

Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe



Leitlinienprogramm

**Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Vulvakarzinoms und seiner
Vorstufen (Kurzversion)**

AWMF - Registernummer

015/059

Leitlinienklasse

S2k

Stand

August 2015

Version

1.0

In Kooperation mit der Arbeitsgemeinschaft der
Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
(AWMF)



Inhaltsverzeichnis

I. HINWEIS ZUR KURZVERSION	6
II. LEITLINIENINFORMATIONEN	6
HERAUSGEBER	6
LEITLINIENKOORDINATOR/IN / ANSPRECHPARTNER/IN	6
LEITLINIENGRUPPE	6
LEITLINIENKOMMISSION DER DGGG	8
PUBLIKATION	8
ZITIERWEISE	8
URheberRECHT	9
GENDERHINWEIS	9
BESONDERER HINWEIS	10
ABKÜRZUNGEN	10
III. LEITLINIENVERWENDUNG	12
IV. METHODIK	13
EMPFEHLUNGSGRADUIERUNG	13
STATEMENTS	13
KONSENSUSFINDUNG- UND KONSENSUSSTÄRKE	13
EXPERTENKONSENS	14
INTERESSENKONFLIKTE	14
1. EPIDEMIOLOGIE UND RISIKOFAKTOREN	15
1.1 VULVÄRE INTRAEPITHELIALE NEOPLASIE (VIN)	15
1.1 VULVÄRER M. PAGET	16
1.2 INVASIVES KARZINOM	16
2. PRÄVENTION UND FRÜHERKENNUNG	17
2.1 PRIMARPRÄVENTION	17
2.2 SEKUNDARPRÄVENTION	18
3. VERSORGUNGSSTRUKTUREN	19
4. PATHOLOGIE	21
4.1 KLASSIFIKATION DER PRÄKANZERSEN	21
4.2 M. PAGET DER VULVA	22
4.3 MORPHOLOGIE INVASIVER VULVAKARZINOME	23
4.4 AUFARBEITUNG DES GEWEBES	24
4.4.1 DIAGNOSTISCHE BIOPSIEN	24
4.4.2 PRÄPARATE NACH LOKALER (RADIKALER) EXZISION, (RADIKALER) VULVEKTOMIE UND LYMPHONODEKTOMIE	25
4.4.3 SENTINEL-LYMPHKNOTEN	27
4.5 MORPHOLOGISCHE PROGNOSEFAKTOREN	27
5. DIAGNOSTIK	29
5.1 ANAMNESE	29
5.2 KLINISCHE DIAGNOSTIK	29
5.4 HISTOLOGISCHE DIAGNOSTIK	30
5.5 PRÄTHERAPEUTISCHES STAGING BEI EINEM KARZINOM	30
5.6 DIAGNOSTIK BEI FORTGESCHRITTENEN TUMOREN	32



5.7 STAGING	32
6 PATIENTINNENAUFKLÄRUNG	34
7 THERAPIE DER VIN UND DES M. PAGET	40
8 OPERATIVE THERAPIE DES INVASIVEN KARZINOMS	41
8.1 GRUNDLAGEN DER THERAPIE DES PRIMÄREN VULVAKARZINOMS	41
8.2 OPERATIVE THERAPIE DER VULVA	41
8.3 STADIENGERECHTE BEHANDLUNGSEMPFEHLUNGEN	43
8.3.1 STADIUM T1	43
8.3.2 STADIUM T2	43
8.3.3 STADIUM T3 (GLEICH STADIUM FIGO IVA)	44
9 OPERATIVE THERAPIE DER LYMPHABFLUSSWEGE	45
9.1 LYMPHABFLUSS DER VULVA	45
9.2 AUSMAß DER LYMPHONODEKTOMIE	45
9.3 KONTRALATERALE LYMPHKNOTEN BEI LATERAL GELEGENEM TUMOR	46
9.4 KOMPLIKATIONEN DER INGUINFEMORALEN LYMPHONODEKTOMIE	46
9.5 SENTINEL-LYMPHONODEKTOMIE	47
9.6 PELVINE LYMPHKNOTEN	48
10 RADIOTHERAPIE UND RADIOCHEMOTHERAPIE	49
10.1 POSTOPERATIVE (ADJUVANTE) RADIOTHERAPIE	49
10.1.1 POSTOPERATIVE RADIATIO DES TUMORBETTES	49
10.1.2 POSTOPERATIVE RADIATIO DER INGUINALEN LYMPHABFLUSSWEGE	49
10.1.3 POSTOPERATIVE RADIATIO DER PELVINEN LYMPHABFLUSSWEGE	50
10.2 PRIMÄRE RADIOTHERAPIE	50
10.2.1 PRIMÄRE RADIOCHEMOTHERAPIE	50
10.2.2 NEOADJUVANTE RADIOCHEMOTHERAPIE	50
10.2.3 SIMULTANE CHEMOTHERAPIE	51
10.3 STRAHLENTHERAPIETECHNIKEN	51
11 SYSTEMISCHE THERAPIE	52
11.1 NEOADJUVANTE CHEMOTHERAPIE	52
12 SUPPORTIVE THERAPIE	53
13 PSYCHOONKOLOGIE UND LEBENSQUALITÄT	54
13.1 PSYCHOONKOLOGISCHE HILFEN	54
13.2 MESSUNG DER LEBENSQUALITÄT	55
14 REHABILITATION	57
14.1 PHYSIOTHERAPEUTISCHE BEHANDLUNG IM RAHMEN DER REHABILITATION	57
14.2 THERAPIE VON LYMPHÖDEMEN	58
14.3 ZUR LYMPHOCELENBEHANDLUNG	58
14.4 LINDERUNG DES FATIGUE-SYNDROMS	58
14.5 SEXUALITÄT	58
15 INTEGRATIVE MEDIZIN	59
16 NACHSORGE	60
16.1 NACHSORGE NACH INVASIVEM KARZINOM	60
16.2 NACHSORGEINTERVALLE	61
16.3 NACHSORGE NACH U-VIN (H-SIL) UND D-VIN	62



17	LOKOREGIONÄRE REZIDIVE UND FERNMETASTASEN	62
17.1	DIAGNOSTIK BEI REZIDIVVERDACHT	62
17.2	THERAPIE BEI LOKALREZIDIV OHNE BETEILIGUNG VON URETHRA ODER ANUS	62
17.3	THERAPIE BEI LOKALREZIDIV OHNE MÖGLICHKEIT DER R0-RESEKTION	63
17.4	THERAPIE BEI REZIDIVEN MIT BETEILIGUNG VON URETHRA, VAGINA UND ANUS	63
17.5	THERAPIE BEI INGUINALEN REZIDIVEN	63
17.6	THERAPIE BEI PELVINEN REZIDIVEN	64
17.7	THERAPIE BEI FERNMETASTASEN	64
17.8	ZUR RADIOCHEMOTHERAPIE	64
17.9	PROGNOSE BEI VULVAKARZINOMREZIDIV	64
18	PALLIATIVMEDIZINISCHE BEGLEITUNG	65
19	QUALITÄTSINDIKATOREN	67
V.	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	71
VI.	TABELLENVERZEICHNIS	72
VII.	LITERATURVERZEICHNIS	73

I. Hinweis zur Kurzversion

Diese gekürzte Version der Leitlinie „015-059 Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Vulvakarzinoms und seiner Vorstufen“ enthält hauptsächlich medizinische Sachinhalte. Der gesamte redaktionelle und methodische Abschnitt wurde deutlich zusammengefasst bzw. gestrichen, um die Übersichtlichkeit zu wahren. Eine Vollständigkeit kann daher nicht erwartet werden und sollte in der jeweiligen Langversion nachgelesen werden.

II. Leitlinieninformationen

Herausgeber

Federführende Fachgesellschaften

Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) in der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V. und der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG)

Leitlinienkoordinator/in / Ansprechpartner/in

Prof. Dr. med. Monika Hampl

Prof. Dr. med. Hans-Georg Schnürch

Leitliniengruppe

Tabelle 1: Federführender und/oder koordinierender Leitlinienautor/in:

Autor/in	AWMF-Fachgesellschaft
Prof. Dr. Monika Hampl Leitlinienkoordination	DGGG, DKG, AGO
Prof. Dr. Hans-Georg Schnürch Stellv. Leitlinienkoordination	DGGG, DKG, AGO

Tabelle 2: Weitere beteiligte Leitlinienautoren/innen:

Autor/in	DGGG-Arbeitsgemeinschaft (AG)/ AWMF-Fachgesellschaft
PD Dr. med. Sven Ackermann	DGGG, DKG, AGO
Dr. med. Celine D. Alt	DRG, AG Uroradiologie
Dr. med. Jana Barinoff	DGGG, DKG, AGO



Autor/in	DGGG-Arbeitsgemeinschaft (AG)/ AWMF-Fachgesellschaft
Dr. med. Carsten Böing	DGGG, DKG, AGO
Prof. Dr. med. Christian Dannecker	DGGG, DKG, AGO
Dr. med. Friederike Giesecking	DGGG, DKG, AGO
Prof. Dr. med. Andreas Günthert	DGGG, DKG, AGO
Dr. med. Carolin C. Hack	DGGG, DKG, AGO
Dr. med. Peer Hantschmann	DGGG, DKG, AGO
Dr. med. Martin C. Koch	DGGG, DKG, AGO
Prof. Dr. med. Rainer Kürzl	DGGG, DKG, AGO
Prof. Dr. med. Peter Mallmann	DGGG, DKG, AGO
PD Dr. med. Grit Mehlhorn	DGGG, DKG, AGO
PD Dr. med. Uwe Torsten	DGGG, DKG, AGO
Prof. Dr. med. Wolfgang Weikel	DGGG, DKG, AGO
PD Dr. med Linn Wölber	DGGG, DKG, AGO
Prof. Dr. med. Lars Christian Horn	DGP, DKG, AGO
Prof. Dr. med. Simone Marnitz	DEGRO, DKG, AGO

Tabelle 3: Beteiligte Fachgesellschaften und Mandatsträger:

Mandatsträger/in	DGGG-Arbeitsgemeinschaft (AG)/ Nicht-/AWMF-Fachgesellschaft/Organisation/Verein
Dr. B. Hornemann	AG Psychoonkologie in der DKG (PSO)
Prof. Dr. P. Mallmann	Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO)
Dr. C. Kerschgens	Arbeitsgemeinschaft Supportive Maßnahmen in der Onkologie, Rehabilitation und Sozialmedizin e.V. (ASORS)
Dr. F. Giesecking	Arbeitsgemeinschaft Zervixpathologie und Kolposkopie e.V. (AG-CPC)
Dr. M. Koch	Arbeitsgruppe Integrative Medizin der AGO
Dr. W. Cremer	Berufsverband der Frauenärzte e.V. (BVF)
Dr. M. Steiner	Berufsverband der Frauenärzte e.V. (BVF)
Dr. H.-J. Hindenburg	Berufsverband Niedergelassener Gynäkologischer Onkologen in Deutschland e.V. (BNGO)
Fr. M. Gebhardt	Bundesverband Frauenselbsthilfe nach Krebs e.V. (FSH)



Mandatsträger/in	DGGG-Arbeitsgemeinschaft (AG)/ Nicht-/AWMF-Fachgesellschaft/Organisation/Verein
PD Dr. Tino Wetzig	Deutsche Gesellschaft für Dermatologie
Prof. Dr. W. Weikel	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. (DGGG)
Prof. Dr. M. Reinhardt	Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e.V. (DGN)
PD Dr. C. Domschke	Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin e.V. (DGP)
Prof. Dr. L.-C. Horn	Deutsche Gesellschaft für Pathologie e.V. (DGP)
Prof. Dr. S. Marnitz	Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie e.V. (DEGRO)
PD Dr. C. Alt	Deutsche Röntgengesellschaft e.V. (DRG)
Fr. R. Tholen	Deutscher Verband für Physiotherapie
Prof. Dr. M. Fleisch	Kommission Uterus der AGO
Prof. Dr. Hampl	Kommission Vulva- und Vaginaltumoren der AGO
Prof. Dr. Schnürch	Kommission Vulva- und Vaginaltumoren der AGO
Frau K. Paradies	Konferenz onkologischer Kranken- und Kinderkrankenpflege e.V. (KOK)
Fr. E. Selka, Fr. C. Böhlke	Vulvakarzinom–Selbsthilfegruppe e.V.

Leitlinienkommission der DGGG

DGGG-Leitlinienbeauftragter

Prof. Dr. med. Matthias W. Beckmann

DGGG-Leitliniensekretariat

Dr. med. Paul Gaß, Tobias Brodkorb, Marion Gebhardt

Publikation

Die aktuelle Version zum Download dieser Leitlinie finden Sie auf der Website der AWMF.

<http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/015-059.html>

Zitierweise

Diagnosis, Therapy, and Follow-Up Care of Vulvar Cancer and its Precursors. National Guideline of the German Society of Gynecology and Obstetrics (S2k-Level, AWMF Registry No. 015/059, August 2015). <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/015-059.html>



Urheberrecht

Die Einräumung von Nutzungsrechten für wissenschaftliche-medizinische Leitlinien im Sinne der Autoren als Miturheber erfolgt im Sinne §8 des Urheberrechtsgesetzes (UrhG). Urheber sind natürliche Personen dieses Werkes nach §2 des UrhG, also alle Autoren der Leitlinie, welche als Miturhebergemeinschaft bezeichnet wird. Diese Gemeinschaft räumt mit Erstellung ihres öffentlich zugänglichen Werkes der medizinischen Fachgesellschaft, z.B. der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG), nur repräsentativ Nutzungs- und/oder Verwertungsrechte ein. Die Urheber nach §2 des UrhG bleibt jedoch immer die Miturhebergemeinschaft.

Der Inhalt der Nutzungsrechte umfasst „das Recht der eigenen nicht auszugsweisen Vervielfältigung, Verbreitung und Speicherung, öffentlicher Zugänglichmachung auch durch interaktive Produkte oder Dienste das Vortragsrecht sowie das Recht zur Wiedergabe durch Bild und Tonträger in gedruckter und elektronischer Form, sowie das Anbieten als Anwendungssoftware für mobile Betriebssysteme.“. Die Autoren können ihre Nutzungsrechte an Dritte einmalig übertragen, dies geschieht entgegen §32 des UrhG immer unentgeltlich. Dabei werden beispielsweise der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) einfache Nutzungsrechte zur Veröffentlichung auf ihrer Homepage übertragen. Des Weiteren ist es möglich ein beschränktes einmaliges Nutzungsrecht zu übertragen. Diese Dritten (Verlage etc.) sind berechtigt, die Leitlinie z.B. in einer Fachzeitschrift zu veröffentlichen, als Buch herauszubringen oder auch in Form eines Computerprogramms (App) für Endnutzer zur Verfügung zu stellen (sogenanntes öffentliches Zugänglichmachen). Sie sind jedoch nicht berechtigt, ihrerseits weitere Personennutzungsrechte einzuräumen.

Genderhinweis

us Gründen der besseren Lesbarkeit wird auf die durchgehende Verwendung männlicher und weiblicher Sprachformen verzichtet. Sämtliche männliche Personenbezeichnungen gelten für beiderlei Geschlecht.



Besonderer Hinweis

Die Medizin unterliegt einem fortwährenden Entwicklungsprozess, sodass alle Angaben, insbesondere zu diagnostischen und therapeutischen Verfahren, immer nur dem Wissensstand zurzeit der Drucklegung der Leitlinie entsprechen können. Hinsichtlich der angegebenen Empfehlungen zur Therapie und der Auswahl sowie Dosierung von Medikamenten wurde die größtmögliche Sorgfalt beachtet. Gleichwohl werden die Benutzer aufgefordert, die Beipackzettel und Fachinformationen der Hersteller zur Kontrolle heranzuziehen und im Zweifelsfall einen Spezialisten zu konsultieren. Fragliche Unstimmigkeiten sollen bitte im allgemeinen Interesse der Redaktion mitgeteilt werden.

Der Benutzer selbst bleibt verantwortlich für jede diagnostische und therapeutische Applikation, Medikation und Dosierung.

Abkürzungen

Tabelle 4: Verwendete Abkürzungen

Abkürzung	Bedeutung
5-FU	5-Fluorouracil
5-HT-RA	5-Hydroxytryptamine-3-Rezeptorantagonist
AG	Arbeitsgemeinschaft
AGO	Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie
AIN	Anale Intraepitheliale Neoplasie
ASCO	American Society of Clinical Oncology
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BfArM	Bundesministerium für Arzneimittel und Medizinprodukte
CAM	Komplementäre und Alternative Medizin
CCNU	Chlorethyl-Cyclohexyl-Nitroso-Urea; syn. Lomustin
CO ₂	Kohlendioxid
CoI	Conflict of Interest
CT	Computertomographie
CTX	Chemotherapie
DGGG	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
DRV Bund	Deutsche Rentenversicherung Bund
dVIN	Differenzierte Vulväre Intraepitheliale Neoplasie
ECE	Extracapsular Extension
ED	Einzeldosis
EK	Expertenkonsens
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EQ-5D	Gesundheitsfragebogen zur Selbstauskunft bzgl. Mobilität



Abkürzung	Bedeutung
FACT-Cx	Quality of life Questionnaire für Cervixkarzinompatientinnen
FACT-G	Functional Assessment of Cancer Therapy General
FDG	Fluordesoxyglucose
FDG-PET	Fluordesoxyglucose-Positronen-Emissions-Tomografie
FN	Febrile Neutropenie
G-CSF	Granulocyten-Kolonie-stimulierender Faktor
GD	Gesamtdosis
GEKID	Gesellschaft für epidemiologische Krebsregister in Deutschland
ggf.	Gegebenenfalls
GKV	Gesetzliche Krankenversicherungen
GROINSS-V	GROningen International Study on Sentinel nodes in Vulvar Cancer
Gy	Gray
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale
HBO	Hyperbare Sauerstofftherapie
HEC	Hohes emetogene Kapazität
HIV	Human Immundeficiency Virus
HPV	Humaner Papilloma Virus
HSIL	High Risk Squamous Intraepithelial Lesion
i.v.	Intravenös
ICD 10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Ausgabe 10
IMRT	Intensitätsmodulierte Radiotherapie
ISSVD	International Society for the Study of Vulvo-vaginal Disease
KRSH	Krebsregister Schleswig-Holstein
Laser	Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation
LK	Lymphknoten
L-Kategorie	Lymphgefäßinfiltration bei der pTNM-Einteilung
LL	Leitlinie
LNE	Lymphonodektomie
LSIL	Low Risk Squamous Intraepithelial Lesion
LVA	Landesversicherungsanstalt
MaCa	Mammakarzinom
MASCC	Multinational Association of Supportive Care in Cancer
MEC	Moderates emetogenes Risiko
mg	Milligramm
mm	Millimeter
MRT	Magnetresonanztomografie
NK-1-RA	Neurokinin-1-Rezeptor-Antagonist

Abkürzung	Bedeutung
p.o.	Per os
p16	Protein 16, ein Zyklin-abhängiger Kinase-Inhibitor, ein Tumorsuppressor-Protein
p53	53 Kilodalton schweres Tumor-Suppressor-Protein
PET-CT	Positronen-Emissions-Tomographie - Computer-Tomographie
Pn-Kategorie	Perineuralscheideninfiltration bei der pTNM-Einteilung
pTNM	Pathologisch ermitteltes TNM-Stadium
QD	Querdurchmesser
QL	Längsdurchmesser
QLQ	Quality of life Questionnaire
QLQ-C30	Quality of life Questionnaire für Krebspatienten
QLQ-CX24	Quality of life Questionnaire für Vulvakarzinompatientinnen
R1-Situation	Absetzung mikroskopisch nicht im Gesunden
R2-Situation	Absetzung makroskopisch nicht im Gesunden
Reha	Rehabilitation
RKI	Robert-Koch-Institut
R-Klassifikation	Absetzungskategorie in der pTNM-Einteilung
SBG	Sozialgesetzbuch
Sog.	sogenannt
tgl.	Täglich
TNM	Klassifikationssystem der UICC für maligne Tumoren
UICC	Union internationale contre le cancer
USA	United States of America
uVIN	“Usual” = Normale Vulväre Intraepitheliale Neoplasie
VAIN	Vaginale Intraepitheliale Neoplasie
VIN	Vulväre Intraepitheliale Neoplasie
V-Kategorie	Invasion in Venen bei der pTNM-Einteilung
WHO	World Health Organisation

III. Leitlinienverwendung

Diese Leitlinie besitzt eine Gültigkeitsdauer von 01.11.2015 bis 31.10.2020.



