

Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe



Leitlinienprogramm

Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Vulvakarzinoms und
seiner Vorstufen

AWMF-Registernummer

015/059

Leitlinienklasse

S2k

Stand

August 2015

Version

1.1

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



Inhaltsverzeichnis

I.	VORWORT	8
II.	LEITLINIENINFORMATIONEN	10
	TEMPLATE-VERSION	10
	HERAUSGEBER	10
	LEITLINIENKOORDINATOR/IN / ANSPRECHPARTNER/IN	11
	LEITLINIENGRUPPE	12
	LEITLINIENKOMMISSION DER DGGG	15
	FINANZIERUNG	16
	PUBLIKATION	16
	ZITIERWEISE	16
	LEITLINIENDOKUMENTE	16
	URHEBERRECHT	17
	GENDERHINWEIS	17
	BESONDERER HINWEIS	18
	ABKÜRZUNGEN	18
III.	LEITLINIENVERWENDUNG	21
	ÄNDERUNGEN/NEUERUNGEN	21
	FRAGESTELLUNG UND ZIELE	23
	GELTUNGSBEREICH UND ZWECK	24
	VERSORGUNGSBEREICH	25
	ANWENDERZIELGRUPPE / ADRESSATEN	25
	VERABSCHIEDUNG UND GÜLTIGKEITSDAUER	26
	LEITLINIENIMPLEMENTIERUNG	26
	ÜBERARBEITUNG UND AKTUALISIERUNG	27
IV.	METHODIK	28
	GRUNDLAGEN (ALLGEMEIN)	28
	GRUNDLAGEN (LEITLINIE)	28
	LITERATURRECHERCHE	30
	EMPFEHLUNGSGRADUIERUNG	30
	STATEMENTS	31
	KONSENSUSFINDUNG- UND KONSENSUSSTÄRKE	31
	EXPERTENKONSENS	33
	INTERESSENKONFLIKTE	34
1.	EPIDEMIOLOGIE UND RISIKOFAKTOREN	40
	1.1 VULVÄRE INTRAEPITHELIALE NEOPLASIE (VIN)	40
	1.1.1 UNDIFFERENZIERT (USUAL TYPE, KLASSISCHE) VIN = uVIN	40
	1.1.2 DIFFERENZIERT (DIFFERENTIATED TYPE) VIN = dVIN	40
	1.1.3 PROGNOSE EINER VIN OHNE THERAPIE	41
	1.1.4 PROGNOSE EINER VIN NACH THERAPIE	41
	1.2 VULVÄRER M. PAGET	41
	1.3 INVASIVES KARZINOM	41
	1.3.1 ERKRANKUNGSRATE	42
	1.3.2 ALTERSVERTEILUNG	43
	1.3.3 STADIENVERTEILUNG	43
	1.3.4 STERBERATE	43
	1.3.5 RISIKOFAKTOREN	43



1.3.5.1	VERHORNENDES PLATTENEPIHELKARZINOM	43
1.3.5.2	NICHT VERHORNENDES PLATTENEPIHELKARZINOM.....	44
2	PRÄVENTION UND FRÜHERKENNUNG	45
2.1	PRIMARPRÄVENTION.....	45
2.2	SEKUNDARPRÄVENTION.....	46
3	VERSORGUNGSSTRUKTUREN	47
3.1	VORBEMERKUNGEN	47
3.2	BEHANDLUNG IN ONKOLOGISCHEN ZENTREN	47
3.2.1	INTERDISZIPLINÄRE UND SEKTORÜBERGREIFENDE VERSORGUNG	48
3.2.2	ZENTRUMSBEGRIFF – INTERDISZIPLINÄRE TUMORKONFERENZ	50
3.2.3	INTERDISZIPLINÄRE VERSORGUNGSKETTE	50
3.2.4	LONGITUDINALE DOKUMENTATION DER PATIENTINNENGESCHICHTE	52
3.2.5	MÖGLICHKEIT ZUR AUS- UND WEITERBILDUNG	52
4	PATHOLOGIE	54
4.1	KLASSIFIKATION DER PRÄKANZERSEN.....	54
4.2	MORPHOLOGIE DER VULVÄREN PRÄKANZERSEN	56
4.3	M. PAGET DER VULVA	56
4.4	MORPHOLOGIE INVASIVER VULVAKARZINOME	57
4.4.1	TUMORTYPISIERUNG.....	57
4.4.2	STADIENEINTEILUNG DES VULVAKARZINOMS.....	57
4.4.3	DEFINITION TNM-RELEVANTER PARAMETER	58
4.5	AUFARBEITUNG DES GEWEBES	59
4.5.1	DIAGNOSTISCHE BIOPSIEN	59
4.5.2	PRÄPARATE NACH LOKALER (RADIKALER) EXZISION, (RADIKALER) VULVEKTOMIE UND LYMPHONODEKTOMIE	60
4.5.3	SENTINEL-LYMPHKNOTEN	64
4.6	MORPHOLOGISCHE PROGNOSEFAKTOREN	65
5	DIAGNOSTIK	70
5.1	ANAMNESE	70
5.2	KLINISCHE DIAGNOSTIK	70
5.2.1	KLINISCHE UNTERSUCHUNG	71
5.2.2	VULVOSKOPIE UND APPLIKATION VON ESSIGSÄURE	71
5.2.3	TOLUIDINBLAU-PROBE (COLLINS-TEST)	71
5.3	ZYTOLOGISCHER ABSTRICH	71
5.4	HISTOLOGISCHE DIAGNOSTIK.....	71
5.5	PRÄTHERAPEUTISCHES STAGING BEI EINEM KARZINOM	72
5.5.1	INFILTRATIONSTIEFE IN DER BIOPSIE (\leq / $>$ 1 MM).....	72
5.5.2	GYNÄKOLOGISCHE UNTERSUCHUNG DES GESAMTEN ANOGENITALBEREICHES	72
5.5.3	BILDGEBENDE DIAGNOSTIK	73
5.5.4	UNTERSUCHUNG DER REGIONÄREN LYMPHABFLUSSWEGE	73
5.6	DIAGNOSTIK BEI FORTGESCHRITTENEN TUMOREN	74
5.6.1	FERNMETASTASIERUNGSDIAGNOSTIK	75
5.7	STAGING.....	75
6	PATIENTINNENAUFKLÄRUNG.....	77
6.1	PATIENTINNENINFORMATION UND –AUFKLÄRUNGSINHALTE	77
6.2	DIAGNOSEMITTEILUNG.....	79
6.3	AUFKLÄRUNG ÜBER DIE BEHANDLUNG.....	82
6.3.1	AUFKLÄRUNGSINHALTE BEI DER PATIENTIN MIT METASTASIERTEM BZW. REZIDIERTEM VULVAKARZINOM.....	87



7	THERAPIE DER VIN UND DES M. PAGET.....	89
7.1	LSIL (uVIN 1)	89
7.2	HSIL (uVIN 2/3) UND dVIN (NACH WHO 2014)	89
7.2.1	LOKALE EXZISION	90
7.2.2	LASERVAPORISATION	90
7.2.3	SKINNING VULVEKTOMIE	90
7.2.4	IMIQUIMOD (5%).....	90
7.2.5	PHOTODYNAMISCHE THERAPIE	90
7.3	M. PAGET	90
8	OPERATIVE THERAPIE DES INVASIVEN KARZINOMS.....	92
8.1	GRUNDLAGEN DER THERAPIE DES PRIMÄREN VULVAKARZINOMS	92
8.2	OPERATIVE THERAPIE DER VULVA	93
8.3	DEFINITIONEN DER THERAPIEVERFAHREN	95
8.3.1	LOKALE RADIKALE EXZISION	95
8.3.2	VULVEKTOMIE	95
8.4	STADIENGERECHTE BEHANDLUNGSEMPFEHLUNGEN.....	96
8.4.1	STADIUM T1	96
8.4.2	STADIUM T2.....	96
8.4.3	STADIUM T3 (GLEICH STADIUM FIGO IVA)	97
9	OPERATIVE THERAPIE DER LYMPHABFLUSSWEGE.....	99
9.1	LYMPHABFLUSS DER VULVA.....	99
9.2	AUSMAß DER LYMPHONODEKTOMIE	99
9.3	KONTRALATERALE LYMPHKNOTEN BEI LATERAL GELEGENEM TUMOR.....	101
9.4	KOMPLIKATIONEN DER INGUINOFEMORALEN LYMPHONODEKTOMIE.....	101
9.5	SENTINEL-LYMPHONODEKTOMIE	102
9.6	PELVINE LYMPHKNOTEN	104
10	RADIOTHERAPIE UND RADIOCHEMOTHERAPIE	105
10.1	POSTOPERATIVE (ADJUVANTE) RADIOTHERAPIE	105
10.1.1	POSTOPERATIVE RADIATIO DES TUMORBETTES.....	105
10.1.2	POSTOPERATIVE RADIATIO DER INGUINALEN LYMPHABFLUSSWEGE.....	106
10.1.3	POSTOPERATIVE RADIATIO DER PELVINEN LYMPHABFLUSSWEGE	107
10.2	PRIMÄRE RADIOTHERAPIE	107
10.2.1	PRIMÄRE RADIOCHEMOTHERAPIE.....	107
10.2.2	NEOAJUVANTE RADIOCHEMOTHERAPIE.....	108
10.2.3	SIMULTANE CHEMOTHERAPIE	108
10.3	STRAHLENTHERAPIETECHNIKEN	108
11	SYSTEMISCHE THERAPIE.....	109
11.1	NEOAJUVANTE CHEMOTHERAPIE.....	109
12	SUPPORTIVE THERAPIE	110
12.1	ANTIEMETISCHE PROPHYLAXE UND THERAPIE	110
12.2	CHEMOTHERAPIE-INDUZIERTES ÜBELKEIT UND ERBRECHEN.....	110
12.3	ANTIEMETISCHE STRATEGIE.....	111
12.4	STRAHLENTHERAPIEINDUZIERTES ÜBELKEIT UND ERBRECHEN	113
12.5	DIARRHOE/ENTERITIS	114
12.5.1	CHEMOTHERAPIE-INDUZIERTES DIARRHOE/ENTERITIS.....	114
12.5.2	RADIO(CHEMO)THERAPIE-INDUZIERTES DIARRHOE/ENTERITIS.....	115
12.6	THERAPIE DER ANÄMIE	115
12.7	PROPHYLAXE DER FEBRILEN NEUTROPENIE MIT G-CSF.....	115



