



Richtlijn Peniele intra-epitheliale neoplasie 2025 (samenvatting)

A. Kersbergen¹, C.L.M. van Hees², O.R. Brouwer³, M. Masselink¹

Peniele Intra-epitheliale Neoplasie (PeIN) is een relatief zeldzame aandoening met kans op maligne onttaarding. De NVDV ontwikkelde de richtlijn PeIN tussen 2022 en 2025, in samenwerking met de Nederlandse Vereniging voor Urologie en de Nederlandse Vereniging voor Pathologie. De richtlijn is bedoeld voor zorgverleners in de tweede en derde lijn die betrokken zijn bij de zorg voor patiënten met PeIN. Het dient als ondersteuning en leidraad voor dermatologen, urologen en pathologen. Daarnaast kan de richtlijn ook relevant zijn voor andere zorgprofessionals die met PeIN te maken krijgen zoals seksuologen, psychologen, verpleegkundig specialisten, physician assistants en dermatologie verpleegkundigen. De richtlijn is ontwikkeld om de zorg rondom patiënten met PeIN te standaardiseren op het gebied van pathologie, diagnostiek, behandeling, follow-up en organisatie van zorg. Deze richtlijn kan bijdragen aan betere zorg en daardoor verbetering van kwaliteit van leven voor patiënten met PeIN.

Bij onderstaande tekst is het van belang om de overwegingen in acht te nemen die staan beschreven in de volledige richtlijntekst van de richtlijn PeIN. De volledige tekst is beschikbaar via de Richtlijndatabase.

EPIDEMIOLOGIE EN PATHOLOGIE

Epidemiologie

PeIN is een relatief zeldzame aandoening met een stijgende incidentie. In Zweden is de incidentie gestegen van 0.88 naar 2.08 gevallen per 100.000 mannen tussen 2000 en 2019, terwijl in Denemarken de incidentie toenam van 0.87 naar 1.84 per 100.000 persoon-jaren van 1997 tot 2018. Nederland toont een vergelijkbare stijging, van 0.41 naar 1.84 gevallen per 100.000 mannen tussen 1998 en 2022. Ongeveer 75% van de PeIN-gevallen is HPV-geassocieerd, terwijl HPV-negatieve gedifferentieerde PeIN vaak voorkomt bij oudere patiënten met een voorgeschiedenis van lichen sclerosus.

De progressiekans van PeIN naar plaveiselcelcarcinoom (PCC) varieert per subtype. In Nederland is de progressiekans ongeveer 7,5%, met een hoger risico bij gedifferentieerde PeIN (9,3%) vergeleken met HPV-gerelateerde PeIN (3,5%). Hoewel de progressie naar PCC over het algemeen laag is, komen recidieven vaak voor, wat een zorgvuldige behandeling en follow-up vereist.

Pathologie: twee groepen

Vanwege de onbekendheid van PeIN is het gebruik van een uniforme classificatie belangrijk. In de meest recent gepubliceerde WHO-criteria (2022) worden er twee groepen van PeIN

onderscheiden; het HPV-geassocieerde en het HPV-negatieve, gedifferentieerde type van PeIN.

HPV-geassocieerde PeIN

HPV-geassocieerde PeIN komt voor op de glans, het prepu-tium of de penisschacht. Het ontstaat door infectie van het squameuze epitheel met hoog risico HPV-typen (met name HPV-16 (69,8%)). Histopathologisch onderscheidt men de subtypes basaloïde, warty, en zeldzamere varianten zoals pagetoid en heldercellige PeIN. Immunohistochemie toont diffuse p16 'blok' aankleuring en wildtype p53-patronen.

HPV-negatieve gedifferentieerde PeIN

Dit subtype, onafhankelijk van HPV, komt vaak voor op het prepu-tium en is geassocieerd met chronische inflammatie zoals lichen sclerosus of lichen planus. Histopathologisch wordt het gekenmerkt door acanthose, hyperkeratose, verlengde retelijsten, intra-epitheliale verhoorning en cytoplasmatische atypie. P16 is vrijwel altijd negatief, terwijl p53 over-expressie (TP53-mutaties) bij 44-62% voorkomt. Immunohistochemie, gecombineerd met een gedetailleerde histologische beoordeling, is cruciaal voor het onderscheid tussen deze subtypes en draagt bij aan een nauwkeurige diagnostiek en begeleiding van behandeling.

DIAGNOSTIEK

Een tijdige diagnose van PeIN is essentieel om progressie naar invasief peniskanker te voorkomen. Bij verdenking op PeIN is een uitgebreide en systematische aanpak van anamnese, lichamelijk onderzoek en aanvullend onderzoek vereist.