IV. Methodik

Empfehlungsgraduierung

Es werden die einzelnen Statements und Empfehlungen nur sprachlich – nicht symbolisch unterschieden. Die gewählte Formulierung des Empfehlungsgrades sollte im Hintergrundtext erläutert werden.

Tabelle 5: Graduierung von Empfehlungen

Beschreibung der Verbindlichkeit	Ausdruck
Starke Empfehlung mit hoher Verbindlichkeit	Soll / Soll nicht
Einfache Empfehlung mit mittlerer Verbindlichkeit	Sollte / Sollte nicht
Offene Empfehlung mit geringer Verbindlichkeit	Kann / Kann nicht

Statements

Sollten fachliche Aussagen nicht als Handlungsempfehlungen, sondern als einfache Darlegung Bestandteil dieser Leitlinie sein, werden diese als „**Statements**“ bezeichnet. Bei diesen Statements ist die Angabe von Evidenzgraden nicht möglich.

Konsensusfindung- und Konsensusstärke

Tabelle 6: Einteilung zur Zustimmung der Konsensusbildung

Symbolik	Konsensusstärke	Prozentuale Übereinstimmung
+++	Starker Konsens	Zustimmung von > 95% der Teilnehmer
++	Konsens	Zustimmung von > 75-95% der Teilnehmer
+	Mehrheitliche Zustimmung	Zustimmung von > 50-75% der Teilnehmer
-	Kein Konsens	Zustimmung von < 50% der Teilnehmer

Expertenkonsens

Wie der Name bereits ausdrückt, sind hier Konsensus-Entscheidungen speziell für Empfehlungen/Statements ohne vorige systemische Literaturrecherche (S2k) oder aufgrund von fehlender Evidenzen (S2e/S3) gemeint. Der zu benutzende Expertenkonsens (EK) ist gleichbedeutend mit den Begrifflichkeiten aus anderen Leitlinien wie „Good Clinical Practice“ (GCP) oder „klinischer Konsensuspunkt“ (KKP). Die Empfehlungsstärke graduiert sich gleichermaßen wie bereits im Kapitel Empfehlungsgraduierung beschrieben ohne die Benutzung der aufgezeigten Symbolik, sondern rein semantisch („soll“/„soll nicht“ bzw. „sollte“/„sollte nicht“ oder „kann“/„kann nicht“).

Interessenkonflikte

Die Interessenkonfliktserklärungen wurden vom federführenden Leitlinienautor/in zur Veröffentlichung zusammengefasst und befindet sich im vollen Umfang in der Langversion.



1. Epidemiologie und Risikofaktoren

M. Hampl, C. Böing

1.1 Vulväre intraepitheliale Neoplasie (VIN)

Konsensbasiertes Statement 1.S1

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Die Inzidenz der VIN hat zugenommen. Das mittlere Erkrankungsalter hat deutlich abgenommen.

Vulväre intraepitheliale Neoplasien (VIN) haben weltweit zugenommen.

Im Jahre 2000 (ca. 2,9 Fälle pro 100.000 Frauen pro Jahr) war die Inzidenz der VIN in USA fünfmal so hoch wie 1973 (ca. 0,6 pro 100.000) [1]. Nach österreichischen Daten war der Anstieg am stärksten bei Frauen, die jünger als 65 Jahre waren. 75 % der Fälle fanden sich bei Frauen unter 50 Jahren [2].

Die genaue Inzidenz der VIN in Deutschland ist nicht bekannt. Die VIN wird unterteilt in:

- ➡ Undifferenzierte (usual type, klassische) VIN = uVIN
- ➡ Differenzierte (differentiated type) VIN = dVIN

Die Prognose einer VIN ohne Therapie kann sehr unterschiedliche sein. Sie kann persistieren, sich zurückbilden oder in ein invasives Karzinom übergehen. Ungefähr 10% der VIN - Fälle (8 von 88 Patientinnen) gingen in einer Studie innerhalb von 1-8 Jahren in ein invasives Karzinom über [3]. In der Hälfte dieser Fälle lagen zusätzliche Risikofaktoren wie eine pelvine Radiotherapie des unteren Genitale oder eine Immunsuppression vor. Eine Spontanremission war insbesondere bei Patientinnen unter 35 Jahren beobachtet worden [4].

Die Prognose einer VIN nach Therapie zeigt bei ungefähr 6 % der Patientinnen nach der Behandlung einer VIN 3 eine Progression in ein invasives Karzinom [3]. Das Risiko ist bei postmenopausalen Frauen 3,2 mal höher als bei prämenopausalen [5].

Invasive Karzinome können an der primären Lokalisation einer behandelten VIN entstehen. Hierbei handelt sich um eine Progression einer vorbestehenden Präneoplasie. Die Zeit bis zur Progression beträgt im Median 2,4 Jahre nach VIN Therapie [6]. Davon unterscheiden sich die Karzinome, die viele Jahre später distinkt zu der Vorbehandlung entstehen und eine neue neoplastische Veränderung in einem Risikoareal darstellen [7].



1.1 Vulvärer M. Paget

Der extramammäre Morbus Paget ist insgesamt selten und macht ca. 1% der Vulvamalignome aus. Die Erkrankung tritt am häufigsten in der 7. Dekade, das mittlere Alter liegt bei 69 Jahren. In 30 % der Fälle werden assoziierende Malignome gefunden, dabei sind Mamma- und Urothelkarzinome die führenden Tumoren [8-10].

1.2 Invasives Karzinom

Konsensbasiertes Statement 1.S2

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Die Inzidenz des invasiven Vulvakarzinoms hat erheblich zugenommen und liegt derzeit bei 5,8/100.000 Frauen/Jahr. Das mittlere Erkrankungsalter hat deutlich abgenommen.

Das Vulvakarzinom ist das vierthäufigste weibliche Genitalkarzinom. In den letzten zehn Jahren hat sich die Zahl der Neuerkrankungen verdoppelt [11], so dass der Vulvakrebs zu den Tumorerkrankungen mit steigender Häufigkeit gehört. Laut RKI lag im Jahre 2010 die Inzidenz in Deutschland bei 4,6/100.000 Frauen/Jahr mit etwa 3.200 Neuerkrankungen. Die Prognose für 2014 geht von einer Inzidenz von 5,8/100.000 Frauen/Jahr aus und einer jährlichen Neuerkrankungsrate von 4.000 Fällen (www.rki.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs-in-Deutschland/kid-2013-c51-vulva.pdf). Besonders jüngere Frauen erkranken in den letzten Jahren relativ häufiger [11, 12]. Die größte Krankheitslast liegt allerdings weiterhin bei Patientinnen über 70 Jahren. Das mittlere Erkrankungsalter beträgt 72 Jahre. Die überwiegende Zahl der invasiven Karzinome wird in einem frühen Stadium diagnostiziert. Jede fünfte Frau hat bei Diagnosestellung einen Lymphknotenbefall.

Im Jahre 2010 wurden 749 Sterbefälle in Deutschland registriert. Dies entsprach einer Sterberate von 1,8/100.000. Die relative 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit über alle Stadien betrug in Deutschland 71%.

Die verhornenden Karzinome entstehen eher HPV-unabhängig. Sie sind der häufigste Typ des Vulvakarzinoms (65% bis 80 % der Fälle) und kommen vor allem bei älteren Frauen vor. Für diesen Karzinomtyp sind degenerative und chronisch entzündliche Hauterkrankungen ein wichtiger Risikofaktor wie insbesondere der Lichen sclerosus mit einem 4-5%igen lebenslangen Risiko für ein Karzinom [13].

Nicht verhornende plattenepitheliale Vulvakarzinome sind eher HPV-abhängig und treten meist bei jüngeren Frauen auf (mittleres Alter etwa 55 Jahre). Ihrer Entstehung geht meist eine persistierende Infektion mit humanen Papillomviren, vor allem HPV 16, 31 und 33, voraus [14]. Als weitere Risikofaktoren gelten Rauchen [15-18] oder eine Immunsuppression z.B. nach Organtransplantation oder bei HIV-Erkrankung. Intraepitheliale Neoplasien oder Krebserkrankungen im Anogenitalbereich stellen einen Risikofaktor dar.



2 Prävention und Früherkennung

C. Dannecker, U. Torsten

Primärprävention bedeutet die Vermeidung der Entstehung eines Vulvakarzinoms mit seinen Vorstufen (VIN), Sekundärprävention umfasst die Erkennung und die Therapie von Krebsvorstufen im Rahmen von Screeningprogrammen, die Tertiärprävention schließlich erstreckt sich auf die Therapie des invasiven Vulvakarzinoms mit dem Ziel, Rezidive und Metastasierung zu verhindern und sonstige Folgeschäden einer Primärtherapie zu reduzieren. Im Folgenden wird auf die Optionen einer Primär- und Sekundärprävention eingegangen, die Tertiärprävention ist Gegenstand eines späteren Kapitels.

2.1 Primärprävention

Konsensbasiertes Statement 2.S3

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Eine primäre Prävention der Untergruppe des HPV-assoziierten invasiven Vulvakarzinoms und seiner Vorstufe ist durch die Vermeidung einer genitalen Infektion mit HPV möglich.

Konsensbasierte Empfehlung 2.E1

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Eine HPV-Impfung sollte* auch unter dem Aspekt der Vermeidung von VIN-Läsionen bzw. Vulvakarzinomen empfohlen werden [19].

*Anmerkung: Analog S3-Leitlinie HPV-Impfung: „sollte“

Auf der Basis bekannter und postulierter Risikofaktoren und der Ätiologie der VIN und des Vulvakarzinoms lassen sich Empfehlungen für eine Primärprävention ableiten (z.B. Vermeidung des Rauchens; siehe Kapitel: „Risikofaktoren“). Ob die Therapie eines Lichen sclerosus einen präventiven Ansatz für einen Teil HPV-negativer Vulvaneoplasien darstellt, ist derzeit nicht gesichert [20]. Die Impfung mit einem der prophylaktischen HPV-Impfstoffe wird als primärpräventive Maßnahme angesehen, da ca. 85% aller high grade VIN Läsionen (HSIL) und ca. 40% aller Vulvakarzinome HPV-positiv sind [21-23]. Die beiden häufigsten HPV-Typen waren bei der VIN die Typen 16 und 18, beim Vulvakarzinom die Typen 16 und 33.



Zur Effektivität der HPV-Impfstoffe in Bezug auf Verhinderung der Entstehung eines invasiven Vulvakarzinoms liegen bislang keine Daten vor, die erwartete Effektivität ist jedoch deutlich geringer als bei der VIN, da nur ca. 40% aller Vulvakarzinome HPV induziert sind [22, 24]. Insgesamt sollte eine HPV-Impfung nach gegenwärtiger Datenlage auch unter dem Aspekt der Vermeidung von VIN-Läsionen bzw. Vulvakarzinomen empfohlen werden (siehe auch „S3-Leitlinie zur Impfprävention HPV-assoziiierter Neoplasien“ AWMF Registernummer 082/002, Kapitel 5.4). Die HPV-Impfung wird laut Empfehlung der STIKO von August 2014 [25] für alle junge Mädchen zwischen 9 und 14 Jahren empfohlen. Alle Mädchen, die in diesem Alter die Impfung nicht erhalten haben, sollten bis zum 17. Lebensjahr geimpft werden.

2.2 Sekundärprävention

Konsensbasierte Empfehlung 2.E2

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Ein spezifisches Screening zur Detektion des Vulvakarzinoms und seiner Vorstufen existiert nicht. Die Untersuchung der gesamten Vulva soll obligater Bestandteil der gynäkologischen Krebsfrüherkennungsuntersuchung sein.

3 Versorgungsstrukturen

H.-G. Schnürch

Konsensbasierte Empfehlung 3.E3

Expertenkonsens

Konsensusstärke ++

Patientinnen mit einem Vulvakarzinom sollten von einem interdisziplinären und interprofessionellen Team behandelt werden. Dieses Team sollte im sektorenübergreifenden Netzwerk alle notwendigen Fachdisziplinen und Berufsgruppen beinhalten. Dies wird am ehesten in einem zertifizierten Zentrum realisierbar sein.

Minderheitenvotum:

Der letzte Satz wird von den drei folgenden Organisationen nicht unterstützt: VulvaKarzinom-Selbsthilfegruppe e.V., Berufsverband der Frauenärzte e.V. (BVF), Deutsche Röntgengesellschaft e.V. (DRG)

Konsensbasierte Empfehlung 3.E4

Expertenkonsens

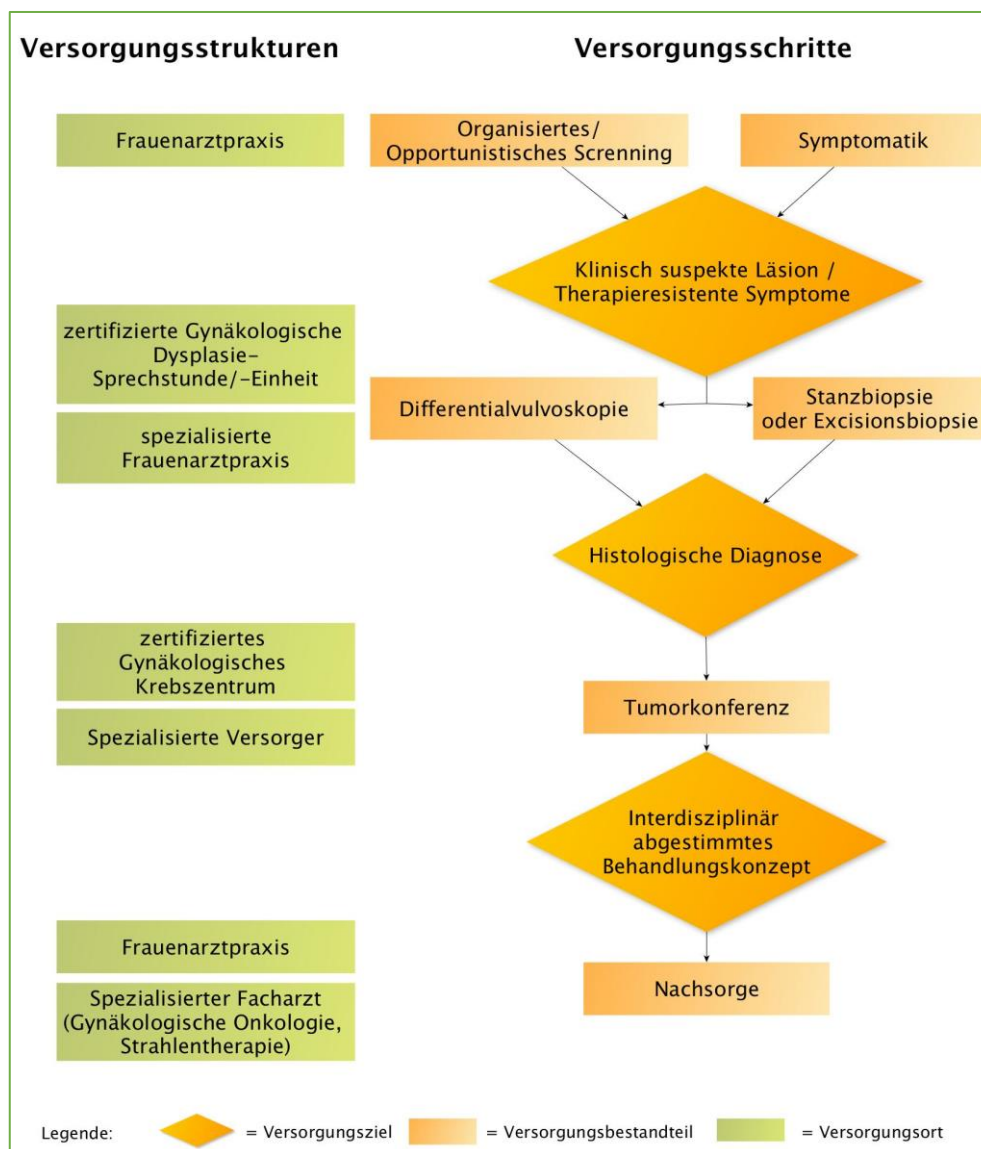
Konsensusstärke ++

Alle Patientinnen mit Vulvakarzinom sollen in einer interdisziplinären Tumorkonferenz vorgestellt werden.

Die interdisziplinäre Tumorkonferenz zur Behandlung von Patientinnen mit gynäkologischen Malignomen, darunter dem Vulvakarzinom, besteht zumindest aus einem anwesenden Gynäkologischen Onkologen, Pathologen, Radiologen und Radioonkologen, weitere Disziplinen wie z.B. Nuklearmediziner werden bei Bedarf hinzugezogen.



Abbildung 1: Konsentierter Versorgungsalgorithmus der Leitliniengruppe



Entscheidend in der gesamten Versorgungskette ist, dass die Informationen aus den einzelnen Versorgungsbereichen gesammelt und systematisch dokumentiert werden, um versorgungsrelevante Aussagen zur Prozess-, Struktur- und Ergebnisqualität treffen zu können.

Diesen Ansatz verfolgt das neue Krebsfrüherkennungs- und -registriergesetz (KFRG), das eine zentrale Datenzusammenführung fordert und somit sowohl sektorübergreifend als auch ortsübergreifend Daten gesammelt werden, um diese für die Darstellung der Ergebnisqualität zu nutzen.

Hierzu wird über die Arbeitsgruppe Datensparsame Einheitliche Tumordokumentation (DET), initiiert vom Bundesgesundheitsministerium (BMG) ein Basisdatensatz definiert, mit dem die Daten sektorübergreifend dokumentiert werden sollen. In dem Basisdatensatz sind noch nicht alle erforderlichen Datenfelder für die Abbildung der Qualitätsindikatoren enthalten, die im Rahmen der Leitlinien erarbeitet werden sowie für die Qualitätssicherungsmaßnahmen aus dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) oder aus den verschiedenen Bereichen der Versorger des Gesundheitssystems.

Nach dezentraler Eingabe von allen Versorgern sollen durch eine zentrale Datendokumentation und -auswertung die notwendigen Informationen wieder für die behandelnden ÄrztInnen und Patientinnen zur Verfügung gestellt werden.

4 Pathologie

L. C. Horn

4.1 Klassifikation der Präkanzerosen

Konsensbasierte Empfehlung 4.E5

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Der Terminologie und der morphologischen Diagnostik vulvärer Präkanzerosen (vulväre intraepitheliale Neoplasien, VIN) soll die jeweils gültige Auflage der WHO-Klassifikation zugrunde gelegt werden.

Tabelle 7: Nomenklatur der HPV-assoziierten und nicht-HPV-assoziierten Präkanzerosen der Vulva [26-33]

Deskription Quelle	Kondylo- matöse Läsion	Leichte Dysplasie	Mäßig- gradige Dysplasie	Schwere Dysplasie, Carcinoma in situ	HPV-negative Läsion mit atypischen Keratinocyten in der Basalzellschicht
WHO 2003	VIN 1		VIN 2	VIN 3	
ISSVD* 2005	HPV-assoziierte Veränderungen		Klassische VIN, usual type, u-VIN		Differenzierte VIN, d-VIN
WHO 2014	Low-grade squamous intraepithelial lesion LSIL**		High-grade squamous intraepithelial lesion HSIL**		Differentiated type vulvar intraepithelial neoplasia (d-VIN)
ISSVD* 2015 #	Low grade squamous intraepithelial lesion (Flat condyloma or HPV effect)		High grade squamous intraepithelial lesion (VIN usual type)		Intraepithelial neoplasia, differentiated type

*ISSVD = International Society for the Study of Vulvo-Vaginal Disease [31, 32]

**Der Begriff der VIN ist als Synonym in der WHO-Klassifikation aufgeführt.

Aussendung der ISSVD an Mitglieder in 2015 von J. Bernstein (Chairman of the 2013-2015 ISSVD Terminology Committee) <http://issvd.org/wp-content/uploads/2015/09/2015-ISSVD-VIN-terminology-for-the-website-v5.pdf>

Die Termini *Bowenoide Papulose*, *Erythroplasia Queyrat*, *Carcinoma in situ* und *Carcinoma simplex vulvae* sind obsolet und sollen in der histologischen Diagnostik nicht mehr benutzt werden.