12.8	MUKOSITIS	116
12.8.1	RADIOGENE PROKTITIS	116
12.8.2	RADIOGENE ZYSTITIS.....	117
12.8.3	RADIOGENE VULVOVAGINITIS	117
12.9	LYMPHÖDEM	117
12.10	VAGINALTROCKENHEIT, VAGINALSTENOSE UND VAGINALFIBROSE	118
12.11	SEXUELLE FUNKTIONSSTÖRUNGEN	118
13	PSYCHOONKOLOGIE UND LEBENSQUALITÄT	119
13.1	PSYCHOONKOLOGISCHE HILFEN	119
13.2	MESSUNG DER LEBENSQUALITÄT	122
13.2.1	BEDEUTUNG DER LEBENSQUALITÄTSFORSCHUNG	122
13.2.2	ERHEBUNG VON GESUNDHEITSBEZOGENER LEBENSQUALITÄT	123
13.2.3	RELEVANTE MESSINSTRUMENTE BEI VULVAKARZINOM-PATIENTINNEN.....	123
14	REHABILITATION	125
14.1	BERUFLICHE REINTEGRATION	126
14.2	PHYSIOTHERAPEUTISCHE BEHANDLUNG IM RAHMEN DER REHABILITATION.....	127
14.3	THERAPIE VON LYMPHÖDEMEN	128
14.4	ZUR LYMPHOCELENBEHANDLUNG	129
14.5	LINDERUNG DES FATIGUE-SYNDROMS	130
14.6	SEXUALITÄT	130
15	INTEGRATIVE MEDIZIN.....	133
15.1	EINFÜHRUNG.....	133
15.2	BEGRIFFSDEFINITION	133
15.3	VERBREITUNG ALTERNATIVER UND KOMPLEMENTÄRE MEDIZIN	134
15.4	BERATUNG ZUM BEREICH INTEGRATIVE MEDIZIN.....	134
15.5	BEDEUTUNG ALTERNATIVMEDIZINISCHER METHODEN.....	135
15.6	BEDEUTUNG KOMPLEMENTÄRMEDIZINISCHER METHODEN.....	135
15.6.1	ERNÄHRUNG UND DIÄTINTERVENTIONEN.....	136
15.6.2	KÖRPERLICHE AKTIVITÄT UND SPORT	136
15.6.3	VITAMINE, ANTIOXIDANTIEN, SPURENELEMENTE.....	137
15.6.4	SEKUNDÄRE PFLANZENSTOFFE	138
15.7	FAZIT FÜR DIE PRAXIS.....	138
16	NACHSORGE	139
16.1	ZIELE.....	139
16.2	ZUM REZIDIV.....	139
16.3	NACHSORGE NACH INVASIVEM KARZINOM	140
16.4	NACHSORGEINTERVALLE	142
16.5	NACHSORGE NACH U-VIN (H-SIL) UND D-VIN.....	143
17	LOKOREGIONÄRE REZIDIVE UND FERNMETASTASEN.....	143
17.1	ZUR EPIDEMIOLOGIE DER REZIDIVE.....	143
17.2	DIAGNOSTIK BEI REZIDIVVERDACHT	144
17.3	GRUNDLAGEN DER THERAPIE.....	144
17.4	THERAPIE BEI LOKALREZIDIV OHNE BETEILIGUNG VON URETHRA ODER ANUS.....	145
17.5	THERAPIE BEI LOKALREZIDIV OHNE MÖGLICHKEIT DER RO-RESEKTION.....	146
17.6	THERAPIE BEI REZIDIVEN MIT BETEILIGUNG VON URETHRA, VAGINA UND ANUS	147
17.7	THERAPIE BEI INGUINALEN REZIDIVEN	147
17.8	THERAPIE BEI PELVINEN REZIDIVEN	147
17.9	THERAPIE BEI FERNMETASTASEN.....	148
17.10	ZUR RADIOCHEMOTHERAPIE.....	148



17.11	PROGNOSE BEI VULVAKARZINOMREZIDIV	148
18	PALLIATIVMEDIZINISCHE BEGLEITUNG.....	149
18.1	BEDÜRFNISSE DER PATIENTINNEN	150
18.2	BEDÜRFNISSE VON ANGEHÖRIGEN.....	151
18.3	PALLIATIVMEDIZINISCHE VERSORGUNG.....	151
18.4	LYMPHÖDEM DER UNTEREN EXTREMITÄTEN.....	152
19	QUALITÄTSINDIKATOREN.....	153
V.	ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....	159
VI.	TABELLENVERZEICHNIS.....	160
VII.	LITERATURVERZEICHNIS	161



I. Vorwort

1995 hat die Deutsche Krebsgesellschaft (DKG) das Informationszentrum für Standards in der Onkologie (ISTO) gegründet, um ein umfassendes Qualitätssicherungsprogramm insbesondere für die onkologische Versorgung zu implementieren. Die Erstellung von Leitlinien für Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Erkrankungen spielt dabei die zentrale Rolle. Nur die Entwicklung von neuen Diagnose- und Therapiekonzepten sowie die konsequente Anwendung bewährter Methoden tragen dazu bei, dass sich die Heilungschancen für immer mehr Patientinnen und Patienten mit bösartigen Neubildungen verbessern. In den letzten Jahren haben sich die Anforderungen an die Erstellung von Leitlinien erhöht. Diese schließen neben methodischen und technischen Aspekte auch finanzielle Aspekte ein.

Nach Diskussionen mit den Fachgremien der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) und der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie (AGO) sowie der DKG wurde für die Aktualisierung der Vulvakarzinom-Leitlinie die S2k-Version empfohlen.

Die hier vorliegende S2k-Leitlinie zur Diagnose, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Vulvakarzinom und seinen Vorstufen ist eine Fortschreibung und umfangreiche Aktualisierung der 2008 erstmalig als S2k-Leitlinie aufgelegten Version zu dieser Tumorentität. Sie ist in der Kommission Vulva-/Vaginaltumoren der AGO erarbeitet worden und nach Prüfung durch den Leitlinienbeauftragten der DGGG in den Konsensusprozess unter Moderation der AWMF, DKG und AGO eingebracht, überarbeitet und verabschiedet worden. Diese Leitlinie soll die Grundlage für die Versorgung von Patientinnen mit Vulvakarzinomen und solche mit Vorstufen des Vulvakarzinoms darstellen, deren Anzahl in den letzten Jahrzehnten deutlich zugenommen hat.

Ziel der flächendeckenden Verbreitung der aktuellen S2k-Leitlinie ist es, die Diagnosekette und die stadiengerechte Therapie bei den Vorstufen der Tumorerkrankung, der Ersterkrankung sowie auch beim Rezidiv und bei einer Metastasierung zu optimieren. Dadurch soll mittelfristig und langfristig die Sterblichkeit der Patientinnen mit Vulvakarzinom gesenkt und die Lebensqualität erhöht werden. Die aus der Leitlinie erarbeiteten Vorschläge für Qualitätsindikatoren tragen darüber hinaus bei zur Grundlage für das Zertifizierungsverfahren für Gynäkologische Krebszentren der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) und der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG). Somit verbinden die an der Erstellung beteiligten Personen mit der Leitlinie die Hoffnung, zur Verbesserung der Versorgung der an einem Vulvakarzinom erkrankten Patientinnen beizutragen. Die Versorger auf dem Gebiet – allen voran die Ärztinnen und Ärzte – sollen sich in ihrem Vorgehen an der Leitlinie orientieren. Gemeinsam mit der Patientin kann die Diagnose besprochen und die beste Therapie ausgewählt und durchgeführt werden. Orientierung und Sicherheit können die Patientinnen auch durch die speziell auf sie zugeschnittene Patientinnenversion dieser Leitlinie bekommen.

Die verfügbaren Erkenntnisse zur Diagnostik und Therapie des Vulvakarzinoms sind begrenzt. Das Krankheitsbild war über lange Zeit eher selten und wird überwiegend operativ therapiert – deshalb sind zu dieser Therapiemodalität prospektiv randomisierte Studien kaum durchgeführt worden. Es liegen zahlreiche Kohorten-beobachtungen von Einzelzentren und kleinzahlige retrospektive Studien vor, die unterschiedliche Aspekte bearbeitet haben. Dies gilt sowohl für die operative Therapie als auch für die Strahlentherapie. Mangelndes gesundheitspolitisches



und wirtschaftliches Interesse bei kleiner Fallzahl der Erkrankung (vor 10 Jahren noch ca. 1.500 neue Erkrankungsfälle pro Jahr in Deutschland) hielten die finanzielle Unterstützung auf so niedrigem Niveau, dass die eigentlich notwendigen Grundlagen für eine methodisch einwandfreie Erarbeitung dieser Leitlinie nicht eingesetzt werden konnten. Somit ist diese Leitlinie auf der besten derzeit vorhandenen Erkenntnismöglichkeit ohne systematische professionelle Gesamtliteraturrecherche erstellt worden und ist überwiegend als koordinierte Expertenmeinung und Expertenkonsens anzusehen.

Wir danken dem Leitlinien-Sekretariat der DGGG für ihre formale Beratung und intensive Unterstützung, ebenso den beteiligten Fachgesellschaften und Ihren ehrenamtlich tätigen Vertreterinnen und Vertretern sowie den beteiligten Methodikerinnen und Methodikern ganz besonders für ihr Engagement. Sie gaben uns die Möglichkeit, aus der ausschließlich ehrenamtlich zusammengestellten besten verfügbaren Erkenntnisgrundlage eine formal den Ansprüchen der AWMF genügende ansehnliche und umfänglich literaturgestützte S2k-Leitlinie zu fertigen. Alle Beteiligten haben sich nach bestem Wissen und Gewissen bei sehr eingeschränkter Datenlage bemüht, die verfügbaren Informationen zur Diagnose und Therapie für die Patientinnen mit Vulvakarzinom und seinen Vorstufen zusammen zu stellen, um deren Anspruch auf bestmögliche Versorgung zu gewährleisten.

Es besteht weiterhin großer Forschungsbedarf, um in zukünftiger Überarbeitung die Erkenntnisgrundlage zu verbessern. Eine nächste Leitlinie zum Vulvakarzinom sollte auf einer systematischen professionellen Literaturrecherche aufbauen und auf S3-Niveau angehoben werden – nicht zuletzt deswegen, weil die Erkrankungshäufigkeit des Vulvakarzinoms die des Zervixkarzinoms in wenigen Jahren übersteigen wird.

Stellvertretend für die Leitlinienautoren und für die Kommission Vulva Vagina der AGO

Prof. Dr. M. Hampl

Prof. Dr. H.-G. Schnürch

Leitlinienkoordinatoren



II. Leitlinieninformationen

Template-Version

Version 2015-7-1 (modifiziert)

Herausgeber

Federführende Fachgesellschaften

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

Repräsentanz der DGGG und Fachgesellschaften

Hausvogteiplatz 12

10117 Berlin

Telefon: +49 (0) 30-5148 83340

Telefax: +49 (0) 30-5148 83344

info@dggg.de

<http://www.dggg.de/>

Repräsentanz der DKG

Kuno-Fischer-Str. 8

14057 Berlin

Telefon: + 49 (0) 30 322932-90

Telefax: + 49 (0) 30 3229329-66

service@krebsgesellschaft.de

<http://www.krebsgesellschaft.de>

Präsident der DGGG

Prof. Dr. med. Diethelm Wallwiener

Universitätsfrauenklinik Tübingen

Calwerstraße 7

72076 Tübingen

Präsident der DKG

Prof. Dr. med. Wolff Schmiegel

Ruhr-Universität Bochum

In der Schornau 23-25

44892 Bochum



Leitlinienkoordinator/in / Ansprechpartner/in

Der hier genannten Koordinatoren haben maßgeblich an der Leitlinienplanung, -organisation, -anmeldung, -entwicklung, -redaktion, -implementierung und -evaluierung und -publikation beigetragen.

Inhaltliche Fachanfragen zu den in der Leitlinie abgehandelten Themen sind zunächst ausschließlich an die Koordinatoren zu richten.

Prof. Dr. med. Monika Hampl

Universität Düsseldorf

Moorenstr. 5

40225 Düsseldorf

Telefon: +49 (0) 211 / 8119887

Fax: +49 (0) 211 / 8119843

hampl@med.uni-duesseldorf.de

Prof. Dr. med. Hans-Georg Schnürch

Im Hunengraben 9

41564 Kaarst

Telefon: +49 (0) 2131 / 62671

Fax: +49 (0) 2131 / 969501

hschnuerch@t-online.de

Journalistische Anfragen sind an den Herausgeber oder alternativ an die Leitlinienkommission der DGGG dieser Leitlinie zu richten.



