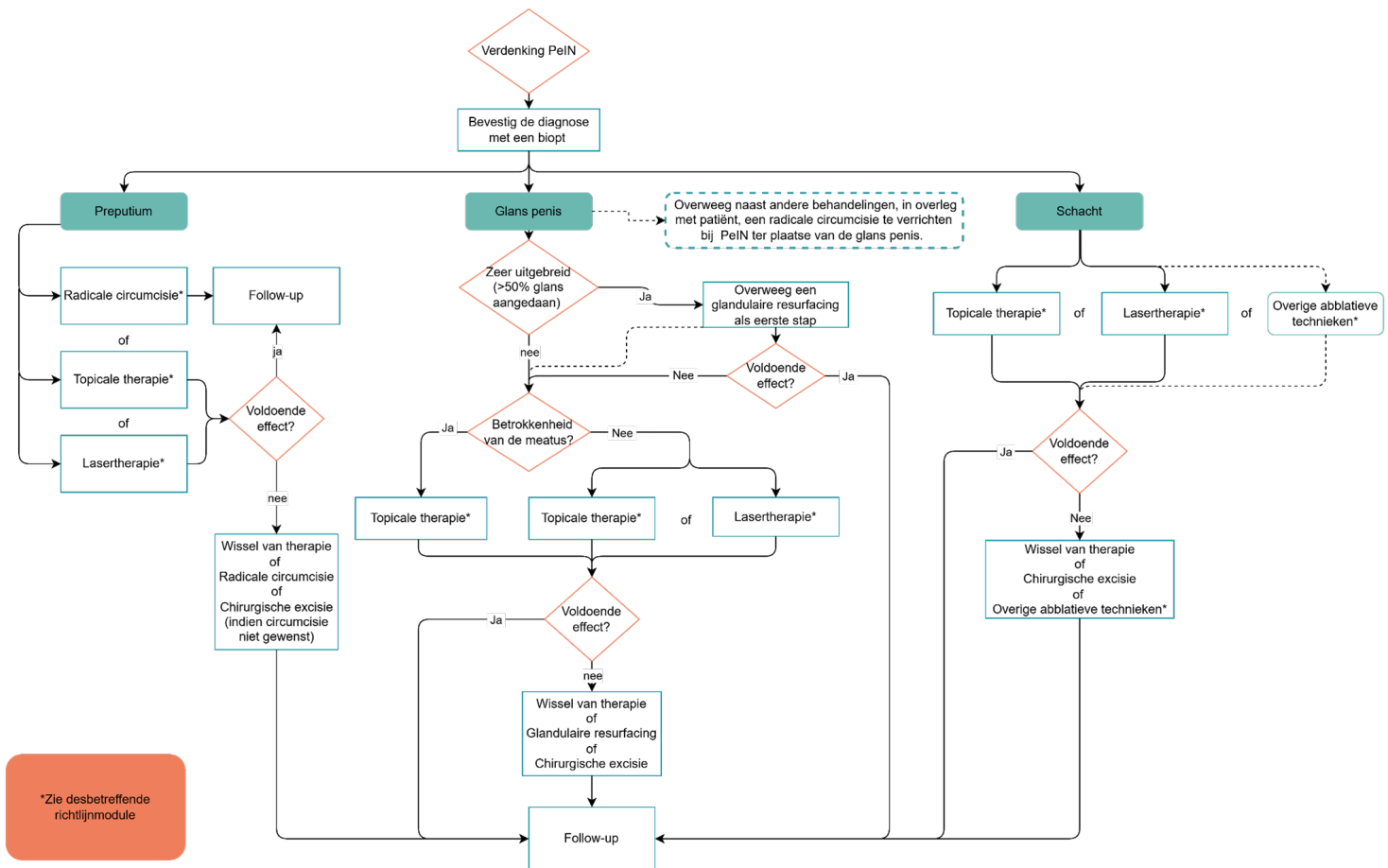
De werkgroep is van mening dat het raadzaam is om een ander type behandeling of een combinatiebehandeling te overwegen als een behandeling niet effectief blijkt te zijn, of als een eerste behandeling effectief lijkt maar snel gevolgd wordt door een recidief. Dit betekent echter niet dat herhaling van behandelingen uitgesloten is: een effectieve behandeling kan op langere termijn wel herhaald worden.

Waarden en voorkeuren van patiënten

Samen beslissen

In de aangescherpte Wet op de geneeskundige behandelovereenkomst (WGBO) wordt expliciet het 'samen beslissen' benoemd. Het is de taak van een behandelaar om de patiënt te informeren over de verschillende behandelopties, ook wanneer daarvoor verwezen moet worden. Dat wil zeggen dat per behandeloptie uitleg

wordt gegeven over de procedure en eventuele herstelperiode, de te verwachten duur van de behandeling; het resultaat en de mogelijke complicaties. Daarnaast moet ook de mogelijkheid van afzien van behandeling besproken worden en de te verwachten gevolgen bij expectatief beleid.



Onderbouwing

Zoeken en selecteren

Zie hiervoor de submodules.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 27-05-2025

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Topicale therapie

Uitgangsvraag

Wat is de plaats van topicale therapie bij patiënten met PeIN en wat is het optimale behandelingschema?

Aanbeveling

Overweeg topicale therapie middels 5-FU of imiquimod bij patiënten met PeIN gelokaliseerd op het preputium, de glans penis en/of de schacht.

Adviseer tijdens en na de behandeling indifferente therapie.

Evalueer de reactie en de bijwerkingen gedurende de therapie en pas de smeerfrequentie zo nodig aan.

Evalueer het effect van de behandeling 6-12 weken na beëindigen van therapie.

Overwegingen

Kwaliteit van het bewijs

Er zijn enkele retrospectieve studies die de effectiviteit van 5-FU en/of IQ onderzochten. Wegens de lage patiëntaantallen en het retrospectieve, niet-vergelijkende karakter is hierbij het risico op bias erg groot en de kwaliteit en resultaten van de studies dus laag.

Balans van gewenste en ongewenste effecten

Het voordeel van topicale therapie is het niet-invasieve en weefselsparende karakter. Het nadeel van zowel imiquimod als 5-FU is dat het tijdelijk lokaal ongemak geeft bestaande uit roodheid, erosies en korsten met branderigheid en soms pijnklachten en dat de behandeling relatief lang duurt. Bij IQ kunnen systemische bijwerkingen met een griepig gevoel en koorts optreden. Deze kunnen in het algemeen goed worden behandeld met paracetamol.

Professioneel perspectief

Er bestaat (nog) geen gestandaardiseerd protocol over de optimale behandelingschema's van imiquimod en 5-FU voor de behandeling van PeIN. Ook in de literatuur worden heterogene behandelingschema's aangehouden. In de richtlijn Penile carcinoma van The European Association of Urology (EAU) worden voor de behandeling van PeIN onderstaande behandelingschema's geadviseerd [Brouwer, 2023].

Behandelingschema

Wanneer samen met de patiënt gekozen wordt voor topicale therapie kan er met 5-FU of IQ gestart worden.

Begin de behandeling met 5-FU met een initieel behandelingschema van drie keer per week (maandag-woensdag-vrijdag) voor 4 tot 6 weken [Brouwer, 2023]. De smeerfrequentie kan worden aangepast op geleide van de reactie en bijwerkingen. Behandeldoel is het erosief worden van het aangedane gebied. Als er na twee weken nog geen reactie is dan kan de frequentie verhoogd worden tot 5 of 7 dagen per week. Patiënten dienen goed geïnstrueerd te worden om vanaf het moment van erosie nog minimaal een week

door te smeren. Volledige genezing kan 2 tot 4 weken duren. Bijwerkingen op het behandelde gebied komen regelmatig voor, waarbij onder andere erytheem en oedeem kunnen ontstaan [Shabbir, 2011]. Ook ulceratie en neo-phimosis worden beschreven [Lucky, 2015].

Begin de behandeling met imiquimod met een initieel behandelingschema van drie keer per week (maandag-woensdag-vrijdag) voor 12 weken [Brouwer, 2023]. De smeefrequentie kan worden aangepast op geleide van de reactie en bijwerkingen. Behandelgoal is het erosief worden van het aangedane gebied. Behandel tot erosie bereikt is en handhaaf of verminder de frequentie zodat het gebied erosief blijft tot het einde van de behandeling. Ook bij IQ worden bijwerkingen als inflammatie en ulceratie beschreven [Manjunath, 2017; Shabbir, 2011]. Daarnaast kunnen griepachtige verschijnselen optreden.

Door de bijwerkingen van zowel 5-FU en IQ is het van belang om een emolliens (naar behoefte) tussendoor te smeren. Dit kan bijvoorbeeld vaseline-paraffine zalf, simplex basiszalf of cetomacrogolcrème met 20% vaseline zijn. Er dient wel voldoende tijd te zitten tussen het smeren van de indifferente zalf en de 5-FU of IQ. Adviseer de patiënt bijvoorbeeld om in de ochtend met de indifferente zalf te smeren en in de avond met 5-FU of IQ.

De werkgroep is van mening dat het klinische effect tijdens de behandeling gecontroleerd moet worden om eventuele veranderingen in het behandelingschema tijdig door te voeren vanwege de ervaring dat de respons op behandeling per persoon erg verschillend is. Het advies is om na 2 tot 4 weken behandeling een (telefonisch) consult in te plannen om het effect van de ingezette therapie te bespreken. Indien er geen respons is, dat wil zeggen nog geen roodheid, erosies of korstvorming, adviseer dan om de behandelingsfrequentie te verhogen naar 5 tot 7 dagen per week. Indien de respons op therapie als te ernstig wordt ervaren, kan de frequentie worden verminderd naar 1 tot 2 keer per week. Eventueel kan besloten worden om de behandeling te staken en een afspraak in te plannen voor controle 6 weken na het staken om het effect te evalueren.

Indien de therapie onvoldoende effectief blijkt of er een recidief optreedt wordt geadviseerd om dezelfde therapie niet te herhalen en over te gaan op een andere therapie.

Effectiviteit

De behandeling van PeIN middels topicale therapie geeft geen zekerheid over de radicaliteit van de behandeling. In de geïncludeerde studies wordt een klinisch volledige respons gezien van 59% bij 5-FU en 69% bij IQ. De kans op een recidief na topicale therapie met 5-FU of IQ varieert tussen de 20% tot 50%.

Keuze tussen 5-FU en IQ

Imiquimod geeft aanzienlijk meer kans op systemische bijwerkingen. Theoretisch zou van imiquimod een beter effect te verwachten zijn bij HPV-geïnduceerde PeIN, maar vooralsnog is hier geen bewijs voor. Er zijn enkele case reports die reactivatie of vergroting van lichen sclerosus danwel lichen planus beschrijven bij gebruik van imiquimod [Zhao, 2020; Mahony, 2010].

Waarden en voorkeuren van patiënten

In de aangescherpte Wet op de geneeskundige behandelovereenkomst (WGBO) wordt expliciet het 'samen

beslissen' benoemd. Het is de taak van een behandelaar om de patiënt te informeren over de verschillende behandelopties (topicale therapie, lasertherapie en chirurgische therapie), ook wanneer daarvoor verwezen moet worden. Dat wil zeggen dat per behandeloptie uitleg wordt gegeven over de procedure en eventuele herstelperiode, de te verwachten duur van de behandeling; het resultaat en de mogelijke complicaties. Daarnaast moet ook de mogelijkheid van afzien van behandeling besproken worden en de te verwachten gevolgen bij expectatief beleid.

Aanvaardbaarheid en haalbaarheid

Zie organisatie van zorg.

Onderbouwing

Achtergrond

5-Fluorouracil (5-FU) crème

5-Fluorouracil is een DNA synthese remmer. Het heeft een chemotherapeutische werking door de remming van het enzym thymidylaatsynthetase en werkt met name in snel delende kankercellen. 5-FU kwam in de jaren 60 op de markt voor actinische keratose. Het wordt voor meerdere (pre)maligne huidafwijkingen ingezet. De behandeling kan bij een recidief worden herhaald, indien 5-FU eerder klinisch effectief was. Wanneer de eerste behandeling met 5-FU niet effectief is gebleken, wordt de behandeling doorgaans niet herhaald [Manjunarth, 2017].

Imiquimod (IQ) crème

Imiquimod is een immuunrespons modulator die op verschillende niveaus van het adaptieve immuunsysteem inwerkt en wordt geactiveerd via toll-like-receptor-7 welke productie van cytokines stimuleert zoals interferon-alpha, tumor necrosis factor, interleukin (IL)1, IL-6 en IL-8 [Manjunarth, 2017]. Imiquimod induceert hiermee activatie van de lokale immuunrespons waarmee virussen sneller worden geklaard. Naast antivirale effecten heeft het ook anti-tumor effecten.

Conclusies / Summary of Findings

Er kon aan de hand van de bestaande literatuur geen GRADE analyse worden verricht voor deze module.

Samenvatting literatuur

In de overkoepelende zoekactie werden in totaal [119] studies geïnccludeerd op basis van beoordeling van titel en abstract. Uiteindelijk zijn er na full-text screening nog [68] studies geëxcludeerd. Specifieke redenen voor exclusie zijn beschreven in bijlage 3. Voor deze specifieke module werden in totaal 6 studies geïnccludeerd welke zijn beschreven in Tabel 3 (zie Evidence tabellen).

Wegens de beperkte beschikbaarheid aan (hoogwaardig kwalitatief) onderzoek konden de uitkomsten niet via GRADE beoordeeld worden. Resultaten van de relevante studies die wel met de zoekactie werden gevonden, worden hieronder beschreven.

Beschrijving van de studies

Hajiran et al. (2021) onderzochten in een retrospectief cohort de effectiviteit en veiligheid van 5-FU en IQ bij patiënten met carcinoma in situ van de penis over een periode van tien jaar. De gegevens komen uit een database uit de Verenigde Staten. Er werden in totaal 21 patiënten geïnccludeerd.