4.2 M. Paget der Vulva

Der vulväre M. Paget nimmt unter den Präkanzerosen eine Sonderstellung ein und wird in der WHO-Klassifikation definiert als eine intraepitheliale Neoplasie (obligate Präkanzerose) ausgehend von pluripotenten Stammzellen der interfollikulären Epidermis bzw. der der follikulo-apokrinen Einheiten der Schweißdrüsen der Vulva [29]. In der Majorität handelt es sich um eine primäre Erkrankung der Vulva [34, 35]. In bis zu 20% stellt der M. Paget der Vulva eine intraepidermale Ausbreitung eines lokoregionären Karzinoms (sog. sekundärer M. Paget der Vulva) ausgehend z.B. von Harnblase, Cervix



uteri, Rektum, Karzinomen der Hautanhangsgebilde [35]. Aufgrund der Datenlage ist es derzeit unklar, ob der vulväre M. Paget mit einer höheren Rate an distanten Adenokarzinomen assoziiert ist [36].

Konsensbasierte Empfehlung 4.E6

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Zum Ausschluß bzw. Nachweis eines (mikro-)invasiven Wachstums sollten Biopsien mit dem histologischen Nachweis eines vulvären M. Paget in Stufenschnitten untersucht werden.

Bei Nachweis einer Invasion eines vulvären M. Paget (sog. Pagetkarzinom) weisen Patientinnen mit einer Stromainvasion von $\leq 0,1\text{cm}$ eine signifikant geringere Rate an Lymphknotenmetastasen auf [37, 38] mit konsekutiv besserer Prognose. Daher ist die Angabe der Ausdehnung der Stromainvasion ein obligater Bestandteil des Befundberichtes. [39].

4.3 Morphologie invasiver Vulvakarzinome

Die Majorität aller invasiven Vulvakarzinome sind Plattenepithelkarzinome (>95%), gefolgt von den Basalzellkarzinomen (~5%). Die Tumortypisierung erfolgt nach der WHO-, die Stadieneinteilung nach FIGO- bzw. TNM-Klassifikation [29, 40]. Die postoperative Stadieneinteilung erfolgt nach der pTNM-Klassifikation [40]; die Angabe des FIGO-Stadiums [41] ist optional. Bei Tumoren, die auf die Vulva bzw. die Vulva mit angrenzendem Perineum begrenzt sind, ist für die Subkategorisierung die histologisch ermittelte Stromainvasion entscheidend. Das Stadium pT1a wird definiert als ein Tumor mit einer Stromainvasion von $\leq 0,1\text{cm}$ und einer horizontalen Ausdehnung von $\leq 2\text{ cm}$ [39, 40]. Das Stadium pT1b beinhaltet Tumoren mit einer Stromainvasion von $>0,1\text{ cm}$ und/oder einer horizontalen Ausdehnung von $> 2\text{ cm}$.

Zu den TNM-relevanten Parametern zählen die Invasionstiefe (definiert als das Ausmaß der Stromainvasion, gemessen von der Epithel-Stroma-Grenze der an die Invasion angrenzend oberflächlichsten Epithelpapille bis zum tiefsten Punkt der Invasion [39, 40, 42-44]), die Tumordicke [29, 42-44], die Perineuralscheideninfiltration (Pn-Kategorie) [45, 46], die Lymphgefäßinfiltration (L-Kategorie) [47], die Invasion in Venen (V-Kategorie) [47].

Konsensbasiertes Statement 4.S4

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Mikrometastasen sind definiert als der histologische Nachweis von Tumorzellen im Lymphknoten von $\geq 0,2$ mm, aber nicht größer als 2 mm.

Entsprechend der UICC- und TNM-Klassifikation sind Mikrometastasen definiert als der histologische Nachweis von Tumorzellen im Lymphknoten von $\geq 0,2$ mm, aber nicht größer als 0,2 cm. Tumorzellen von $< 0,2$ mm Gesamtausdehnung werden als isolierte Tumorzellen im Lymphknoten definiert [47-49].

4.4 Aufarbeitung des Gewebes

4.4.1 Diagnostische Biopsien

Konsensbasierte Empfehlung 4.E7

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Die bei Verdacht auf VIN entnommene Biopsie soll in Stufenschnitten aufgearbeitet werden.

Konsensbasierte Empfehlung 4.E8

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Der Befundbericht soll zum Nachweis und Art der VIN, des Vorhandenseins einer dermatologischen Erkrankung, virusassoziierten Veränderungen und einer eventuellen Invasion Stellung nehmen.

4.4.2 Präparate nach lokaler (radikaler) Exzision, (radikaler) Vulvektomie und Lymphonodektomie

Konsensbasierte Empfehlung 4.E9

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Die morphologische Aufarbeitung soll so erfolgen, dass alle therapeutisch und prognostisch relevanten Parameter erhoben werden können. Der Befunderstellung soll die jeweils gültige WHO-Klassifikation zur Tumortypisierung und die aktuelle TNM-Klassifikation zur Stadieneinteilung zugrunde gelegt werden.

Konsensbasierte Empfehlung 4.E10

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Der Befundbericht des Pathologen zu Vulva-Präparaten mit Vulvakarzinom soll folgende Angaben beinhalten:

- ➔ histologischer Typ nach WHO
- ➔ Grading
- ➔ Nachweis/Fehlen von Lymph- oder Blutgefäßeinbrüchen (L- und V- Status)
- ➔ Nachweis/Fehlen von Perineuralscheideninfiltraten (Pn-Status)
- ➔ Staging (pTNM)
- ➔ Invasionstiefe und Ausdehnung in mm bei pT1a
- ➔ dreidimensionale Tumorgroße in cm (ab pT1b)
- ➔ metrische Angabe des minimalen Abstandes des Karzinoms und der VIN zum vulvären Resektionsrand
- ➔ bei erfolgter Resektion des vulvo-vaginalen bzw. vulvo-analen Überganges und ggf. der Urethra metrische Angabe des minimalen Abstandes zum vulvo-vaginalen bzw. vulvo-analen, ggf. urethralen Resektionsrand
- ➔ metrische Angabe des minimalen Abstandes zum Weichgewebsresektionsrand (basaler Rand)



Konsensbasierte Empfehlung 4.E10

- ➔ ggf. die R-Klassifikation (UICC)

Konsensbasierte Empfehlung 4.E11

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Bei Lymphonodektomiepräparaten im Rahmen der operativen Therapie beim Vulvakarzinom sollen alle entfernten Lymphknoten histologisch untersucht werden.

Konsensbasierte Empfehlung 4.E12

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Lymphknoten bis 0,3 cm Größe sollten komplett eingebettet und größere Lymphknoten entlang ihrer Längsachse halbiert und ebenfalls komplett eingebettet werden.

Konsensbasierte Empfehlung 4.E13

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Der Befundbericht zum Lymphknotenpräparat soll folgende Angaben beinhalten:

- ➔ Angabe der Zahl der befallenen Lymphknoten im Verhältnis zur Zahl der entfernten Lymphknoten in Zuordnung zur Entnahmelokalisation (Seitenangabe, inguinal/pelvin)
- ➔ Angabe des Fehlens/Nachweises eines Kapseldurchbruches der Lymphknotenmetastase
- ➔ Angabe des Nachweises isolierter Tumorzellen im Lymphknoten sowie des Nachweises von Lymphgefäßeinbrüchen im perinodalen Fettgewebe und/oder der Lymphknotenkapsel
- ➔ Größte Ausdehnung der Metastasen

Anforderungen an den histologischen Befundbericht bei Lymphonodektomiepräparaten siehe [50-52].

4.4.3 Sentinel-Lymphknoten

Konsensbasierte Empfehlung 4.E14

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Sentinel-Lymphknoten beim Vulvakarzinom sollen vollständig eingebettet und in Stufenschnitten untersucht werden. Zusätzlich sollen bei in der HE-Morphologie negativen Sentinel-Lymphknoten immunhistochemische Untersuchungen durchgeführt werden (sog. Ultrastaging).

4.5 Morphologische Prognosefaktoren

Etablierte Prognosefaktoren beim Vulvakarzinom sind das Tumorstadium, der Nachweis von inguinalen bzw. pelvinen Lymphknotenmetastasen [53-62]; sowie die Größe der regionalen Lymphknotenmetastasen, der Nachweis einer extrakapsulären Ausbreitung und die Zahl der metastatisch befallenen Lymphknoten [55, 56, 60, 61, 63-69].

Tabelle 8: Prognosefaktoren Vulvakarzinom Stadium pT1a

Name	Standardfaktor	Risiko/Prognose-faktor	Therapierelevanz
Perineuralscheideninfiltration (Pn-Status)	ja	Unklar	nein
Lymphgefäßinfiltration (L-Status)	ja	Unklar	unklar
Veneninvasion (V-Status)	ja	Unklar	nein
Resektionsränder (Residualtumorstatus; R-Klassifikation)	ja	Ja	ja
Grading	ja	unklar	unklar
p16	nein	Unklar	nein
Invasionstiefe und Ausdehnung in mm	ja	Ja	ja



Tabelle 9: Prognosefaktoren Vulvakarzinom Stadium \geq pT1b

Name	Standardfaktor	Risiko/Prognosefaktor	Therapierelevanz
Tumorstadium	ja	ja	ja
Lymphknotenstatus	ja	ja	ja
Größe der inguinalen Lymphknotenmetastasen	ja	ja	ja
Zahl metastatisch befallener inguinaler Lymphknoten	ja	Ja	ja
Extrakapsuläre Ausbreitung inguinaler Lymphknotenmetastasen	ja	Ja	Ja
Perineuralscheideninfiltration (Pn-Status)	ja	unklar	Nein
Lymphgefäßinfiltration (L-Status)	ja	unklar	Nein
Veneninvasion (V-Status)	ja	unklar	Nein
Resektionsränder (Residualtumorstatus; Klassifikation)	R- ja	Ja	Ja
Invasionstiefe in mm	ja	Ja	Nein
Grading	ja	unklar	Nein
Dreidimensionale Tumorgöße in cm	ja	unklar	Nein
Ulzeration des Karzinoms	nein	nein	Nein
Multifokale Karzinome	ja	unklar	ja (operatives Vorgehen)
Peritumorale VIN	ja	unklar	ja (operatives Vorgehen)
Histologischer Tumortyp	ja	Ja	ja (Lymphonodektomie ja/nein)
HPV-Nachweis im Karzinom	nein	unklar	nein
Invasionsmuster	nein	unklar	nein



Name	Standardfaktor	Risiko/Prognosefaktor	Therapierelevanz
Ausmaß der Metastase im befallenen Lymphknoten	nein	unklar	nein
Bilateralität inguinaler Lymphknotenmetastasen	ja	nein	ja
Immunhistochemisches Ultrastaging von Lymphknoten auf Metastasen	nein	unklar	unklar
Molekulare Marker	nein	nein	nein

5 Diagnostik

H.-G. Schnürch, P. Hantschmann, C.D. Alt

5.1 Anamnese

Konsensbasierte Empfehlung 5.E15	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Frühsymptome beim Vulvakarzinom und seinen Vorstufen sind oft unspezifisch oder fehlen. Über mehrere Wochen anhaltende therapieresistente Symptome sollen durch eine detaillierte klinische Diagnostik abgeklärt werden.	

5.2 Klinische Diagnostik

Konsensbasierte Empfehlung 5.E16	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Die Diagnostik beim V.a. Vulvakarzinom erfolgt primär klinisch. Die Grundlage der Abklärungsdiagnostik ist die Inspektion, ggf. ergänzt durch eine Vulvoskopie sowie Palpation	



Konsensbasierte Empfehlung 5.E16

einschließlich der Leisten. Bei auffälligen Befunden soll eine Gewebeentnahme erfolgen.

Folgende Verfahren werden zur Identifikation von Präkanzerosen und Karzinomen eingesetzt:

- Klinische Untersuchung durch Inspektion und Palpation
- Vulvoskopie und Applikation von Essigsäure

5.4 Histologische Diagnostik

Konsensbasierte Empfehlung 5.E17

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Alle suspekten Läsionen sollen histologisch abgeklärt werden.

5.5 Prätherapeutisches Staging bei einem Karzinom

Konsensbasierte Empfehlung 5.E18

Expertenkonsens

Konsensusstärke ++

Bei nachgewiesener Invasion sollen prätherapeutisch folgende Untersuchungen durchgeführt werden:

- ➔ Bestimmung der Infiltrationstiefe
- ➔ Gynäkologische Untersuchung des gesamten Anogenitalbereiches
 - Bestimmen der klinischen Tumorgöße (Vulvoskopie zur OP-Vorbereitung)
 - Bestimmen der Tumorlokalisation und -ausdehnung sowie Dokumentation einer Ausdehnung des Tumors auf Urethra, Vagina, Anus, Knochen
 - Statuserhebung einer Multizentrität
- ➔ Untersuchung der regionären Lymphabflusswege (Palpation der Leisten, stadienabhängig Bildgebung)



Bildgebende Diagnostik sollte erst bei Tumoren > 2cm Durchmesser oder einer Infiltration von Urethra, Vagina oder Anus erfolgen. Dabei ist die MRT zur Abklärung der lokalen Tumorausbreitung zu bevorzugen und die CT zur Fernmetastasensuche. Eine PET/CT hat in der Primärdiagnostik des Vulvakarzinoms bisher keinen belegten Stellenwert, kann aber in Sondersituationen (Therapiekontrolle unter neoadjuvanter Therapie, V.a. Fernmetastasen) zum Einsatz kommen [70-74].

Die Untersuchung der **regionären Lymphabflusswege** durch den klinischen Palpationsbefund stimmt in bis zu einem Drittel *nicht* mit dem späteren histologischen Lymphknotenstatus überein [70, 74]. In 16-24% sind palpatorisch unauffällige Leistenlymphknoten histologisch befallen, wohingegen 24-41% tastsuspekter Leistenlymphknoten histologisch frei sind [75]. Publierte Daten für die Detektion von inguinalen Lymphknotenmetastasen beim primären Vulvakarzinom mittels Schnittbildgebung sind in Tabelle 13 zusammengefasst.

Tabelle 10: Inguinale Lymphknotenmetastasendetektion in der Bildgebung [76-84]

Verfahren	MRT	MRT	MRT	MRT	MRT	CT	FDG-PET	US	US	US
Lk-Größe	≥10mm QD*	≥10mm QD	≥8mm QD	≥5mm QD	>8mm QD	>10mm #LD		>8mm	Long axis/ short axis ratio <2	≥4mm
Lokalisation					tief/ femoral					
Sensitivität	89%	86%	52%	87%	50%	58%	67%	83%	87%	76%
Spezifität	91%	82%	89%	81%	100%	75%	95%	90%	69%	91%
Negativ prädiktiver Wert	91%	64%	89%			58%	86%	97%	48%	88%
Positiv prädiktiver Wert	89%	94%	52%			75%	86%	62%	94%	83%
Literatur	Hawnaur	Singh	Bipat	Kataoka	Sohaib	Land	Cohn	Abang Mohammed.	Land	de Gregorio

*QD = Querdurchmesser, #LQ = Längsdurchmesser

5.6 Diagnostik bei fortgeschrittenen Tumoren

Konsensbasierte Empfehlung 5.E19

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Bildgebende oder endoskopische Verfahren sollten nur bei gezielter Indikation eingesetzt werden.

Konsensbasierte Empfehlung 5.E20

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Eine Fernmetastasensuche sollte nur bei fortgeschrittenen Vulvakarzinomen erfolgen (FIGO > II).

5.7 Staging

Das Staging erfolgt entsprechend der FIGO und der TNM-Klassifikation. Maßgeblich sind die Operationsbefunde und das Ergebnis der histopathologischen Untersuchung der Operationspräparate.

Tabelle 11: FIGO / TNM Klassifikation des Vulvakarzinoms [40, 41]

UICC	FIGO	Tumorausbreitung
	Tis	Carcinoma in situ, vulväre intraepitheliale Neoplasie (VIN) 3
T1	I	Tumor begrenzt auf Vulva oder Vulva und Perineum
T1a	IA	Tumor 2cm oder weniger in größter Ausdehnung,
T1b	IB	Tumor >2cm in größter Ausdehnung, Stromainvasion >0,1cm
T2	II	Tumor infiltriert eine der folgenden Strukturen, unteres Drittel der Urethra, der Vagina oder den Anus
T3	IVA	Tumor infiltriert eine der folgenden Strukturen: obere zwei Drittel der Urethra, der Vagina, Blasen-, Rektummukosa oder Fixation am Knochen
N0		Keine regionären Lymphknotenmetastasen



UICC	FIGO	Tumorausbreitung
N1		Regionäre Lymphknotenmetastasen mit folgenden Eigenschaften:
N1a	IIIA(ii)	Eine oder zwei Lymphknotenmetastase(n), jede kleiner als 0,5 cm
N1b	IIIA(i)	Eine Lymphknotenmetastase 0,5cm oder größer
N2		Regionäre Lymphknotenmetastasen mit folgenden Eigenschaften:
N2a	IIIB(ii)	3 oder mehr Lymphknotenmetastasen, jede kleiner als 5 mm
N2b	IIIB(i)	zwei oder mehr Lymphknotenmetastasen, 5 mm oder größer
N2c	IIIC	Lymphknotenmetastasen mit extrakapsulärer Ausbreitung
N3	IVA(ii)	Fixierte oder ulzerierte regionäre Lymphknotenmetastasen
M0		Keine Fernmetastasen
M1	IVB	Fernmetastasen (einschl. Beckenlymphknotenmetastasen)



6 Patientinnenaufklärung

P. Mallmann

Konsensbasierte Empfehlung 6.E21

Expertenkonsens

Konsensusstärke ++

Qualifizierte und sachdienliche Informationsmaterialien (Print- und/oder Internetmedien) sollen nach definierten Qualitätskriterien für Gesundheitsinformationen erstellt und Patientinnen zur Verfügung gestellt werden, um Ihnen durch eine allgemeinverständliche Kommunikation von Chancen und Risiken eine selbstbestimmte Entscheidung für oder gegen medizinische Maßnahmen zu ermöglichen.

Expertenkonsens in Anlehnung an S3-Leitlinie MaCa 2012 [85]

Konsensbasierte Empfehlung 6.E22

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Der Patientin soll angeboten werden, den Partner/die Partnerin oder Angehörige in das Gespräch bzw. die Gespräche einzubeziehen.

Expertenkonsens in Anlehnung an S3-Leitlinie ProstataCA 2011 [86]

Konsensbasierte Empfehlung 6.E23

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Im ärztlichen Gespräch sollen die individuellen Präferenzen, Bedürfnisse, Sorgen und Ängste der Patientin eruiert und berücksichtigt werden. Wenn eine Patientin dafür mehrere Gespräche benötigt, soll das Angebot zu weiteren Gesprächen bestehen.