Leitliniengruppe

Die 15 Mitglieder der AGO Kommission Vulva/Vagina und ihre 2 assoziierten Mitglieder (s. Tab. 1 und 2) haben die Aufgabe übernommen, die Überarbeitung der bestehenden LL in mehreren internen Sitzungen durchzuführen und einen Leitlinienentwurf zu erstellen. (s. Methodenreport). Dieser Entwurf wurde nach Fertigstellung im Vorfeld an die Mandatsträger der Konsensuskonferenz zur Einsichtnahme weitergeleitet. Die Konsensusgruppe der Leitlinienkonferenz (Vertreter der aufgelisteten Fachgruppen gem. Tabelle 3) erhielt den Draft der Leitlinie im Vorfeld der Konsensuskonferenz zur Einsichtnahme und Kommentierung. Desweiteren stimmten die genannten Mandatsträger in einer Konsensuskonferenz über die erstellten Statements/Empfehlungen ab und hatten die Möglichkeit, auch nach der Konferenz zur weiteren Ausarbeitung der Hintergrundtexte beizutragen

Vertreter von zwei Selbsthilfegruppen (VulvaKarzinom-Selbsthilfegruppe e.V. und Frauen-Selbsthilfe nach Krebs) waren bei der Konsensuskonferenz anwesend, so dass die Patientinnenvertretung gewährleistet war.

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

Autor/in	AWMF-Fachgesellschaft
Prof. Dr. Monika Hampf 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
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 Hack	DGGG, DKG, AGO



Autor/in	DGGG-Arbeitsgemeinschaft (AG)/ AWMF-Fachgesellschaft
Dr. med. Peer Hantschmann	DGGG, DKG, AGO
Dr. med. Markus 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)
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)



Mandatsträger/in	DGGG-Arbeitsgemeinschaft (AG)/ Nicht- /AWMF-Fachgesellschaft/Organisation/Verein
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.

Folgend genannte AGs/Fachgesellschaften/Organisationen/Vereine wurden zu Beginn der Leitlinienerstellung angefragt. Es wurde jedoch auf die Anfrage nicht zeitnah reagiert und somit konnten keine Mandatsträger zur Leitlinienerstellung berücksichtigt werden.

Tabelle 4: Weitere nicht beteiligte Fachgesellschaften usw.

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO)
Arbeitsgemeinschaft für Palliativmedizin (APM)



Leitlinienkommission der DGGG

Abbildung 1: Grafische Darstellung der DGGG-Leitlinienkommission

Präsident und Vorstand der DGGG Prof. Dr. Diethelm Wallwiener et al.		
Leitlinienbeauftragter Prof. Dr. Matthias W. Beckmann	Leitliniensekretariat	
Stellv. Leitlinienbeauftragter AWMF-Leitlinienbeauftragter Prof. Dr. Erich-Franz Solomayer	Ehrenvorsitzender Prof. Dr. Dietrich Berg	
Delegierte der DGGG Leitlinienkommission		
Gynäkologische Onkologie Prof. Dr. Olaf Ortmann Prof. Dr. Anton Scharl	Wiederherstellende und plastische Gynäkologie Dr. Volker Heyl	Operative Gynäkologie Prof. Dr. Uwe Ulrich Prof. Dr. Erich-Franz Solomayer
Reproduktionsmedizin Prof. Dr. Bettina Toth Prof. Dr. Wolfgang Würfel	Gynäkologische Endokrinologie Prof. Dr. Ludwig Kiesel Prof. Dr. med. Petra Stute	Urogynäkologie Prof. Dr. Werner Bader PD Dr. Kaven Baessler
Pränatalmedizin Prof. Dr. Franz Kainer Prof. Dr. Ulrich Gembruch	Konservative Gynäkologie (Psychosomatik) PD Dr. Friederike Siedentopf	Geburtsmedizin Prof. Dr. Holger Stepan Prof. Dr. Frank Louwen
Junges Forum Dr. Sarah Schott Dr. Johannes Lermann	Konservative Gynäkologie (Infektiologie) Prof. Dr. Ioannis Mylonas	AG MedRecht Prof. Dr. Alexander Teichmann Dr. Ulrich Hamann
BLFG Prof. Dr. Michael Untch Dr. Hermann Zoche	Justitiarin des BVF Claudia Halstrick	Präsident des BVF Dr. Christian Albring
Österreichische Vertretung Prof. Dr. Karl Tamussino		Schweizerische Vertretung Prof. Dr. Daniel Surbek

Stand: Februar 2016

DGGG-Leitlinienbeauftragter

Prof. Dr. med. Matthias W. Beckmann
Universitätsklinikum Erlangen-Nürnberg
Frauenklinik
Universitätsstrasse 21-23
91054 Erlangen
<http://www.frauenklinik.uk-erlangen.de>

DGGG-Leitliniensekretariat

Dr. med. Paul Gaß, Tobias Brodkorb, Marion Gebhardt
Universitätsklinikum Erlangen-Nürnberg
Frauenklinik
Telefon: +49 (0) 9131-85/44063 oder +49 (0) 9131-85/33507
Telefax: +49 (0) 9131-85/33951
fk-dggg-leitlinien@uk-erlangen.de
<http://www.dggg.de/leitlinienstellungen/>



Finanzierung

Das DGGG Leitlinienprogramm unterstützte das gesamte Leitlinienprojekt mit € 4.000,00. Dazu gehörten Reisekostenerstattungen, Literaturrecherchen usw.

Publikation

Das derzeitige Publikationsorgan ist die *Geburtshilfe und Frauenheilkunde (GebFra)* des Thieme Verlags. In diesem wird nach Veröffentlichung der Leitlinie angestrebt, die Langversion (bei maximal 10-12 Seiten des Leitlinientexts) oder die Kurzversion zu publizieren. Ein Supplement im *Frauenarzt* ist möglich.

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

Die korrekte Zitierweise dieser Langversion der Leitlinie besteht aus folgender Syntax. Diese Syntax ist bei der Benutzung im Rahmen von Publikationen bei Fachjournalen zu beachten, wenn in den Autorenhinweisen keine eigene Zitierweise vorgegeben wird:

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>

Leitliniendokumente

Dieses gesamte Leitliniendokument wird als Langversion bezeichnet. Um den Umgang des Leitlinieninhalts für spezielle Situationen (Praxisalltag, Vorträge) oder nicht medizinische Interessensgruppen (Patienten, Laien) zu erleichtern, wird von dieser Leitlinie die Erstellung einer Kurzversion, Laienversion und einer DIA-Version angestrebt.

Nach den Vorgaben des AWMF-Regelwerks (Version 1.0) ist für die Erstellung dieser Leitlinie eine Interessenkonflikterklärung nötig.

Des Weiteren wird für die Erstellung einer Leitlinie ab S2-Niveau (S2e/S2k/S3) ein ausführlicher Methodenreport mit Evidenztabellen eingefordert und wird mit der Langversion publiziert. Dazu finden Sie im separaten Kapitel Publikation mehr.

Die Zusammenfassung der Interessenkonflikte aller Leitlinienautoren und den Methodenreport finden Sie in diesem Dokument in einem separaten Kapitel **unter dem Titel „Interessenkonflikte“**



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

Aus 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 5: Verwendete Abkürzungen

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
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft
DRV Bund	Deutsche Rentenversicherung Bund
dVIN	Differenzierte Vulväre Intraepitheliale Neoplasie
ECE	Extracapsular Extension
ED	Einzeldosis

5-FU	5-Fluorouracil
EK	Expertenkonsens
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EQ-5D	Gesundheitsfragebogen zur Selbstauskunft bzgl. Mobilität
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



5-FU	5-Fluorouracil
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
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 international 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

Änderungen/Neuerungen

Zur vorigen Leitlinien aus dem Juni 2008 ergaben sich wie folgt Änderungen:

- ➔ 1 Epidemiologie und Risikofaktoren: Für die VIN wird die Prognose mit und ohne Therapie aufgeführt und es wird die Unterscheidung von uVIN und dVIN ausgeführt. Beim Vulvakarzinom werden aktuelle Zahlen zur Inzidenzzunahme und Prognose, zur Stadienverteilung und Sterberate sowie zu den Risikofaktoren separat für verhornende und nicht verhornende Plattenepithelkarzinome der Vulva aufgeführt.
- ➔ 2 Prävention und Früherkennung: Es wird die Empfehlung ausgesprochen, unter dem Aspekt der Vermeidung von VIN Läsionen bzw. Vulvakarzinomen einer HPV Impfung durchzuführen.
- ➔ 4 Pathologie: Das Kapitel ist neu geschrieben und erheblich erweitert um die neu erwähnte Entität der differenzierten VIN (dVIN) und die neue Staging-Einteilung der FIGO und der UICC.
- ➔ 5 Diagnostik: Neue Bewertungen der bildgebenden Verfahren, deren Sensitivität aber noch nicht ausreicht, um die histologische Abklärung der regionären Lymphknoten überflüssig zu machen.
- ➔ 7 Therapie der VIN: Die WHO hat eine neue Nomenklatur vorgeschlagen, die in Niedrigrisiko- und Hochrisiko-VIN unterteilt und die differenzierte VIN unter Hochrisiko-Läsionen führt. Zur Diagnostik sollte Essigsäure eingesetzt werden. Der Einsatz von Imiquimod als Alternative zur operativen Haut-Entfernung kann erfolgreich sein, gilt aber noch als off-label-use und es fehlen Langzeitbeobachtungen. Die photodynamische Therapie kann nach Erschöpfung der Standardmaßnahmen als experimentelle Therapie eingesetzt werden.
- ➔ 8 Operative Therapie des invasiven Karzinoms: Es gibt keinen evidenzbasierten Cutoff für die Mindestbreite eines tumorfreien Randabstandes bei der Resektion in sano. Empfehlung als Expertenkonsens: mindestens 3 mm histologisch gemessener gesunder Randabstand. Nach Aufklärung über das erhöhte Rezidivrisiko sind geringere Randabstände an kritischen Stellen (Klitoris, Urethra) akzeptierbar. Die Plastische Deckung soll bei Indikation großzügig eingesetzt werden. Die aktuelle Empfehlung zur operativen Therapie beruht auf der neuen FIGO Klassifikation: Stadium I: lokale radikale Resektion, Stadium II: lokale radikale Resektion/Vulvektomie incl. befallener Strukturen (Vagina, Anus, Urethra). Alternativ: Radio-(chemo)therapie, Stadium III (FIGO IVa): Radiochemo oder neoadjuvante Radio(chemo) gefolgt von OP.