Alnajjar et al. (2012) is een retrospectief cohort onderzoek waarbij data werd verzameld uit het Penile Cancer Centre uit Londen over een periode van tien jaar. Hierbij werden in totaal 44 patiënten behandeld met IQ of 5-FU geïnccludeerd, dit betrof zowel de nieuwe gevallen van PeIN als de recidieven. De IQ groep bestaat uit negen patiënten waarbij twee al eerder met 5-FU waren behandeld zonder resultaat. De response rates zijn gebaseerd op 1-3 kuren van 5-FU of IQ.

Mahto et al. (2010) hebben een systematische review uitgevoerd waarbij de effectiviteit van imiquimod bij PeIN werd onderzocht. Hierbij werden 15 case-reports en twee cohort studies beschreven. Uit 17 artikelen werden 27 patiënten geïnccludeerd die met imiquimod werden behandeld voor een vorm van PIN of carcinoma in situ van de penis.

Goette et al. (1976) is een observationeel onderzoek waarbij zeven patiënten met PeIN werden behandeld met 5-FU. De behandeling werd in een kuur van 3 tot 7 weken twee keer per dag gegeven. De sterkte van de 5-FU varieerde van 1% tot 5%, waarbij uiteindelijk zes van de zeven patiënten werden behandeld met 5% 5-FU.

Kravvas et al. (2022) onderzochten in een retrospectief cohort verschillende uitkomsten bij patiënten met PeIN. De data werd verzameld uit twee ziekenhuizen en een privé kliniek uit Londen. Er werden in totaal 345 patiënten met PeIN geïnccludeerd. Er werden meerdere behandelopties beschreven, zowel chirurgisch als topicaal. De resultaten werden genoemd vanuit de hele groep en werden dus niet per behandelsoort genoemd.

Lucky et al. (2015) onderzochten in een retrospectief cohort de effectiviteit en veiligheid van verschillende behandelingen voor PeIN over een periode van zeven jaar met gegevens uit een database uit het Verenigd Koninkrijk. Er werden drie groepen, bestaande uit gezamenlijk 57 patiënten, beschreven: behandeling met alleen circumcisie, circumcisie plus lokale excisie of circumcisie plus 5-FU. De patiënten die aanvullend werden behandeld met 5-FU of een lokale excisie hadden de laesie gelokaliseerd op de glans. Patiënten waarbij de afwijking gelokaliseerd was op alleen de voorhuid, werden met alleen circumcisie behandeld.

Beschrijving van de resultaten

Zie de karakteristiekentabel voor de resultaten per studie.

Effectiviteit 5-FU

Bij Hajiran et al. (2021), Alnajjar et al. (2012) en Goette et al. (1976) werden in totaal 66 patiënten behandeld met 5-FU. Bij 39 van deze patiënten (59%) trad complete respons op, bij 18 patiënten partiële respons en bij 14 patiënten werd geen respons gezien. De lokalisatie van de laesies werd niet gedefinieerd en kon zowel het preputium, de glans, de schacht of gecombineerd voorkomen. Bij de 7 patiënten van Goette et al. (1976) werd geen recidief gezien in gemiddeld 38 maanden. In de studies van Hajiran et al. en Alnajjar et al. werden wel recidieven gezien bij 50% en 20% van de patiënten. Hierin zijn ook de patiënten meegenomen die met

IQ werden behandeld. Bij Alnajjar werd ook bij 12 patiënten progressie naar CIS en bij 2 patiënten progressie naar PCC gezien. Ook hier is het onduidelijk hoeveel van deze patiënten met 5-FU of IQ werden behandeld. Daarnaast werden er bij Lucky et al. (2015) nog 19 patiënten met PeIN op de glans met 5-FU en circumcisie behandeld. Hierbij hadden 14 patiënten een complete respons (73,7%) en 5 partiële- of non-responders waarbij later bij één patiënt progressie werd gezien naar een PCC en één naar een CIS. Er werden geen recidieven gezien in deze groep.

Effectiviteit Imiquimod (IQ)

Bij Hajiran et al. (2021), Alnajjar et al. (2012) en Mahato et al. (2010) werden in totaal 39 patiënten behandeld met IQ. Bij 27 van deze patiënten (69%) trad complete respons op, bij 5 patiënten partiële respons en bij 7 patiënten werd geen respons gezien. De lokalisatie van de laesies werd niet gedefinieerd en kon zowel het preputium, de glans, de schacht of gecombineerd voorkomen. In de studies van Hajiran et al. en Alnajjar et al. werden recidieven gezien bij 50% en 20% van de patiënten. Hierin zijn ook de patiënten meegenomen die met IQ werden behandeld. Bij Alnajjar werd ook bij 12 patiënten progressie naar CIS en bij 2 patiënten progressie naar PCC gezien. Ook hier is het onduidelijk hoeveel van deze patiënten met 5-FU of IQ werden behandeld. In de studie van Mahato et al. werden recidieven en progressie niet beschreven.

Bijwerkingen van 5-FU en IQ

Van de in totaal 85 patiënten die met 5-FU werden behandeld, werd bij 4 toxiciteit, bij 5 huidirritatie, bij 6 inflammatie en bij 1 neo-phimosis waargenomen. Goette et al. beschreven geen bijwerkingen. Van de in totaal 39 patiënten die met imiquimod werden behandeld, werd bij 1 patiënt ulceratie gezien en kon 1 patiënt de behandeling niet afmaken vanwege de bijwerkingen. In de studie van Mahato et al. werden bijwerkingen niet genoemd. De studie van Hajiran et al. maakt geen onderscheid tussen beide therapieën maar meldde wel de volgende bijwerkingen over de gezamenlijke 21 patiënten: toxiciteit bij 10, huidirritatie bij 8, pijn bij 7, dysurie bij 1 en misselijkheid bij 1. Zeven patiënten maakte de behandeling niet af vanwege de bijwerkingen.

Zoeken en selecteren

Er werd een systematische zoekstrategie uitgevoerd in de elektronische databases Embase en Medline. Studies werden geïncludeerd wanneer deze overeenkwamen met de elementen van de PICO en aan de volgende in- en exclusiecriteria voldeden:

Inclusie:

- Vergelijkend onderzoek;
- Niet vergelijkend onderzoek wordt in hoofdlijnen beschreven als er geen RCT's; beschikbaar zijn, en er geen analyse met GRADE mogelijk is;
- Nederlandstalige en Engelstalige publicaties;
- Full-text beschikbaar.

Exclusie:

- Case report;
- Peniscarcinoom;

Om de uitgangsvraag te beantwoorden is een systematische literatuuranalyse uitgevoerd. Voor dit onderzoek is de volgende PICO opgesteld:

P:	Patiënten met intraepitheliale neoplasie
I:	Topicale therapie (Imiquimod, 5-fluoruracil) Laserbehandeling (YAG laser, (gefractioneerde en ongefractioneerde) CO2 laser Chirurgische behandeling (Circumcisie, lokale excisie, glans resurfacing)
C:	Geen behandeling, placebo, behandelingen met elkaar
O:	Zie hieronder weergegeven

De werkgroep definieerde de uitkomstmaten als volgt en hanteerde de in de studies gebruikte definities.

Primair (cruciaal):

- Effectiviteit
 - Response rate, recurrence rate, progression rate
- Veiligheid
 - Bijwerkingen, toxiciteit

Secundair (belangrijk):

- Quality of life
- Verdraagbaarheid, afronden van de therapie

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 27-05-2025

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

- Alnajjar, H. M., Lam, W., Bolgeri, M., Rees, R. W., Perry, M. J., & Watkin, N. A. (2012). Treatment of carcinoma in situ of the glans penis with topical chemotherapy agents. European urology, 62(5), 923–928. <https://doi-org.eur.idm.oclc.org/10.1016/j.eururo.2012.02.052>
- Cañete-Portillo, S., Sanchez, D. F., Fernández-Nestosa, M. J., Piris, A., Zarza, P., Oneto, S., Gonzalez Stark, L., Lezcano, C., Ayala, G., Rodriguez, I., Hoang, M. P., Mihm, M. C., & Cubilla, A. L. (2019). Continuous Spatial Sequences of Lichen Sclerosus, Penile Intraepithelial Neoplasia, and Invasive Carcinomas: A Study of 109 Cases. International journal of surgical pathology, 27(5), 477–482. <https://doi.org/10.1177/1066896918820960>
- Chaux, A., Velazquez, E. F., Amin, A., Soskin, A., Pfannl, R., Rodríguez, I. M., Barreto, J. E., Lezcano, C., Ayala, G., Netto, G. J., & Cubilla, A. L. (2012). Distribution and characterization of subtypes of penile intraepithelial neoplasia and their association with invasive carcinomas: a pathological study of 139 lesions in 121 patients. Human pathology, 43(7), 1020–1027. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2011.07.025>
- Goette, D. K., & Carson, T. E. (1976). Erythroplasia of Queyrat: treatment with topical 5-fluorouracil. Cancer, 38(4), 1498–1502. [https://doi-org.eur.idm.oclc.org/10.1002/1097-0142\(197610\)38:4<1498::aid-cnrcr2820380409>3.0.co;2-#](https://doi-org.eur.idm.oclc.org/10.1002/1097-0142(197610)38:4<1498::aid-cnrcr2820380409>3.0.co;2-#)
- Hajiran, A., Zemp, L., Aydin, A. M., Cheryian, S. K., Pow-Sang, J. M., Chahoud, J., & Spiess, P. E. (2021). Topical chemotherapy for penile carcinoma in situ: Contemporary outcomes and reported toxicity. Urologic oncology, 39(1), 72.e1–72.e5. <https://doi->

[org.eur.idm.oclc.org/10.1016/j.urolonc.2020.09.021](https://doi-org.eur.idm.oclc.org/10.1016/j.urolonc.2020.09.021)

Kravvas, G., Ge, L., Ng, J., Shim, T. N., Doiron, P. R., Watchorn, R., Kentley, J., Panou, E., Dinneen, M., Freeman, A., Jameson, C., Haider, A., Francis, N., Minhas, S., Alnajjar, H., Muneer, A., & Bunker, C. B. (2022). The management of penile intraepithelial neoplasia (PeIN): clinical and histological features and treatment of 345 patients and a review of the literature. *The Journal of dermatological treatment*, 33(2), 1047–1062. <https://doi-org.eur.idm.oclc.org/10.1080/09546634.2020.1800574>

Lucky, M., Murthy, K. V., Rogers, B., Jones, S., Lau, M. W., Sangar, V. K., & Parr, N. J. (2015). The treatment of penile carcinoma in situ (CIS) within a UK supra-regional network. *BJU international*, 115(4), 595–598. <https://doi-org.eur.idm.oclc.org/10.1111/bju.12878>

O'Mahony, C., Yesudian, P. D., & Stanley, M. (2010). Imiquimod use in the genital area and development of lichen sclerosus and lichen planus. *International journal of STD & AIDS*, 21(3), 219–221. <https://doi.org/10.1258/ijsa.2009.009154>

Mahto, M., Nathan, M., & O'Mahony, C. (2010). More than a decade on: review of the use of imiquimod in lower anogenital intraepithelial neoplasia. *International journal of STD & AIDS*, 21(1), 8–16. <https://doi-org.eur.idm.oclc.org/10.1258/ijsa.2009.009309>

Manjunath, A., Brenton, T., Wylie, S., Corbishley, C. M., & Watkin, N. A. (2017). Topical Therapy for non-invasive penile cancer (Tis)-updated results and toxicity. *Translational andrology and urology*, 6(5), 803–808. <https://doi-org.eur.idm.oclc.org/10.21037/tau.2017.06.24>

Brouwer, O. R., Albersen, M., Parnham, A., Protzel, C., Pettaway, C. A., Ayres, B., Antunes-Lopes, T., Barreto, L., Campi, R., Crook, J., Fernández-Pello, S., Greco, I., van der Heijden, M. S., Johnstone, P. A. S., Kailavasan, M., Manzie, K., Marcus, J. D., Necchi, A., Oliveira, P., Osborne, J., ... Tagawa, S. T. (2023). European Association of Urology-American Society of Clinical Oncology Collaborative Guideline on Penile Cancer: 2023 Update. *European urology*, 83(6), 548–560. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2023.02.027>

Shabbir, M., Minhas, S., & Muneer, A. (2011). Diagnosis and management of premalignant penile lesions. *Therapeutic advances in urology*, 3(3), 151–158. <https://doi-org.eur.idm.oclc.org/10.1177/1756287211412657>

Zhao, L., Li, K., & Long, F. Q. (2020). Development of lichen planus associated with topical imiquimod therapy. *Dermatologic therapy*, 33(3), e13367. <https://doi.org/10.1111/dth.13367>

Behandeling met laser

Uitgangsvraag

Wat is de plaats van lasertherapie bij patiënten met PeIN?

Welke behandelmarges worden aanbevolen bij lasertherapie bij patiënten met PeIN?

Wordt lasertherapie met adjuvante topicale therapie aanbevolen?

Aanbeveling

Overweeg laagdrempelig lasertherapie met een CO₂-laser of Erbium YAG-laser bij patiënten met PeIN gelokaliseerd op de glans penis, het preputium of de schacht.

Pas geen lasertherapie toe bij patiënten met PeIN waarbij sprake is van betrokkenheid van de meatus.

Overweeg een alternatieve therapie (chirurgie of topicaal) als eerste keuze behandeling wanneer het aangedane oppervlak van de glans penis >50% is.

Streef naar een macroscopisch radicale behandeling met marges van ten minste 1-2mm.

Overwegingen

Kwaliteit van het bewijs

Er zijn enkele retrospectieve studies die de effectiviteit en veiligheid van CO₂-lasertherapie en YAG-lasertherapie voor PeIN onderzochten. Wegens de lage patiëntaantallen en het retrospectieve, niet-vergelijkende karakter is hierbij het risico op bias groot en de kwaliteit, validiteit en transleerbaarheid naar de algemene populatie van de studies laag. Er was één systematische review die naar zowel CO₂-lasertherapie en YAG-lasertherapie keek. Deze review was echter opgebouwd uit voornamelijk case-reports.