Expertenkonsens in Anlehnung an S3-Leitlinie ProstataCA 2011 [86]

Konsensbasierte Empfehlung 6.E24

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++



Konsensbasierte Empfehlung 6.E24

Die Art der Vermittlung von Informationen und der Aufklärung der Patientin soll/sollte* möglichst frühzeitig nach folgenden Grundprinzipien einer patientinnenzentrierten Kommunikation, die eine partizipative Entscheidungsfindung ermöglicht, erfolgen:

- ➔ Ausdruck von Empathie und aktives Zuhören,
- ➔ direktes und einfühlsames Ansprechen schwieriger Themen,
- ➔ Vermeidung von medizinischem Fachvokabular, ggf. Erklärung von Fachbegriffen,
- ➔ Strategien, um das Verständnis zu verbessern (Wiederholung, Zusammenfassung wichtiger Informationen, Nutzung von Graphiken u.a.),
- ➔ Ermutigung, Fragen zu stellen,
- ➔ Erlaubnis und Ermutigung, Gefühle auszudrücken,
- ➔ weiterführende Hilfe anbieten.

Expertenkonsens in Anlehnung an S3-Leitlinie MaCa 2012 [85].

Anmerkung: Das Thema Sexualität wird in späteren Empfehlungskästen behandelt

Konsensbasierte Empfehlung 6.E25

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Der Patientin soll eine psychosoziale und psychoonkologische Unterstützung bei psychischen, sexuellen oder partnerschaftlichen Problemen angeboten werden.

Expertenkonsens in Anlehnung an S3-Leitlinie Psychoonkologie [87]

s. Empf. 8.3, 8.4, 8.11 der Psychoonko-S3-Leitlinie

Konsensbasierte Empfehlung 6.E26

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Die Patientin soll bereits vor der Therapie auf die Möglichkeit, Selbsthilfegruppen zu kontaktieren, hingewiesen werden.

Expertenkonsens in Anlehnung an S3-Leitlinie ProstataCA 2011 [86]



Konsensbasierte Empfehlung 6.E27

Expertenkonsens

Konsensusstärke ++

Die Patientin soll über alle in dieser Leitlinie beschriebenen für sie relevanten Therapieoptionen, deren Erfolgsaussichten und deren mögliche Auswirkungen informiert werden. Insbesondere soll auf die Auswirkungen auf ihr körperliches Erscheinungsbild, ihr Sexualleben, ihre Harn- und Stuhlkontrolle (Inkontinenz) und auf Aspekte des weiblichen Selbstverständnisses (Selbstbild, Fertilität) eingegangen werden.

Expertenkonsens in Anlehnung an S3-Leitlinie ProstataCA 2011 [86]

Infokasten 1 – Aufklärungsinhalte mit der Patientin mit primärem Vulvakarzinom

Prinzipien, angestrebte Behandlungsziele, Dauer und die Durchführung der einzelnen Therapiemaßnahmen

Möglichkeiten der operativen Therapie abhängig von den Gegebenheiten des Einzelfalls (z.B. Tumorgroße, Lokalisation):

- ➔ Wide excision
- ➔ Formen der modifiziert radikalen Vulvektomie
- ➔ Operative Behandlungsmöglichkeiten des Rezidivs
- ➔ Möglichkeiten der Defektdeckung, ggf. auch durch einzeitige plastische Rekonstruktion
- ➔ Damit einhergehende weiteren Maßnahmen ab Tumorstadium pT1b
- ➔ Formen der Lymphadenektomie

Strahlentherapie:

- ➔ Primäre Radiatio/Radio(chemo)therapie
- ➔ Sekundäre Radiatio/Radio(chemo)therapie

Systemische Therapie:

- ➔ Neoadjuvante/ adjuvante Chemotherapie



Infokasten 1 – Aufklärungsinhalte mit der Patientin mit primärem Vulvakarzinom

- ➔ Kombinierte Radio(chemo)therapie

Nebenwirkungen der Therapie und ihre Behandlungsmöglichkeiten

Spätfolgen der Erkrankung und der Therapie und ihre Behandlungsmöglichkeiten

Komplementäre Therapie:

- ➔ Hinzuziehen von Komplementärmedizin zur Reduktion von Nebenwirkungen

Teilnahme an klinischen Studien:

- ➔ Prinzipien und angestrebte Behandlungsziele
- ➔ Dauer und Durchführung der Therapie
- ➔ bisher bekannte Wirkungen und Nebenwirkungen
- ➔ Besonderheiten (Monitoring, zusätzliche Maßnahmen, Mitwirkung, Datenspeicherung und -verarbeitung)

Sonstige Informationen:

- ➔ Hinweis auf das Fehlen aussagekräftiger vergleichender Studien insbesondere zur operativen Therapie wegen früher geringer Fallzahlen
- ➔ Möglichkeiten der individualisierten Tumorentfernung unter Schonung wichtiger Nachbarstrukturen
- ➔ Ggf. Hinweis auf bestehende Therapiealternativen
- ➔ Psychoonkologische Unterstützung sowie Leistungen der Selbsthilfegruppen,
- ➔ Möglichkeiten der Rehabilitation
- ➔ Notwendigkeit der Nachsorge unter Angabe der Nachsorgeintervalle
- ➔ Aspekte der Eigenverantwortung und Mitwirkung (z. B. Mitteilung von Symptomen und Problemen, Therapiecompliance)

Expertenkonsens in Anlehnung an S3-Leitlinie MaCa 2012 [85]



Konsensbasierte Empfehlung 6.E28

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Die Patientin soll auf die Patientinnen-Leitlinie* zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Vulvakarzinom hingewiesen werden.

Expertenkonsens in Anlehnung an S3-Leitlinie ProstataCA 2011 [86]

*Anmerkung: Die Patientinnen-LL Vulvakarzinom wird noch erstellt

Konsensbasiertes Empfehlung 6.E29

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Die Erkrankung Vulvakarzinom ist kein Notfall! Der Patientin soll zu jedem Zeitpunkt ausreichend Zeit für ihre Entscheidungsprozesse eingeräumt werden.

Expertenkonsens in Anlehnung an S3-Leitlinie Ovarialkarzinom [88]

Konsensbasierte Empfehlung 6.E30

Expertenkonsens

Konsensusstärke ++

Als Inhalte eines Gesprächs in der Palliativsituation sollten situationsabhängig folgende Punkte angesprochen werden:

Ziele der palliativmedizinischen Therapie (Linderung von Leiden, Behandlung von Schmerzen – oberstes Ziel: Lebensqualität der Patientin):

- ➡ Ängste und Befürchtungen der Patientin mit Einbeziehung von Partner und Angehörigen
- ➡ Radio(chemo)therapie, Dauer und damit angestrebtes Ziel
- ➡ Palliative CHT
- ➡ Palliative Operationsmöglichkeiten
- ➡ Individuelle Therapieentscheidungen abhängig von der persönlichen Lebensplanung der Patientin
- ➡ Bei eingeschränkten Therapieeffekten kann das Ergebnis der Entscheidungsfindung der bewusste Verzicht auf palliative Tumorthherapie sein



Konsensbasierte Empfehlung 6.E30

- ➔ Verweis auf Palliativkapitel (Rehabilitation, Psychosoziale Medizin, Psychoonkologie)
- ➔ Nebenwirkungen und Interaktionen von Medikamenten und Komplementärmedizin
- ➔ Ggf. Einbinden der lokalen Hospizinitiative
- ➔ Hinzuziehen palliativmedizinisch spezialisierte Ärzte und Pflegedienste

Problemsituationen im Krankheitsverlauf:

- ➔ Schmerzen
- ➔ Fisteln
- ➔ Fötider Ausfluss
- ➔ Blutungen
- ➔ Probleme bei Wundversorgung
- ➔ Dyspareunie
- ➔ Thrombose, Lungenembolie

Symptomatische, supportive Therapie: (Verw. Supportivtherapie)

- ➔ Behandlung von Lymphödemen der unteren Extremitäten
- ➔ Schmerztherapie
- ➔ Dysurie/Blasenspasmen
- ➔ Psychosoziale und religiöse/spirituelle Begleitung der Patientin sowie ihrer Angehörigen.
- ➔ Hilfsmittel



7 Therapie der VIN und des M. Paget

S. Ackermann, J. Barinoff

Die LSIL ohne Symptomatik können beobachtet werden, eine regelmäßige Kontrolle und Compliance der Patientin sind dabei von zentraler Bedeutung. LSIL mit Symptomen werden analog der HSIL und dVIN behandelt [89].

Konsensbasiertes Statement 7.S5

Expertenkonsens

Konsensusstärke ++

Bezüglich der Breite des gesunden Resektionsrandes bei HSIL, einschließlich multifokaler HSIL, gibt es keine belastbaren Daten.

Konsensbasierte Empfehlung 7.E31

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

HSIL- und dVIN-Läsionen sollen durch Exzision histologisch oder durch Laservaporisation nach klinischem Bild im Gesunden entfernt werden. Dabei sollten die dVIN Läsionen eher exzidiert werden und die HPV-assoziierte HSIL möglichst mit der Laservaporisation behandelt werden.

Die Anwendung von 5% Imiquimod stellt einen Off-label-use dar; nach aktueller Datenlage bei HSIL zeigen sich Ansprechraten von bis zu 50%, Langzeitverlaufsdaten fehlen allerdings [90-95].

Konsensbasierte Empfehlung 7.E32

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Die primäre Therapie eines extramammären M. Paget basiert auf einer operativen Entfernung der Läsion. Diese sollte im Sinne einer wide excision sicher im Gesunden sowohl in der horizontalen als auch in der vertikalen Ebene erfolgen.

In Abhängigkeit von der Lokalisation und Größe des Defekts ist eine plastische Deckung unter Beachtung von Komorbiditäten in Erwägung zu ziehen.

Die konservativen Optionen werden sowohl primär, z.B. bei einer Kontraindikation zur operativen



Therapie, vor allem aber in Rezidivsituationen eingesetzt. Das Spektrum reicht von photodynamische Therapien [96] über Radiotherapie bis zur immunmodulatorischen Konzepten mit Imiquimod [97-99].

8 Operative Therapie des invasiven Karzinoms

M. Hampl, R. Kürzl

8.1 Grundlagen der Therapie des primären Vulvakarzinoms

Über die adäquate Therapie sollte interdisziplinär (Gynäkologische Onkologie, Strahlentherapie, Pathologie, Anästhesiologie) entschieden werden. Dabei müssen insbesondere die Kurz- und Langzeitfolgen der verschiedenen Therapiemöglichkeiten diskutiert werden unter Berücksichtigung von Allgemeinzustand, Stadium der Erkrankung, Risikofaktoren und Lebenssituation der Patientin. Die sich daraus ergebende Therapieempfehlung muss dann mit der Patientin besprochen werden, um ihr eine informierte Entscheidung über die Behandlung zu ermöglichen. Das gesamte Spektrum der Behandlung umfasst die operative Resektion in tumorangepasster Ausdehnung, die primäre Radio(chemo)therapie, die neoadjuvante und adjuvante Radio(chemo)therapie und in seltenen Fällen auch die zumeist palliativ eingesetzte Chemotherapie.

8.2 Operative Therapie der Vulva

Konsensbasierte Empfehlung 8.E33

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Das Operationspräparat soll eine allseitige R0-Resektion aufweisen. Der karzinomfreie Gewebsrand sollte im histologischen Befund mindestens 3 mm betragen.

Konsensbasierte Empfehlung 8.E34

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Wenn eine Vulvektomie erforderlich ist und kein erhöhtes Risiko für Brückenmetastasen besteht, soll die Drei-Schnitt-Technik, d.h. Vulvektomie und Lymphonodektomie von separaten Schnitten aus, durchgeführt werden.



Die lokale radikale Exzision soll, wenn immer möglich, als operative Methode der Wahl eingesetzt werden. Die komplette Vulvektomie sollte nur erfolgen, wenn sie tumorbedingt nicht zu vermeiden ist, wobei dann die sog. Drei-Schnitt-Technik Anwendung findet, d.h. Vulvektomie und inguinale Lymphonodektomie erfolgen über jeweils eigene Hautschnitte. Die Untergruppe der Patientinnen mit einem großen klitorisnahen Karzinom und/oder tastbaren LK Metastasen hat eine erhöhte Rate an Brückenmetastasen. In diesen Fällen ist zur Reduktion von Brückenmetastasen auch eine En-bloc-Resektion zu erwägen.

Konsensbasierte Empfehlung 8.E35

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Nach lokaler Exzision oder Vulvektomie sollte unter Berücksichtigung von spannungsfreier Wunddeckung, Funktionalität und weiblichem Erscheinungsbild die Indikation zur primären plastischen Rekonstruktion gestellt werden (pudendale Flaps, Limberg-Flaps u. a.).

Die plastische Deckung der Wunden [100] nach Resektion sollte nicht nur bei jungen Patientinnen unter dem Gesichtspunkt Funktionalität und Körperbild erfolgen, sondern unabhängig vom Alter, da ein spannungsärmerer Verschluss des Defekts möglich wird und somit Wunddehiszenzen mit nachfolgender langer Sekundärheilung in allen Altersgruppen vermieden werden können.

Bei der Indikationsstellung zu diesen rekonstruktiven Operationen müssen immer auch die Komorbiditäten der Patientinnen wie z.B. Alter, Diabetes mellitus, Hypertonus, Nikotinabusus

Zur Ausschneidung im Gesunden – sei es durch lokale Exzision, sei es durch Vulvektomie - gilt der allgemeine Grundsatz: je größer der Abstand zwischen Tumor- und Resektionsrand, desto geringer die Wahrscheinlichkeit eines lokalen Rezidivs. Es lässt sich kein evidenzbasierter Cutoff für die Mindestbreite eines tumorfreien Resektionsrandes festlegen. Als Konsens der Experten kann gelten, dass ein gesunder Gewebsrand von mindestens 3 mm (histologisch gemessen) angestrebt werden soll; die klinische Umschneidung sollte entsprechend weiter ausgreifen. Im Einzelfall ist es durchaus zu verantworten, nach entsprechender Aufklärung der Patientin über ein eventuell höheres Rezidivrisiko auch sehr knappe Abtragungsränder zu akzeptieren, um zum Beispiel die Resektion der Klitoris oder des Orificium urethrae externum zu vermeiden. Die Forderung, im Gesunden zu reseziieren, bezieht sich nicht nur auf den invasiv wachsenden Tumor, sondern schließt allfällige unmittelbar an den Tumor grenzende intraepitheliale neoplastische Veränderungen (VIN) mit ein.

CAVE: Die folgenden stadiengerechten Behandlungsempfehlungen berücksichtigen die aktuelle TNM-Klassifikation des Vulvakarzinoms 2010 [40].



8.3 Stadiengerechte Behandlungsempfehlungen

8.3.1 Stadium T1

Konsensbasiertes Empfehlung 8.E36	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Unifokale Vulvakarzinome der Stadien T1a oder T1b sollen lokal im Gesunden reseziert werden (radikale lokale Exzision).	

8.3.2 Stadium T2

Konsensbasiertes Statement 8.S6	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Je nach klinischer Situation ist im Stadium T2 die lokale radikale Exzision oder Vulvektomie unter Mitresektion der befallenen Strukturen von Urethra, Vagina oder Anus indiziert. Die primäre Radio(chemo)therapie ist eine Alternative, wenn durch die Operation die Kontinenz gefährdet wird.	

Die Resektion des distalen Drittels der Urethra (ca. 1 cm) hat in aller Regel keine Harninkontinenz zur Folge [101].

Bei Mitbefall des Anus soll präoperativ geklärt werden, ob eine Kontinenz erhaltende Resektion möglich ist. Die Patientin muss ansonsten über die Enddarmresektion mit Anlage eines endständigen Anus praeter oder über die Möglichkeit einer primären Radiochemotherapie mit Kontinenserhaltung aufgeklärt werden. Für weitere Therapieoptionen lokal fortgeschrittener Tumoren siehe Kapitel neoadjuvante Therapie.



8.3.3 Stadium T3 (gleich Stadium FIGO IVA)

Konsensbasierte Empfehlung 8.E37

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Im Stadium T3 (= Stadium FIGO IVA) sollte eine primäre Radiochemotherapie durchgeführt werden, um nach Möglichkeit die Funktionen der Nachbarorgane (Miktion und/oder Defäkation) zu erhalten.

Alternativ sollte eine Neoadjuvante Radio(chemo)therapie erfolgen, um den Umfang der nachfolgenden Operation einschränken zu können.

Konsensbasierte Empfehlung 8.E38

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Bei Einbruch in Nachbarorgane und/oder Fistelbildung sollte die primäre Exenteration durchgeführt werden, wenn keine Fernmetastasen vorliegen.

Eine primäre Exenteration sollte bei Einbruch in Nachbarorgane und/oder Fistelbildung auch aus palliativer Indikation durchgeführt werden.



9 Operative Therapie der Lymphabflusswege

H.-G. Schnürch, L. Wölber

9.1 Lymphabfluss der Vulva

Der Lymphabfluß der Vulva verläuft ausschließlich über die inguinofemorale Lymphknoten (LK). Skip-Metastasen in die Beckenlymphknoten sind nicht zu befürchten.

9.2 Ausmaß der Lymphonodektomie

Konsensbasierte Empfehlung 9.E39

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Bei einer systematischen inguino-femorale Lymphonodektomie sollen immer sowohl die oberflächlichen (inguinalen) als auch die tiefen (femorale) Lymphknoten unter der fascia cribrosa entfernt werden.

Als Richtwert sollten mindestens 6 Lymphknoten pro Leiste entfernt werden [40].

Konsensbasierte Empfehlung 9.E40

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Beim pT1a-Karzinom (Infiltrationstiefe 1mm und weniger), dem Basalzellkarzinom, wie auch beim verrukösen Karzinom soll ein Staging der inguino-femorale Lymphknoten nicht durchgeführt werden.

Konsensbasierte Empfehlung 9.E41

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Ab einer Infiltrationstiefe von mehr als 1,0 mm (\geq pT1b) soll ein operatives Staging der inguino-femorale Lymphknoten durchgeführt werden.



Bei deutlich vergrößerten, metastatisch befallenen Leistenlymphknoten sollte eine operative Therapie der Leiste erfolgen. Dabei ist unklar, ob eine systematische Lymphonodektomie immer indiziert ist oder ob ggf. nur die Entfernung aller vergrößerten Lymphknoten (Debulking) im Rahmen eines multimodalen Therapiekonzeptes ausreichend ist [66].

Tabelle 12: Lymphknotenmetastasierung in Abhängigkeit von der Tumordinfiltrationstiefe [102]

Infiltrationstiefe (mm)	Pat.	Anzahl mit N+	% mit N+
≤ 1,0	163	0	0
1,1 – 2,0	145	11	7,6
2,1 – 3,0	131	11	8,3
3,1 – 5,0	101	27	26,7
> 5,0	38	13	34,2
Gesamt	578	62	10,7

9.3 Kontralaterale Lymphknoten bei lateral gelegenem Tumor

Konsensbasierte Empfehlung 9.E42

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Bei lateralem Karzinom (>1cm Abstand zur Mittellinie) bis 2 cm Durchmesser und histologisch tumorfreien ipsilateralen Lymphknoten kann auf ein kontralaterales Lymphknotenstaging verzichtet werden. In allen anderen Fällen soll auch auf der kontralateralen Seite ein operatives Staging erfolgen.

9.4 Komplikationen der inguinofemorale Lymphonodektomie

Die inguino-femorale Lymphonodektomie ist mit erheblicher Morbidität verbunden [103-108]:

- ➔ Wundheilungsstörungen in 14-44%
- ➔ Lymphozelen in 13-40%
- ➔ Lymphödem (therapiepflichtig) des Beines in 20-35%



9.5 Sentinel-Lymphonodektomie

Konsensbasierte Empfehlung 9.E43

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Bei unifokalem Primärtumor mit <4 cm Durchmesser und klinisch negativen Leistenlymphknoten soll die Patientin über die Vorteile und auch mögliche onkologische Risiken der Sentinel-Lymphonodektomie und der systematischen inguino-femorale Lymphonodektomie informiert werden. Wird eine Sentinel-Lymphonodektomie nicht durchgeführt, soll die inguino-femorale Lymphonodektomie erfolgen.