- ➔ 9 Operative Therapie der Lymphabflusswege: Die Sentinel-LNE ist inzwischen ein Standardverfahren, das unter Beachtung der Kontraindikationen und der besonderen Durchführungsbedingungen angeboten werden sollte. Die potentiellen Risikofaktoren für das Auftreten pelviner LK-Metastasen und damit auch die Indikationsstellung zur Behandlung sind modifiziert worden: zwei oder mehr inguinale LK-Metastasen, inguinale Lymphknotenmetastasen >5mm Durchmesser oder mit Kapseldurchbruch.
- ➔ 10 Radiotherapie und Radiochemotherapie: Die Statements und Empfehlungen stimmen weitestgehend mit der vorherigen Leitlinie überein. Es steht in der aktuellen Version wesentlich mehr Literatur zur Verfügung, um die Statements zu untermauern, die auch integriert wurde. Ausführlicher wird die Systemtherapie abgehandelt, die weiterhin mit Zurückhaltung indiziert werden sollte. Einzelne Neuerungen sind:
- Indikation zur adjuvanten Radiotherapie bei einem Resektionsabstand von <3mm und fehlender Nachresektionsmöglichkeit
 - Indikation zur adjuvanten Radiotherapie bereits bei einem befallenen inguinalen Lymphknoten mit einem Metastasendurchmesser von 5mm und mehr (neues Stadium pN1b).
 - Empfehlung zur Beschränkung der pelvinen Radiotherapie auf nachgewiesene pelvin metastasierte Patientinnen und damit zur laparoskopischen oder extraperitonealen pelvinen Lymphonodektomie bei gegebener Indikation.
- ➔ 11 Systemische Therapie: Das Kapitel wurde komplett neu geschrieben und berichtet über die ersten, noch nicht zur Verbreitung geeigneten Ergebnisse mit neoadjuvanter Chemotherapie.
- ➔ 16 Nachsorge: Leistensonographie ist ein fakultatives Diagnostikum. Das Vorhandensein von Lichen sclerosus der Vulva beeinflusst die Rezidivwahrscheinlichkeit und das Neuauftreten von Karzinom entscheidend. Das Alter der Patientin (>50 Lebensjahr), die an einem Vulvakarzinom erkrankt ist, nimmt Einfluss auf die Mortalität. Die Nachuntersuchung der Patientin mit einer u-VIN (H-SIL) oder/und d-VIN soll alle 3-6 Monate erfolgen.
- ➔ 17 Therapie bei lokoregionären Rezidiven und Fernmetastasen: Das Kapitel wurde komplett neu geschrieben und enthält zusätzliche Details zur systemischen Therapie in der palliativen Situation.

Zur vorigen Leitlinien aus dem Juni 2008 ergaben sich wie folgt Neuerungen:

- ➔ Die Kapitel „3 Versorgungsstrukturen“, „6 Aufklärung der Patientinnen“, „12 Supportive Therapie“, „13 Psychoonkologie und Lebensqualität“, „14 Rehabilitation“, „18 Palliativmedizinische Begleitung“ sind im Wesentlichen neu eingefügt in diese Leitlinien-Version. Sie wurden auf der Grundlage der entsprechenden gleichnamigen Kapiteln der S3-Leitlinie Zervixkarzinom (AWMF-Registernummer 032/033OL) für die Vulvaneoplasien adaptiert. Das Kapitel „16 Integrative Medizin“ wurde vollständig neu verfasst.

Fragestellung und Ziele

Das Vulvakarzinom hat in den letzten 20 Jahren in seiner Inzidenz deutlich zugenommen (s. Kap. 2 Epidemiologie). Das Durchschnittsalter der Betroffenen ist deutlich gesunken. Die durchschnittliche Größe der Primärtumoren wird kleiner, weil die Aufmerksamkeit für die Vorstufen und frühen Karzinome zugenommen hat. Wegen seiner zumeist oberflächlichen Lage sind die Veränderungen dem Auge und dem tastenden Finger gut zugänglich. Die operative Therapie ist in vielen Fällen alleine erfolgreich, sehr häufig unter weitgehendem Erhalt der Gestalt und Funktion der Vulva.

Die Therapie hat in den letzten Jahren erhebliche Veränderungen erfahren: Die Operationen werden individualisiert durchgeführt. Der operativen Wiederherstellung wird auch durch onkoplastische Rekonstruktionen eine wachsende Bedeutung zugeordnet. Die Lymphknotenmetastasierung kann in vielen Fällen schonend über die Entnahme der Sentinel-Lymphknoten abgeklärt werden.

Das anwachsende Auftreten von Vulvakarzinomen und die verstärkte wissenschaftliche Bearbeitung der Therapie-Fragestellungen haben zu Ergebnissen geführt, die an vielen Stellen klare Therapie-Empfehlungen ermöglichen. Die Verbreitung dieser Empfehlungen kann beim Vulvakarzinom dazu beitragen, sowohl die - insbesondere operativen - Übertherapien zu vermeiden, als auch die gefährlichen Untertherapien besonders der Leisten zu vermindern.

Wenn das Vulvakarzinom leitlinienkonform primärtherapiert wird, ist die Erfolgsrate hoch. Insgesamt beträgt das relative 5-Jahres-Überleben beim Vulvakarzinom 71%. Damit ist das Vulvakarzinom eine gut heilbare Erkrankung. Voraussetzung ist die rechtzeitige Erkennung zur therapeutischen Komplett-Entfernung des Tumors.

Diese Leitlinie soll eine Hilfe für alle Ärztinnen und Ärzte darstellen, eigentlich gut sichtbare und nicht selten symptomatische frühe Läsionen an der Vulva sicher abzuklären und an den individuellen Fall angepasst zu behandeln.

Die Empfehlungen basieren entweder auf der Aufarbeitung der verfügbaren Evidenz nach den Kriterien der evidenzbasierten Medizin oder - bei Fehlen einer Evidenzgrundlage - auf dem Konsens der beteiligten Fachexperten. Alle Empfehlungen wurden durch eine multidisziplinäre Gruppe von Fachexperten und Vertretern von Patientenorganisationen bewertet und abgestimmt.



Die wissenschaftlichen Grundlagen für diese Leitlinie sind eher selten klare Aussagen von randomisierten prospektiven Studien. Viele Erkenntnisse stammen von retrospektiven Aufarbeitungen mittelgroßer und kleiner Kollektive. Unter diesen Voraussetzungen sind die ausgesprochenen Empfehlungen tatsächlich Expertenmeinungen auf bestmöglichem Niveau, das aber nicht mit klarer wissenschaftlicher Evidenz unterfüttert ist.

Neben dem allgemeinen Ziel, die Versorgung von Patientinnen mit Vulvakarzinomen durch die Optimierung der Diagnosekette und der Stadien gerechten Therapie bei Ersterkrankung, Rezidiv und/oder Metastasierung zu verbessern, sollen mit der neu erstellten S2k-Leitlinie die nachfolgenden Ziele erreicht werden:

- ➔ **Etablierung eines „Qualitäts-Standards“ als Basis für eine individuell zu-geschnittene, qualitativ hochwertige Therapie;**
- ➔ Verbesserung von Lebensqualität und mittel- und langfristige Senkung von Mortalität dieser Patientinnen durch Umsetzung der Empfehlungen dieser Leitlinie;
- ➔ Flächendeckende Umsetzung einer multidisziplinären, qualitätsgesicherten und Sektor übergreifenden Versorgung des Vulvakarzinoms, dabei auch konkretes Hinwirken auf Verbesserungen hinsichtlich einer bedarfs-gerechten und qualitätsgesicherten psychosozialen Betreuung und Rehabilitation;
- ➔ Unterstützung von Ärzten und Patientinnen in der Entscheidungsfindung bei medizinischen Entscheidungen durch formal konsentierete Empfehlungen;
- ➔ Unterstützung der Einbindung der Patientinnen in Therapieentscheidungen unter Berücksichtigung ihrer individuellen Bedürfnisse;
- ➔ Schaffung einer Grundlage für inhaltlich gezielte ärztliche Aus-, Fort- und Weiterbildungsmaßnahmen mit systematischer Berücksichtigung der Leitlinienempfehlungen in der Aus-, Fort- und Weiterbildung und in Qualitätsmanagementsystemen.

Generell soll den onkologisch tätigen Ärzten in der Praxis und Klinik eine akzeptierte, möglichst evidenzbasierte Entscheidungshilfe für die Auswahl sowie Durchführung von geeigneten Maßnahmen zur Diagnostik und Therapie und Nachsorge der Patientin mit Vulvakarzinom zur Verfügung gestellt werden.

Geltungsbereich und Zweck

Bei der LL zur Diagnostik und Therapie des Vulvakarzinoms und seiner Vorstufen handelt es sich um ein Update der bestehenden LL unter der AWMF Nr. 015/059, die zum September 2012 abgelaufen war. Der LL-Beauftragte der DGGG, Prof. Beckmann, hat die Organkommission Vulva/Vagina der AGO mit der Überarbeitung der bestehenden S2k-Leitlinie beauftragt. Die Leitlinie soll die Versorgung von Frauen mit dieser eher seltenen gynäkologischen Tumorerkrankung verbessern, vereinheitlichen und optimieren. Die LL richtet sich an alle Ärzte und Personengruppen, die in der Behandlung der Diagnostik und Therapie des Vulvakarzinoms und seiner Vorstufen (VIN) involviert sind (v.a. Gynäkologen in Praxis und Klinik,



Strahlentherapeuten, Onkologen, Dermatologen, Radiologen, Nuklearmediziner, Psychoonkologen, Palliativmediziner, Physiotherapeuten, aber auch Selbsthilfegruppen etc.). Die LL soll den Ärzten in Praxis und Klinik helfen, Frauen mit dieser Tumorerkrankung besser zu diagnostizieren und die Therapie und Nachsorge dieser Frauen zu optimieren. Alle Fragen zur Behandlung dieser Erkrankung werden in der LL angesprochen und beantwortet. Neben der Diagnostik und Therapie ist die Nachsorge, Aufklärung der Patientinnen, Anbindung an Selbsthilfegruppen, psychoonkologische und physiotherapeutische Betreuung der Frauen ein Thema in der Leitlinie.

Versorgungsbereich

Die Leitlinie umfasst das gesamte Spektrum der Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Vulvakarzinom einschließlich der Patientin mit mikroinvasiven Läsionen und hochgradigen Vorstufen.

Die primäre bzw. sekundäre Prävention (Impf-Prävention) des Vulvakarzinoms wird mit der des Zervixkarzinoms zusätzlich in diesbezüglichen Leitlinien abgehandelt [1, 2].

Der Anwendungsbereich der Leitlinie ist von sektorübergreifender Bedeutung. Es umfasst sowohl den ambulanten als auch den stationären Versorgungssektor und Rehabilitation.

An der Erstellung der Leitlinie waren daher alle relevanten, in der Behandlung integrierten Fachgesellschaften, Selbsthilfegruppen und Berufsverbände (s. a. Tab. 3) beteiligt.

Anwenderzielgruppe / Adressaten

Patientinnenzielgruppe

Diese S2k-Leitlinie richtet sich an alle Patientinnen, die an einem Vulvakarzinom [inklusive mikroinvasive Läsionen/hochgradige Vorstufen] erkrankt sind und an deren Angehörige.

Anwenderzielgruppe

Die Empfehlungen der Leitlinie richten sich an alle Ärzte und Angehörige von Berufsgruppen, die mit der ambulanten und/oder stationären Versorgung sowie Rehabilitation von Patientinnen mit Vulvakarzinom befasst sind, vor allem an Gynäkologen, Gynäkologische Onkologen, Allgemeinmediziner, Radiologen, Pathologen, Radioonkologen, Hämatonkologen, Psychoonkologen und Pflegekräfte.