¹ Arts-onderzoeker NVDV

² Dermatoloog, Erasmus MC, voorzitter richtlijnwerkgroep

³ Uroloog, Antoni van Leeuwenhoek ziekenhuis, voorzitter richtlijnwerkgroep

Anamnese en lichamelijk onderzoek

De anamnese richt zich op het achterhalen van risicofactoren zoals HPV-infectie, roken, immuunsuppressie, of lichen sclerosus, evenals de impact van de klachten op het dagelijks leven. Tijdens het lichamelijk onderzoek worden de laesies nauwkeurig beoordeeld op locatie, omvang, morfologie, en mogelijke tekenen van invasieve groei. Er dient laagdrempelig een volledig anogenitaal onderzoek verricht te worden waarbij ook gelet wordt op andere dermatosen zoals lichen sclerosus of lichen planus. PeIN kan variëren in presentatie en wordt tot op heden klinisch vaak ingedeeld op basis van de locatie en het uiterlijk van de laesie: erythroplasie van Queyrat, morbus Bowen en bowenoïde papulose. Deze terminologie is door de WHO verlaten en dus geen officiële classificatie volgens WHO (2022). In de praktijk kan een onderscheid op basis van klinische kenmerken nog wel consequenties hebben voor therapiekeuze. Het is daarom belangrijk om deze wel te beschrijven.

- Erythroplasie van Queyrat: glanzend rode, fluweelachtige plaques op de glans penis of preputium.
- Morbus Bowen: wrachtige of hyperkeratotische plaques op de penisschacht.
- Bowenoïde papulose: kleine, multiple, bruinrode papels, vaak bij jongere mannen, meestal op de schacht.

Dermatoscopie kan een ondersteunend hulpmiddel zijn in de diagnostiek van PeIN. Typische kenmerken zijn onder andere structuurloze roze gebieden, glomerulaire of geclusterde puntvaatjes en afwezigheid van een pigmentnetwerk. Fotodocumentatie wordt aanbevolen om de laesie vast te leggen en follow-up te vergemakkelijken.

Histopathologisch onderzoek

Histopathologisch onderzoek is noodzakelijk voor de definitieve diagnose van PeIN. De richtlijn adviseert:

- Stansbiopsie bij solitaire laesies.
- Mapping biopsie bij multifocale of uitgebreide laesies om een invasieve component uit te sluiten.
- Circumcisie of radicale excisie kan overwogen worden als diagnostisch middel (en behandeling) bij sterke verdenking op PeIN van het preputium.

In het pathologieverslag dienen de volgende kenmerken worden vermeld:

- PeIN-subtype (HPV-gerelateerd of gedifferentieerd).
- P16-immunohistochemie (positief bij HPV-gerelateerde PeIN, negatief bij gedifferentieerde PeIN).
- Aanwezigheid van bijkomende inflammatoire dermatosen, zoals lichen sclerosus.

Bij twijfel over de diagnose wordt doorverwijzing naar een expertisecentrum aanbevolen.

BEHANDELING

De keuze voor behandeling moet steeds zorgvuldig worden afgestemd op de voorkeuren en situatie van de patiënt. Maak hierbij gebruik van het behandelingschema hiernaast.

Topicale therapie

Topicale therapie met 5-fluorouracil (5-FU) of imiquimod (IQ) kan als behandeling worden overwogen voor PeIN gelokaliseerd op de glans penis, het preputium, of de schacht, vanwege het niet-invasieve en weefselparende karakter. Beide middelen werken door remming van DNA-synthese of stimulatie van de immuunrespons. Begin de behandeling met 5-FU of IQ met een initieel behandelingschema van drie keer per week (maandag-woensdag-vrijdag). De smeefrequentie kan worden aangepast op geleide van de reactie en bijwerkingen. De standaard duur van behandeling van 5-FU is 6 weken en van IQ 12 weken. Tijdens en na de behandeling wordt gebruik van indifferente therapie geadviseerd om klachten te verzachten. De effectiviteit wordt na 6-12 weken geëvalueerd. Hoewel de klinische respons bij 5-FU en IQ respectievelijk 59% en 69% bedraagt, zijn recidieven frequent (20-50%). Bij onvoldoende effect of recidief wordt geadviseerd om over te stappen op een andere therapie: lasertherapie of chirurgische excisie.