Konsensbasierte Empfehlung 9.E44

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Als Voraussetzungen für eine Sentinel-Lymphknoten-Biopsie sollen vorliegen:

- ➔ Max. Tumordurchmesser in der Hautebene < 4 cm
- ➔ Unifokaler Tumor
- ➔ Klinisch und ggf. sonographisch unauffällige Leistenlymphknoten
- ➔ Erfahrung im Team mit dem Sentinel Markierungsverfahren
- ➔ Ultrastaging der Lymphknoten mit Immunhistochemischer Zusatzuntersuchung durch den Pathologen
- ➔ Eingehende Aufklärung der Patientin über Vorteile und mögliche onkologische Risiken der Methode
- ➔ Compliance der Patientin für eine regelmäßige Nachsorge

9.6 Pelvine Lymphknoten

Pelvine LK-Metastasen sind insgesamt selten. Sie finden sich in weniger als 10% aller Vulvakarzinome und in weniger als 2% aller Vulvakarzinome $\leq 2\text{cm}$ (T1b Karzinome) [65, 109-113] jedoch bei bis zu 28% der Patientinnen mit positiven Leistenlymphknoten [114].

Eine pelvine Lymphonodektomie kann erwogen werden bei Nachweis vergrößerter pelviner LK im Sinne eines Tumorbulkings als Teil eines multimodalen Therapieplans mit zusätzlicher Strahlentherapie. Bei inguinalen Lymphknotenmetastasen und erhöhtem Risiko für eine Beteiligung der pelvinen LK kann die Indikation gestellt werden mit dem Ziel, eine adjuvante pelvine Radiotherapie bei negativen pelvinen LK zu vermeiden. Als potentielle Risikofaktoren für das Auftreten pelviner LK-Metastasen werden angenommen: multiple inguinale LK-Metastasen (≥ 2), inguinale Lymphknotenmetastasen $> 5\text{mm}$ Durchmesser oder mit Kapseldurchbruch [64, 65, 102, 115]. Der Ansatz des operativen pelvinen Stagings beruht allerdings auf einer minimalen Datenbasis, so dass weitere Studien zur Evaluation dieses Ansatzes nötig sind [113].

10 Radiotherapie und Radiochemotherapie

S. Marnitz, P. Hantschmann

10.1 Postoperative (adjuvante) Radiotherapie

10.1.1 Postoperative Radiatio des Tumorbettes

Konsensbasierte Empfehlung 10.E45

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Eine postoperative Radiotherapie des Tumorbettes soll durchgeführt werden nach R1/R2-Resektion.

Sie sollte erwogen werden, wenn die Resektionsgrenzen zum gesunden Gewebe 3 mm (im histologischen Präparat) oder weniger betragen und eine Nachresektion nicht möglich oder/und funktionell nicht sinnvoll erscheint bzw. von der Patientin nicht gewünscht wird.

10.1.2 Postoperative Radiatio der inguinalen Lymphabflusswege

Konsensbasierte Empfehlung 10.E46

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Die postoperative Strahlentherapie der befallenen Leiste(n) sollte durchgeführt werden:

- ➔ bei ≥ 2 befallenen inguinalen Lymphknoten, unabhängig von deren Größe der Metastasen;
- ➔ schon ab einem befallenen Lymphknoten, wenn die Metastase mindestens 5 mm oder größer ist;
- ➔ immer, wenn extrakapsuläres Wachstum vorliegt (FIGO IIIC);
- ➔ bei fixierten/exulzerierten Lymphknoten (FIGO IVAii).

Die Dosierung der Strahlentherapie sollte konventionell mit 1,8 Gy ED, 5 Fraktionen pro Woche bis 50,4Gy erfolgen, bei ECE kann eine Dosiserhöhung auf 54-55,8Gy erwogen werden.



10.1.3 Postoperative Radiatio der pelvinen Lymphabflusswege

Konsensbasierte Empfehlung 10.E47

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Die postoperative Strahlentherapie der pelvinen Lymphabflusswege sollte zur Vermeidung von Überbehandlung und unnötigen therapiebedingten Toxizitäten Patientinnen mit histologisch gesicherten Lymphknotenmetastasen im Becken vorbehalten bleiben.

Es wird deshalb empfohlen, bei Nachweis von

- ➔ ≥ 2 befallenen inguinalen Lymphknoten, unabhängig von der Größe der Metastasen;
- ➔ von einem befallenen inguinalen Lymphknoten, wenn die Metastase mindestens 5 mm oder größer ist;
- ➔ von extrakapsuläres Wachstum im inguinalen Lymphknoten vorliegt FIGO IIIC);
- ➔ bei fixierten/exulzerierten inguinalen Lymphknoten (FIGO IVAii)

eine laparoskopische oder extraperitoneale pelvine Lymphonodektomie durchzuführen, um den Lymphknotenstatus histologisch zu sichern. Nur im Falle positiver Lymphknoten sollte eine Bestrahlung der pelvinen Lymphabflusswege indiziert werden [113].

10.2 Primäre Radiotherapie

10.2.1 Primäre Radiochemotherapie

Die primäre Radiochemotherapie invasiver Karzinome kann bei Patientenwunsch (Organerhalt) oder Inoperabilität eingesetzt werden. Die Dosis im Bereich des Primärtumors sollte, je nach Größe, 60 bis 70 Gy und im Bereich der inguinalen Lymphknoten (klinisch N0) 50Gy-56 Gy (ECE) betragen. In einer retrospektiven Analyse waren operative Ergebnisse mit denen der primären Radiochemotherapie vergleichbar, obwohl die Patientinnen mit primärer Radiochemotherapie ungünstigere Tumorstadien aufwiesen [116].

10.2.2 Neoadjuvante Radiochemotherapie

Durch eine Radiochemotherapie kann bei Patientinnen mit lokal fortgeschrittenen Vulvakarzinomen in 63-92% eine Tumorreduktion bewirkt und so ein operabler Zustand erreicht werden [117]. Ferner kann bei ungünstig lokalisierten Tumoren, die nur durch eine Exenteration resektabel wären (z.B. bei Befall der proximalen Urethra, des Anus oder des Rektums), ein ultraradikaler Eingriff vermieden werden.



10.2.3 Simultane Chemotherapie

In Analogie zur Behandlung anderer Plattenepithelkarzinome wird auch beim lokal fortgeschrittenen Vulvakarzinom die kombinierte Radiochemotherapie eingesetzt. Verwendet werden vor allem 5-Fluorouracil in Kombination mit Cisplatin oder Mitomycin C. Allerdings weisen die vorliegenden Studien eine erhebliche Variabilität bezüglich der Chemotherapie- und Radiotherapieschemata auf [118].

10.3 Strahlentherapietechniken

Für alle Indikationen sollten nach 3-dimensionaler Bestrahlungsplanung moderne intensitätsmodulierte Strahlentherapietechniken (IMRT, Rapid Arc®, Tomotherapie) zum Einsatz kommen.



11 Systemische Therapie

J. Barinoff

Beim Vulvakarzinom sind die Erfahrungen mit systemischen Therapieformen sehr begrenzt. Zwar gibt es erste Untersuchungen mit monoklonalen Antikörpern, diese sind aber noch nicht reif für eine allgemeine Anwendung.

Der Einsatz einer systemischen Chemotherapie ist beim Vulvakarzinom zur Zeit noch auf wenige Situationen beschränkt. Der Einsatz in der Rezidivsituation wird im Kapitel 4.16 ausgeführt. Im Folgenden wird die Datenlage zur neoadjuvanten Chemotherapie beschrieben.

11.1 Neoadjuvante Chemotherapie

Die neoadjuvante Chemotherapie beim Vulvakarzinom hat noch keinen festen Platz unter den therapeutischen Optionen. Eine Reihe von kleinen Studien beschäftigten sich in den letzten Jahren mit der neoadjuvanten Chemotherapie bei fortgeschrittenem/inoperablem Vulvakarzinom (FIGOII-IV) [119-123]. Das Ziel ist: einen lokal-operablen Situs unter Erhalt solcher Strukturen wie Urethra, Anus und Vagina zu erreichen. Auch die Vermeidung einer Exenteration kann als Ziel definiert werden. Die platinhaltige Kombinationschemotherapie zeigt eine klinische Ansprechrates bis zu 80% und eine komplette pathologische Remission bis zu 45% [119]. Im Unterschied zur primären Radio-Chemotherapie (zur Indikation und Durchführung s. entsprechenden Kapitel) ist das Ziel der neoadjuvanten Chemotherapie eine operative Sanierung. Dieses Konzept kann somit für eine selektierte Patientinnengruppe mit entsprechendem Allgemeinzustand in die Therapieentscheidung miteinbezogen werden.



12 Supportive Therapie

P. Mallmann

Die Supportivtherapie ist ein integraler Bestandteil des Behandlungskonzeptes. Nebenwirkungen der Therapie können als akute Veränderungen während bzw. direkt im Anschluss an die Therapie oder als Spätfolgen auftreten. Dieses Unterkapitel behandelt die Aspekte der Supportivtherapie, die auf die Therapie der Patientin mit Vulvakarzinom bezogen sind. Eine übergeordnete fachübergreifende S3-Querschnittsleitlinie „Supportive Therapie bei onkologischen Patienten“ (AWMF-Registernummer 032 - 054OL) wird derzeit erarbeitet. Eine ausführliche AWMF-Leitlinie zur supportiven Therapie bei Nebenwirkungen der Strahlentherapie liegt aktuell vor (S2e-Leitlinie 052/014: Supportive Maßnahmen in der Radioonkologie, publiziert in 02-2015).

Konsensbasierte Empfehlung 12.E48

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Die Supportivtherapie zur Prophylaxe bzw. Minimierung therapie- oder tumorbedingter Symptome soll leitliniengerecht erfolgen.

Um möglichst eine optimale Verhinderung von Übelkeit und Erbrechen und damit die Verträglichkeit bzw. die regelrechte Durchführung der Therapie zu realisieren, sollte die antiemetische Prophylaxe gemäß der evidenzbasierten aktuellen Leitlinien erfolgen, die regelmäßig z.B. von der MASCC und ASCO herausgegeben werden [124, 125]. Die Langversion dieser Leitlinie bietet in diesem Kapitel ausführliche Informationen an zu den folgenden Themen:

- ➔ Chemotherapie-induzierte Übelkeit und Erbrechen
- ➔ Emetogenes Potenzial intravenös applizierter antineoplastischer Substanzen
- ➔ Emetogenes Potenzial oral applizierter antineoplastischer Substanzen
- ➔ Antiemetische Strategie
- ➔ Antiemetische Prophylaxe des chemotherapie-induzierten Erbrechens
- ➔ Strahlentherapieinduzierte Übelkeit und Erbrechen
- ➔ Risikokategorien der Strahlentherapie für Übelkeit/Erbrechen
- ➔ Diarrhoe/Enteritis strahlenbedingt
- ➔ Diarrhoe/Enteritis chemotherapiebedingt
- ➔ Therapie der Anämie
- ➔ Prophylaxe der febrilen Neutropenie mit G-CSF
- ➔ Patientenbezogene Risikofaktoren für febrile Neutropenie (FN)
- ➔ Mukositis (radiogene Cystitis, Proktitis, Vulvovaginitis)



- ➔ Lymphödem
- ➔ Vaginaltrockenheit, Vaginalstenose und Vaginalfibrose
- Sexuelle Funktionsstörungen

13 Psychoonkologie und Lebensqualität

P. Mallmann

13.1 Psychoonkologische Hilfen

Konsensbasiertes Statement 13.S7

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Die psychoonkologische Versorgung von Patientinnen mit Vulvakarzinom ist ein integraler Bestandteil der onkologischen Diagnostik, Therapie und Nachsorge und stellt eine interdisziplinäre Aufgabe dar.

Konsensbasierte Empfehlung 13.E49

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Eine psychoonkologische Beratung und Unterstützung soll allen Patientinnen und deren Angehörigen bedarfsgerecht angeboten werden.

Konsensbasierte Empfehlung 13.E50

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Die Feststellung des individuellen Bedarfs sowie die daraus abgeleitete Beratung und Behandlung soll entsprechend der S3-Leitlinie „Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von Krebspatienten“ (AWMF-Registernummer 032 - 051OL, [87]) über ein standardisiertes Screeningverfahren erfolgen.



Konsensbasierte Empfehlung 13.E51

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Das Thema Sexualität sollte aktiv exploriert werden, um weiteren Unterstützungsbedarf und entsprechende Hilfestellungen einleiten zu können.

Konsensbasierte Empfehlung 13.E52

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Psychosoziale Hilfen sollten in allen Krankheitsphasen allen Patientinnen und ihren Angehörigen niedrigschwellig angeboten werden.

13.2 Messung der Lebensqualität

P. Mallmann

Konsensbasierte Empfehlung 13.E53

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Untersuchungen zur Lebensqualität bei Patientinnen mit Vulvakarzinom sollen sowohl in klinischen Studien als auch in der Versorgungsforschung durchgeführt werden.

Zu den am häufigsten eingesetzten Fragebögen, die sich mit der Erfassung von Lebensqualität bei Tumorerkrankungen beschäftigen, gehören der EORTC QLQ-C30 sowie der FACT-G [126, 127]. Beide Instrumente wurden einer intensiven Validierung unterzogen sowie in eine Vielzahl von Sprachen übersetzt und in entsprechenden Anwendungen getestet [128]. Beide Instrumente haben gemeinsam, dass sie sich aus einem jeweiligen Kernmodul und verschiedenen Zusatzmodulen, die diagnose-, behandlungs- und symptomspezifische Aspekte aufgreifen, zusammensetzen. So wird gewährleistet, dass neben dem allgemeinen Gesundheitsstatus auch erkrankungsspezifische Implikationen unterschiedlicher Tumorentitäten berücksichtigt werden können. Die Leitliniengruppe äußert sich dezidiert nicht dazu, welcher spezifische Fragebogen als Standard zu werten ist und mit welchen potentiell anfallenden Kosten zu rechnen ist.

Der EORTC QLQ-C30 hat sich mittlerweile als europäisches Standardinstrument zur Lebensqualitätserhebung in der Onkologie etabliert und liegt auch in deutscher Sprache vor. Er besteht aus einem 30 Fragen umfassenden Kernfragebogen und wird durch diagnose- bzw.



behandlungsspezifische Module ergänzt. Für den EORTC-Fragebogen ist zur Zeit die Erarbeitung eines Moduls für Vulvakarzinom-Patientinnen in Arbeit (Homepage der EORTC). Mit dem EORTC QLQ-CX24 steht ein Zervixkarzinom-spezifisches Modul zur Verfügung, das sich mit 24 Items Zervixkarzinom-relevanten Beschwerden und Einschränkungen widmet. Es handelt sich hauptsächlich um Fragen zu urologischen, gastrointestinalen und vaginalen Symptomen, zur Körperwahrnehmung sowie zu sexuellen Funktionsbeeinträchtigungen, wie sie auch nach Vulvakarzinombehandlung zu erwarten sein können [129].



14 Rehabilitation

P. Mallmann

Konsensbasierte Empfehlung 14.E54

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Die medizinisch-onkologische Rehabilitation dient der spezifischen Behandlung von Krankheits- und Therapiefolgestörungen. Alle Patientinnen sollen über die gesetzlichen Möglichkeiten zu Beantragung und Inanspruchnahme von Rehabilitationsmaßnahmen informiert und beraten werden.

Konsensbasierte Empfehlung 14.E55

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Therapiebedingte Störungen sollen bei der Rehabilitation und Nachsorge erfragt und behandelt werden.

Die Bedürfnisse der Patientinnen in der Rehabilitation nach Vulvakarzinom sind in der Regel sehr komplex und konzentrieren sich deshalb nicht auf eine einzige Profession. Im Vordergrund steht hier eine multidisziplinäre Versorgung der Patientinnen (Ärzte, Psychologen, Physio-, Ergo- und Sporttherapie etc.) mit individueller Ausrichtung auf die Bedürfnisse.

Störungen wie radiogene Zystitis, overactive bladder, radiogene Proktitis, vulvovaginale Beschwerden, Harnstrahlabweichungen, Schmerzen, Lymphödem, Fatigue, Dyspareunie und Descensus genitalis müssen befundorientiert behandelt werden.

14.1 Physiotherapeutische Behandlung im Rahmen der Rehabilitation

Konsensbasierte Empfehlung 14.E56

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Bei Belastungsharninkontinenz und/oder Stuhlinkontinenz sollte den Patientinnen mit Vulvakarzinom ein Beckenbodentraining angeboten werden.

Literatur: [130-136]



14.2 Therapie von Lymphödemen

Konsensbasierte Empfehlung 14.E57

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Bei manifestem Lymphödem sollte eine kombinierte Therapie aus Hautpflege, manueller Lymphdrainage, Bewegungstherapie und Kompression angeboten werden.

14.3 Zur Lymphocelenbehandlung

W. Weikel

Chronische Lymphozelen treten nach Leistenoperationen in bis zu 10 % auf [137]. Ihre Häufigkeit hängt vom Ausmaß der Operation, aber auch von individuellen Kofaktoren wie Alter, Diabetes und hoher Lymphproduktion ab [104].

Als prophylaktische Maßnahmen wurden die Verwendung von Lappenplastiken [138], Fibrinkleber [139] und hämostatische Patches [140] empfohlen. Neuere Studien, jedoch ebenfalls an kleinen Kollektiven, geben bessere Ergebnisse mittels Farbstoff- Lymphographie und gezielter microvasculärer lymphatisch-venöser Anastomose an [137, 141-143].

14.4 Linderung des Fatigue-Syndroms

Konsensbasierte Empfehlung 14.E58

Expertenkonsens

Konsensusstärke ++

Bei Fatigue sollten den Patientinnen aktive Trainingsformen (Kraft- und/oder Ausdauertraining) empfohlen werden.

Literatur: [144-146]

14.5 Sexualität

J. Barinoff, F. Giesecking, C. Böhlke, M. Hampl

Zu diesem Thema bietet die Langversion eine inhaltsreiche Ausführung, die insbesondere die Wahrnehmung von Seiten der Betroffenen zugrundelegt und Ansätze zur Gesprächsführung und zur konkreten somatischen Therapie enthält.



15 Integrative Medizin

C. C. Hack, M. C. Koch, M. W. Beckmann

Konsensbasierte Empfehlung 15.E59

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Eine Beratung zu Komplementären und Alternativen Methoden (CAM) sollte erfolgen. Wenn Patientinnen entsprechende Methoden anwenden, sollte dies dokumentiert werden.

Konsensbasierte Empfehlung 15.E60

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Alternativmedizinische Behandlungsoptionen, die zum Verzicht auf Methoden der konventionellen Medizin führen, sollen bei Patientinnen mit Vulvakarzinom abgelehnt werden.

Die Langversion stellt die Ergebnisse einer systematischen Literaturrecherche dar mit verschiedenen Stichpunkten, die mit Vulvakarzinom und CAM assoziiert waren. Als Resultat kann resumiert werden, dass evidenzbasierte Empfehlungen zur Integrativen Medizin für Patientinnen mit Vulvakarzinom zum aktuellen Zeitpunkt nicht gegeben werden können.



16 Nachsorge

G. Mehlhorn, F. Giesekeing

Im Gespräch in der Nachsorgeuntersuchung sollten folgende Themen angesprochen werden:

- ➔ Vorübergehende und langfristige Auswirkungen der Erkrankung und Therapie
- ➔ Hilfsangebote (Selbsthilfegruppen, psychosoziale Krebsberatungsstellen)
- ➔ Psychoonkologische / psychotherapeutische Behandlungsmöglichkeiten
- ➔ Sexualität und Partnerschaft
- ➔ Lebensqualität

16.1 Nachsorge nach invasivem Karzinom

Konsensbasierte Empfehlung 16.E61

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Bestandteile der Nachsorgeuntersuchung sollen sein:

- ➔ Krankheitsspezifische Anamnese
- ➔ Symptombezogene Anamnese: palpiert Tumor, Schmerzen, Pruritus, Fluor, Blutung, Beinödeme, Schwellneigung, Narben- und Stenosierungssymptomatik, Miktionsanomalien
- ➔ Klinische Untersuchung:
 - Inspektion und Palpation des äusseren und inneren Genitales inkl. der inguinalen Lymphabflussgebiete und des Rektums
 - Spekulumuntersuchung
 - Großzügige Indikation zur Biopsie bei suspekten Befunde

Konsensbasiertes Statement 16.E62

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Das Vorhandensein eines Lichen sclerosus der Vulva beeinflusst die Rezidivwahrscheinlichkeit und das Neuauftreten des Vulvakarzinoms entscheidend. Aus diesem Grund soll eine lebenslange Kontrolle erfolgen.