Weitere Adressaten sind

- ➔ Medizinisch-wissenschaftliche Fachgesellschaften und Berufsverbände,
- ➔ Interessenvertretungen der Frauen (Frauengesundheitsorganisationen, Patienten- und Selbsthilfeorganisationen),
- ➔ Qualitätssicherungseinrichtungen und Projekte auf Bundes- und Länderebene (z.B. AQUA, KoQK, ADT, GEKID, „gesundheitsziele.de“),



- ➔ Gesundheitspolitische Einrichtungen und Entscheidungsträger auf Bundes- und Länderebene,
- ➔ Kostenträger,

sowie die (Fach-) Öffentlichkeit zur Information über gute medizinische Vorgehensweise.

Verabschiedung und Gültigkeitsdauer

Die Gültigkeit dieser Leitlinie wurde durch die Vorstände/Verantwortlichen der beteiligten Fachgesellschaften/Arbeitsgemeinschaften/Organisationen/Vereine, sowie durch den Vorstand der DGGG und der DGGG-Leitlinienkommission im August 2015 und November 2015 bestätigt und damit in seinem gesamten Inhalt genehmigt. Diese Leitlinie besitzt eine Gültigkeitsdauer von 01.11.2015 bis 31.10.2020. Diese Dauer ist aufgrund der inhaltlichen Zusammenhänge geschätzt. Bei dringendem Bedarf kann eine Leitlinie früher aktualisiert werden, bei weiterhin aktuellem Wissenstand kann ebenso die Dauer verlängert werden. Tritt zwischenzeitlich ein Erfordernis von Änderungen der Empfehlungen oder Statements ein, so wird von der Kommission ein Amendment der Leitlinie erarbeitet, den Gremien der DKG und DGGG vorgelegt und über die AWMF-Webseite neben der Leitlinie publiziert.

Leitlinienimplementierung

Leitlinien sind als „Handlungs- und Entscheidungskorridore“ zu verstehen, von denen in begründeten Fällen abgewichen werden kann oder sogar muss. Die Anwendbarkeit einer Leitlinie oder einzelner Empfehlungsgraduierungen muss in der individuellen Situation vom Arzt geprüft werden im Hinblick auf die Indikationsstellung, Beratung, Präferenzermittlung und die Beteiligung der Patientin an der Therapie-Entscheidung in Zusammenhang der verfügbaren Ressourcen.

Die verschiedenen Dokumentenversionen dieser Leitlinien dienen dem Klinik-nahen Einsatz, welcher Sie in Kapitel Leitliniendokumente finden.

Spezifische Qualitätsindikatoren wurden benannt.

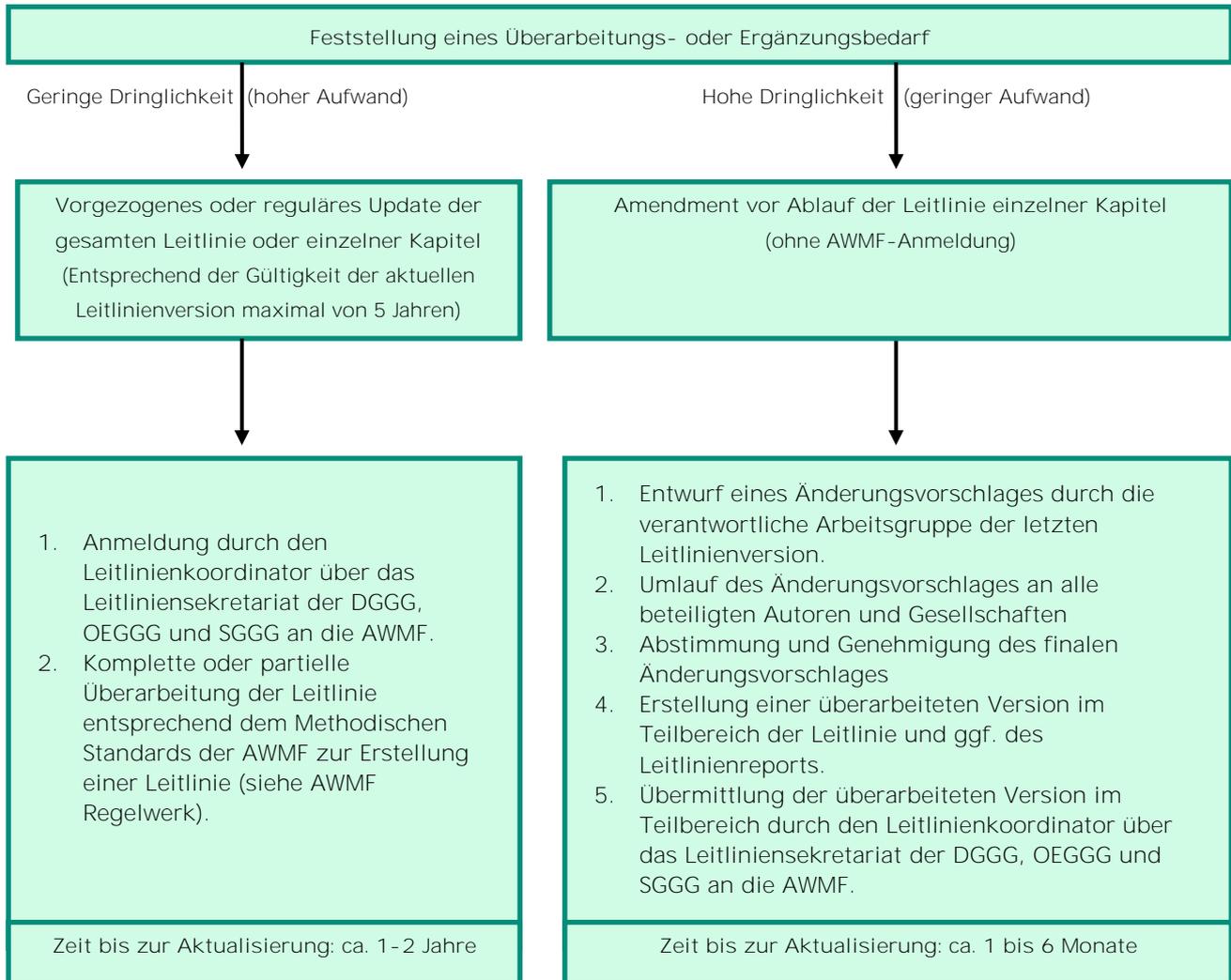
Die überarbeitete S2k-Leitlinie wurde auf der Jahrestagung der AGO, die vom 21.-23. Mai 2015 in Berlin stattfand, der Fach-Öffentlichkeit erstmals vorgestellt.



Überarbeitung und Aktualisierung

Bei dringendem Bedarf kann eine Leitlinie von der AGO Organkommission Vulva/Vagina früher aktualisiert werden, bei weiterhin aktuellem Wissenstand kann ebenso die Dauer auf maximal 5 Jahre verlängert werden.

Die Leitlinienkommission der DGGG, SGGG und OEGGG hat dazu ein übersichtliches Flow-Chart entwickelt, welches zunächst für jede gemeinsame Leitlinie dieser Fachgesellschaften gilt:



Ansprechpartner für diese Prozesse sind die federführende Autoren der Leitliniengruppe in enger Zusammenarbeit innerhalb der festgelegten Gültigkeitsdauer oder nach Ablauf der Gültigkeit die Leitlinienkommission der DGGG.



IV. Methodik

Grundlagen (Allgemein)

Die Methodik zur Erstellung dieser Leitlinie wird durch die Vergabe der Stufenklassifikation vorgegeben. Das AWMF-Regelwerk (Version 1.0) gibt entsprechende Regelungen vor. Es wird zwischen der niedrigsten Stufe (S1), der mittleren Stufe (S2) und der höchsten Stufe (S3) unterschieden. Die niedrigste Klasse definiert sich durch eine Zusammenstellung von Handlungsempfehlungen, erstellt durch eine nicht repräsentative Expertengruppe. Im Jahr 2004 wurde die Stufe S2 in die systematische Evidenzrecherche-basierte (S2e) oder strukturelle Konsens-basierte Unterstufe (S2k) gegliedert. In der höchsten Stufe S3 vereinigen sich beide Verfahren.

Diese Leitlinie entspricht der Stufe: S2k

Quelle: Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)-Ständige Kommission Leitlinien. AWMF-Regelwerk „Leitlinien“. **1. Auflage 2012.**

<http://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk.html>

Grundlagen (Leitlinie)

Die bestehende AWMF LL Diagnostik und Therapie des Vulvakarzinoms und seiner Vorstufen aus dem Jahr 2008 diente als Grundlage für die Aktualisierung der LL. Die bestehenden Kapitel wurden unter den 17 Organ-Kommissionsmitgliedern der Kommission Vulva/Vagina der AGO aufgeteilt und von diesen zunächst überarbeitet. Eine ausführliche Literaturrecherche wurde von den einzelnen Mitgliedern zu den entsprechenden Stichpunkten ihres Kapitels in Eigenarbeit durchgeführt. Einige nicht in der alten LL verankerten Kapitel wurden neu erstellt bzw. aus verwandten LL übernommen und adaptiert. Dazu gehörten die Kapitel Aufklärung, Supportivtherapie, Psychoonkologie und Rehabilitation; die aus der Cervixkarzinomleitlinie übernommen und auf das Vulvakarzinom adaptiert wurde. Die Kapitel Sexualität, Neoadjuvante Chemotherapie und Integrative Medizin waren in der alten LL nicht enthalten und wurden neu erarbeitet.

In den Jahren 2013-2015 wurden acht Sitzungen der AGO Kommission Vulva/Vagina abgehalten.

Die erste Sitzung fand am 13.11.2013 statt. Auf dieser Sitzung wurden die bestehenden Kapitel unter den Kommissionsmitgliedern wie folgt zur Überarbeitung aufgeteilt:

- 1.1. Epidemiologie und Risikofaktoren: Hampl/Böing
- 1.2. Prävention und Früherkennung: Dannecker, Torsten
- 1.3. Diagnostik: Schnürch, Hantschmann
- 1.4. Pathologie bei Vorstufen und Karzinomen : Horn



- 1.5. Therapie der VIN Ackermann/Barinoff
- 1.6. Therapie des invasiven Karzinoms : Hampl/Kürzl
- 1.7. Operative Therapie der Lymphabflusswegen: Schnürch /Wölber
- 1.8. Medikamentöse Therapie: Mallmann/Barinoff
- 1.9. Radiotherapie und Radiochemotherapie: Marnitz, Hantschmann
- 1.10. Versorgungsstrukturen, Aufklärung, Supportivtherapie, Psychoonkologie und Rehabilitation, Palliativmedizinische Begleitung: Adaptation aus S3 LL Cervixkarzinom, Mallmann, Schnürch
- 1.11. Rezidivtherapie: Mallmann, Günthert
- 1.12. Nachsorge: Mehlhorn, Giesecking

Die zwei Kollegen haben jeweils im Team die Ihnen zugeteilten Kapitel aktualisiert. Dabei wurden zunächst orientierende Literaturrecherchen in Medline (via pubmed) von den benannten Autoren selbst durchgeführt, um die aktuellen Daten zu dem Thema zu bekommen. Der Anspruch einer systematischen Literaturrecherche bestand bei der gewählten Entwicklungsstufe S2k nicht. Diese Daten und ihre eigene Expertise dienten als Grundlage zur Überarbeitung des Ihnen zugeteilten Kapitels. Ein Teil der allgemeingültigen Kapitel (s.oben) wurden aus der Zervix-LL übernommen und auf die Verhältnisse beim Vulvakarzinom/VIN adaptiert. Zu jedem Kapitel wurde von den Autoren eine Literaturliste erstellt.