Balans van gewenste en ongewenste effecten en professioneel perspectief

Lasertherapie is een minimaal invasieve procedure met een laag risico op bijwerkingen en cosmetisch gezien acceptabele resultaten. Voor de behandeling van PeIN met een laser kan in Nederland gekozen worden voor de CO₂-laser of de YAG-laser. In deze submodule worden dan ook alleen deze twee laserbehandelingen besproken.

Effectiviteit en veiligheid

Over het algemeen lijken zowel de CO₂-laser als de YAG-laser veilige opties voor de behandeling van PeIN. De meest voorkomende bijwerkingen zijn branderigheid en voorbijgaande pijnklachten [Zreik, 2017; Maranda, 2016]. Patiënten dienen daarnaast geïnformeerd te worden over de kans op het ontstaan van erytheem en zwelling. Beschreven complicaties zijn hyperpigmentatie, hypopigmentatie, blijvende roodheid, wondinfectie, vertraagde wondheling, nabloeding, littekenvorming en een recidief/residu van de PeIN. Tevens wordt een verminderde sensibiliteit in het behandelde gebied gerapporteerd in 15% en toegenomen sensibiliteit in 50% van de gevallen. Voorzichtigheid is geboden in het geval van laseren van PeIN aangrenzend of in de meatus, omdat hierbij een meatusstenose kan ontstaan.

De genezingsduur van de wonden varieert in de literatuur tussen de twee weken en drie maanden. In de praktijk genezen de wonden doorgaans binnen twee weken na de laserbehandeling, onafhankelijk van het type laser dat gebruikt wordt. Wondinfectie is zeldzaam maar kan de genezingsduur verlengen.

Lasertherapie kan als eerste keuze behandeling worden ingezet voor de behandeling van PeIN, maar ook als tweede keuze na bijvoorbeeld bijwerkingen of onvoldoende effect van topicale therapie, aangezien de recidiefkansen erg dicht bij elkaar liggen. Lasertherapie kan onbeperkt toegepast worden.

Wegens het ontbreken van literatuur kan geen aanbevolen behandelmarge worden gegeven bij een laserbehandeling van PeIN. De werkgroep adviseert om te streven naar een macroscopisch vrije behandelmarge (1-2mm), conform de richtlijnen voor de behandeling van peniscarcinoom [Brouwer, 2023].

De behandeling van PeIN middels lasertherapie geeft geen zekerheid over de radicaliteit van de behandeling. In de literatuur wordt een klinisch volledige respons beschreven in 52% tot 100% van de gevallen, na één of meerdere laserbehandelingen. De kans op een recidief na laserbehandeling varieert tussen de 7% en 48% [Issa, 2021].

Herhalen van lasertherapie bij optreden van een recidief is mogelijk zonder negatieve invloed op oncologische uitkomsten [Meijer, 2007]. Ook is het technisch mogelijk om grote laesies in meerdere sessies te laseren zoals beschreven in Maranda et al. (2016). Dit komt echter niet vaak voor en in het geval van zeer grote laesies kan ook gekozen worden voor chirurgie (bijvoorbeeld glans resurfacing).

In de praktijk wordt in sommige ziekenhuizen nabehandeling middels imiquimod crème of 5-fluor-ouracil crème aangeboden. Er is geen literatuur gevonden over het effect van lasertherapie gecombineerd met (adjuvante) topicale therapie voor de behandeling van PeIN. Ook is er geen literatuur gevonden waarin topicale therapie wordt vergeleken met lasertherapie. Bij lasertherapie gecombineerd met topicale therapie is er meestal een kortere behandelduur nodig ten opzichte van topicale behandeling zonder voorafgaande laserbehandeling (bijvoorbeeld 6 weken voor imiquimod crème in plaats van 12 weken), omdat de epidermis al met lasertherapie verwijderd is. Wanneer het te behandelen gebied zeer uitgebreid is, kan overwogen worden om de laesie eerst te verkleinen met topicale therapie, voordat de laserbehandeling wordt uitgevoerd.

Keuze tussen de CO2- en YAG-laser

In de ziekenhuizen in Nederland is de meeste ervaring met de CO2-laser. Dit komt waarschijnlijk doordat deze meer beschikbaar is en volgens de werkgroep (mogelijk) betere hemostase geeft. Ook uit de internationale literatuur blijkt meer ervaring met de CO2-laser te bestaan. In de aanbevelingen wordt geen harde voorkeur uitgesproken wegens gebrek aan vergelijkende studies. Beide lasers zijn voldoende ablatief. YAG-lasers ableren mogelijk iets dieper, maar dat geeft vanwege de oppervlakkige aard van PeIN geen toegevoegde waarde boven de CO2-laser.

Waarden en voorkeuren van patiënten

Per patiënt dienen de voor- en nadelen van lasertherapie te worden afgewogen. Dit in samenspraak met de patiënt. Een laserbehandeling van PeIN vindt plaats op de polikliniek of op de operatiekamer onder lokale

anesthesie, en kan gecombineerd worden met andere procedures (bijvoorbeeld een circumcisie of biopt). Er kan voorafgaand aan de behandeling een verdovende crème op het te behandelen gebied gesmeerd worden, zodat het verdoven minder pijnlijk is. De ingreep duurt circa 15 tot 45 minuten, afhankelijk van de grootte van de laesie. Nadien kan de patiënt met instructies ten aanzien van het wondbeleid en pijnstilling vrijwel direct naar huis (Zie bijlage Patiënten informatie na lasertherapie in verband met PeIN).

Aanvaardbaarheid en haalbaarheid

Zie module Organisatie van zorg.

Onderbouwing

Achtergrond

Zowel de koolstofdioxide (CO₂) als de Erbium: Yttrium Aluminium Garnet (Er:YAG) laser zijn vormen van ablatieve lasers. Ze hebben een snijdende en verdampende werking. De fotothermolytische effecten op de huid zijn naast directe ablatie en coagulatie ook thermische schade zoals collageennecrose en collageencontractie. Deze techniek wordt laser- 'resurfacing' genoemd en is in eerste instantie ontwikkeld om cosmetische indicaties zoals rimpels en acnelittekens te behandelen, maar wordt inmiddels ook gebruikt voor de behandeling van vulvaire en/of vaginale HSIL en verschillende benigne en andere premaligne huidafwijkingen [NVDV Leidraad Laser en flitslamp, 2016; Shabbir, 2011]. Laserbehandelingen worden geassocieerd met minimale morbiditeit en cosmetisch acceptabele uitkomsten [Chipollini, 2018].

Conclusies / Summary of Findings

Er kon aan de hand van de bestaande literatuur geen GRADE analyse worden verricht voor deze module.

Samenvatting literatuur

In de overkoepelende zoekactie werden in totaal 119 studies geïnccludeerd op basis van beoordeling van titel en abstract. Uiteindelijk zijn er na full-text screening nog 68 studies geëxcludeerd. Specifieke redenen voor exclusie zijn beschreven in bijlage 2. Voor deze specifieke module werden in totaal 4 studies geïnccludeerd welke zijn beschreven in Tabel 4. Geen van deze studies waren geschikt voor het uitvoeren van de GRADE.

Wegens de beperkte beschikbaarheid aan (hoogwaardig kwalitatief) onderzoek werden naast de vergelijkende cohort studie (Chipollini) en de systematische review (Maranda) ook de overige relevante studies beschreven die niet via GRADE beoordeeld konden worden (Zreik, Bandieramonte).

De literatuuranalyse is als volgt opgebouwd:

1. CO₂-laser vs. YAG-laser (Maranda)
2. Laser vs. Lokale excisie vs. Lokale excisie + laser vs. Glanssectomie vs. Glans resurfacing vs circumcisie (Chipollini)

Beschrijving van de studies

Zreik et al. (2017) onderzochten in een retrospectief cohort de effectiviteit en veiligheid van de CO₂-laser voor de behandeling van PeIN over een periode van zeven jaar met gegevens uit een Schots centrum. Er werden geen groepen vergeleken.

Maranda et al. (2016) onderzochten in een systematische review de effectiviteit en veiligheid van laserbehandeling bij Erythroplasie van Queyrat. Hieruit kwamen acht case-reports met in totaal 34 patiënten waarvan er 27 met de CO2-laser en 7 met de YAG-laser werden behandeld. Drie studies gebruikte 'superpulsed wave' en 5 studies 'continue wave' met een sterkte wisselend van 3 tot 15 W en een frequentie van 1 tot 3 sessies.

Bandieramonte et al. (2008) onderzochten in een retrospectief cohort over een periode van 24 jaar de recidiefkans van CO2-laserbehandeling bij patiënten met een peniel carcinoma in situ, initieel invasief carcinoom van de penis en van superficiaal invasief carcinoom van de penis. Alleen de resultaten bij PeIN worden in de tabel weergegeven. Over de bijwerkingen kan geen uitspraak worden gedaan omdat deze niet per subgroep worden vermeld.

Chipollini et al. (2017) onderzochten in een retrospectief cohort de effectiviteit van chirurgische- en laserbehandelingen voor PeIN over een periode van 28 jaar met gegevens uit een meerdere academische databases uit Europa, Azië en Noord-Amerika. Er werden zes groepen, bestaande uit gezamenlijk 205 patiënten, beschreven: behandeling middels circumcisie, glanssectomie, lokale excisie, laser + lokale excisie, alleen laser en glans resurfacing. Patiënten die met een laser werden behandeld werden met een YAG-laser of een CO2-laser behandeld. Er werd alleen niet benoemd hoeveel patiënten met de YAG- of CO2-laser behandeld werden.

Beschrijving van de resultaten

Zie de karakteristiekentabel voor de resultaten per studie.

Effectiviteit CO2- en YAG-laser

Bij Zreik et al. (2017), Maranda et al. (2016), Bandieramonte et al. (2008) en Chipollini et al. (2017) werden in totaal 245 patiënten behandeld met lasertherapie (180 met de CO2-laser; 7 met de YAG-laser; 58 onbekend welke laser). Complete respons werd alleen beschreven bij Zreik et al. en Maranda et al. en trad op bij 80 van de 81 patiënten (99%) na één of meerdere laserbehandelingen. In de 4 bovengenoemde studies werden in totaal bij 54 van de 245 patiënten (22%) een recidief gezien. De kans op een recidief varieert tussen de 11% en 48,3% over de studies. Bij Chipollini et al. ligt dit percentage (48,3%) hoger dan wanneer de PeIN werd behandeld met glans resurfacing (4,5%), circumcisie (0%) of lokale excisie (25%). De kans op progressie naar een PCC werd alleen bij Zreik et al. en bij Maranda et al. beschreven en betrof in totaal 2 van de 81 patiënten (2,5%). In de studie van Bandieramonte et al. werd bij 2 patiënten die na 2 maal een recidief te hebben gehad een amputatie verricht.

Bijwerkingen CO2- en YAG-laser

Van de in totaal 187 patiënten waar bijwerkingen werden onderzocht, werd bij 2 patiënten een branderig gevoel na behandeling met de CO2 laser genoemd (1,1%). Mogelijk betreft dit onderrapportage gezien de retrospectieve aard van de studies.

Zoeken en selecteren

Er werd een systematische zoekstrategie uitgevoerd in de elektronische databases Embase en Medline. De zoekstrategie is toegevoegd in bijlage 2. Studies werden geïncludeerd wanneer deze overeenkwamen met de elementen van de PICO en aan de volgende in- en exclusiecriteria voldeden:

Inclusie:

- Vergelijkend onderzoek;
- Niet vergelijkend onderzoek wordt in hoofdlijnen beschreven als er geen RCT's; beschikbaar zijn, en er geen analyse met GRADE mogelijk is;
- Nederlandstalige en Engelstalige publicaties;
- Full-text beschikbaar.

Exclusie:

- Case report;
- Peniscarcinoom;

Om de uitgangsvraag te beantwoorden is een systematische literatuuranalyse uitgevoerd. Voor dit onderzoek is de volgende PICO opgesteld:

P:	Patiënten met intraepitheliale neoplasie
I:	Topicale therapie (Imiquimod, 5-fluoruracil) Laserbehandeling (YAG laser, (gefractioneerde en ongefractioneerde) CO2 laser Chirurgische behandeling (Circumcisie, lokale excisie, glans resurfacing)
C:	Geen behandeling, placebo, behandelingen met elkaar
O:	Zie hieronder weergegeven

De werkgroep definieerde de uitkomstmaten als volgt en hanteerde de in de studies gebruikte definities.