Konsensbasiertes Empfehlung 16.E63

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Der routinemäßige Einsatz bildgebender Verfahren ist in der Nachsorge nicht indiziert, kann aber bei unklaren bzw. rezidivverdächtigen Situationen hilfreich sein. Die Bestimmung des Tumormarkers SCC soll in der Nachsorge nicht erfolgen.

Konsensbasiertes Statement 16.S8

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Die Kolposkopie von Zervix, Vagina, Vulva und Anus ist eine zusätzliche sinnvolle Untersuchung.

16.2 Nachsorgeintervalle

Tabelle 13: Nachsorge nach Vulvakarzinom, Untersuchungsverfahren und -Intervalle

Intervall (Jahren)	Frequenz (Monaten)	obligate Untersuchungen	symptombezogene Untersuchung	Bemerkung
1 – 3	3 monatlich	Anamnese, klinische Untersuchung	Bildgebende Diagnostik	bei susp. Bezirk Biopsie
4- 5	6 monatlich	Anamnese, klinische Untersuchung	Bildgebende Diagnostik	bei susp. Bezirk Biopsie
≥ 6	12 monatlich	Anamnese, klinische Untersuchung	Bildgebende Diagnostik	bei susp. Bezirk Biopsie

16.3 Nachsorge nach u-VIN (H-SIL) und d-VIN

Konsensbasierte Empfehlung 16.E64

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Bei Patientinnen mit therapierten HSIL oder d-VIN sollte eine lebenslange Nachsorge durchgeführt werden.

17 Lokoregionäre Rezidive und Fernmetastasen

A. Günthert, P. Mallmann, S. Marnitz

Die Prognose des Vulvakarzinoms und damit die Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines Rezidivs ist abhängig vom Tumorstadium, dem Resektionsrand und insbesondere dem Nodalstatus.

Ein Großteil aller Rezidive treten innerhalb der ersten zwei Jahre nach Primärtherapie auf [11, 53, 147-157]. Etwa 65 % dieser Rezidive werden im Rahmen der routinemäßigen Nachsorge klinisch entdeckt [147].

Es liegt keine einzige prospektiv randomisierte Studie zur Therapie des Vulvakarzinomrezidivs vor.

17.1 Diagnostik bei Rezidivverdacht

Der erste Schritt bei Verdacht auf Vorliegen eines Vulvakarzinomrezidivs ist die histologische Sicherung. Bei histologischer Sicherung eines Rezidivs sollte insbesondere bei einem inguinalen Rezidiv eine Ausbreitungsdiagnostik z. B. in Form einer Magnetresonanztomographie des Beckens, Computertomographie des Thorax/Abdomens und eventuell einer Scalenusbiopsie erfolgen [158]. Das FDG PET-CT hat bei Erstdiagnose einen hohen prädiktiven Wert bei der Suche nach Fernmetastasen.

17.2 Therapie bei Lokalrezidiv ohne Beteiligung von Urethra oder Anus

Konsensbasierte Empfehlung 17.E65

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Das lokale Rezidiv sollte mit karzinomfreien Resektionsrand (R0) reseziert werden.



17.3 Therapie bei Lokalrezidiv ohne Möglichkeit der R0-Resektion

Konsensbasierte Empfehlung 17.E66

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Das inoperable Rezidiv sollte bevorzugt mit der Radiochemotherapie oder Radiotherapie behandelt werden.

Konsensbasierte Empfehlung 17.E67

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Bei lokoregionärem Rezidiv in vorbestrahlter Region ohne die Option der Operation oder einer Re-Radiatio sollte die Patientin einer palliativen Therapie zugeführt werden.

17.4 Therapie bei Rezidiven mit Beteiligung von Urethra, Vagina und Anus

Vor jeglicher Therapie sollte ein Staging durchgeführt werden. Bei Auftreten von Rezidiven mit Beteiligung der Nachbarorgane Urethra und Anus ist in der Regel eine primäre Radio(chemo)therapie indiziert, falls die Patientin nicht vorbestrahlt ist. Falls Fernmetastasen ausgeschlossen sind, besteht hier die Möglichkeit einer Exenteration. In den wenigen vorliegenden Studien wurde eine 5 Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 31 - 38 % dokumentiert, in Einzelfällen auch ein Langzeitüberleben [159-164].

17.5 Therapie bei inguinalen Rezidiven

Konsensbasierte Empfehlung 17.E68

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Vor radikalem Eingriff bei inguinalem und/oder pelvinem Rezidiv sollen Fernmetastasen ausgeschlossen werden.



Das Auftreten inguinaler oder pelviner Rezidive definiert meist eine palliative Situation und hat mit einer 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 5-27% eine schlechte Prognose. Falls eine Bestrahlung bislang noch nicht erfolgte, sollte, wenn möglich eine lokale Exzision durchgeführt werden, anschließend eine Radiatio oder Radiochemotherapie. Falls das inguinale Rezidiv nach bereits adjuvant durchgeführter Bestrahlung aufgetreten ist, besteht kaum eine weitere lokal-therapeutische Option. Die chirurgische Intervention erbringt kaum einen Benefit, geht aber mit einer extrem hohen Komplikationsrate einher und bleibt nur Einzelfällen vorbehalten. Meist bleibt lediglich die Möglichkeit einer best supportive care [165, 166].

17.6 Therapie bei pelvinen Rezidiven

Pelvine Rezidive treten meist in Verbindung mit inguinalen Rezidiven oder Fernmetastasen auf. Auch das Auftreten von pelvinen Rezidiven definiert wie das Auftreten von inguinalen Rezidiven eine palliative Situation mit einer 5 Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von unter 10 %. In den vorliegenden Fallberichten ist der Einfluss einer Operation auf das Überleben nicht geklärt, sodass grundsätzlich eine Operation einer individuellen strengen Überprüfung unterstehen sollte [148, 154, 155, 165]. Falls eine Bestrahlung bislang noch nicht erfolgte, sollte diese bevorzugt in Form einer Radiochemotherapie erfolgen. Der Einfluss dieser Therapie auf das Gesamtüberleben ist jedoch noch nicht eindeutig dokumentiert [167].

17.7 Therapie bei Fernmetastasen

Konsensbasierte Empfehlung 17.E69

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Bei der Wahl der Systemtherapie sollte wegen der geringen Ansprechraten eine Monotherapie bevorzugt werden. Die Indikation hierzu sollte streng gestellt werden.

17.8 Zur Radiochemotherapie

Bei der Bestrahlung eines Vulvakarzinomrezidivs stellt sich immer wieder die Frage, ob diese in Form einer einfachen Radiatio oder einer Radiochemotherapie durchgeführt werden sollte. Leider liegen hierzu keinerlei vergleichende randomisierte Studien vor.

17.9 Prognose bei Vulvakarzinomrezidiv

Die Prognose bei Vorliegen eines Vulvakarzinomrezidivs ist abhängig von:

- ➔ der Länge des rezidivfreien Intervalls:



Bei einem Frührezidiv mit einem rezidivfreien Intervall <20 Monaten ist die 5-Jahres-Überlebensrate mit 28 % deutlich geringer als bei einem rezidivfreien Intervall >20 Monate mit 68 % [168].

➔ der Lokalisation des Rezidivs:

Bei Lokalrezidiven, die einer chirurgischen Komplettresektion zugänglich sind, ist bei histologisch gesicherter Komplettresektion eine Heilung möglich, die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit beträgt 29 - 60 %. Inguinale und pelvine Rezidive definieren meist eine palliative Situation mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von 5 – 27% [148, 151, 152, 154, 155]. Fernmetastasen oder multiple Rezidive haben mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von 0 – 8 % eine extrem schlechte Prognose [168]. Inwieweit die Früherkennung des lokoregionären Rezidivs der inguinalen oder pelvinen Lymphknoten einen Einfluss auf das Überleben hat ist unklar, jedoch ergibt sich durch die Früherkennung eine bessere Operabilität mit geringerer Morbidität und die Verbesserung der Voraussetzungen für eine pseudo-adjuvanten Radiochemo- oder Radiotherapie.

18 Palliativmedizinische Begleitung

P. Mallmann

Konsensbasiertes Empfehlung 18.E70

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Palliativmedizin (Synonym: Palliative Care) ist ein therapeutischer Ansatz zur Verbesserung der Lebensqualität sowie der Prävention, Identifikation und Verminderung von Leid von Patientinnen und ihren Angehörigen. Palliativmedizin soll damit integraler Bestandteil des Behandlungskonzepts für Patientinnen mit inkurablem Vulvakarzinom sein.

Palliativmedizin (Synonym: Palliative Care) ist definiert als ein Ansatz zur Verbesserung der Lebensqualität von Patientinnen und ihren Familien, die mit Problemen konfrontiert werden, die mit der lebensbedrohlichen Erkrankung einhergehen [59, 169-182]. Dies geschieht durch Vorbeugen und Lindern von Leiden, durch frühzeitige Erkennung, sorgfältige Einschätzung und Behandlung von Schmerzen sowie anderen Problemen körperlicher, psychosozialer und spiritueller Art [59, 169, 170, 173-185].

Konsensbasiertes Statement 18.S9

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Palliativmedizinische Bedürfnisse der Patientinnen sind körperlicher, psychologischer, sozialer und spiritueller Natur. Diese Bedürfnisse können nur von der Patientin selbst eingeschätzt werden.



Ein zentraler Punkt in der „Palliative Care“ ist die Einbeziehung der Angehörigen. Die Patientin hat grundsätzlich die Möglichkeit, gemäß ihren Wünschen Angehörige oder andere von der Patientin benannte Vertrauenspersonen in die Gespräche mit einzubeziehen. Aber auch die Wünsche und Ängste der Angehörigen selbst, sowie Ihre Bedürfnisse zum Beispiel nach Information spielen eine wichtige Rolle. Bezüglich weiterer palliativmedizinischer Aspekte zur Betreuung von Angehörigen wird auf die in Erstellung befindliche S3-Leitlinie „Palliativmedizin“ des Leitlinienprogramms Onkologie (AWMF-Registernummer 128-001OL) verwiesen [186].

Konsensbasierte Empfehlung 18.E71

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Aufgrund der individuellen Patientinnenbedürfnisse erfordert Palliativmedizin (Palliative Care) einen multiprofessionellen und interdisziplinären Ansatz. Dieser soll größtmögliche Patientinnenautonomie gewährleisten.

Bei Patientinnen, bei denen eine hohe körperliche, psychosoziale oder spirituelle Belastung trotz allgemeiner palliativmedizinischer Maßnahmen fortbesteht, ist eine spezialisierte palliativmedizinische Mitbehandlung sinnvoll. Diese zeichnet sich dadurch aus, dass ein Team (i) mit spezialisierter Ausbildung (z. B. Palliativpflege Ausbildung oder ärztliche Zusatzbezeichnung Palliativmedizin), das (ii) schwerpunktmäßig und überwiegend mit palliativmedizinischen Aufgaben betraut ist, (iii) zusätzlich zur Routineversorgung mit in die Behandlung der Patientinnen eingebunden wird (S3-Leitlinie „Palliativmedizin“ (AWMF-Registernummer 128/001OL, [186]) [183]. Eine routinemäßige Integration spezialisierter palliativmedizinischer Angebote in örtliche Therapiestandards wird dabei gemäß aktueller internationaler Leitlinienempfehlungen angestrebt [175].

Die Langversion erörtert an dieser Stelle das spezielle Problem des Lymphödems der unteren Extremitäten. In der Palliativsituation ist ein Lymphödem häufig therapierefraktär.

19 Qualitätsindikatoren

H.-G Schnürch

Weitergehende Informationen zu den Qualitätsindikatoren und deren Erstellung finden sich in der Langversion dieser Leitlinie.

Tabelle 14: Vorschläge für Qualitätsindikatoren

Qualitätsindikator	Referenz Empfehlung	Konsens, Grundlage
QI 1 Angaben im Befundbericht bei Erstdiagnose und Tumorresektion <i>Anmerkung: QI ist nicht über den Datensatz der Krebsregister zu erheben</i>		
Zähler: Anzahl Patientinnen mit Befundberichten mit Angaben zu: <ul style="list-style-type: none"> • histologischer Typ nach WHO • Grading • Nachweis/Fehlen von Lymph- oder Blutgefäßeinbrüchen (L- und V- Status) • Nachweis/Fehlen von Perineuralscheideninfiltraten (Pn-Status) • Staging (pTNM) • Invasionstiefe und Ausdehnung in mm bei pT1a • dreidimensionale Tumorgroße in cm (ab pT1b) • metrische Angabe des minimalen Abstandes des Karzinoms und der VIN zum vulvären Resektionsrand im histologischen Präparat • bei erfolgter Resektion des vulvo-vaginalen bzw. vulvo-analen Überganges und ggf. der Urethra metrische Angabe des minimalen Abstandes zum vulvo-vaginalen bzw. vulvo-analen, ggf. urethralen Resektionsrand • metrische Angabe des minimalen Abstandes zum Weichgewebsresektionsrand (basaler Rand) Nenner: Alle Patientinnen mit Erstdiagnose Vulvakarzinom und Tumorresektion	4.E5 Die morphologische Aufarbeitung soll so erfolgen, dass alle therapeutisch und prognostisch relevanten Parameter erhoben werden können. Der Befunderstellung soll die jeweils gültige WHO-Klassifikation zur Tumortypisierung und die aktuelle TNM-Klassifikation zur Stadieneinteilung zugrunde gelegt werden. 4.E6 Der Befundbericht des Pathologen zu Vulva-Präparaten mit Vulvakarzinom soll folgende Angaben beinhalten: <ul style="list-style-type: none"> • histologischer Typ nach WHO • Grading • Nachweis/Fehlen von Lymph- oder Blutgefäßeinbrüchen (L- und V- Status) • Nachweis/Fehlen von Perineuralscheideninfiltraten (Pn-Status) • Staging (pTNM) • Invasionstiefe und Ausdehnung in mm bei pT1a • dreidimensionale Tumorgroße in cm (ab pT1b) • metrische Angabe des minimalen Abstandes des Karzinoms und der VIN zum vulvären Resektionsrand • bei erfolgter Resektion 	EK 100 % (19/19) Anmerkung: WHO-Klassifikation siehe Tab. 14 (Stand: 01.2014) [41] TNM-Klassifikation siehe Tab. 14 [40] EK 100 % (19/19)



	<p>des vulvo-vaginalen bzw. vulvo-analen Überganges und ggf. der Urethra metrische Angabe des minimalen Abstandes zum vulvo-vaginalen bzw. vulvo-analen, ggf. urethralen Resektionsrand</p> <ul style="list-style-type: none"> metrische Angabe des minimalen Abstandes zum Weichgewebsresektionsrand (basaler Rand) ggf. die R-Klassifikation (UICC) 	
QI 2 Angaben im Befundbericht bei Lymphonodektomie		
<p>Zähler: Anzahl Patientinnen mit Befundbericht mit Angabe zu:</p> <ul style="list-style-type: none"> Angabe der Zahl der befallenen Lymphknoten im Verhältnis zur Zahl der entfernten Lymphknoten in Zuordnung zur Entnahmelokalisation (inguinal/pelvin) Angabe des Fehlens/Nachweises eines Kapseldurchbruches der Lymphknotenmetastase u/o Nachweises von Lymphgefäßeinbrüchen im perinodalen Fettgewebe und/oder der Lymphknotenkapsel (\geqpN2c) Größte Ausdehnung der Metastasen (über pN—Angabe) <p>Nenner: Alle Patientinnen mit Erstdiagnose Vulvakarzinom und Lymphonodektomie</p>	<p>4.E11 Bei Lymphonodektomiepräparaten im Rahmen der operativen Therapie beim Vulvakarzinom sollen alle entfernten Lymphknoten histologisch untersucht werden</p> <p>4.E13 Der Befundbericht zum Lymphknotenpräparat soll folgende Angaben beinhalten:</p> <ul style="list-style-type: none"> Angabe der Zahl der befallenen Lymphknoten im Verhältnis zur Zahl der entfernten Lymphknoten in Zuordnung zur Entnahmelokalisation (inguinal/pelvin) Angabe des Fehlens/Nachweises eines Kapseldurchbruches der Lymphknotenmetastase Angabe des Nachweises isolierter Tumorzellen im Lymphknoten sowie des Nachweises von Lymphgefäßeinbrüchen im perinodalen Fettgewebe und/oder der Lymphknotenkapsel Größte Ausdehnung der Metastasen 	<p>EK 100 % (19/19)</p> <p>EK 100 % (19/19)</p>
QI 3 Prätherapeutisches Staging		
<p>Zähler: Anzahl Patientinnen mit folgenden Angaben im präoperativen Befund</p> <ul style="list-style-type: none"> Infiltrationstiefe Gynäkologische Untersuchung des gesamten Anogenitalbereiches <ul style="list-style-type: none"> Bestimmen der klinischen Tumorgroße 	<p>5.E18 Bei nachgewiesener Invasion sollen prätherapeutisch folgende Untersuchungen erheben werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> Infiltrationstiefe Gynäkologische Untersuchung des gesamten Anogenitalbereiches 	<p>EK 95 % (18/19)</p>



<ul style="list-style-type: none"> Bestimmen der Tumorausdehnung sowie Dokumentation einer Ausdehnung des Tumors auf Urethra, Vagina, Anus, Knochen (cT) Untersuchung der regionären Lymphabflusswege (Palpation der Leisten) (cN) <p>Nenner: Alle Patientinnen mit histologischer (PE u./o. Exzision) Erstdiagnose invasives Vulvakarzinom</p>	<ul style="list-style-type: none"> Bestimmen der klinischen Tumorgroße Bestimmen der Tumorlokalisation und -ausdehnung sowie Dokumentation einer Ausdehnung des Tumors auf Urethra, Vagina, Anus, Knochen Ausschluss einer Multizentrität Untersuchung der regionären Lymphabflusswege (Palpation der Leisten) 	
QI 4 Lokale radikale Exzision		
<p>Zähler: Anzahl Patientinnen mit lokaler Resektion im Gesunden</p> <p>Nenner: Alle Patientinnen mit Erstdiagnose Vulvakarzinom und T1a oder T1b Tumor</p>	<p>8.E36</p> <p>Unifokale Vulvakarzinome der Stadien T1a oder T1b sollen lokal im Gesunden reseziert werden (radikale lokale Exzision).</p>	EK 100 % (19/19)
QI 5 Unterlassung des inguinofemoralen Staging		
<p>Zähler: Anzahl Patientinnen mit operativem Staging (= pN vorhanden) der inguinofemoralen Lymphknoten</p> <p>Nenner: Alle Patientinnen mit Erstdiagnose</p> <ul style="list-style-type: none"> Vulvakarzinom ≤ pT1a, o. Basalzellkarzinom jedes c/pT-Stadium o. verruköses Karzinom jedes c/pT-Stadium 	<p>9.E40</p> <p>Beim pT1a-Karzinom (Infiltrationstiefe 1mm und weniger), dem Basalzellkarzinom, wie auch beim verrukösen Karzinom soll ein Staging der inguino-femoralen Lymphknoten nicht durchgeführt werden.</p>	<p>EK 100 % (19/19)</p> <p>Qualitätsziel: kein inguinofemorales Staging</p>
QI 6 Inguinofemorales Staging		
<p>Zähler: Anzahl Patientinnen mit operativem Staging der inguinofemoralen Lymphknoten</p> <p>Nenner: Alle Patientinnen mit Erstdiagnose Vulvakarzinom ≥ pT1b ohne Basalzellkarzinom und ohne verruköses Karzinom</p>	<p>9.E41</p> <p>Ab einer Infiltrationstiefe von mehr als 1,0 mm (≥ pT1b) soll ein operatives Staging der inguinofemoralen Lymphknoten durchgeführt werden.</p>	EK 100 % (19/19)
QI 7 Sentinel Lymphknoten Biopsie		
<i>Anmerkung: QI ist nicht über den Datensatz der Krebsregister zu erheben</i>		
<p>Zähler: Anzahl Patientinnen mit folgenden Merkmalen:</p> <ul style="list-style-type: none"> Klinische Tumorgroße < 4 cm Unifokaler Tumor (= keine multiplen Tm; TNM m-Symbol)) Klinisch unauffällige Lymphknoten (cN0) Pathohistologisches Ultrastaging der Lymphknoten (= entsprechend LL) 	<p>9.E42</p> <p>Als Voraussetzungen für eine Sentinel-Lymphknoten-Biopsie sollen folgende Merkmale vorliegen:</p> <ul style="list-style-type: none"> Max. Tumordurchmesser in der Hautebene < 4 cm Unifokaler Tumor Klinisch und ggf. sonographisch unauffällige Leistenlymphknoten 	EK 100 % (16/16)