In den darauffolgenden 7 Sitzungen der Organkommission wurden alle überarbeiteten Kapitel Wort für Wort mit Beamer-Technik projiziert, vorgelesen und von den anwesenden Mitgliedern in informeller Übereinkunft angenommen oder verbessert. Auch Ergänzungen wurden vorgenommen.

In der zweiten Sitzung am 21.2.2014 wurden die Kapitel Epidemiologie und Radiotherapie informell abgestimmt und mit der Durchsicht des Kapitels operative Therapie des Vulvakarzinoms begonnen. Die Sitzung am 27.3.2014 diente der internen Abstimmung der Kapitel Prävention und Risikofaktoren, operative Therapie der Lymphabflusswege und Fertigstellung des Kapitels Radiotherapie. Am 3.7.2014 wurden die Kapitel Pathologie, Rezidivtherapie besprochen. Die übernommen und adaptierten Kapitel aus der S3-Leitlinie Zervixkarzinom wurden zum Lesen an alle Mitglieder per E-Mail versandt. Weitere Sitzungen fanden am 23.9.2014 und 20.11.2014 statt, in denen die noch fehlenden Kapitel in allen Einzelheiten durchgegangen und von den anwesenden Mitgliedern verbessert wurden. Am Ende der Sitzung im November 2014 waren alle Kapitel durchgearbeitet, auch die übernommenen Kapitel aus der Zervixkarzinom-LL, und jedes Redaktionsteam erhielt die Aufgabe, bis zur nächsten Sitzung im Januar 2015 konsensfähige Statements oder Empfehlungen für ihr Thema vorzubereiten. Diese wurden in der Sitzung vom 15.1.2015 gemeinsam in der Gruppe abgestimmt und somit war die interne Überarbeitung des LL- Textes fertiggestellt. HG Schnürch aus der Organkommission hatte sich bereit erklärt, den Text der LL und die Literatur zusammen mit Frau Dr. Wölber **in das „Template“ zur Leitlinienerstellung einzuarbeiten. Der ins Template eingefügte LL-Text wurde in einem Treffen mit dem LL-Koordinator der DGGG, M. Beckmann unter Anwesenheit von Frau M. Hampl, HG. Schnürch, P. Hantschmann (redaktionelles Komitee der Kommission), P. Gass und M. Koch, zwei Mitarbeiter von M.**



Beckmann, die in der Leitlinienerstellung tätig sind, vorgelegt und es wurden offene Fragen zum Layout und der weiteren Vorgehensweise bis zur Veröffentlichung diskutiert. Die von M. Beckmann angeregten Veränderungen wurden in den folgenden Wochen durchgeführt. Ein wichtiger Punkt war die Erstellung eines Textes zur integrativen Medizin von Mitgliedern der AG für integrative Medizin (Frau Hack, M. Koch, M. Beckmann aus Erlangen). Dieser Text wurde nach Freigabe in die LL aufgenommen.

Auf Vorschlag von M. Beckmann wurde Frau M. Nothacker von der AWMF als Moderatorin der Konsensuskonferenz angefragt.

Literaturrecherche

Die wissenschaftlichen Grundlagen der Ausführungen in dieser Leitlinie wurden von Mitgliedern der Kommission Vulva- und Vaginaltumoren der AGO erarbeitet. Dabei haben die Autorinnen und Autoren (s. Tab. 1 und 2) auf die vorhandenen wissenschaftlichen Artikel der internationalen medizinischen Fachzeitschriften und einschlägigen Handbücher zurückgegriffen. Die jeweiligen Recherchen wurden von den Autorinnen und Autoren zeitnah **zur Erstellung der Einzelkapitel zumeist über den Anbieter „Pubmed“ per Internet durchgeführt.** Dabei handelt es sich um Stichwort-getriggerte Suchen und anschließende Auswertungen, die aber nicht den Anspruch einer vollständigen systematischen Literatursuche erfüllen. Die **Bibliographien der zitierten 533 Artikel wurde von L. Wölber mit dem Programm „endnote“ im Literaturverzeichnis (Kap. VII) zusammengeführt und über durchlaufende Ziffern im Text zugeordnet.**

Empfehlungsgraduierung

Während mit der Darlegung der Qualität der Evidenz (Evidenzstärke) die Belastbarkeit der publizierten Daten und damit das Ausmaß an Sicherheit / Unsicherheit des Wissens ausgedrückt wird, ist die Darlegung der Empfehlungsgrade Ausdruck des Ergebnisses der Abwägung erwünschter / und unerwünschter Konsequenzen alternativer Vorgehensweisen. Die Evidenzgraduierung und Empfehlungsgraduierung einer Leitlinie auf S2k-Niveau ist nicht vorgesehen. Es werden die einzelnen Statements und Empfehlungen nur sprachlich – nicht symbolisch unterschieden. Die gewählte Formulierung des Empfehlungsgrades sollte im Hintergrundtext erläutert werden.



Tabelle 6: 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

Im Rahmen einer strukturellen Konsensusfindung (S2k/S3-Niveau) stimmen die berechtigten Teilnehmer der Sitzung die ausformulierten Statements und Empfehlungen ab. Hierbei kann es zu signifikanten Änderungen von Formulierungen etc. kommen. Abschließend wird abhängig von der Anzahl der Teilnehmer eine Stärke des Konsensus ermittelt.

Tabelle 7: 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

Zur Vorbereitung der Konsensuskonferenz am 19.3.2015 in Berlin wurden die folgenden Arbeitsgemeinschaften/Gesellschaften (s. Tab. 3, 4) von Frau M. Hampl als Vorsitzender der AGO-Kommission Vulva- und Vaginaltumoren schriftlich zur Teilnahme an der Konsensuskonferenz eingeladen. Die benannten Mandatsträger (s. Tab 3, 4) wurden zur Konsensuskonferenz am 19.3.2015 von 10-17 Uhr ins Haus der DGGG in Berlin eingeladen. Im Vorfeld wurde allen Teilnehmern die aktuelle Version der Leitlinie per email zur Durchsicht und ggf. Kommentierung zugesandt. Der Berufsverband der Frauenärzte wurde durch Dr. Cremer und Dr. Steiner vertreten, die jedoch nur eine Stimme erhielten. Somit waren 19



stimmberechtigte Teilnehmer anwesend (die AGO Kommission Vulva/Vagina und die SHG Vulva je 1 Stimme von den jeweils zwei anwesenden Vertretern).

Während der Konsensuskonferenz unter Moderation von Frau M. Nothacker, Berlin und Protokollführer M. Koch, Erlangen wurden alle Statements und Empfehlungen der Leitlinie per Ted System bzw. Handmeldungen in einem strukturierten Konsensusprozeß besprochen und abgestimmt. Die jeweilige Empfehlung wurde vorgestellt und etwaige begründete Änderungsvorschläge reihum eingeholt sowie abgestimmt. Ein Konsens wurde bei Zustimmung > 75% erzielt. Alle Statements/Empfehlungen bis auf eines wurden von den anwesenden Mandatsträgern mit 100% Übereinstimmung (19/19 Stimmen) angenommen. In Bezug auf eine Empfehlung / Statement gab es den Antrag auf ein Minderheitenvotum von 3 vertretenen Organisationen (15/19 Stimmen dafür, 1 Enthaltung). Dieses Minderheitenvotum wurde aufgenommen und im Hintergrundtext erklärt.

Auf Anregung der Patientinnenvertreterinnen der VulvaKarzinom-SHG wurde ein Text zur Sexualität nach Vulvakarzinomtherapie verfasst. Dieser Text wurde von Frau J. Barinoff, Frankfurt und Frau F. Giesecking, Hamburg erarbeitet und von Frau M. Hampl, Frau C. Böhlke von der VulvaKarzinom-SHG und HG. Schnürch überarbeitet und freigegeben. Der Text zur Radiologischen Diagnostik bei V.a. Vulvakarzinom wurde von der Vertreterin der Deutschen Röntgengesellschaft, Fr. C. Alt, Düsseldorf, auf deren Antrag hin überarbeitet und zusammen mit dem für diese Kapitel primär beauftragten Mitglied aus der Organkommission P. Hantschmann, Altötting ausführlicher erstellt und die verbesserte Version nach Freigabe in den LL-Text eingearbeitet.

Qualitätsindikatoren zur Behandlung des Vulvakarzinoms wurden von HG Schnürch unter Mitarbeit von Frau S. Wesselmann (Zertifizierungssystem der DKG) erarbeitet. Dieses Kapitel wurde in einer Telefonkonferenz am 15.04.2015 (10.00 bis 12.00 Uhr) mit der Vertreterin des Zertifizierungssystems der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) (S. Wesselmann) und einem Vertreter der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren (ADT) (H. Barlag) sowie einem Vertreter des Leitlinienprogrammes Onkologie (M. Follmann) ausführlich diskutiert, um die Messbarkeit mit den aktuell bestehenden Dokumentationssystemen (Einheitlicher onkologischer Basisdatensatz) abzugleichen bzw. herzustellen. Im weiteren Verlauf hat die Leitlinien-Beauftragte der AWMF (M. Nothacker) die Ergebnisse der Telefonkonferenz bewertet und Hinweise auf den weiteren Ablauf gegeben. Im nächsten Schritt haben die Patientinnenvertreter des Bundesverbandes Frauenselbsthilfe nach Krebs e.V. (FSH) (Fr. Gebhardt) und der VulvaKarzinom-SHG (Fr. Böhlke) die Vorlage geprüft, bewertet und Vorschläge unterbreitet. Diese wurden von den Methodikern (Wesselmann, Follmann, Nothacker) eingesehen. Die Vorschläge umfassen 5 neue QIs und Änderungen. Auf Vorschlag des Methodikers Follmann sollen die Vorschläge in einer Arbeitsgruppe aus Mitgliedern der Kommission Vulvatumoren, Mitgliedern der Patientinnen-Selbsthilfegruppen und den Methodikern bearbeitet und bei der Aktualisierung der Leitlinie integriert werden. Die bereits erarbeiteten QIs werden nicht grundsätzlich beanstandet und werden in diesem Kapitel der Leitlinie als Vorschläge niedergelegt.

Die Erstellung einer gesonderten Patientinnen LL ist geplant, jedoch ist die Finanzierung ungeklärt. Die Vertreterinnen der Selbsthilfegruppen und Frau Dr. Wölber aus Hamburg haben Ihre Unterstützung angeboten.



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

An alle Teilnehmer an der Leitlinienerstellung und/oder aktive Teilnahme an Konsensusprozessen wurde **das „AWMF-Formular zur Erklärung von Interessenkonflikten im Rahmen von Leitlinienvorhaben“ (Stand: 8.2.2010)** verschickt. Diese wurden vom federführenden Leitlinienautor/in zur Veröffentlichung zusammengefasst und befindet sich im vollen Umfang tabellarisch anbei.