Keuze tussen 5-FU en IQ

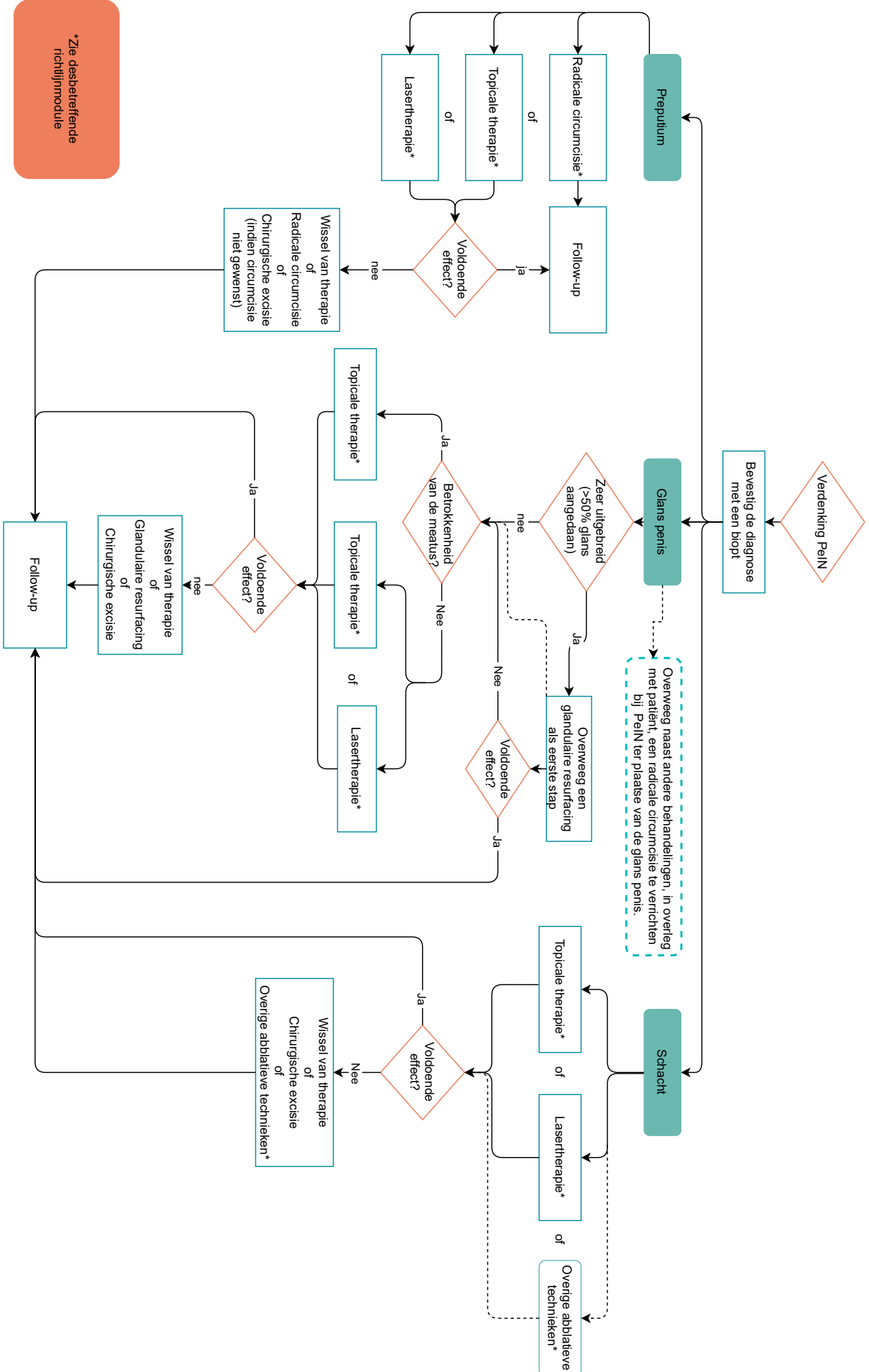
De keuze tussen 5-FU en IQ hangt af van patiëntkenmerken zoals voorkeur, tolerantie voor systemische bijwerkingen en de aanwezigheid van comorbiditeiten zoals lichen sclerosus. Imiquimod geeft aanzienlijk meer kans op systemische bijwerkingen. Theoretisch zou van imiquimod een beter effect te verwachten zijn bij HPV-geïnduceerde PeIN, maar vooralsnog is hier geen bewijs voor. Er zijn enkele case reports die reactivatie of verergering van lichen sclerosus danwel lichen planus beschrijven bij gebruik van imiquimod.