<p>Nenner: Alle Patientinnen mit Erstdiagnose invasives Vulvakarzinom und Sentinel-Lymphknotenbiopsie</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Erfahrung im Team mit dem Sentinel Markierungsverfahren • Ultrastaging der Lymphknoten mit immunhistochemischer Zusatzuntersuchung durch den Pathologen • Eingehende Aufklärung der Patientin über Vor- und Nachteile der Methode • Compliance der Patientin für eine regelmäßige Nachsorge 	
QI 8 Psychoonkologische Beratung		
<p>Zähler: Anzahl Patientinnen mit Angebot zu psychoonkologischer Beratung</p> <p>Nenner: Alle Patientinnen mit Erstdiagnose, lokoregionärem Rezidiv oder neu aufgetretener Fernmetastasierung eines Vulvakarzinoms</p>	<p>13.E49</p> <p>Eine psychoonkologische Beratung und Unterstützung soll allen Patientinnen und deren Angehörigen bedarfsgerecht angeboten werden.</p>	<p>EK 100 % (16/16)</p>

Literatur: [187]

V. Abbildungsverzeichnis

<i>Abbildung 1: Konsentierter Versorgungsalgorithmus der Leitliniengruppe.....</i>	<i>20</i>
--	-----------



VI. Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1: Federführender und/oder koordinierender Leitlinienautor/in:</i>	6
<i>Tabelle 2: Weitere beteiligte Leitlinienautoren/innen:</i>	6
<i>Tabelle 3: Beteiligte Fachgesellschaften und Mandatsträger:</i>	7
<i>Tabelle 4: Verwendete Abkürzungen</i>	10
<i>Tabelle 5: Graduierung von Empfehlungen</i>	13
<i>Tabelle 6: Einteilung zur Zustimmung der Konsensusbildung</i>	13
<i>Tabelle 7: Nomenklatur der HPV-assoziierten und nicht-HPV-assoziierten Präkanzerosen der Vulva</i>	22
<i>Tabelle 8: Prognosefaktoren Vulvakarzinom Stadium pT1a</i>	27
<i>Tabelle 9: Prognosefaktoren Vulvakarzinom Stadium \geq pT1b</i>	28
<i>Tabelle 10: Inguinale Lymphknotenmetastasendetektion in der Bildgebung</i>	31
<i>Tabelle 11: FIGO / TNM Klassifikation des Vulvakarzinoms</i>	32
<i>Tabelle 12: Lymphknotenmetastasierung in Abhängigkeit von der Tumordinfiltrationstiefe</i>	46
<i>Tabelle 13: Nachsorge nach Vulvakarzinom, Untersuchungsverfahren und -Intervalle</i>	61
<i>Tabelle 14: Vorschläge für Qualitätsindikatoren</i>	67



VII. Literaturverzeichnis

1. Judson, P.L., et al., *Trends in the incidence of invasive and in situ vulvar carcinoma*. Obstet Gynecol, 2006. 107(5): p. 1018-22.
2. Joura, E.A., et al., *Trends in vulvar neoplasia. Increasing incidence of vulvar intraepithelial neoplasia and squamous cell carcinoma of the vulva in young women*. J Reprod Med, 2000. 45(8): p. 613-5.
3. van Seters, M., M. van Beurden, and A.J. de Craen, *Is the assumed natural history of vulvar intraepithelial neoplasia III based on enough evidence? A systematic review of 3322 published patients*. Gynecol Oncol, 2005. 97(2): p. 645-51.
4. Stephenson, R.D. and T.R. Denehy, *Rapid spontaneous regression of acute-onset vulvar intraepithelial neoplasia 3 in young women: a case series*. J Low Genit Tract Dis, 2012. 16(1): p. 56-8.
5. Nugent, E.K., et al., *Clinical and pathologic features of vulvar intraepithelial neoplasia in premenopausal and postmenopausal women*. J Low Genit Tract Dis, 2011. 15(1): p. 15-9.
6. van de Nieuwenhof, H.P., et al., *Differentiated vulvar intraepithelial neoplasia is often found in lesions, previously diagnosed as lichen sclerosus, which have progressed to vulvar squamous cell carcinoma*. Mod Pathol, 2011. 24(2): p. 297-305.
7. Jones, R.W., D.M. Rowan, and A.W. Stewart, *Vulvar intraepithelial neoplasia: aspects of the natural history and outcome in 405 women*. Obstet Gynecol, 2005. 106(6): p. 1319-26.
8. Fanning, J., et al., *Paget's disease of the vulva: prevalence of associated vulvar adenocarcinoma, invasive Paget's disease, and recurrence after surgical excision*. Am J Obstet Gynecol, 1999. 180(1 Pt 1): p. 24-7.
9. Lam, C. and D. Funaro, *Extramammary Paget's disease: Summary of current knowledge*. Dermatol Clin, 2010. 28(4): p. 807-26.
10. Funaro, D., et al., *Extramammary Paget disease: epidemiology and association to cancer in a Quebec-based population*. J Low Genit Tract Dis, 2013. 17(2): p. 167-74.
11. Hampl, M., et al., *New aspects of vulvar cancer: changes in localization and age of onset*. Gynecol Oncol, 2008. 109(3): p. 340-5.
12. Al-Ghamdi, A., et al., *Vulvar squamous cell carcinoma in young women: a clinicopathologic study of 21 cases*. Gynecol Oncol, 2002. 84(1): p. 94-101.
13. Chi, C.C., et al., *Topical interventions for genital lichen sclerosus*. Cochrane Database Syst Rev, 2011(12): p. CD008240.
14. de Sanjose, S., et al., *Worldwide human papillomavirus genotype attribution in over 2000 cases of intraepithelial and invasive lesions of the vulva*. Eur J Cancer, 2013. 49(16): p. 3450-61.
15. Brinton, L.A., et al., *Case-control study of cancer of the vulva*. Obstet Gynecol, 1990. 75(5): p. 859-66.
16. Monk, B.J., et al., *Prognostic significance of human papillomavirus DNA in vulvar carcinoma*. Obstet Gynecol, 1995. 85(5 Pt 1): p. 709-15.
17. Madsen, B.S., et al., *Risk factors for invasive squamous cell carcinoma of the vulva and vagina--population-based case-control study in Denmark*. Int J Cancer, 2008. 122(12): p. 2827-34.
18. Kutlubay, Z., et al., *Anogenital malignancies and premalignancies: facts and controversies*. Clin Dermatol, 2013. 31(4): p. 362-73.
19. HPV-Managementforum (HPV-MF) and Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. (PEG), *S3 Leitlinie - Impfprävention HPV-assoziiierter Neoplasien, AWMF Registernummer 082/002*. 2013(30.05.2014).
20. Eva, L.J., *Screening and follow up of vulval skin disorders*. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2012. 26(2): p. 175-88.
21. Hampl, M., et al., *Effect of human papillomavirus vaccines on vulvar, vaginal, and anal intraepithelial lesions and vulvar cancer*. Obstet Gynecol, 2006. 108(6): p. 1361-8.



22. De Vuyst, H., et al., *Prevalence and type distribution of human papillomavirus in carcinoma and intraepithelial neoplasia of the vulva, vagina and anus: a meta-analysis*. Int J Cancer, 2009. 124(7): p. 1626-36.
23. Insinga, R.P., et al., *A systematic review of the prevalence and attribution of human papillomavirus types among cervical, vaginal, and vulvar precancers and cancers in the United States*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2008. 17(7): p. 1611-22.
24. Nygard, M., et al., *Targeting human papillomavirus to reduce the burden of cervical, vulvar and vaginal cancer and pre-invasive neoplasia: establishing the baseline for surveillance*. PLoS One, 2014. 9(2): p. e88323.
25. Bundesministerium_ für_Gesundheit, *Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Schutzimpfungs-Richtlinie (SI-RL): Umsetzung STIKO-Empfehlungen August 2014 und Anpassung an die Verordnung zur arbeitsmedizinischen Vorsorge (ArbMedVV)*. BAnz AT, 2015. 3.02.2015 B2.
26. Crum, C.P., *Vulvar intraepithelial neoplasia: the concept and its application*. Hum Pathol, 1982. 13(3): p. 187-9.
27. Hart, W.R., *Vulvar intraepithelial neoplasia: historical aspects and current status*. Int J Gynecol Pathol, 2001. 20(1): p. 16-30.
28. Reyes, M.C. and K. Cooper, *An update on vulvar intraepithelial neoplasia: terminology and a practical approach to diagnosis*. J Clin Pathol, 2014. 67(4): p. 290-4.
29. Crum, C.P., et al., *Epithelial Tumors of the Vulva*, in *WHO Classification of Tumours of the Female Reproductive Tract*, R.J. Kurman, et al., Editors. 2014, IARC Press: Lyon. p. 233-242
30. Horn, L.C., et al., *HPV-associated alterations of the vulva and vagina. Morphology and molecular pathology*. Pathologe, 2011. 32(6): p. 467-75.
31. Heller, D.S., *Report of a new ISSVD classification of VIN*. J Low Genit Tract Dis, 2007. 11(1): p. 46-7.
32. Sideri, M., et al., *Squamous vulvar intraepithelial neoplasia: 2004 modified terminology, ISSVD Vulvar Oncology Subcommittee*. J Reprod Med, 2005. 50(11): p. 807-10.
33. Wilkinson, E. and M. Teixeira, *Tumors of the Vulva*, in *Pathology and genetics of tumors of the breast and female genital organs. World Health Organization Classification of Tumour*, F. Tavassoli and P. Devilee, Editors. 2003, IARC Press. p. 313-334
34. Cai, Y., et al., *Primary extramammary Paget's disease of the vulva: the clinicopathological features and treatment outcomes in a series of 43 patients*. Gynecol Oncol, 2013. 129(2): p. 412-6.
35. Delport, E.S., *Extramammary Paget's disease of the vulva: An annotated review of the current literature*. Australas J Dermatol, 2013. 54(1): p. 9-21.
36. Preti, M., et al., *[Vulvar Paget's disease. Clinico-pathologic review of the literature]*. Minerva Ginecol, 2000. 52(5): p. 203-11.
37. Shiomi, T., et al., *Clinicopathological study of invasive extramammary Paget's disease: subgroup comparison according to invasion depth*. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2013. 27(5): p. 589-92.
38. Aoyagi, S., M. Akiyama, and H. Shimizu, *High expression of Ki-67 and cyclin D1 in invasive extramammary Paget's disease*. J Dermatol Sci, 2008. 50(3): p. 177-84.
39. Wilkinson, E.J., M.J. Rico, and K.K. Pierson, *Microinvasive carcinoma of the vulva*. Int J Gynecol Pathol, 1982. 1(1): p. 29-39.
40. Wittekind, C. and H. Meyer, *UICC TNM Klassifikation maligner Tumoren*, ed. UICC. 2010, Weinheim: Wiley-Blackwell.
41. Pecorelli, S., *Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium*. Int J Gynaecol Obstet, 2009. 105(2): p. 103-4.
42. Darragh, T.M., et al., *The Lower Anogenital Squamous Terminology Standardization project for HPV-associated lesions: background and consensus recommendations from the College of American Pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology*. Int J Gynecol Pathol, 2013. 32(1): p. 76-115.



43. Greene, A., et al. *Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Carcinoma of the Vulva*. 2012.
44. Yoder, B.J., et al., *Stage IA vulvar squamous cell carcinoma: an analysis of tumor invasive characteristics and risk*. Am J Surg Pathol, 2008. 32(5): p. 765-72.
45. Dunn, M., M.B. Morgan, and T.W. Beer, *Perineural invasion: identification, significance, and a standardized definition*. Dermatol Surg, 2009. 35(2): p. 214-21.
46. Liebig, C., et al., *Perineural invasion in cancer: a review of the literature*. Cancer, 2009. 115(15): p. 3379-91.
47. Wittekind, C., et al., *TNM Supplement. A Commentary on Uniform Use*. 4th ed. 2012, London: Wiley-Blackwell. pp 7-11, pp.21-2.
48. Singletary, S.E., F.L. Greene, and L.H. Sobin, *Classification of isolated tumor cells: clarification of the 6th edition of the American Joint Committee on Cancer Staging Manual*. Cancer, 2003. 98(12): p. 2740-1.
49. Hermanek, P., et al., *International Union Against Cancer. Classification of isolated tumor cells and micrometastasis*. Cancer, 1999. 86(12): p. 2668-73.
50. Lawrence, W.D., *ADASP recommendations for processing and reporting of lymph node specimens submitted for evaluation of metastatic disease*. Virchows Arch, 2001. 439(5): p. 601-3.
51. Hunt, J.L., Z.W. Baloch, and V.A. LiVolsi, *Sentinel lymph node evaluation for tumor metastasis*. Semin Diagn Pathol, 2002. 19(4): p. 263-77.
52. Horn, L.C., et al., *Recommendations for the handling and oncologic pathology report of lymph node specimens submitted for evaluation of metastatic disease in gynecologic malignancies*. Pathologe, 2005. 26(4): p. 266-72.
53. Woelber, L., et al., *Prognostic role of lymph node metastases in vulvar cancer and implications for adjuvant treatment*. Int J Gynecol Cancer, 2012. 22(3): p. 503-8.
54. Tantipalakorn, C., et al., *Outcome and patterns of recurrence for International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) stages I and II squamous cell vulvar cancer*. Obstet Gynecol, 2009. 113(4): p. 895-901.
55. Lataifeh, I., et al., *Patterns of recurrence and disease-free survival in advanced squamous cell carcinoma of the vulva*. Gynecol Oncol, 2004. 95(3): p. 701-5.
56. Beller, U., et al., *Carcinoma of the vulva. FIGO 26th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer*. Int J Gynaecol Obstet, 2006. 95 Suppl 1: p. S7-27.
57. Chan, J.K., et al., *Margin distance and other clinico-pathologic prognostic factors in vulvar carcinoma: a multivariate analysis*. Gynecol Oncol, 2007. 104(3): p. 636-41.
58. Cheng, X., et al., *Recurrence patterns and prognostic factors in Chinese patients with squamous cell carcinoma of the vulva treated with primary surgery*. Int J Gynecol Cancer, 2009. 19(1): p. 158-62.
59. *NIH State-of-the-Science Conference Statement on improving end-of-life care*. NIH Consens State Sci Statements, 2004. 21(3): p. 1-26.
60. Tan, J., et al., *Validation of the FIGO 2009 staging system for carcinoma of the vulva*. Int J Gynecol Cancer, 2012. 22(3): p. 498-502.
61. Aragona, A.M., et al., *An analysis of reported independent prognostic factors for survival in squamous cell carcinoma of the vulva: is tumor size significance being underrated?* Gynecol Oncol, 2014. 132(3): p. 643-8.
62. Hacker, N.F., P.J. Eifel, and J. van der Velden, *Cancer of the vulva*. Int J Gynaecol Obstet, 2012. 119 Suppl 2: p. S90-6.
63. Oonk, M.H., et al., *Prediction of lymph node metastases in vulvar cancer: a review*. Int J Gynecol Cancer, 2006. 16(3): p. 963-71.
64. Raspagliesi, F., et al., *Clinical and pathological prognostic factors in squamous cell carcinoma of the vulva*. Gynecol Oncol, 2006. 102(2): p. 333-7.
65. van der Velden, J., et al., *Extracapsular growth of lymph node metastases in squamous cell carcinoma of the vulva. The impact on recurrence and survival*. Cancer, 1995. 75(12): p. 2885-90.
66. Hyde, S.E., et al., *Squamous cell carcinoma of the vulva with bulky positive groin nodes- nodal debulking versus full groin dissection prior to radiation therapy*. Int J Gynecol Cancer, 2007. 17(1): p. 154-8.
67. Fons, G., et al., *Prognostic value of bilateral positive nodes in squamous cell cancer of the vulva*. Int J Gynecol Cancer, 2009. 19(7): p. 1276-80.



68. Xu, L.Q., et al., *Prognostic analysis of early-stage squamous cell carcinoma of the vulva*. World J Surg Oncol, 2013. 11: p. 20.
69. Zanvettor, P.H., et al., *Study of biomolecular and clinical prognostic factors in patients with cancer of the vulva undergoing surgical treatment*. Int J Gynecol Cancer, 2014. 24(4): p. 766-72.
70. Homesley, H.D., et al., *Prognostic factors for groin node metastasis in squamous cell carcinoma of the vulva (a Gynecologic Oncology Group study)*. Gynecol Oncol, 1993. 49(3): p. 279-83.
71. Basu, S., G. Li, and A. Alavi, *PET and PET-CT imaging of gynecological malignancies: present role and future promise*. Expert Rev Anticancer Ther, 2009. 9(1): p. 75-96.
72. Rogers, L.J., et al., *Chemoradiation in advanced vulval carcinoma*. Int J Gynecol Cancer, 2009. 19(4): p. 745-51.
73. Kim, K.W., et al., *Update on imaging of vulvar squamous cell carcinoma*. AJR Am J Roentgenol, 2013. 201(1): p. W147-57.
74. Karam, A., J.S. Berek, and T. Russell. *Vulvar cancer: Staging, treatment, and prognosis*. 2015; Available from: www.uptodate.com
75. Gonzalez Bosquet, J., et al., *Risk of occult inguinofemoral lymph node metastasis from squamous carcinoma of the vulva*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2003. 57(2): p. 419-24.
76. Land, R., et al., *Routine computerized tomography scanning, groin ultrasound with or without fine needle aspiration cytology in the surgical management of primary squamous cell carcinoma of the vulva*. Int J Gynecol Cancer, 2006. 16(1): p. 312-7.
77. de Gregorio, N., et al., *The role of preoperative ultrasound evaluation of inguinal lymph nodes in patients with vulvar malignancy*. Gynecol Oncol, 2013. 131(1): p. 113-7.
78. Abang Mohammed, D.K., et al., *Inguinal node status by ultrasound in vulva cancer*. Gynecol Oncol, 2000. 77(1): p. 93-6.
79. Cohn, D.E., et al., *Prospective evaluation of positron emission tomography for the detection of groin node metastases from vulvar cancer*. Gynecol Oncol, 2002. 85(1): p. 179-84.
80. Kataoka, M.Y., et al., *The accuracy of magnetic resonance imaging in staging of vulvar cancer: a retrospective multi-centre study*. Gynecol Oncol, 2010. 117(1): p. 82-7.
81. Bipat, S., et al., *Is there a role for magnetic resonance imaging in the evaluation of inguinal lymph node metastases in patients with vulva carcinoma?* Gynecol Oncol, 2006. 103(3): p. 1001-6.
82. Sohaib, S.A., et al., *MR imaging of carcinoma of the vulva*. AJR Am J Roentgenol, 2002. 178(2): p. 373-7.
83. Hawnaur, J.M., et al., *Identification of inguinal lymph node metastases from vulval carcinoma by magnetic resonance imaging: an initial report*. Clin Radiol, 2002. 57(11): p. 995-1000.
84. Singh, K., et al., *Accuracy of magnetic resonance imaging of inguinofemoral lymph nodes in vulval cancer*. Int J Gynecol Cancer, 2006. 16(3): p. 1179-83.
85. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, D.K.H., AWMF). *S3 Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms*. 2012 01.01.2015]; Available from: <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Leitlinien.7.0.html>.
86. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, D.K.H., AWMF). *Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, Langversion 3.1, AWMF Registernummer: 034/022OL*. 2011 01.01.2015]; Available from: <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Leitlinien.7.0.html>.
87. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, D.K.H., AWMF). *S3 Leitlinie Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von erwachsenen Krebspatienten, Langversion 1.1, AWMF-Registernummer: 032/051OL*. 2014 01.01.2015]; Available from: <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Leitlinien.7.0.html>.
88. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, D.K.H., AWMF). *S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren, Langversion 1.1, AWMF-Registernummer: 032/035OL*. 2013 01.01.2015]; Available from: <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Leitlinien.7.0.html>.