Der Umgang mit allen potenziellen Interessenkonflikten gestaltet sich in Bezug auf die redaktionelle Unabhängigkeit durch folgende vorher festgelegten Maßnahmen: Die Angaben in den COI-Erklärungen der Teilnehmer wurden in einer Telefonkonferenz zwischen Frau Prof. Hampl, und Dr. Koch aus der Universitätsfrauenklinik Erlangen als Vertreter des LL Koordinators der DGGG (M. Beckmann) bewertet. Bis auf einen conflict of interest von Frau F. Giesecking und Frau M. Hampl in Bezug auf eine Abstimmung zur HPV Impfung wurden keine Interessenskonflikte in Bezug auf die Vulvakarzinom Leitlinie festgestellt. Frau Giesecking und Frau Prof. Hampl wurden bei der Abstimmung zum Statement zur HPV Impfung ausgeschlossen. Alle eingeladenen Mandatsträger bis auf die benannte Mandatsträgerin der DGHO, die an dem angesetzten Termin leider verhindert war, und dem Mandatsträger der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin, der kurzfristig am Tag der Konsensuskonferenz abgesagt hat, nahmen alle an der Konsensuskonferenz teil. Der Mandatsträger der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin hat der Leitlinie im Umlaufverfahren nach der Konsensuskonferenz zugestimmt, die Mandatsträgerin der DGHO hat sich nicht gemeldet.



Tabelle 8: Zusammenfassung aller Interessenkonflikte

	Berater- bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit ¹	Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten, bezahlte Autoren- oder Co-Autoren-schaften ²	Finanzielle Zuwendungen (Dritt-mittel) ³	Eigentümer-interesse an Arznei-mitteln/ Medizin-produkten ⁴	Besitz von Geschäfts-anteilen, Aktien, Fonds ⁵	Persön-liche Bezieh-ungen ⁶	Mitglied-schaft Fachge-sellschaf-ten/ Berufs-verbände ⁷	Politische, wissen-schaftlich e oder persön-liche Interesse n ⁸	Gegenwärtiger und frühere Arbeit-geber (<3 Jahren)
Ackermann, Sven	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja	Nein	Klinkum Darmstadt
Alt, Celine Desiree*	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja	Nein	Univ.-Klinik Heidelberg, Hanseatische Radiologie Hamburg
Barinoff, Jana	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja	Nein	Markus Klinikum Frankfurt
Böhlke, Christiane*	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Keine Angabe
Böing, Carsten	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja	Nein	Kath. Klinikum Oberhausen
Cremer, Wolfgang*	nein	ja	nein	nein	nein	nein	Landesvor-sitz. BFA Hamburg	nein	Selbständig, Praxis



	Berater- bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit ¹	Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten, bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaften ²	Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel) ³	Eigentümerinteresse an Arzneimitteln/ Medizinprodukten ⁴	Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds ⁵	Persönliche Beziehungen ⁶	Mitgliedschaft Fachgesellschaften/ Berufsverbände ⁷	Politische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen ⁸	Gegenwärtiger und frühere Arbeitgeber (<3 Jahren)
Dannecker, Christian	Nein	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja	Nein	Klinikum der Univ. München
Domschke, Christoph*	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Uni-Klinik Heidelberg
Fleisch, Markus*	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Uni-Klinik Düsseldorf
Gebhardt, Marion*	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Institut für Frauengesundheit GmbH, Erlangen
Giesecking, Friederike*	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Ja	Nein	Endokrinologikum/A medes Hamburg
Günthert, Andreas	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja	Nein	Neue Frauenklinik Kantonssp. Luzern
Hampl, Monika*	Nein	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja	Nein	UFK Düsseldorf



	Berater- bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit ¹	Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten, bezahlte Autoren- oder Co-Autoren-schaften ²	Finanzielle Zuwendungen (Dritt-mittel) ³	Eigentümer-interesse an Arznei-mitteln/ Medizin-produkten ⁴	Besitz von Geschäfts-anteilen, Aktien, Fonds ⁵	Persön-liche Bezieh-ungen ⁶	Mitglied-schaft Fachge-sellschaf-ten/ Berufs-verbände ⁷	Politische, wissen-schaftlich e oder persön-liche Interesse n ⁸	Gegenwärtiger und frühere Arbeit-geber (<3 Jahren)
Hantschmann, Peer	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja	Nein	Kreiskliniken Altötting-Burghausen
Hindenburg, Hans-Joachim*	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja	Nein	Selbständig, Praxis Krebsheilkunde für Frauen, Berlin
Horn, Lars-Christian	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja	Nein	Univ. Leipzig
Kerschgens, Christa*	nein	nein	Nein	nein	nein	nein	Ja, Mandat ASOR	nein	Vivantes Klinik, Berlin
Kürzli, Rainer	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja	Nein	UFK München Maistr. und Ulm
Mallmann, Peter*	Nein	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja	Nein	UFK Köln
Marnitz, Simone*	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja	Nein	Radioonkol. und Strahlentherapie, Charité Berlin



	Berater- bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit ¹	Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten, bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaften ²	Finanzielle Zuwendungen (Dritt-mittel) ³	Eigentümer-interesse an Arznei-mitteln/ Medizin-produkten ⁴	Besitz von Geschäfts-anteilen, Aktien, Fonds ⁵	Persön-liche Bezieh-ungen ⁶	Mitglied-schaft Fachge-sellschaf-ten/ Berufs-verbände ⁷	Politische, wissen-schaftlich e oder persön-liche Interesse n ⁸	Gegenwärtiger und frühere Arbeit-geber (<3 Jahren)
Mehlhorn, Grit	Nein	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja	Nein	UFK Erlangen
Paradies, Kerstin*	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Gyn. Praxisklinik Hamburg-Volksdorf
Reinhardt, Michael*	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja	Nein	Pius-Hospital, Oldenburg
Schnürch, Hans-Georg*	Nein	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja	Nein	Lukaskrh. Neuss
Selka, Enzia*	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Keine Angabe
Tholen, Reina*	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Deutscher Verband für Physiotherapie e.V.
Torsten, Uwe	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja	Nein	Vivantes Klinikum Neukölln



	Berater- bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit ¹	Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten, bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaften ²	Finanzielle Zuwendungen (Dritt-mittel) ³	Eigentümer- interesse an Arznei- mitteln/ Medizin- produkten ⁴	Besitz von Geschäft s- anteilen, Aktien, Fonds ⁵	Persön- liche Bezieh ungen ⁶	Mitglied- schaft Fachge- sellschaften/ Berufs- verbände ⁷	Politische , wissen- schaftlich e oder persön- liche Interesse n ⁸	Gegenwärtiger und frühere Arbeit- geber (<3 Jahren)
Weikel, Wolfgang*	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja	Nein	Klinikum Ludwigshafen, Rhön AG, Helios AG
Wetzig, Tino*	nein	ja	nein	nein	nein	nein	Deutsche Dermatol. Gesellsch.	nein	Deutsche Gesellschaft für Dermatologie
Wölber, Linn	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Ja	Nein	Univ.Klinik Hamburg Eppendorf
<p>1 = Berater-bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft (z.B. Arzneimittelindustrie, Medizinproduktindustrie), eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung</p> <p>2 = Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaften im Auftrag eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung</p> <p>3 = Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel) für Forschungsvorhaben oder direkte Finanzierung von Mitarbeitern der Einrichtung von Seiten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung</p> <p>4 = Eigentümerinteresse an Arzneimitteln/Medizinprodukten (z. B. Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz)</p> <p>5 = Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds mit Beteiligung von Unternehmen der Gesundheitswirtschaft</p> <p>6 = Persönliche Beziehungen zu einem Vertretungsberechtigten eines Unternehmens Gesundheitswirtschaft</p> <p>7 = Mitglied von in Zusammenhang mit der Leitlinienentwicklung relevanten Fachgesellschaften/Berufsverbänden, Mandatsträger im Rahmen der Leitlinienentwicklung</p> <p>8 = Politische, akademische (z.B. Zugehörigkeit zu bestimmten „Schulen“), wissenschaftliche oder persönliche Interessen, die mögliche Konflikte begründen könnten</p>									
*Mandatsträger der einzelnen Interessengruppen									



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) [3]. 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 [4].

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

1.1.1 Undifferenzierte (usual type, klassische) VIN = uVIN

Die uVIN tritt meist bei jungen, prämenopausalen Frauen auf. Sie ist mit 90% die häufigste Form der VIN und ist charakterisiert durch den Nachweis von high risk HPV in bis zu 90% der Fälle [5]. Das mit der uVIN assoziierte invasive Karzinom ist in der Regel ein nicht-verhornendes Plattenepithelkarzinom. Die Risikofaktoren sind wie beim nicht verhornenden invasiven Vulvakarzinom persistierende Infektionen mit HPV, Rauchen, Immundefekt oder Immunsuppression.

1.1.2 Differenzierte (differentiated type) VIN = dVIN

Die differenzierte VIN tritt meist bei postmenopausalen Frauen auf. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 65 Jahren. Sie ist mit 2-10% aller VIN deutlich seltener [6, 7] und weist keine Assoziation zu einer HPV-Infektion auf.

Die differenzierte VIN wird meist im Zusammenhang mit einem verhornenden Plattenepithelkarzinom diagnostiziert; selten als Präkanzerose per se. Die Patientinnen haben häufig einen Lichen sclerosus [8].



1.1.3 Prognose einer VIN ohne Therapie

Wird eine VIN nicht behandelt, so kann diese 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 [9]. 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 [10].

1.1.4 Prognose einer VIN nach Therapie

Ungefähr 6 % der Patientinnen erleiden nach der Behandlung einer VIN 3 eine Progression in ein invasives Karzinom [9]. Das Risiko ist bei postmenopausalen Frauen 3,2 mal höher als bei prämenopausalen [11].

Invasive Karzinome können an der primären Lokalisation einer behandelten VIN entstehen. Hierbei handelt es sich um eine Progression einer vorbestehenden Präneoplasie. Die Zeit bis zur Progression beträgt im Median 2,4 Jahre nach VIN Therapie [8]. Davon unterscheiden sich die Karzinome, die viele Jahre später distinkt zu der Vorbehandlung entstehen und eine neue neoplastische Veränderung in einem Risikoareal darstellen [12].

1.2 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 [13-15].

1.3 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.



1.3.1 Erkrankungsrate

Das Vulvakarzinom ist das vierthäufigste weibliche Genital-Karzinom. In den letzten zehn Jahren hat sich die Zahl der Neuerkrankungen verdoppelt [16], 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).