Behandeling met laser

Lasertherapie (CO₂-laser of Erbium YAG-laser) kan worden overwogen als behandeling bij PeIN gelokaliseerd op de glans penis, het preputium of de schacht. Het is een relatief laagdrempelige behandeling vanwege de minimale invasiviteit en cosmetisch acceptabele resultaten. Het wordt niet toegepast bij betrokkenheid van de meatus vanwege risico op meatusstenose. Bij PeIN die meer dan 50% van de glans penis betreft, wordt een alternatieve therapie zoals chirurgie of topicale behandeling als eerste keuze aanbevolen. Bij lasertherapie wordt gestreefd naar een macroscopisch radicale behandeling met marges van 1-2 mm, hoewel deze marges niet histopathologisch gecontroleerd kunnen worden. De behandeling wordt goed verdragen, kent weinig complicaties, en kan worden herhaald bij recidieven zonder negatieve invloed op de oncologische uitkomsten. Hoewel recidiefkansen variëren tussen 7% en 48%, kan lasertherapie effectief zijn, zowel als monotherapie of in combinatie met topicale therapie om de behandelingsduur te verkorten. De keuze voor de CO₂- of YAG-laser hangt af van lokale beschikbaarheid en ervaring. In Nederland is er meer ervaring met de CO₂-laser en deze laser geeft volgens de werkgroep (mogelijk) betere hemostase. Vanwege een gebrek aan vergelijkende studies wordt er geen harde voorkeur uitgesproken voor één van de twee lasers.

Chirurgische behandeling

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



de hoge effectiviteit en lage recidiefkans. Voor PeIN op de glans penis wordt chirurgische behandeling (zoals lokale excisie of glans resurfacing) echter pas overwogen bij therapieresistente of uitgebreide gevallen. Bij chirurgische excisie wordt gestreefd naar macroscopisch radicale resectie met marges van 1-2 mm. Re-excisie bij microscopisch positieve snijranden is vaak niet nodig is; nabehandeling met laser- of topicale therapie is dan een alternatief.

Overige behandelingen

Cryotherapie of curettage en electrocoagulatie kunnen overwogen worden als behandelingsoptie bij patiënten met klinisch bowenoïde papulose op de schacht, wanneer standaardbehandelingen niet mogelijk of wenselijk zijn. Deze methoden zijn eenvoudig toepasbaar en kosteneffectief, maar niet geschikt voor PeIN op de glans penis of het preputium. Fotodynamische therapie (PDT) wordt niet aanbevolen voor PeIN vanwege gebrek aan wetenschappelijk bewijs.

HPV-VACCINATIE

Er zijn twee typen profylactische HPV-vaccins beschikbaar: Gardasil 9 en Cervarix. Beiden bieden bescherming tegen de ontwikkeling van HPV-gerelateerd peniscarcinoom en PeIN, welke voornamelijk geassocieerd zijn met HPV-typen 16 en 18. HPV-vaccinatie wordt aan alle jongens aangeboden in het rijksvaccinatieprogramma. Er is op dit moment niet genoeg wetenschappelijk bewijs om standaard een HPV-vaccinatie aan te raden bij patiënten die al PeIN hebben. Daarom wordt de vaccinatie momenteel niet vergoed buiten het rijksvaccinatieprogramma.

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 als er geen nieuwe laesies zijn ontstaan. Bij een patiënt in staat tot zelfonderzoek kan de fol-

low-up periode eerder beëindigd worden, na het eerste jaar.

Belangrijke aandachtspunten follow-up:

- 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.
- Bij patiënten met PeIN en lichen planus of lichen sclerosus: hervat de behandeling van lichen na de behandeling van PeIN.

VOORLICHTING EN BEGELEIDING

Voorlichting en begeleiding bij patiënten met PeIN is een onmisbaar onderdeel van de behandeling. Geef iedere patiënt mondeling en schriftelijk informatie over de aandoening en behandeling. De diagnose kan leiden tot klachten zoals schaamte, angst en somberheid. Daarnaast kan PeIN de seksualiteit beïnvloeden. Bied patiënten daarom een verwijzing naar een psycholoog en/of seksuoloog aan.

ORGANISATIE VAN ZORG

Er zijn meerdere disciplines betrokken bij de zorg voor patiënten met PeIN, zoals de huisarts, medisch specialisten (dermatoloog, uroloog, patholoog), maar ook een seksuoloog, psycholoog, verpleegkundig specialist, physician assistant en een dermatologie/urologie verpleegkundige. Behandel patiënten met PeIN bij voorkeur binnen een multidisciplinair team in een centrum met voldoende expertise. Bij patiënten met therapieresistente PeIN is het belangrijk om door te verwijzen naar een expertisecentrum.

CORRESPONDENTIEADRES

Bureau NVDV

E-mail: secretariaat@nvdv.nl