89. Heller, D.S., et al., *Update on intraepithelial neoplasia of the vulva: proceedings of a Workshop at the 2009 World Congress of the International Society for the Study of Vulvovaginal Diseases, Edinburgh, Scotland, September 2009*. J Low Genit Tract Dis, 2010. 14(4): p. 363-73.
90. Gentile, M., et al., *Adjuvant topical treatment with imiquimod 5% after excisional surgery for VIN 2/3*. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2014. 18(19): p. 2949-52.
91. van Seters, M., et al., *Treatment of vulvar intraepithelial neoplasia with topical imiquimod*. N Engl J Med, 2008. 358(14): p. 1465-73.
92. Mahto, M., M. Nathan, and C. O'Mahony, *More than a decade on: review of the use of imiquimod in lower anogenital intraepithelial neoplasia*. Int J STD AIDS, 2010. 21(1): p. 8-16.
93. Pepas, L., et al., *Medical interventions for high grade vulval intraepithelial neoplasia*. Cochrane Database Syst Rev, 2011(4): p. CD007924.
94. Terlou, A., et al., *Treatment of vulvar intraepithelial neoplasia with topical imiquimod: seven years median follow-up of a randomized clinical trial*. Gynecol Oncol, 2011. 121(1): p. 157-62.
95. Frega, A., et al., *Imiquimod 5% cream versus cold knife excision for treatment of VIN 2/3: a five-year follow-up*. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2013. 17(7): p. 936-40.
96. Nardelli, A.A., T. Stafinski, and D. Menon, *Effectiveness of photodynamic therapy for mammary and extra-mammary Paget's disease: a state of the science review*. BMC Dermatol, 2011. 11: p. 13.
97. Baiocchi, G., et al., *Conservative management of extramammary paget disease with imiquimod*. J Low Genit Tract Dis, 2012. 16(1): p. 59-63.
98. Hata, M., et al., *Radiation therapy for extramammary Paget's disease: treatment outcomes and prognostic factors*. Ann Oncol, 2014. 25(1): p. 291-7.
99. Carrozzo, A.M., et al., *Dermo Beta Brachytherapy with 188Re in extramammary Paget's disease*. G Ital Dermatol Venereol, 2014. 149(1): p. 115-21.
100. Hockel, M. and N. Dornhofer, *Anatomical reconstruction after vulvectomy*. Obstet Gynecol, 2004. 103(5 Pt 2): p. 1125-8.
101. Hampl, M., et al., *The risk of urinary incontinence after partial urethral resection in patients with anterior vulvar cancer*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2011. 154(1): p. 108-12.
102. Berek, J.S. and N.F. Hacker, eds. *"Vulvar Cancer" in Gynecologic Oncology*. 5th ed. 2009, Lippincott Williams Wilkins.
103. Gaarenstroom, K.N., et al., *Postoperative complications after vulvectomy and inguinofemoral lymphadenectomy using separate groin incisions*. Int J Gynecol Cancer, 2003. 13(4): p. 522-7.
104. Hinten, F., et al., *Risk factors for short- and long-term complications after groin surgery in vulvar cancer*. Br J Cancer, 2011. 105(9): p. 1279-87.
105. Soliman, A.A., et al., *Morbidity of inguinofemoral lymphadenectomy in vulvar cancer*. ScientificWorldJournal, 2012. 2012: p. 341253.
106. Benedet, J.L., et al., *Squamous carcinoma of the vulva: results of treatment, 1938 to 1976*. Am J Obstet Gynecol, 1979. 134(2): p. 201-7.
107. Hopkins, M.P., et al., *Squamous cell carcinoma of the vulva: prognostic factors influencing survival*. Gynecol Oncol, 1991. 43(2): p. 113-7.
108. Lin, J.Y., et al., *Morbidity and recurrence with modifications of radical vulvectomy and groin dissection*. Gynecol Oncol, 1992. 47(1): p. 80-6.
109. Hacker, N.F., et al., *Management of regional lymph nodes and their prognostic influence in vulvar cancer*. Obstet Gynecol, 1983. 61(4): p. 408-12.
110. Boyce, J., et al., *Prognostic factors in carcinoma of the vulva*. Gynecol Oncol, 1985. 20(3): p. 364-77.
111. Magrina, J.F., et al., *Stage I squamous cell cancer of the vulva*. Am J Obstet Gynecol, 1979. 134(4): p. 453-9.
112. Iversen, T. and M. Aas, *Lymph drainage from the vulva*. Gynecol Oncol, 1983. 16(2): p. 179-89.
113. Klemm, P., et al., *Clinical implication of laparoscopic pelvic lymphadenectomy in patients with vulvar cancer and positive groin nodes*. Gynecol Oncol, 2005. 99(1): p. 101-5.



114. Homesley, H.D., et al., *Radiation therapy versus pelvic node resection for carcinoma of the vulva with positive groin nodes*. Obstet Gynecol, 1986. 68(6): p. 733-40.
115. Origoni, M., et al., *Prognostic value of pathological patterns of lymph node positivity in squamous cell carcinoma of the vulva stage III and IVA FIGO*. Gynecol Oncol, 1992. 45(3): p. 313-6.
116. Landrum, L.M., et al., *Comparison of outcome measures in patients with advanced squamous cell carcinoma of the vulva treated with surgery or primary chemoradiation*. Gynecol Oncol, 2007.
117. Shylasree, T.S., A. Bryant, and R.E. Howells, *Chemoradiation for advanced primary vulval cancer*. Cochrane Database Syst Rev, 2011(4): p. CD003752.
118. Deppe, G., I. Mert, and I.S. Winer, *Management of squamous cell vulvar cancer: a review*. J Obstet Gynaecol Res, 2014. 40(5): p. 1217-25.
119. Geisler, J.P., K.J. Manahan, and R.E. Buller, *Neoadjuvant chemotherapy in vulvar cancer: avoiding primary exenteration*. Gynecol Oncol, 2006. 100(1): p. 53-7.
120. Aragona, A.M., et al., *Tailoring the treatment of locally advanced squamous cell carcinoma of the vulva: neoadjuvant chemotherapy followed by radical surgery: results from a multicenter study*. Int J Gynecol Cancer, 2012. 22(7): p. 1258-63.
121. Raspagliesi, F., et al., *Role of paclitaxel and cisplatin as the neoadjuvant treatment for locally advanced squamous cell carcinoma of the vulva*. J Gynecol Oncol, 2014. 25(1): p. 22-9.
122. Domingues, A.P., et al., *Neoadjuvant chemotherapy in advanced vulvar cancer*. Int J Gynecol Cancer, 2010. 20(2): p. 294-8.
123. Han, S.N., I. Vergote, and F. Amant, *Weekly paclitaxel/carboplatin in the treatment of locally advanced, recurrent, or metastatic vulvar cancer*. Int J Gynecol Cancer, 2012. 22(5): p. 865-8.
124. Roila, F., et al., *Guideline update for MASCC and ESMO in the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting: results of the Perugia consensus conference*. Ann Oncol, 2010. 21 Suppl 5: p. v232-43.
125. Basch, E., et al., *Antiemetics: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update*. J Clin Oncol, 2011. 29(31): p. 4189-98.
126. Lockett, T., et al., *Choosing between the EORTC QLQ-C30 and FACT-G for measuring health-related quality of life in cancer clinical research: issues, evidence and recommendations*. Ann Oncol, 2011. 22(10): p. 2179-90.
127. Aaronson, N.K., et al., *The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology*. J Natl Cancer Inst, 1993. 85(5): p. 365-76.
128. Fallowfield, L., *Quality of life: a new perspective for cancer patients*. Nat Rev Cancer, 2002. 2(11): p. 873-9.
129. Greimel, E.R., et al., *The European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality-of-Life questionnaire cervical cancer module: EORTC QLQ-CX24*. Cancer, 2006. 107(8): p. 1812-22.
130. Theofrastous, J.P., et al., *Effects of pelvic floor muscle training on strength and predictors of response in the treatment of urinary incontinence*. Neurourol Urodyn, 2002. 21(5): p. 486-90.
131. Norton, C. and J.D. Cody, *Biofeedback and/or sphincter exercises for the treatment of faecal incontinence in adults*. Cochrane Database Syst Rev, 2012. 7: p. CD002111.
132. Hosker, G., J.D. Cody, and C.C. Norton, *Electrical stimulation for faecal incontinence in adults*. Cochrane Database Syst Rev, 2007(3): p. CD001310.
133. Choi, H., M.H. Palmer, and J. Park, *Meta-analysis of pelvic floor muscle training: randomized controlled trials in incontinent women*. Nurs Res, 2007. 56(4): p. 226-34.
134. Dumoulin, C. and J. Hay-Smith, *Pelvic floor muscle training versus no treatment, or inactive control treatments, for urinary incontinence in women*. Cochrane Database Syst Rev, 2010(1): p. CD005654.
135. Imamura, M., et al., *Systematic review and economic modelling of the effectiveness and cost-effectiveness of non-surgical treatments for women with stress urinary incontinence*. Health Technol Assess, 2010. 14(40): p. 1-188, iii-iv.



136. Shamliyan, T.A., et al., *Systematic review: randomized, controlled trials of nonsurgical treatments for urinary incontinence in women*. Ann Intern Med, 2008. 148(6): p. 459-73.
137. Canders, C.P., et al., *CASE REPORT Treatment of a Lower Extremity Lymphocele With Intraoperative Lymphatic Mapping*. Eplasty, 2013. 13: p. e57.
138. Benoit, L., et al., *Preventing lymphedema and morbidity with an omentum flap after ilioinguinal lymph node dissection*. Ann Surg Oncol, 2005. 12(10): p. 793-9.
139. Giovannacci, L., et al., *Reduction of groin lymphatic complications by application of fibrin glue: preliminary results of a randomized study*. Ann Vasc Surg, 2001. 15(2): p. 182-5.
140. Buda, A., et al., *The use of TachoSil for the prevention of postoperative complications after groin dissection in cases of gynecologic malignancy*. Int J Gynaecol Obstet, 2012. 117(3): p. 217-9.
141. Caterino, S., et al., *Watch and wait plus intra-operative lymphatic mapping as a novel approach for the surgical removal of a persistent groin lymphocele*. Updates Surg, 2014. 66(4): p. 293-5.
142. Boccardo, F., et al., *Microsurgery for groin lymphocele and lymphedema after oncologic surgery*. Microsurgery, 2014. 34(1): p. 10-3.
143. Stadelmann, W.K. and G.R. Tobin, *Successful treatment of 19 consecutive groin lymphoceles with the assistance of intraoperative lymphatic mapping*. Plast Reconstr Surg, 2002. 109(4): p. 1274-80.
144. Brown, J.C., et al., *Efficacy of exercise interventions in modulating cancer-related fatigue among adult cancer survivors: a meta-analysis*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2011. 20(1): p. 123-33.
145. Velthuis, M.J., et al., *The effect of physical exercise on cancer-related fatigue during cancer treatment: a meta-analysis of randomised controlled trials*. Clin Oncol (R Coll Radiol), 2010. 22(3): p. 208-21.
146. Cramp, F. and J. Daniel, *Exercise for the management of cancer-related fatigue in adults*. Cochrane Database Syst Rev, 2008(2): p. CD006145.
147. Oonk, M.H., et al., *The value of routine follow-up in patients treated for carcinoma of the vulva*. Cancer, 2003. 98(12): p. 2624-9.
148. Oonk, M.H., et al., *Size of sentinel-node metastasis and chances of non-sentinel-node involvement and survival in early stage vulvar cancer: results from GROINSS-V, a multicentre observational study*. Lancet Oncol, 2010. 11(7): p. 646-52.
149. Woelber, L., et al., *Secondary sentinel node biopsy after previous excision of the primary tumor in squamous cell carcinoma of the vulva*. Ann Surg Oncol, 2013. 20(5): p. 1701-6.
150. Van der Zee, A.G., et al., *Sentinel node dissection is safe in the treatment of early-stage vulvar cancer*. J Clin Oncol, 2008. 26(6): p. 884-9.
151. Maggino, T., et al., *Patterns of recurrence in patients with squamous cell carcinoma of the vulva. A multicenter CTF Study*. Cancer, 2000. 89(1): p. 116-22.
152. Woolderink, J.M., et al., *Patterns and frequency of recurrences of squamous cell carcinoma of the vulva*. Gynecol Oncol, 2006. 103(1): p. 293-9.
153. Regauer, S., *Residual anogenital lichen sclerosus after cancer surgery has a high risk for recurrence: a clinicopathological study of 75 women*. Gynecol Oncol, 2011. 123(2): p. 289-94.
154. Gordinier, M.E., et al., *Groin recurrence in patients with vulvar cancer with negative nodes on superficial inguinal lymphadenectomy*. Gynecol Oncol, 2003. 90(3): p. 625-8.
155. Cormio, G., et al., *Groin recurrence in carcinoma of the vulva: management and outcome*. Eur J Cancer Care (Engl), 2010. 19(3): p. 302-7.
156. de Hullu, J.A., et al., *Vulvar carcinoma. The price of less radical surgery*. Cancer, 2002. 95(11): p. 2331-8.
157. Hassanzade, M., et al., *Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in squamous cell carcinoma of the vulva: systematic review and meta-analysis of the literature*. Gynecol Oncol, 2013. 130(1): p. 237-45.
158. Coulter, J. and N. Gleeson, *Local and regional recurrence of vulval cancer: management dilemmas*. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2003. 17(4): p. 663-81.



159. Husain, A., et al., *A prospective study of the accuracy of 18Fluorodeoxyglucose positron emission tomography (18FDG PET) in identifying sites of metastasis prior to pelvic exenteration*. Gynecol Oncol, 2007. 106(1): p. 177-80.
160. Hopkins, M.P. and G.W. Morley, *Pelvic exenteration for the treatment of vulvar cancer*. Cancer, 1992. 70(12): p. 2835-8.
161. Hoffman, M.S., et al., *Ultraradical surgery for advanced carcinoma of the vulva: an update*. Int J Gynecol Cancer, 1993. 3(6): p. 369-372.
162. Chiantera, V., et al., *Morbidity after pelvic exenteration for gynecological malignancies: a retrospective multicentric study of 230 patients*. Int J Gynecol Cancer, 2014. 24(1): p. 156-64.
163. Miller, B., et al., *Pelvic exenteration for primary and recurrent vulvar cancer*. Gynecol Oncol, 1995. 58(2): p. 202-5.
164. Weikel, W., et al., *Surgical therapy of recurrent vulvar cancer*. Am J Obstet Gynecol, 2006. 195(5): p. 1293-302.
165. Salom, E.M. and M. Penalver, *Recurrent vulvar cancer*. Curr Treat Options Oncol, 2002. 3(2): p. 143-53.
166. Hruby, G., C. MacLeod, and I. Firth, *Radiation treatment in recurrent squamous cell cancer of the vulva*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2000. 46(5): p. 1193-7.
167. Boronow, R.C., et al., *Combined therapy as an alternative to exenteration for locally advanced vulvovaginal cancer. II. Results, complications, and dosimetric and surgical considerations*. Am J Clin Oncol, 1987. 10(2): p. 171-81.
168. Rouzier, R., et al., *Local relapse in patients treated for squamous cell vulvar carcinoma: incidence and prognostic value*. Obstet Gynecol, 2002. 100(6): p. 1159-67.
169. Radbruch, L. and S. Payne, *White Paper on standards and norms for hospice and palliative care in Europe: part 2* European Journal of Palliative Care, 2010. 17(1): p. 22-33.
170. World Health Organization, *Palliative care*. Geneva, 2007: p. 62.
171. National Comprehensive Cancer Network, *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Palliative Care*. 2012.
172. Smith, T.J., et al., *American Society of Clinical Oncology provisional clinical opinion: the integration of palliative care into standard oncology care*. J Clin Oncol, 2014. 30(8): p. 880-7.
173. European Association for Palliative Care (EAPC), L.R., Sheila Payne, Board of Directors of the EAPC outline *White Paper on standards and norms for hospice and palliative care in Europe: part 1*. European Journal of Palliative Care, 2009.
174. John P. Griffin, M., FCCP; Kathryn A. Koch, MD, FCCP; Judith E. Nelson, MD, JD, FCCP; and Mary E. Cooley, RN, PhD, *Palliative Care Consultation, Quality-of-Life Measurements, and Bereavement for End-of-Life Care in Patients With Lung Cancer ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (2nd Edition)*. 2007 American College of Chest Physicians.
175. Peppercorn, J.M., et al., *American society of clinical oncology statement: toward individualized care for patients with advanced cancer*. J Clin Oncol, 2011. 29(6): p. 755-60.
176. National-Institute-for-Clinical-Excellence-(NICE), *Improving Supportive and Palliative Care for Adults with Cancer, available at www.nice.org*. 2004.
177. Committee, O.G.A. *Palliative Care: Improving Palliative Care Planning for Identified Patients*. 2007; Available from: http://www.icsi.org/guidelines_and_more/guidelines_order_sets_protocols/other_health_care_conditions/palliative_care/palliative_care_11875.html.
178. National Consensus Project. *National Consensus Project for Quality Palliative Care Clinical Practice Guidelines for Quality Palliative Care Second Edition*. 2009 January 22nd 2012]; Available from: <http://www.nationalconsensusproject.org>.
179. Douglas, C., et al., *Symptom management for the adult patient dying with advanced chronic kidney disease: a review of the literature and development of evidence-based guidelines by a United Kingdom Expert Consensus Group*. Palliat Med, 2009. 23(2): p. 103-10.
180. Committee, O.G.A., *Palliative Care: Recognizing Eligible Patients and Starting the Discussion*. 2008.



181. World Health Organization, *Palliative Care; Cancer control : knowledge into action : WHO guide for effective programmes ; module 5*. 2007.
182. Institute for Clinical Systems Improvement, *Health care guidelines: palliative care- 3d edition*. 2009.
183. Smith, T.J., et al., *American Society of Clinical Oncology provisional clinical opinion: the integration of palliative care into standard oncology care*. J Clin Oncol, 2012. 30(8): p. 880-7.
184. National_comprehensive_cancer_network. *Palliative Care 2.2012*. Clinical practical guidelines in oncology 2012 Available from: www.nccn.org.
185. National Institute for Clinical Excellence, *Guidance on Cancer Services; Improving Supportive and Palliative Care for Adults with Cancer; The manual*. 2004.
186. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, D.K.H., AWMF). *S3-Leitlinie Palliativmedizin, AWMF-Registernummer 128 - 001OL* 2015; Available from: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/anmeldung/1/II/128-001OL.html>.
187. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH), and Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). *Entwicklung von Leitlinien basierten Qualitätsindikatoren. Methodenpapier für das Leitlinien-programm Onkologie. Version 1.0. 2013*. 2013; Available from: <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/OL/leitlinien.html>.