Primair (cruciaal):

- Effectiviteit
 - Response rate, recurrence rate, progression rate
- Veiligheid
 - Bijwerkingen, toxiciteit

Secundair (belangrijk):

- Quality of life
- Verdraagbaarheid, afronden van de therapie

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 27-05-2025

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- Bandieramonte, G., Colecchia, M., Mariani, L., Lo Vullo, S., Pizzocaro, G., Piva, L., Nicolai, N., Salvioni, R., Lezzi, V., Stefanon, B., & De Palo, G. (2008). Peniscopically controlled CO2 laser excision for conservative treatment of in situ and T1 penile carcinoma: report on 224 patients. *European urology*, 54(4), 875–882. <https://doi-org.eur.idm.oclc.org/10.1016/j.eururo.2008.01.019>
- Chipollini, J., Yan, S., Ottenhof, S. R., Zhu, Y., Draeger, D., Baumgarten, A. S., Tang, D. H., Protzel, C., Ye, D. W., Hakenberg, O. W., Horenblas, S., Watkin, N. A., & Spiess, P. E. (2018). Surgical management of penile carcinoma in situ: results from an international collaborative study and review of the literature. *BJU international*, 121(3), 393–398. <https://doi-org.eur.idm.oclc.org/10.1111/bju.14037>
- Issa, A., Sebro, K., Kwok, A., Janisch, F., Grossmann, N. C., Lee, E., Lucky, M., Oliveira, P., Lau, M., Parnham, A., Sangar, V., & Fankhauser, C. D. (2022). Treatment Options and Outcomes for Men with Penile Intraepithelial Neoplasia: A Systematic Review. *European urology focus*, 8(3), 829–832. <https://doi.org/10.1016/j.euf.2021.04.026>
- Maranda, E. L., Nguyen, A. H., Lim, V. M., Shah, V. V., & Jimenez, J. J. (2016). Erythroplasia of Queyrat treated by laser and light modalities: a systematic review. *Lasers in medical science*, 31(9), 1971–1976. <https://doi-org.eur.idm.oclc.org/10.1007/s10103-016-2005-9>
- Meijer, R. P., Boon, T. A., van Venrooij, G. E., & Wijnburg, C. J. (2007). Long-term follow-up after laser therapy for penile carcinoma. *Urology*, 69(4), 759–762. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2007.01.023>
- Shabbir, M., Minhas, S., & Muneer, A. (2011). Diagnosis and management of premalignant penile lesions. *Therapeutic advances in urology*, 3(3), 151–158. <https://doi-org.eur.idm.oclc.org/10.1177/1756287211412657>
- Zreik, A., Rewhorn, M., Vint, R., Khan, R., & Hendry, D. (2017). Carbon dioxide laser treatment of penile intraepithelial neoplasia. *The surgeon : journal of the Royal Colleges of Surgeons of Edinburgh and Ireland*, 15(6), 321–324. <https://doi-org.eur.idm.oclc.org/10.1016/j.surge.2016.11.001>
- NVDV-leidraad Laser en flitslamp 2016

Chirurgische behandeling

Uitgangsvraag

Wat is de plaats van chirurgische interventies bij patiënten met PeIN?

Wordt re-excisie aanbevolen bij een irradicale excisie van PeIN?

Aanbeveling

Bied laagdrempelig een radicale circumcisie aan bij patiënten met PeIN gelokaliseerd uitsluitend op de voorhuid.

Wees terughoudend met chirurgische behandeling (lokale excisie, glans resurfacing) als eerste keuze therapie van PeIN gelokaliseerd op de glans penis.

Bespreek de voor- en nadelen van een radicale circumcisie als combinatiebehandeling bij PeIN ter plaatse van de glans penis.

Overweeg bij therapieresistente, snel recidiverende of uitgebreide PeIN van de glans penis een glans resurfacing

Streef bij een excisie van PeIN naar macroscopisch radicale resectie met marges van 1 tot 2mm.

Wees terughoudend met een re-excisie wanneer er sprake is van microscopisch positieve snijranden en behandel eventueel na met lasertherapie of topicale therapie.

Overwegingen

Kwaliteit van het bewijs

Er zijn enkele retrospectieve studies en case-series die de effectiviteit en veiligheid van verschillende chirurgische ingrepen bij patiënten met PeIN onderzochten. Wegens de lage patiëntaantallen en het retrospectieve, niet-vergelijkende karakter is hierbij het risico op bias groot en de kwaliteit, validiteit en transleerbaarheid naar de algemene populatie van de studies laag.

Balans van gewenste en ongewenste effecten en professioneel perspectief

Voor de behandeling van PeIN kan, afhankelijk van onder andere de lokalisatie en uitgebreidheid, gekozen worden voor verschillende chirurgische ingrepen.

Preputium

Wanneer de PeIN uitgaat van het preputium kan laagdrempelig gekozen worden om een radicale circumcisie te verrichten. Dit kan als eerste behandelkeuze of aanvullend na onvoldoende effect van topicale en/of lasertherapie. In de literatuur wordt een recidiefkans van 0% beschreven na het verrichten van een radicale circumcisie van PeIN die enkel tot het preputium beperkt bleef. In overleg met de patiënt kan ook overwogen worden om de laesie eerst met topicale en/of lasertherapie te behandelen. Zie hiervoor de desbetreffende modules.

Het voordeel van een radicale circumcisie bij PeIN uitgaande van enkel het preputium is de recidiefkans van 0% ter plaatse. Hiermee kan niet worden uitgesloten dat PeIN later alsnog op een andere locatie kan verschijnen. Bij topicale therapie als behandeling van PeIN op het preputium worden wel recidieven beschreven in de literatuur. Daarnaast is circumcisie een relatief eenvoudige en toegankelijke behandeling die in één dag plaatsvindt en die in 3-6 weken volledig geneest, en duurt een behandeling met 5-FU creme 4-6 weken en een behandeling met Imiquimodcreme 12 weken. Een mogelijk nadeel van circumcisie is een verandering in seksuele beleving.

Glans penis

Chirurgische behandeling van PeIN gelokaliseerd op de glans penis wordt wegens het meer invasieve karakter in de meeste gevallen niet als eerste keuze behandeling aanbevolen. Wanneer de PeIN ter plaatse van de glans penis onvoldoende heeft gereageerd op topicale therapie en/of lasertherapie kan wél overwogen worden aanvullend een chirurgische behandeling te verrichten. Deze chirurgische behandeling kan bestaan uit een lokale excisie al dan niet in combinatie met een circumcisie of uit een glans resurfacing. Bij deze ingrepen wordt het (op het oog) afwijkende weefsel chirurgisch verwijderd. In het geval van een resurfacing wordt het defect vervolgens bedekt met een vrij huidtransplantaat. Deze ingreep dient bij voorkeur in een expertisecentrum te worden uitgevoerd (zie hoofdstuk Organisatie van zorg). Chirurgie heeft als voordeel ten opzichte van topicale- en lasertherapie dat de gehele afwijking histopathologisch en immunologisch onderzocht kan worden. Dit kan bij grotere afwijkingen de voorkeur hebben, aangezien het definitieve pathologieverslag soms toch een plaveiselcelcarcinoom laat zien. Het grote voordeel van glans resurfacing is de lage recidiefkans van 5%, tegenover 20% bij lokale excisie, 7-48% bij lasertherapie en 20-50% bij topicale therapie [Issa, 2021; Hajiran, 2021]. Complicaties van glans resurfacing zijn het mogelijke optreden van wondinfectie, graft failure, neomeatusstenose en verandering in seksuele beleving.

Circumcisie valt te overwegen als behandeling van PeIN ter plaatse van de glans penis. De theorie hierachter is dat de PeIN in remissie kan gaan doordat chronische inflammatie afneemt. Chronische inflammatie wordt gezien als risicofactor voor het ontstaan van PeIN. Hypothetisch kan er tevens als gevolg van verhoorning van plaveiselcel epitheel op de glans mogelijk sprake zijn van een betere barrièrefunctie. Uitgaande van deze argumenten kan circumcisie mogelijk ook de recidiefkans verlagen bij PeIN uitgaande van de glans penis. Een ander mogelijk argument voor het uitvoeren van een circumcisie bij PeIN ter plaatse van de glans penis is wanneer de glans wordt behandeld met topicale therapie en er teveel irritatie/ toxiciteit ontstaat aan het binnenblad van het preputium. Een circumcisie voorkomt dan toxiciteit van de topicale therapie aan het binnenblad van het preputium. De voor- en nadelen voor circumcisie moeten worden afgewogen samen met de voorkeur van de patiënt.

Schacht

PeIN manifesteert zich zelden ter plaatse van de schacht. Wanneer het op de schacht voorkomt betreft het klinisch meestal gladde scherpbegrensde gepigmenteerde papels (de vroegere Bowenoid papulose) of een verruceuze plaque (het vroeger Morbus Bowen type). Wanneer de afwijking onvoldoende reageert op topicale therapie, lasertherapie of in geval van het Bowenoid papulose type de overige behandelingen, kan gekozen worden voor een lokale excisie. Streef hierbij naar snijmarges van 1 tot 2 mm.

Re-excisie

Wegens het ontbreken van literatuur kan geen aanbevolen marge worden gegeven bij een excisie van PeIN. De werkgroep adviseert snijmarges van 1 tot 2mm aan te houden. Bij patiënten met peniskanker waarbij penissparende chirurgie is toegepast, geven PeIN-positieve snijranden een verhoogde kans op lokaal recidief, zonder de oncologische uitkomsten te beïnvloeden [Lee, 2023]. Gezien de relatief lage progressiekans is de werkgroep van mening dat er geen re-excisie verricht hoeft te worden bij een microscopisch positieve snijrand. Er kan wel overwogen worden na te behandelen met topicale en/of lasertherapie. Zie hiervoor de desbetreffende modules. Follow-up wordt ongeacht de status van de snijranden altijd geadviseerd. Zie hiervoor de module Follow-up.

Conclusie

De werkgroep is van mening dat chirurgie meestal niet de eerste keuze behandeling is voor PeIN. De uitzondering hierop is (uitgebreide) PeIN die enkel tot het preputium gelokaliseerd is. In de andere gevallen is chirurgie pas aan de orde wanneer topicale- of lasertherapie onvoldoende effectief bleken. De reden hiervoor is enerzijds het (mogelijk) mutilerende karakter van de chirurgisch interventies en anderzijds dat topicale- en lasertherapie effectieve en toegankelijke alternatieven zijn.

In de literatuur wordt ook beschreven dat circumcisie kan worden ingezet als 'indirecte' behandeling van een chronische inflammatie van de glans penis [Shabbir, 2011b]. Echter bestaat er geen studie waarin een circumcisie ter preventie van (recidief) PeIN van de glans penis daadwerkelijk wordt onderzocht. De theorie is dat chronische inflammatie en slechte hygiëne (bij phimosis) een risicofactor zijn voor het ontstaan van PeIN (en peniskanker). Na een circumcisie neemt de inflammatie af en treed er verhoorning van het plaveiselcelepitheel op waardoor er een betere barrièrefunctie zou kunnen zijn.

Waarden en voorkeuren van patiënten

Het is van belang om de verschillende behandelopties met de voor- en nadelen ervan met de patiënt te bespreken. Aan de hand van patiëntkarakteristieken kan de voorkeur voor therapie verschillen. Denk hierbij aan antistolling medicatie, allergische reactie op lidocaïne, maar ook aan culturele en (psycho-)sociale factoren.

Aanvaardbaarheid en haalbaarheid

In tegenstelling tot een circumcisie of een lokale excisie is glans resurfacing een verrichting die bij voorkeur in een aangesloten centrum van het netwerk Peniskanker uitgevoerd dient te worden.

Onderbouwing

Achtergrond

Circumcisie

Circumcisie is een urologische ingreep en wordt veelvuldig uitgevoerd als behandeling voor voorhuidpathologie en speelt ook een rol bij de behandeling van PeIN. Wanneer de laesie zich op de voorhuid bevindt kan een circumcisie als primaire behandeling worden uitgevoerd; daarbij dient geen sparing van voorhuid plaats te vinden. Complicaties na circumcisis om medische redenen zijn zeldzaam en de

meeste patiënten ervaren geen noemenswaardige problemen. Afgezien van de initiële zwelling zijn bloedingen en infecties de twee meest voorkomende problemen. Daarnaast kunnen patiënten een verandering in seksuele beleving ervaren na circumcisie.

Lokale excisie

Een lokale excisie kan, afhankelijk van de lokalisatie, door zowel de uroloog als de dermatoloog uitgevoerd worden. De laesie wordt macroscopisch radicaal verwijderd. Het cosmetische resultaat hangt sterk af van de locatie van de afwijking.

Glans resurfacing

Glans resurfacing (ook wel glandulaire resurfacing) is een urologische ingreep waarbij het epitheel van de glans wordt verwijderd, waarna deze bedekt wordt met een vrij huidtransplantaat. De ingreep kan onder narcose of met spinale anesthesie in dagbehandeling worden uitgevoerd. Na één week wordt de glans penis uitgepakt, de transurethrale katheter verwijderd en wordt er bekeken of de graft ingenesteld is. De totale wondgenezing is circa zes weken tot drie maanden. Complicaties bestaan uit wondinfecties, graft failure en neomeatus stenose.

Samenvatting literatuur

In de overkoepelende zoekactie werden in totaal 119 studies geïnccludeerd op basis van beoordeling van titel en abstract. Uiteindelijk zijn er na full-text screening nog 68 studies geëxcludeerd. Specifieke redenen voor exclusie zijn beschreven in bijlage 3. Voor deze specifieke module werden in totaal 6 studies geïnccludeerd welke zijn beschreven in Tabel 5 (zie Evidence tabellen).

Wegens de beperkte beschikbaarheid aan (hoogwaardig kwalitatief) onderzoek konden de uitkomsten niet via GRADE beoordeeld worden. Resultaten van de relevante studies die wel met de zoekactie werden gevonden, worden hieronder beschreven.

Beschrijving van de studies

Zie de karakteristiekentabel voor de resultaten per studie.

Cakir et al. (2021) onderzochten in een retrospectief cohort de effectiviteit en veiligheid van coronal-sparing-glans-resurfacing (CSGR) bij patiënten met benigne en (pre)maligne afwijkingen van de glans waarbij de corona niet was aangedaan. Er werden 13 patiënten geïnccludeerd waarvan 2 patiënten waren gediagnostiseerd met PeIN, één van het gedifferentieerde type en één van het HPV-gerelateerde type. De gemiddelde follow-up van deze twee patiënten was 35 maanden waarbij beide patiënten geen recidief hadden ontwikkeld.

Kravvas et al. (2022) onderzochten in een retrospectief cohort verschillende uitkomsten bij patiënten met PeIN. De data werd verzameld uit twee ziekenhuizen en een privé kliniek uit Londen. Er werden in totaal 345 patiënten met PeIN geïnccludeerd. Er werden meerdere behandelopties beschreven, zowel chirurgisch als topicaal. De resultaten werden genoemd vanuit de hele groep en werden dus niet per behandelsoort of lokalisatie beschreven. De gemiddelde follow-up tijd was 6,7 jaar. In totaal was het respons aantal 87,4% waarbij nog 10,7% van de patiënten nog niet was uitbehandeld.

Chipollini et al. (2018) onderzochten in een retrospectief cohort de effectiviteit van chirurgische- en laserbehandelingen voor PeIN over een periode van 28 jaar met gegevens uit een meerdere academische databases uit Europa, Azië en Noord-Amerika. Er werden zes groepen, bestaande uit gezamenlijk 205 patiënten, beschreven: behandeling middels circumcisie, glanssectomie, lokale excisie, laser + lokale excisie, alleen laser en glans resurfacing. Als uitkomstmaat werd naar het recidief aantal gekeken waarbij de meeste recidieven in de lasergroep voorkwamen (48,3%) gevolgd door lokale excisie + laser (30%), lokale excisie (25%), glanssectomie (10%), glans resurfacing (4,5%) en circumcisie met 0%. Hierbij varieerde het patiëntaantal per groep tussen de 10 en 61 patiënten.

Lucky et al. (2015) onderzochten in een retrospectief cohort de effectiviteit en veiligheid van verschillende behandelingen voor PeIN over een periode van zeven jaar met gegevens uit een database uit het Verenigd Koninkrijk. Er werden drie groepen, bestaande uit gezamenlijk 57 patiënten, beschreven: behandeling met alleen circumcisie, circumcisie plus lokale excisie of circumcisie plus 5-FU. De patiënten die aanvullend werden behandeld met 5-FU of een lokale excisie hadden de laesie gelokaliseerd op de glans. Patiënten waarbij de afwijking gelokaliseerd was op alleen de voorhuid, werden met alleen circumcisie behandeld. De gemiddelde follow-up tijd was 3,5 jaar. Van de patiënten die met alleen een circumcisie werden behandeld werd bij iedereen een complete respons en bij niemand een recidief gezien. Van de patiënten die met een circumcisie en een lokale excisie (van de glans) werden behandeld, werd bij 75% een complete respons en bij 25% een recidief gevonden. En bij de patiënten die met een circumcisie en topicaal met 5-FU werden behandeld, werd bij 73% een complete respons gezien en bij 0% een recidief. Bij één van de non-responders was er sprake van progressie van ziekte naar een PCC en bij een ander uit diezelfde groep werd micro-invasie van het carcinoma in situ gezien. Resultaten werden beschreven maar niet geanalyseerd.

Shabbir et al. (2011a) onderzochten in een observationele studie over een periode van negen jaar de effectiviteit en veiligheid van glans resurfacing bij patiënten met (pre)maligne afwijkingen van de glans. Van de 25 geïnccludeerde patiënten waren er 13 met carcinoma in situ en 2 met virale squamo-proliferatieve afwijkingen van de glans. Hiervan werden er 11 met een partiële glans resurfacing behandeld en 4 met een totale glans resurfacing. Van de 11 patiënten in die een partiële glans resurfacing hadden ondergaan hadden 9 patiënten geen recidief na een gemiddelde follow-up van 39 maanden. De overige 2 patiënten hadden aanvullend op de partiële resurfacing nog een totale resurfacing nodig in verband met een positieve snijrand. Nadien werd met een gemiddelde follow-up van 19 maanden geen recidief gevonden. Van de 4 patiënten die een totale glans resurfacing hadden ondergaan was bij één patiënt een recidief gevonden na 14 maanden en werd nabehandeld met een topicale chemotherapie. In de gehele groep waren geen peri- en postoperatieve complicaties.

Hadway et al. (2006) onderzochten in een observationele studie de effectiviteit en veiligheid van totale glans resurfacing bij patiënten met erythroplasie van Queyrat of ernstige dysplasie van de glans. Er werden 10 patiënten geïnccludeerd die eerder zonder succes behandeld waren met topicale therapie. Dit kon komen door een allergische reactie of onvoldoende/geen respons. Er werd bij alle 10 patiënten een complete respons gezien en geen recidieven in een mediane follow-up periode van 30 maanden. Er waren geen complicaties of bijwerkingen en zowel cosmetisch als functioneel herstelde de penis bij alle patiënten.

Beschrijving van de resultaten

Circumcisie

Bij Chipollini et al (2017) en Lucky et al. (2015) werden in totaal 62 patiënten met alleen een circumcisie behandeld. Bij deze patiënten bleef de PeIN gelokaliseerd tot het preputium. Geen van de patiënten had na ongeveer 3,5 jaar tekenen van een recidief. Wanneer de circumcisie werd gecombineerd met 5-FU of een lokale excisie (Lucky et al 2015), bevond de PeIN zich op de glans en dus niet op de voorhuid. Bij 14/19 patiënten die met zowel een circumcisie als met 5-FU werden behandeld werd volledige respons gezien en had geen van de patiënten na gemiddeld 3,5 jaar een recidief. Bij één patiënt was sprake van progressie naar een PCC. Bij 15/20 patiënten die met zowel een circumcisie als met een lokale excisie van de glans werden behandeld werd volledige respons gezien en werd bij 5/20 patiënten binnen 3,5 jaar een recidief gevonden.

Lokale excisie

Bij Chipollini et al (2017) en Lucky et al. (2015) werden in totaal 91 patiënten middels een lokale excisie behandeld, al dan niet in combinatie met lasertherapie of een circumcisie. Wanneer patiënten alleen met een lokale excisie werden behandeld (n=61) trad bij 15 patiënten een recidief op. Wanneer de excisie werd gecombineerd met lasertherapie (CO2 of YAG) (n=10) trad bij 3 patiënten een recidief op. En wanneer de excisie in combinatie met circumcisie werd uitgevoerd (n=20), trad bij 5 patiënten een recidief op en hadden 15 patiënten een complete respons op de behandeling.

Glans resurfacing

Bij Cakir et al. (2021), Chipollini et al. (2017) Shabbir et al. (2011a) en Hadway et al. (2006) werden in totaal 49 patiënten met PeIN/carcinoma in situ behandeld middels glans resurfacing. Bij de twee patiënten van Cakir et al. (2021) werd een coronal-sparing-glans-resurfacing gedaan waarbij de corona gespaard bleef. Bij Shabbir et al. (2011a) werd bij 4 patiënten een totale glans resurfacing gedaan en bij 11 een partiële glans resurfacing. Partiële glans resurfacing werd gedaan bij patiënten met een solitaire laesie die minder dan 50% van het oppervlak van de glans betrof. Bij Hadway et al. (2006) werd bij alle patiënten een totale glans resurfacing verricht. Van de in totaal 49 patiënten werd bij 2 patiënten een recidief gevonden. Bij Shabbir et al. (2011a) en Hadway et al. (2006) traden geen complicaties op.

Zoeken en selecteren

Er werd een systematische zoekstrategie uitgevoerd in de elektronische databases Embase en Medline. Studies werden geïncludeerd wanneer deze overeenkwamen met de elementen van de PICO en aan de volgende in- en exclusiecriteria voldeden:

Inclusie:

- Vergelijkend onderzoek;
- Niet vergelijkend onderzoek wordt in hoofdlijnen beschreven als er geen RCT's; beschikbaar zijn, en er geen analyse met GRADE mogelijk is;
- Nederlandstalige en Engelstalige publicaties;
- Full-text beschikbaar.

Exclusie:

- Case report;

- Peniscarcinoom;

Om de uitgangsvraag te beantwoorden is een systematische literatuuranalyse uitgevoerd. Voor dit onderzoek is de volgende PICO opgesteld:

P:	Patiënten met intraepitheliale neoplasie
I:	Topicale therapie (Imiquimod, 5-fluoruracil) Laserbehandeling (YAG laser, (gefractioneerde en ongefractioneerde) CO2 laser Chirurgische behandeling (circumcisie, lokale excisie, glans resurfacing)
C:	Geen behandeling, placebo, behandelingen met elkaar
O:	Zie hieronder weergegeven

De werkgroep definieerde de uitkomstmaten als volgt en hanteerde de in de studies gebruikte definities.

Primair (cruciaal):

- Effectiviteit
 - Response rate, recurrence rate, progression rate
- Veiligheid
 - Bijwerkingen, toxiciteit

Secundair (belangrijk):

- Quality of life
- Verdraagbaarheid, afronden van de therapie

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 27-05-2025

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- Cakir, O. O., Schifano, N., Venturino, L., Pozzi, E., Castiglione, F., Alnajjar, H. M., & Muneer, A. (2022). Surgical technique and outcomes following coronal-sparing glans resurfacing for benign and malignant penile lesions. *International journal of impotence research*, 34(5), 495–500. <https://doi-org.eur.idm.oclc.org/10.1038/s41443-021-00452-5>
- Chipollini, J., Yan, S., Ottenhof, S. R., Zhu, Y., Draeger, D., Baumgarten, A. S., Tang, D. H., Protzel, C., Ye, D. W., Hakenberg, O. W., Horenblas, S., Watkin, N. A., & Spiess, P. E. (2018). Surgical management of penile carcinoma in situ: results from an international collaborative study and review of the literature. *BJU international*, 121(3), 393–398. <https://doi-org.eur.idm.oclc.org/10.1111/bju.14037>
- Hadway, P., Corbishley, C. M., & Watkin, N. A. (2006). Total glans resurfacing for premalignant lesions of the penis: initial outcome data. *BJU international*, 98(3), 532–536. <https://doi-org.eur.idm.oclc.org/10.1111/j.1464-410X.2006.06368.x>
- Issa, A., Sebro, K., Kwok, A., Janisch, F., Grossmann, N. C., Lee, E., Lucky, M., Oliveira, P., Lau, M., Parnham, A., Sangar, V., & Fankhauser, C. D. (2022). Treatment Options and Outcomes for Men with Penile Intraepithelial Neoplasia: A Systematic Review. *European urology focus*, 8(3), 829–832. <https://doi.org/10.1016/j.euf.2021.04.026>
- Kravvas, G., Ge, L., Ng, J., Shim, T. N., Doiron, P. R., Watchorn, R., Kentley, J., Panou, E., Dinneen, M., Freeman, A., Jameson, C., Haider, A., Francis, N., Minhas, S., Alnajjar, H., Muneer, A., & Bunker, C. B. (2022). The management of penile intraepithelial

neoplasia (PeIN): clinical and histological features and treatment of 345 patients and a review of the literature. *The Journal of dermatological treatment*, 33(2), 1047–1062. <https://doi-org.eur.idm.oclc.org/10.1080/09546634.2020.1800574>

Lee, E. W. C., Antonelli, L., Issa, A., Churchill, J., Sachdeva, A., Oliveira, P., Lau, M., Sangar, V., Parnham, A., & Fankhauser, C. D. (2023). Risk of Local Recurrence in Men With Penile Intraepithelial Neoplasia in the Surgical Margin After Penile-sparing Surgery. *The Journal of urology*, 210(5), 778–781. <https://doi.org/10.1097/JU.0000000000003635>

Lucky, M., Murthy, K. V., Rogers, B., Jones, S., Lau, M. W., Sangar, V. K., & Parr, N. J. (2015). The treatment of penile carcinoma in situ (CIS) within a UK supra-regional network. *BJU international*, 115(4), 595–598. <https://doi-org.eur.idm.oclc.org/10.1111/bju.12878>

Shabbir, M., Muneer, A., Kalsi, J., Shukla, C. J., Zacharakis, E., Garaffa, G., Ralph, D., & Minhas, S. (2011a). Glans resurfacing for the treatment of carcinoma in situ of the penis: surgical technique and outcomes. *European urology*, 59(1), 142–147. <https://doi-org.eur.idm.oclc.org/10.1016/j.eururo.2010.09.039>

Shabbir, M., Minhas, S., & Muneer, A. (2011b). Diagnosis and management of premalignant penile lesions. *Therapeutic advances in urology*, 3(3), 151–158. <https://doi-org.eur.idm.oclc.org/10.1177/1756287211412657>

Overige behandelingen

Uitgangsvraag

Welke overige therapieën worden aanbevolen voor de behandeling van PeIN?

Aanbeveling

Overweeg cryotherapie of curettage en electrocoagulatie uitsluitend bij patiënten met klinisch het beeld van bowenoïde papulose dat zich ter plaatse van de schacht bevindt.

Pas geen cryotherapie of curettage en electrocoagulatie toe bij patiënten met PeIN op de glans penis of het preputium.

Overwegingen

Professioneel perspectief en balans van gewenste en ongewenste effecten

Hoewel cryotherapie, curettage en electrocoagulatie niet de eerste keuze zijn voor de behandeling van PeIN, kan het worden overwogen voor bowenoïde papulose ter plaatse van de schacht bij patiënten die geen andere behandelingsopties kunnen of willen ondergaan en/of uit praktische overwegingen. Cryotherapie is goedkoop, direct tijdens het consult toepasbaar, en in iedere dermatologische praktijk beschikbaar. Hetzelfde geldt voor curettage en electrocoagulatie.

Het is echter belangrijk op te merken dat cryotherapie en curettage mogelijk niet effectief zijn voor diepere of uitgebreidere laesies, en risico's met zich meebrengen zoals littekens, pijn en mogelijke recidieven.

Bij de eerste presentatie van klinisch bowenoïde papulose moet altijd een biopsie worden verricht om de diagnose PeIN histopathologisch te bevestigen. Indien er twijfel bestaat over de diagnose bowenoïde papulose of als er sprake is van progressie van het klinische beeld, dient opnieuw een biopsie te worden uitgevoerd.

Fotodynamische therapie (PDT) is een behandeling die gebruikmaakt van een combinatie van licht en een fotosensibiliserend middel om abnormale cellen te vernietigen. Er is geen literatuur over het gebruik van PDT bij PeIN. Daarom wordt PDT, hoewel het een effectieve behandeling kan zijn voor bepaalde vormen van huidkanker en andere oppervlakkige huidlaesies, door de werkgroep niet aanbevolen als behandeling voor PeIN.

Waarden en voorkeuren van patiënten

Er dient altijd rekening gehouden te worden met de individuele patiënt. Cryotherapie en curettage met electrocoagulatie kunnen een optie zijn bij patiënten die geen andere behandelopties kunnen of willen ondergaan en uit praktische overwegingen in overleg met de patiënt.

Aanvaardbaarheid en haalbaarheid

Zowel cryotherapie als curettage en electrocoagulatie zijn al veelvuldig in gebruik.

Onderbouwing

Achtergrond

Topicale therapie, lasertherapie en chirurgische behandelopties worden beschouwd als de standaardbehandeling voor PeIN. Zie hiervoor de desbetreffende modules. In specifieke gevallen kan overwogen worden om van de standaardbehandeling af te wijken en gebruik te maken van cryotherapie of curettage en electrocoagulatie. Bij cryotherapie worden abnormale cellen vernietigd door bevriezing. Bij curettage wordt het aangetaste weefsel verwijderd middels een huidcurette waarna electrocoagulatie volgt. Fotodynamische therapie (PDT) is als behandeloptie beschreven, al dan niet gecombineerd met imiquimodcreme voor de behandeling van bowenoide papulose. Binnen de werkgroep wordt de voorkeur gegeven aan behandeling met ablatieve laser boven behandeling met PDT voor patienten met PeIN.

Zoeken en selecteren

Voor deze vraag is geen systematische literatuuranalyse verricht. Overwegingen en aanbevelingen zijn gebaseerd op basis van expert opinion.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 27-05-2025

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnen database.

HPV-vaccinatie

Uitgangsvraag

Wat is de rol van HPV-vaccinatie bij patiënten met PeIN?

1. Wat is de rol van vaccinatie als preventie van PeIN?
2. Wat is de rol van vaccinatie op de recidiefkans?
3. Wat is de rol van (intra-laesionale) vaccinatie als behandeling voor PeIN?
4. Wordt een HPV-vaccinatie aanbevolen?

Aanbeveling

Er is op dit moment onvoldoende bewijs om een HPV-vaccinatie te adviseren bij HPV-gerelateerde PeIN, op basis van beperkt bewijs kan overwogen worden om dit te bespreken met nog niet gevaccineerde patiënten.

Overwegingen

Kwaliteit van bewijs

De kwaliteit van het bewijs met betrekking tot HPV-vaccinatie voor HPV-gerelateerde PeIN is beperkt. Er zijn enkele studies die suggereren dat een preventieve HPV-vaccinatie kan helpen bij het verminderen van het risico op HPV-gerelateerde aandoeningen, waaronder peniskanker en mogelijk ook PeIN. Echter zijn deze studies over het algemeen observationeel van aard en hebben vaak een beperkte omvang en follow-up periode. Er is één RCT uitgevoerd waarin PeIN als uitkomstmaat werd onderzocht. De follow-up periode was ook in deze studie kort met een mediane duur van 2,9 jaar. Daarom wordt de kwaliteit van het bewijs momenteel als laag beschouwd. Meer goed ontworpen studies, met name RCT's met een grotere steekproefgrootte en een langere follow-up, zijn nodig om de effectiviteit van HPV-vaccinatie bij de preventie van PeIN nauwkeuriger te beoordelen en om een beter begrip te krijgen van de impact op recidief van PeIN.

Balans van gewenste en ongewenste effecten

De HPV-vaccinatie biedt mogelijk voordelen voor de preventie van de HPV-gerelateerde variant van PeIN. Door HPV-infecties te voorkomen, kan de vaccinatie het risico op het ontwikkelen van PeIN verminderen. Hoewel de HPV-vaccinatie potentiële voordelen biedt, is het belangrijk op te merken dat de vaccinatie geen 100% bescherming biedt en beperkte impact heeft op reeds bestaande HPV-infecties.

Professioneel perspectief

De Europese richtlijn Peniscarcinoom [EAU-ASCO Penile Cancer Guidelines, 2023] vermeldt dat er op dit moment, behalve in een beperkt aantal landen, geen algemene aanbeveling voor HPV-vaccinatie bij mannen is vanwege de verschillende HPV-geassocieerde risicoprofilen bij peniskanker en baarmoederhalskanker. De meta-analyse van Harder et. al (2018) toonde aan dat de incidentie van anale (RR: 0,42), orale (RR: 0,16) en cervicale HPV-infecties (RR: 0,22) verminderd waren in gevaccineerde groepen in vergelijking met controlegroepen, wat aangeeft dat HPV-vaccinatie leidt tot preventie van HPV-infectie [Zang, 2021]. Vaccinatie tegen het HPV bij mannen toonde meer dan 50% effectiviteit tegen anale intra-epitheliale laesies,

maar er werden geen zinvolle schattingen verkregen voor peniele, anale en hoofd- en halsplaveiselcelcarcinoom [Harder, 2018]. Aangezien tot 50% van de invasieve peniskanker en 80% van de pre-neoplastische laesies HPV-geassocieerd zijn, wordt HPV-vaccinatie aangemoedigd [Elst, 2022].

Hoewel HPV-vaccinatie voornamelijk gericht is op het voorkomen van HPV-gerelateerde aandoeningen, is er momenteel geen bewijs dat suggereert dat HPV-vaccinatie ook zou kunnen helpen bij het voorkomen van een recidief PeIN. Ook zijn er geen studies die de HPV-vaccinatie als behandeling van PeIN, waaronder intra-laesionale injecties, onderzochten.

Voor de recidiefkans van cervicale intra-epitheliale neoplasie (CIN) bij HPV-gevaccineerde en ongevaccineerde patiënten zijn wel twee systematische reviews met een meta-analyse.

De meta-analyse van Bartels et al. (2020) toonde een significante afname van de kans op recidief van CIN2+ bij patiënten met een chirurgisch behandelde CIN en een profylactische HPV-vaccinatie vergeleken met controlegroepen (OR 0.34, 95% CI 0.21–0.54). Echter gezien de kleine aantallen patiënten in de originele studies en beperkingen in studieopzet, is er aldus Bartels et al. sprake van beperkte statistische kracht. Ook de meta-analyse van Kechagias et al. (2022) liet een verlaagde kans op een recidief CIN2+ zien bij patiënten met een chirurgisch behandelde CIN die profylactisch gevaccineerd waren. Dit verschil is echter niet significant. Ook werd de kwaliteit van het bewijs door Kechagias et al. (2022) als laag beschouwd. De mediane follow-up periode bedroeg 36 maanden.

Ook bij vulvaire HSIL is de hypothese dat pre-existente HSIL niet behandeld wordt met HPV-vaccinatie, maar dat het aantal recidieven mogelijk afneemt. Dit wordt in Nederland nu onderzocht door middel van de VulVaccin studie.

Waarden en voorkeuren van patiënten

Bij recidiverende HPV-gerelateerde PeIN kan het mogelijke effect van HPV-vaccinatie op het aantal recidieven besproken worden. De werkgroep heeft hierbij de voorkeur voor Gardasil 9 omdat dit bredere bescherming biedt. Vanwege het gebrek aan wetenschappelijk bewijs wordt het vaccin buiten het rijksvaccinatieprogramma momenteel niet vergoed.

Aanvaardbaarheid en haalbaarheid

De HPV-vaccinatie is wereldwijd al veelvuldig in gebruik en geaccepteerd.

Onderbouwing

Achtergrond

Infectie met het oncogene humaan papillomavirus (HPV) kan meerdere vormen van kanker en voorstadia hiervan veroorzaken, zoals het cervixcarcinoom, vulvacarcinoom, anuscarcinoom, peniscarcinoom en mond- en keelkanker. HPV-vaccinatie voor mannen heeft een cruciale rol gekregen in het voorkomen van HPV-gerelateerde ziekten en het beschermen van zowel mannen zelf als hun partners.

In de afgelopen decennia heeft de HPV-vaccinatie wereldwijd veel aandacht gekregen in de strijd tegen HPV-gerelateerde ziekten, met name voor het cervixcarcinoom. Hoewel de focus vaak op vrouwen heeft gelegen,

groeit het bewustzijn over de rol van HPV bij mannen en de voordelen van vaccinatie ook voor hen. Zo is de HPV-vaccinatie sinds 2022 ook voor jongens opgenomen in het Rijksvaccinatieprogramma in Nederland. Dit vaccin beschermt tegen HPV- type 16 en 18.

Voor de meest recente info verwijzen we naar de [website van het RIVM](#).

Er zijn twee typen profylactische HPV-vaccins beschikbaar: Gardasil 9, dat bescherming biedt tegen zowel oncogene als niet-oncogene HPV-typen 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 en 58, en Cervarix, dat gericht is op de preventie van kanker en dus alleen beschermt tegen de oncogene HPV-typen 16 en 18. Beide vaccins bieden bescherming tegen de ontwikkeling van HPV-gerelateerd peniscarcinoom en PeIN, welke voornamelijk geassocieerd zijn met HPV-typen 16 en 18. Gardasil-9 biedt daarnaast bescherming tegen genitale wratten, die voornamelijk geassocieerd zijn met HPV-typen 6 en 11.

Conclusies / Summary of Findings

Literatuur: Giuliano et. al 2011

Certainty assessment							Samenvatting resultaten				
Aantal deelnemers (studies) Follow up	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Publicatie bias	Overall certainty of evidence	Aantal events (%)		Relatief effect (95% CI)	Absolute effecten	
							With no vaccin	With vaccin against HPV		Risico met no vaccin	Risico verschil met vaccin against HPV
PeIN graad 1,2 of 3 (follow up: mediaan 2.9 jaar)											
2805 (1 RCT)	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	zeer ernstig*	niet gevonden	 Laag	3/1408 (0.2%)	0/1397 (0.0%)	RR 0.14 (0.01 tot 2.78)	2 per 1.000	2 minder per 1.000 (from 2 minder tot 4 meer)

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

Explanations

a. very wide 95%CI, no clinical and statistical significance

Samenvatting literatuur

In de overkoepelende zoekactie werden in totaal 119 studies geïnccludeerd op basis van beoordeling van titel en abstract. Uiteindelijk zijn er na full-text screening nog 68 studies geëxcludeerd. Specifieke redenen voor exclusie zijn beschreven in bijlage 3. Voor deze specifieke module werd in totaal 1 systematic review geïnccludeerd.

Beschrijving van de studies en resultaten

De systematic review van Harder et al. (2018) analyseerde de effectiviteit van HPV-vaccinatie bij mannen van alle leeftijden in zeven studies, waaronder vier gerandomiseerde gecontroleerde onderzoeken (RCT's) en drie niet-gerandomiseerde studies, met in totaal 5294 deelnemers. Er was 1 RCT waarin PeIN als uitkomstmaat werd onderzocht (Giuliano, 2011). Het vaccin bleek matig effectief te zijn tegen aanhoudende anogenitale HPV 16-infecties (46,9%) en hooggradige anale intra-epitheliale laesies (61,9%). Er waren echter geen zinvolle schattingen beschikbaar voor de werkzaamheid of effectiviteit tegen peniele intra-epitheliale neoplasie graad

2 of 3. Hogere effectiviteit werd gezien bij mannen die HPV-seronegatief en PCR-negatief waren bij aanvang van de studie. Dit onderstreept de aanbeveling voor vaccinatie vóór het begin van seksuele activiteit bij jongens. De kwaliteit van het bewijs was over het algemeen matig tot laag.

De RCT van Giuliano et. Al (2011) onderzocht verschillende HPV-gerelateerde uitkomsten, waaronder PeIN, bij 2805 mannen die of een HPV-vaccinatie hebben gehad (n= 1397) of een placebo (n= 1408). Na een mediane follow-up van 2.9 jaar. Bij 0% in de vaccinatie-groep werd PeIN graad 1,2 of 3 gezien versus 0,2% van de placebogroep. Dit verschil was zowel statistisch als klinisch als niet relevant beschouwd.

Risk of bias

Het risico op bias van de systematic review van Harder et al. (2011) is over het algemeen laag. De onderzoeksvraag is duidelijk geformuleerd en de zoekactie is adequaat uitgevoerd. Het risico op bias van de RCT van Giuliano et al. (2011) was ook laag. In het onderzoeksprotocol werd duidelijk het randomisatie- en blindingproces beschreven.

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te beantwoorden is een systematische literatuuranalyse uitgevoerd. Voor dit onderzoek is de volgende PICO opgesteld:

P: Patiënten met intra-epitheliale neoplasie

I: HPV-vaccinatie voorafgaand of na besmetting

C: Geen behandeling, placebo

O: Zie hieronder weergegeven

De werkgroep definieerde de uitkomstmaten als volgt en hanteerde de in de studies gebruikte definities.

Primair (cruciaal):

- Effectiviteit
 - Recidiefkans
- Veiligheid
 - Bijwerkingen, toxiciteit

Secundair (belangrijk):

- Kosteneffectiviteit

Er werd een systematische zoekstrategie uitgevoerd in de elektronische databases Embase en Medline. Studies werden geïncludeerd wanneer deze overeenkwamen met de elementen van de PICO en aan de volgende in- en exclusiecriteria voldeden:

Inclusie:

- Vergelijkend onderzoek;

- Niet vergelijkend onderzoek wordt in hoofdlijnen beschreven als er geen RCT's; beschikbaar zijn, en er geen analyse met GRADE mogelijk is;
- Nederlandstalige en Engelstalige publicaties;
- Full-text beschikbaar.

Exclusie:

- Case report;
- Peniscarcinoom;

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 27-05-2025

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- Bartels, H. C., Postle, J., Rogers, A. C., & Brennan, D. (2020). Prophylactic human papillomavirus vaccination to prevent recurrence of cervical intraepithelial neoplasia: a meta-analysis. International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society, 30(6), 777–782. <https://doi-org.eur.idm.oclc.org/10.1136/ijgc-2020-001197>
- EAU-ASCO Penile Cancer Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Paris 2024. ISBN 978-94-92671-23-3.
- Elt, L., et al. HPV Vaccination: Does It Have a Role in Preventing Penile Cancer and Other Preneoplastic Lesions? Semin Oncol Nurs, 2022. 38: 151284. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35577640/>
- Giuliano AR, Palefsky JM, Goldstone S, Moreira ED Jr, Penny ME, Aranda C, Vardas E, Moi H, Jessen H, Hillman R, et al. Efficacy of quadrivalent HPV vaccine against HPV infection and disease in males. N Engl J Med. 2011; 364(5):401–11.
- Harder, T., et al. Efficacy, effectiveness and safety of vaccination against human papillomavirus in males: a systematic review. BMC Med, 2018. 16: 110. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30016957/> 45.
- Kechagias, K. S., Kalliala, I., Bowden, S. J., Athanasiou, A., Paraskevaidis, M., Paraskevaidis, E., Dillner, J., Nieminen, P., Strander, B., Sasieni, P., Veroniki, A. A., & Kyrgiou, M. (2022). Role of human papillomavirus (HPV) vaccination on HPV infection and recurrence of HPV related disease after local surgical treatment: systematic review and meta-analysis. BMJ (Clinical research ed.), 378, e070135. <https://doi-org.eur.idm.oclc.org/10.1136/bmj-2022-070135>
- Zhang, J., et al. The efficacy of vaccination to prevent human papilloma viruses infection at anal and oral: a systematic review and meta-analysis. Public Health, 2021. 196: 165. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34229128/> 44.

Follow-up

Uitgangsvraag

Welk follow-up beleid en welke verwijroutines worden aanbevolen?

Aanbeveling

Controleer patiënten met PeIN 3, 6 en 12 maanden na iedere behandeling/episode.

Voer bij ieder follow-up bezoek lichamelijk onderzoek uit en inspecteer op indicatie en bij risicogroepen de gehele anogenitale regio.

Besteed aandacht aan seksualiteit en kwaliteit van leven.

Adviseer regelmatig zelfonderzoek om tijdig recidieven op te sporen.

Beëindig periodieke follow-up bij uitblijven van een recidief na 1 tot 5 jaar indien de patiënt in staat is om zelfonderzoek te verrichten.

Continueer de follow-up laagdrempelig tot 5 jaar na het laatste recidief bij frequente recidieven.

Hervat de behandeling van lichen planus of lichen sclerosus na de behandeling van PeIN. Laat de follow-up bij voorkeur door de dermatoloog plaatsvinden wanneer er ook sprake is van een andere dermatologische aandoening (zoals lichen planus of lichen sclerosus).

Overwegingen

Balans van gewenste en ongewenste effecten

Follow-up kan leiden tot een vroegere diagnose van een recidief of van progressie naar peniscarcinoom. Of dit de prognose verbetert is niet bekend. Een nadeel is dat de controles belastend kunnen zijn voor de patient.

Professioneel perspectief

Follow-up

Controleer patiënten met PeIN 3, 6 en 12 maanden na iedere behandeling of nieuwe laesie. Hierna kan jaarlijkse controle plaatsvinden gedurende vier jaar. Er is dan dus in totaal een follow-up periode van vijf jaar indien er geen nieuwe laesies zijn ontstaan. In een recente systematische review over de behandeling en uitkomsten van PeIN wordt een follow-up periode gezien van 30 tot 60 maanden [Issa, 2022].

Wanneer er sprake is van onderliggende lichen sclerosus zal, ook bij adequaat behandelde PeIN, de follow-up langdurig zijn volgens de richtlijn lichen sclerosus [NVDV Richtlijn Lichen sclerosus, 2021]. Na de behandeling van PeIN bij patiënten met onderliggend lichen sclerosus dient de behandeling en follow-up van

de lichen sclerosus hervat te worden onder begeleiding van de dermatoloog. Tijdens de behandeling van PeIN wordt bij lichen sclerosus in principe niet behandeld met corticosteroïden, tenzij er een klein gebied actief is met veel klachten.

In de praktijk zal de frequentie en duur van de follow-up verschillen vanwege de heterogeniteit van het ziektebeeld en de radicaliteit van de uitgevoerde behandeling.

Vraag bij de follow-up ook naar problemen op het gebied van intimiteit, seksualiteit en psychosociaal functioneren. Bij elk follow-upbezoek dient lichamelijk onderzoek te worden uitgevoerd. In sommige gevallen is inspectie van de gehele anogenitale regio eveneens geïndiceerd, namelijk bij frequent recidiverende afwijkingen en/of bij risicogroepen zoals immuungecompromitteerde patiënten, patiënten met receptief anaal seksueel contact, en patiënten met een voorgeschiedenis van lichen sclerosus, lichen planus of genitale wratten. Zie ook Tabel 1 met risicofactoren voor PeIN. Verricht laagdrempelig histopathologisch onderzoek bij nieuwe of recidiverende afwijkingen.

Zelfmanagement

Adviseer patiënten om actief aan zelfonderzoek te doen om tijdig recidieven op te sporen. Geef hiervoor uitleg aan de patiënten met instructies hoe zij dit moeten uitvoeren en waar zij op moet letten. Om te helpen met het opsporen van veranderingen kan de patiënt geadviseerd worden om zelf foto's te maken en deze veilig op te slaan. Indien de patiënt goed in staat is om zelfonderzoek te doen, kan de periodieke follow-up bij de specialist soms al één jaar na remissie worden beëindigd.

Waarden en voorkeuren van patiënten

Het is van belang dat de follow-up aansluit bij de individuele patiënt. Daarnaast dient de patiënt geïnformeerd te worden over het belang van zelfonderzoek. Bij het vermoeden van een nieuwe of recidiverende PeIN weet de patiënt laagdrempelig contact op te nemen met de hoofdbehandelaar.

Onderbouwing

Achtergrond

Voor patiënten met PeIN bestaat er tot op heden geen wetenschappelijk onderbouwd follow-up schema. Dit komt onder andere door de kleine patiëntpopulatie en de heterogeniteit van het ziektebeeld en de behandelopties. Daarnaast is er weinig informatie bekend over de progressie- en recidiefkans van PeIN. Onbehandeld kan PeIN uiteindelijk maligne ontaarden tot een plaveiselcelcarcinoom. Enkele internationale studies laten wel zien dat deze kans laag is, maar dat recidieven regelmatig tot vaak voorkomen [WHO, 2022]. De studies die in deze richtlijn zijn beschreven onder de module Behandeling, rapporteren een kans op progressie van 0% tot 3,7%. Dit is afhankelijk van de soort afwijking en de behandeling. Twee andere studies vonden een progressiekans van respectievelijk 2 en 2,4% [Straub, 2022; Kravvas, 2020]. In de Nederlandse populatie wordt echter een fors hogere progressiekans van 7,5% gevonden bij patiënten met PeIN. Hierin is nog een onderscheid gevonden tussen de twee types, waarbij HPV-gerelateerde PeIN met 3.5% een minder grote kans op progressie had vergeleken met de 9.3% progressiekans bij gedifferentieerde PeIN [Avitan, (unpublished)].

Zoeken en selecteren

Voor deze vraag is geen systematische literatuuranalyse verricht. Overwegingen en aanbevelingen zijn gebaseerd op basis van expert opinion. Voor de uitwerking is gebruik gemaakt van enkele losse ondersteunende artikelen. Veel van de aanbevelingen komen voort uit het follow-up schema zoals dit wordt gehanteerd bij peniskanker.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 27-05-2025

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- Issa, A., Sebro, K., Kwok, A., Janisch, F., Grossmann, N. C., Lee, E., Lucky, M., Oliveira, P., Lau, M., Parnham, A., Sangar, V., & Fankhauser, C. D. (2022). Treatment Options and Outcomes for Men with Penile Intraepithelial Neoplasia: A Systematic Review. *European urology focus*, 8(3), 829–832. <https://doi.org/10.1016/j.euf.2021.04.026>
- Kravvas, G., Ge, L., Ng, J., Shim, T. N., Doiron, P. R., Watchorn, R., Kentley, J., Panou, E., Dinneen, M., Freeman, A., Jameson, C., Haider, A., Francis, N., Minhas, S., Alnajjar, H., Muneer, A., & Bunker, C. B. (2022). The management of penile intraepithelial neoplasia (PeIN): clinical and histological features and treatment of 345 patients and a review of the literature. *The Journal of dermatological treatment*, 33(2), 1047–1062. <https://doi.org/10.1080/09546634.2020.1800574>
- Menon, S., Moch, H., Berney, D. M., Cree, I. A., Srigley, J. R., Tsuzuki, T., Comp  rat, E., Hartmann, A., Netto, G., Rubin, M. A., Gill, A. J., Turajlic, S., Tan, P. H., Raspollini, M. R., Tickoo, S. K., & Amin, M. B. (2023). WHO 2022 classification of penile and scrotal cancers: updates and evolution. *Histopathology*, 82(4), 508–520. <https://doi.org/10.1111/his.14824>
- NVDV, Richtlijn Lichen sclerosus. Shabbir, M., Minhas, S., & Muneer, A. (2011). Diagnosis and management of premalignant penile lesions. *Therapeutic advances in urology*, 3(3), 151–158. <https://doi.org/10.1177/1756287211412657>
- Straub Hogan, M. M., Spieker, A. J., Orejudos, M., Gheit, T., Herfs, M., Tommasino, M., Sanchez, D. F., Fernandez-Nestosa, M. J., Pena, M. D. C. R., Gordetsky, J. B., Epstein, J. I., Canete-Portillo, S., Gellert, L. L., Prieto Granada, C. N., Magi-Galluzzi, C., Cubilla, A. L., & Giannico, G. A. (2022). Pathological characterization and clinical outcome of penile intraepithelial neoplasia variants: a North American series. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*, 35(8), 1101–1109. <https://doi.org/10.1038/s41379-022-01020-y>

Voorlichting en begeleiding

Uitgangsvraag

Voor welke patiënten wordt psychosociale of seksuologische begeleiding aanbevolen?

Welke voorlichting dient gegeven te worden aan patiënten met PeIN?

Aanbeveling

Geef iedere patiënt met PeIN mondeling en schriftelijk informatie over de aandoening en behandeling.

Bied patiënten een verwijzing naar een psycholoog en/of seksuoloog aan.

Overwegingen

Balans van gewenste en ongewenste effecten en professioneel perspectief

De werkgroep is van mening dat voorlichting en begeleiding bij patiënten met PeIN een belangrijk en onmisbaar onderdeel van de behandeling is. Het belang van zelfonderzoek hoort standaard met iedere patiënt met PeIN besproken te worden. Ook wordt aandacht besteed aan kwaliteit van leven, psychosociaal functioneren en seksualiteit. Hierbij kan het bio-psychosociale model van de seksuele responscyclus [Montorsi, 2010] gebruikt worden.

Voorlichting

Voorlichting dient schriftelijk te worden ondersteund, bijvoorbeeld in de vorm van de NVDV informatiefolder (www.nvdv.nl). Wijs de patiënt op het bestaan van zinvolle websites met informatie zoals het patiënten platform zeldzame kankers (www.zeldzamekankers.nl/peniskanker), de stichting lichen sclerosus (www.lsnederland.nl) of informatie over ziekte en seksualiteit (www.sickandsex.nl)

De belangrijkste klachten zijn roodheid van glans of preputium. Als PeIN in combinatie met lichen sclerosus voorkomt kan de mictie pijnlijk en bemoeilijkt zijn doordat urine kan irriteren ter plaatse van de laesie.

Daarnaast kan mictie bemoeilijkt worden door vernauwingen en hyperkeratose ter plaatse van de meatus.

Het is bekend dat benigne behandelbare afwijkingen aan de glans penis seksuele klachten kunnen geven [Dhillon, 2023]. Er is geen specifiek onderzoek gedaan naar effecten van PeIN op seksualiteit.

Bij lokale behandeling van de glans of een circumcisie kan de sensibiliteit van de glans veranderen of verminderen. Dit kan een negatief effect hebben op de seksuele beleving zoals opwinding en orgasme intensiteit of functie zoals erectie. Hierbij maakt het ook uit welk deel van de glans of het preputium wordt behandeld [Claeys, 2023; Wiggins, 2019].

Het effect van circumcisie op seksualiteit is niet eenduidig [Morris, 2020; Cox, 2015]. Lokale therapie bij peniskanker geven over het algemeen een verslechtering van de seksuele functie [Cilio, 2023]. Er zijn overigens ook publicaties over lokale behandeling van peniskanker waarbij de seksuele functie goed blijft [Cakir, 2022; Preto, 2021].

Het is onduidelijk wat het effect van roken is op het ontstaan van PeIN. Wel is duidelijk dat er een relatie is tussen roken en de ontwikkeling van peniskanker. Er wordt dus ook bij PeIN geadviseerd te stoppen met roken [Thomas, 2021].

Psychosociale begeleiding

De diagnose PeIN kan leiden tot klachten zoals schaamte, angst, somberheid, stress, of slaapproblemen. Het kan zinvol zijn om dan een gezondheidszorgpsycholoog in te schakelen voor begeleiding/behandeling. De patiënt kan zelf contact opnemen met een psycholoog of door de medisch specialist of huisarts worden verwezen. Zie ook module Organisatie van zorg.

Er zijn geen onderzoeken naar het mechanisme waarop PeIN en de behandeling van PeIN de seksualiteit beïnvloedt. Ook zijn er geen onderzoeken met gedetailleerde vragenlijsten welk onderdeel van de seksuele responscyclus wordt verstoord.

Uit de praktijk weten we dat PeIN de seksualiteit kan beïnvloeden door onder andere genitale klachten als jeuk, pijn, verminderde sensatie, veranderde anatomie na therapie en door een veranderd genitaal zelfbeeld. Reflectoir, als reactie op (angst voor) pijn, kan de opwindingsproblemen zowel subjectief als objectief afnemen. Het seksueel verlangen kan afnemen, en uiteindelijk kan er een weerzin tegen seks ontstaan. Dit geldt niet alleen voor de patiënt, maar ook voor de partner. Het is belangrijk dat de behandelend arts uitlegt wat de consequenties van PeIN kunnen zijn op het anogenitale gebied, op de intimiteit, seksualiteit en op de relatie met de partner.

Er zijn geen specifieke gegevens over de effecten van (behandeling van) PeIN op het seksueel functioneren. Bij lokale behandeling van peniskanker is bekend dat dit een negatief effect kan hebben op zin in seks, erectie en orgasme. Deze ziektelast neemt af met de leeftijd van diagnose maar kan zeker ook bij patiënten >80 jaar aanwezig zijn. Er dient dus altijd naar gevraagd te worden. Comorbiditeit zoals vaatlijden en diabetes mellitus maakt de kans op seksuele klachten groter [Cilio, 2023].

De patiënt en partner dienen (zo nodig al in een vroeg stadium, vóór diagnose) geïnformeerd te worden over de mogelijkheid van begeleiding door:

- Gezondheidszorgpsycholoog, indien er (psychologische) klachten zijn zoals angst, somberheid, depressie, slaapproblemen etc.
- Seksuoloog NVVS, indien er problemen zijn op gebied van seksualiteit, zoals geen of minder zin in seks, opwindingsproblemen, erectieklachten, orgasmeproblemen en pijn na de seks etc. Doorgaans geeft de seksuoloog na anamnese waarin de klachten en problemen op gebied van seks en relatie geïnventariseerd worden, informatie, adviezen, specifieke suggesties en zo nodig een intensievere cognitieve gedragstherapeutische behandeling. Zie <https://www.nvvs.info/clienten/zoek-een-seksuoloog>.

Waarden en voorkeuren van patiënten

Het is van belang dat de voorlichting en begeleiding aansluit bij de individuele patiënt. Daarnaast dient de patiënt geïnformeerd te worden over het belang van zelfonderzoek. Bij het vermoeden van een nieuwe of recidiverende PeIN weet de patiënt laagdrempelig contact op te nemen met de hoofdbehandelaar.

Onderbouwing

Zoeken en selecteren

Voor deze vraag is geen systematische literatuuranalyse verricht. Overwegingen en aanbevelingen zijn gebaseerd op basis van expert opinion. Voor de uitwerking is gebruik gemaakt van enkele losse ondersteunende artikelen.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 27-05-2025

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- Cakir OO, Schifano N, Venturino L, Pozzi E, Castiglione F, Alnajjar HM, Muneer A. Surgical technique and outcomes following coronal-sparing glans resurfacing for benign and malignant penile lesions. *Int J Impot Res.* 2022 Aug;34(5):495-500. doi: 10.1038/s41443-021-00452-5. Epub 2021 Jul 20. PMID: 34285385
- Cilio S, Tufano A, Pezone G, Alvino P, Spena G, Pandolfo SD, Del Prete P, Amato C, Damiano R, Salonia A, Autorino R, Izzo A, Passaro F, Perdonà S. Sexual Outcomes after Conservative Management for Patients with Localized Penile Cancer. *Curr Oncol.* 2023 Dec 17;30(12):10501-10508. doi: 10.3390/currncol30120765. PMID: 38132399; PMCID: PMC10742874.
- Claeys W, Bronselaer G, Lumen N, Hoebeke P, Spinoit AF. The self-assessment of genital anatomy, sexual function, and genital sensation (SAGASF-M) questionnaire in a Belgian Dutch-speaking male population: A validating study. *Andrology.* 2023 Mar;11(3):489-500. doi: 10.1111/andr.13348. Epub 2022 Dec 9. PMID: 36426587.
- Cox G, Krieger JN, Morris BJ. Histological Correlates of Penile Sexual Sensation: Does Circumcision Make a Difference? *Sex Med.* 2015 Jun;3(2):76-85. doi: 10.1002/sm2.67. PMID: 26185672; PMCID: PMC4498824.
- Dhillon SS, Dhaliwal R, Dev K, Mehmi N. Sexual Dysfunction Evaluation in Candidal Balanoposthitis: A Single Centred Observational Study. *J Family Reprod Health.* 2023 Mar;17(1):8-13. doi: 10.18502/jfrh.v17i1.11971. PMID: 37538229; PMCID: PMC10394488.
- Montorsi, F., Adaikan, G., Becher, E., Giuliano, F., Khoury, S., Lue, T. F., Sharlip, I., Althof, S. E., Andersson, K. E., Brock, G., Broderick, G., Burnett, A., Buvat, J., Dean, J., Donatucci, C., Eardley, I., Fugl-Meyer, K. S., Goldstein, I., Hackett, G., Hatzichristou, D., ... Wasserman, M. (2010). Summary of the recommendations on sexual dysfunctions in men. *The journal of sexual medicine*, 7(11), 3572–3588. <https://doi.org/10.1111/j.1743-6109.2010.02062.x>
- Morris BJ, Krieger JN. The Contrasting Evidence Concerning the Effect of Male Circumcision on Sexual Function, Sensation, and Pleasure: A Systematic Review. *Sex Med.* 2020 Dec;8(4):577-598. doi: 10.1016/j.esxm.2020.08.011. Epub 2020 Sep 30. PMID: 33008776; PMCID: PMC7691872.
- Preto M, Falcone M, Blecher G, Capece M, Cocci A, Timpano M, Gontero P. Functional and Patient Reported Outcomes Following Total Glans Resurfacing. *J Sex Med.* 2021 Jun;18(6):1099-1103. doi: 10.1016/j.jsxm.2021.02.012. Epub 2021 Apr 30. PMID: 33935017.
- Schober JM, Meyer-Bahlburg HF, Dolezal C. Self-ratings of genital anatomy, sexual sensitivity and function in men using the 'Self-Assessment of Genital Anatomy and Sexual Function, Male' questionnaire. *BJU Int.* 2009 Apr;103(8):1096-103. doi: 10.1111/j.1464-410X.2008.08166.x. Epub 2009 Feb 24. PMID: 19245445.
- Thomas A, Necchi A, Muneer A, Tobias-Machado M, Tran ATH, Van Rompuy AS, Spiess PE, Albersen M. Penile cancer. *Nat Rev Dis Primers.* 2021 Feb 11;7(1):11. doi: 10.1038/s41572-021-00246-5. PMID: 33574340.
- Yang J, Chen J, Wu XF, Song NJ, Xu XY, Li Q, Qiao D, Zhang JY, Wang W, Su H, Wang ZJ, Su JT, Song NH. Glans preservation contributes to postoperative restoration of male sexual function: a multicenter clinical study of glans preserving surgery. *J Urol.* 2014 Nov;192(5):1410-7. doi: 10.1016/j.juro.2014.04.083. Epub 2014 Apr 21. PMID: 24769027.
- Wiggins A, Farrell MR, Tsambarlis P, Levine LA. The Penile Sensitivity Ratio: A Novel Application of Biothesiometry to Assess Changes in Penile Sensitivity. *J Sex Med.* 2019 Mar;16(3):447-451. doi: 10.1016/j.jsxm.2019.01.002. Epub 2019 Feb 14. PMID: 30773499.

Organisatie van zorg

Uitgangsvraag

Hoe kan de zorg voor patiënten met PeIN het best worden georganiseerd in Nederland?

Aanbeveling

Behandel patiënten met PeIN in de tweede of derde lijn volgens het behandelalgoritme.

Bespreek alle behandelopties en/of bied patiënten een consult aan in een centrum waarin alle behandelopties worden aangeboden.

Behandel patiënten met PeIN bij voorkeur binnen een multidisciplinair team in een centrum met voldoende expertise.

Verwijs patiënten met therapieresistente PeIN naar een centrum met expertise.

Overwegingen

Er zijn meerdere disciplines betrokken bij de zorg voor patiënten met PeIN. De huisarts en medisch specialist (dermatoloog, uroloog, patholoog), maar ook seksuoloog, psycholoog en verpleegkundig specialist. Betrokken disciplines hebben een belangrijke rol voor de behandeling maar ook voor de begeleiding van patiënten met PeIN. Gezien de zeldzaamheid van de aandoening is het niet realistisch dat elk centrum in Nederland deze multidisciplinaire PeIN gerichte infrastructuur kan bieden. Gezien de vele resterende kennishiaten in de huidige literatuur is het heel relevant om meer wetenschappelijk onderzoek te doen naar deze zeldzame aandoening. Het zou daarom waardevol kunnen zijn om onderzoek en behandeling in centra met expertise te overwegen.

Medisch specialisten

Kennis van PeIN, alsmede van de meest voorkomende differentiaaldiagnoses en comorbiditeiten is noodzakelijk voor het stellen van de juiste diagnose en een daaraan gekoppeld adequaat behandelplan. Deze kennis is geborgd in de tweede- en derdelijns poliklinieken, die zich met PeIN en andere (pre)maligne voorhuidafwijkingen bezighouden. Binnen deze poliklinieken werken dermatologen vaak samen met urologen, pathologen en andere zorgverleners.

Bij een verdachte laesie zal door de dermatoloog of uroloog diagnostiek middels een biopt, excisie of een diagnostische circumcisie worden ingezet.

Tot het behandelarsenaal van de dermatoloog en/of uroloog behoren: lokale topicale therapie, laserbehandeling en chirurgische therapie zoals circumcisie, lokale excisie en glans resurfacing.

In de tweede lijn wordt PeIN gediagnosticeerd op basis van adequaat histopathologisch onderzoek. Na behandeling zullen patiënten worden vervolgd door de dermatoloog of uroloog om tekenen van progressie of een recidief tijdig op te sporen.

Centra met expertise

Patiënten met PeIN dienen bij voorkeur overlegd te worden met, of verwezen te worden naar een centrum waar een samenwerkingsverband bestaat tussen dermatoloog, uroloog en patholoog. Patiënten met recidiverende of therapieresistente PeIN worden bij voorkeur overlegd met, of gezien in een centrum met voldoende expertise (In Nederland hebben in ieder geval alle centra die verbonden zijn aan het Peniskanker Netwerk Nederland expertise met de behandeling van PeIN (in 2024 zijn dit het Antoni van Leeuwenhoek, het Rijnstate, het Erasmus Medisch Centrum en het Universitair Medisch Centrum Groningen).

Dermatoloog

Bij voorkeur worden patiënten gezien in teamverband en/of worden ze multidisciplinair besproken. De dermatoloog verwijst naar de uroloog indien chirurgische therapie zoals circumcisie, excisie van laesies op de glans penis of glans resurfacing geïndiceerd is.

Uroloog

Bij voorkeur worden patiënten gezien in teamverband en/of worden ze multidisciplinair besproken. De uroloog verwijst naar de dermatoloog wanneer er sprake is van een onderliggende dermatose, zoals lichen sclerosus, lichen planus of eczeem. De uroloog kan naar de dermatoloog verwijzen voor de toepassing en begeleiding van topicale therapie.

Patholoog

In een centrum voor expertise dient een patholoog met expertise op het gebied van PeIN (en bij voorkeur andere HPV-gerelateerde premaligniteiten) aanwezig te zijn.

Huisarts/eerstelijnszorg

De huisarts speelt een belangrijke rol in het stellen van de differentiaaldiagnose bij peniele huidafwijkingen, op basis van klinische verschijnselen, anamnese en de voorgeschiedenis van de patiënt. Gezien PeIN een zeldzame entiteit is kan het voor de huisarts moeilijk zijn om PeIN tijdig te herkennen. Het is dan ook met name belangrijk dat de huisarts tekenen van (pre)maligne huidafwijkingen herkent en bij verdenking doorverwijst naar de tweede lijn. Ook wanneer de huisarts twijfelt over de diagnose, er onvoldoende effect is op de gegeven behandeling bij bijvoorbeeld een balanitis, wanneer er geen genezing(-tendens) optreedt of de huidafwijking zich uitbreidt, dient de huisarts de patiënt te verwijzen naar de tweede lijn voor verdere diagnostiek en eventuele behandeling [NHG-standaard Infectieuze balanitis].

Seksuoloog

Begeleiding door een seksuoloog NVVS kan zinvol zijn om vragen en problemen op gebied van seksualiteit te inventariseren, patiënt (en partner) daarin te begeleiden en seksuele dysfuncties te behandelen. Seksuoloog is geen beschermde titel in Nederland. Zorgverleners die voldoen aan kwaliteitseisen hebben een registratie als seksuoloog NVVS en zijn opgenomen in het kwaliteitsregister van de Nederlandse Vereniging voor Seksuologie (NVVS).

Psycholoog

Bij psychologische klachten (zoals angst of depressie) kan begeleiding door een gezondheidszorgpsycholoog nuttig zijn.

Onderbouwing

Achtergrond

PelN is een zeldzame entiteit met kans op maligne ontaarding. Vanwege de zeldzaamheid van de aandoening is er zowel bij urologen als bij dermatologen relatief veel onbekendheid over diagnostiek en behandeling van PelN, en is de organisatie van zorg rondom PelN tot op heden niet goed gestructureerd. Dit kan leiden tot ongewenste praktijkvariatie. Deze richtlijn heeft als doel om de praktijkvariatie te reduceren en dient als een praktische leidraad voor medische professionals die met patiënten met PelN te maken krijgen.

Zoeken en selecteren

Voor deze vraag is geen systematische literatuuranalyse verricht. Overwegingen en aanbevelingen zijn gebaseerd op basis van expert opinion. Voor de uitwerking is gebruik gemaakt van enkele losse ondersteunende artikelen.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 27-05-2025

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

Verlee, L., & Bouma, M. (2018). NHG-Standaard Infectieuze balanitis vanaf 12 jaar. (www.nhg.org).