Tabelle 9: Übersicht über die wichtigsten Epidemiologischen Maßzahlen für Deutschland, ICD-10 C51, (Quelle RKI 2013)

	2009	2010	Prognose für 2014
	Frauen	Frauen	Frauen
Neuerkrankungen	2.950	3.190	4.000
rohe Erkrankungsrate ¹	7,1	7,7	9,8
standardisierte Erkrankungsrate ^{1,2}	4,3	4,6	5,8
mittleres Erkrankungsalter ³	72	72	
Sterbefälle	768	749	
rohe Sterberate ¹	1,8	1,8	
standardisierte Sterberate ^{1,2}	0,9	0,8	
5-Jahres-Prävalenz	9.700	10.500	
absolute 5-Jahres-Überlebensrate (2009-2010) ⁴		60 (52-65)	
relative 5-Jahres-Überlebensrate (2009-2010) ⁴		71 (62-79)	

¹ je 100.000 Personen ² altersstandardisiert nach alter Europabevölkerung ³ Median ⁴ in Prozent (niedrigster und höchster Wert der einbezogenen Bundesländer)

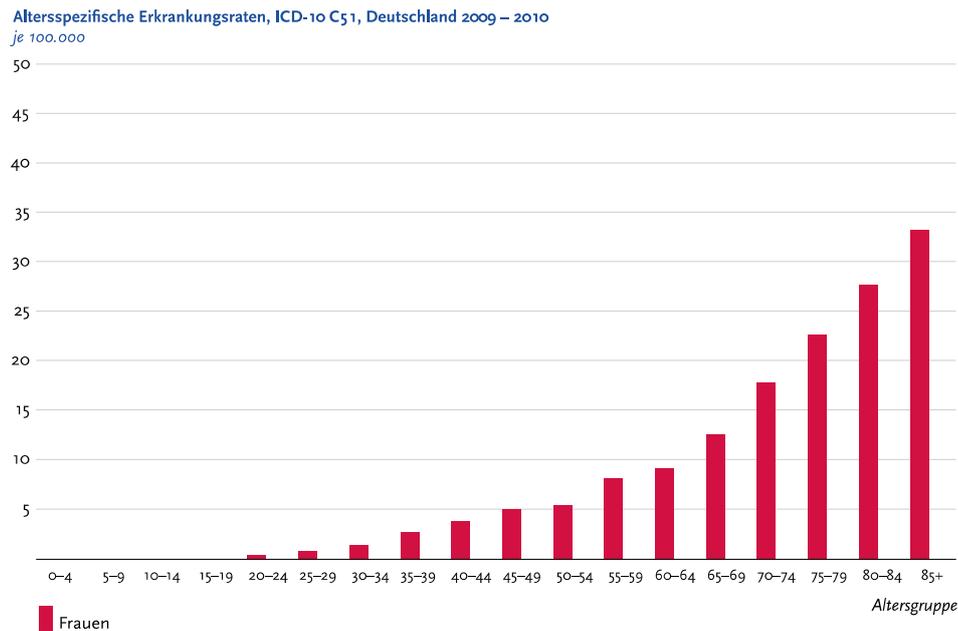
Auch die Daten aus dem Jahre 2012 vom Krebsregister Schleswig-Holstein (KRSH) und der Gesellschaft für epidemiologische Krebsregister (GEKID) zeigen, dass die Zahl der Neuerkrankungen geschätzt für Deutschland deutlich höher liegen müsste, als bislang angenommen. Man geht jährlich von 2800-4300 neu erkrankten Frauen aus (www.krebsregister-sh.de). Es findet sich mit zunehmendem Alter eine Häufung der Erkrankung. Während bei den unter 30-Jährigen nur 0,4 von 100.000 Frauen an einem bösartigen Tumor der Vulva leiden, sind es bei den 70-Jährigen schon 20 von 100.000.



1.3.2 Altersverteilung

Besonders jüngere Frauen erkranken in den letzten Jahren relativ häufiger [16, 17]. Die größte Krankheitslast liegt allerdings weiterhin bei Patientinnen über 70 Jahren. Das mittlere Erkrankungsalter beträgt 72 Jahre.

Abbildung 2: Altersspezifische Erkrankungsraten beim Vulvakarzinom, Deutschland 2009-2010 je 100.000 (Quelle RKI 2013)



1.3.3 Stadienverteilung

Die überwiegende Zahl der invasiven Karzinome wird in einem frühen Stadium diagnostiziert. Jede fünfte Frau hat bei Diagnosestellung einen Lymphknotenbefall.

1.3.4 Sterberate

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%.

1.3.5 Risikofaktoren

1.3.5.1 Verhornendes Plattenepithelkarzinom

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 [18].

1.3.5.2 Nicht verhornendes Plattenepithelkarzinom

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 [19]. Als weitere Risikofaktoren gelten Rauchen [20-23] 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 der Kapitel 8 bis 13.

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 [2].	
*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 [24]. 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 [25-27]. Die beiden häufigsten HPV-Typen waren bei der VIN die Typen 16 und 18, beim Vulvakarzinom die Typen 16 und 33.

Beide derzeit erhältlichen bi- und tetravalenten Impfstoffe schützen vor HPV-Infektionen der beiden onkologisch relevanten HPV-Typen 16 und 18. In einer kombinierten Analyse dreier prospektiv-randomisierter Studien konnte eine HPV-16/18-typenspezifische high grade VIN-Entstehung in einer für diese HPV-Typen naiven Population während eines Nachuntersuchungszeitraums von 3 Jahren zu 100% verhindert werden [28]. Die Impfung hat keinen therapeutischen Effekt, der Verlauf einer bestehenden HPV-Infektion oder einer VIN wird durch die Impfung nicht beeinflusst [28]. Allerdings gibt es Daten dafür, dass eine Impfung nach behandelter HPV-induzierter VIN zu einer Risikoreduktion einer Rezidiventstehung führt [29]. 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 [26, 30]. 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-assoziiertes Neoplasien“ AWMF Registernummer 082/002, Kapitel 5.4). Die HPV-Impfung wird laut Empfehlung der STIKO von August 2014 [31] 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.

Für eine Früherkennung im Rahmen eines Screenings kommen Tests zur Anwendung, um eine Erkrankung bei einer Person zu entdecken, die keine Symptome oder Risikofaktoren der Erkrankung aufweist. Derartige Tests (z.B. Routine-Zytologie für Zervixneoplasien) sind für das Vulvakarzinom nicht evaluiert und können nicht empfohlen werden. Grundsätzlich erstreckt sich aber die gynäkologische Vorsorgeuntersuchung auch auf die Inspektion der Vulva. Die Abklärung symptomatischer Befunde bzw. sichtbarer vulvärer Veränderungen wird im folgenden Kapitel dargestellt.



3 Versorgungsstrukturen

H.-G. Schnürch

Diesem Kapitel liegen die Ausführungen zum selben Thema in der S3-Leitlinie Zervixkarzinom [1] zugrunde.

3.1 Vorbemerkungen

Die Datenlage zu dem Thema „Versorgungsstrukturen der Frau mit Vulvakarzinom“ ist spärlich. Eindeutige evidenzbasierte Aussagen zu Effekten von Versorgungsstrukturen auf patientenbezogene Outcomeparameter in Deutschland sind nicht möglich. Das Vulvakarzinom ist in vielen Fällen vermeidbar und bei frühzeitiger Entdeckung heilbar. Daher sollten Strukturen geschaffen werden, die Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge umfassend regeln und damit zu besseren Ergebnissen führen können. Ziele zur Verbesserung der Krebsfrüherkennung, Weiterentwicklung der onkologischen Versorgungsstrukturen, Sicherstellung einer effizienten onkologischen Behandlung und Stärkung der Patientenorientierung sind im Nationalen Krebsplan (<http://www.bmg.bund.de/praevention/nationaler-krebsplan.html>) neu aufgenommen worden. Klar wurde die Notwendigkeit zur Evaluation der Versorgungssituation in Deutschland erkannt, sowie auch die Notwendigkeit von Studien zur Erhebung des Langzeit-Follow-up und der Ausbildungssituation.

3.2 Behandlung in onkologischen Zentren

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.	
<u>Minderheitenvotum:</u> 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)	

Die Mehrheit der Mandatsträger (78%, 14/18) begründet ihre Zustimmung zu dem letzten Satz der Empfehlung 4.3 E1 („Dies wird am ehesten in einem zertifizierten Zentrum realisierbar sein.“) mit dem Wissen um die onkologisch qualifizierte Versorgung der Patientinnen in zertifizierten Gynäkologischen Krebszentren. Diese unterliegen einer regelmäßigen und



engmaschigen strengen Überprüfung durch elektronische Abfragen und Auditorenbesuche, wie sie außerhalb von Zentren nicht erfolgt. Die Qualität wird in zertifizierten Zentren jährlich objektiv gemessen durch validierte Qualitätsindikatoren, die im Hinblick auf die Vulvakarzinom-Behandlung durch spezifische Vulvakarzinom-bezogene Qualitätsindikatoren aus dieser Leitlinie heraus ergänzt werden. Aus dem Benchmarking-Bericht 2014 geht beispielhaft hervor, dass im Median 97,0 % aller gynäkologischen Krebspatientinnen in interdisziplinären Tumorkonferenzen vorgestellt werden [32]. Es liegen zurzeit noch keine **Daten aus vergleichenden Untersuchungen „Zertifizierte Krebszentren versus Nicht-zertifizierte Behandlungseinrichtungen“ zur Behandlungsqualität beim Vulvakarzinom vor. Mit dem Einsatz** der neuen Qualitätsindikatoren, die Teil dieser Leitlinie sind und aus den konsentierten starken Empfehlungen unter Mitarbeit von Methodikern (s. Kap. 5) erarbeitet wurden, wird zukünftig die Qualität der Vulvakarzinom-Behandlung in den Gynäkologischen Krebszentren bezüglich der abgebildeten Aspekte darstellbar werden.

Das Minderheitenvotum wird folgendermaßen von den am Minderheitenvotum Beteiligten begründet:

„Aussagekräftige vergleichende Untersuchungen zur Realisierbarkeit einer interdisziplinären und interprofessionellen Behandlung mit allen notwendigen Fachdisziplinen und Berufsgruppen in zertifizierten Zentren versus nicht zertifizierte Behandlungseinrichtungen liegen bislang nicht vor. Darüber hinaus gilt für die Behandlungs-Qualitätsindikatoren: Eine Zertifizierung zum Gynäkologischen Krebszentrum erfolgt nach Überprüfung der Infrastruktur sowie der Rahmenbedingungen der Versorgungseinrichtung. Spezielle Qualitätskriterien, die sich explizit auf eine an die Tumorentität Vulvakarzinom adaptierte Expertise beziehen, sind bisher nicht Bestandteil eines Zertifizierungsverfahrens. Gerade beim Vulvakarzinom sind jedoch eine spezielle Qualifikation und die persönliche Erfahrung des Operators und seines Teams bezüglich der aktuellen operativen Techniken unabdingbar. Das umfasst insbesondere die sichere Handhabung der Sentinel-Lymphonodektomie als auch das Vorhandensein von hinreichend Erfahrungen mit der **plastischen Rekonstruktion des Genitalbereiches.“**

3.2.1 Interdisziplinäre und sektorübergreifende Versorgung

Die Versorgung der Patientin mit Verdacht auf Vulvakarzinom beziehungsweise der Diagnose Vulvakarzinom ist eine interdisziplinäre und sektorübergreifende Aufgabe. Damit für jede Patientin ein optimales Behandlungsergebnis erreicht werden kann, ist es erforderlich, dass die verschiedenen Strukturen und handelnden Personen entlang der Versorgungskette aufeinander abgestimmt interdisziplinär und kooperativ zusammen arbeitet [33, 34]. Grundlage für diese Versorgung ist die im Rahmen des Nationalen Krebsplans aufgestellte Definition von Zentren: **„Ein Netz von qualifizierten und gemeinsam** zertifizierten, interdisziplinären und transsektoralen, ggf. standortübergreifenden Einrichtungen (Krankenhäuser, Praxen, Rehabilitationseinrichtungen), die, sofern fachlich geboten, möglichst die gesamte Versorgungskette für Betroffene abbilden, bildet ein **Zentrum“** [33]. Ergebnisse von Befragungen in zertifizierten Brust- und Darmkrebszentren konnten zeigen, dass die



Umsetzung des beschriebenen Zentrumskonzepts aus Sicht der Leistungserbringer positive Auswirkungen auf die Qualität der Versorgung der Patienten in den zertifizierten Netzwerken hat [35, 36] und zudem die Patientinnenzufriedenheit sehr hoch ist [37]. Darüber hinaus zeigen die Auswertungen der leitlinienbasierten Qualitätsindikatoren für das Beispiel zertifizierter Darmzentren, dass die Leitlinieninhalte gut umgesetzt werden und die Patienten entsprechend leitliniengetreu behandelt werden [38]. Bislang können in Deutschland diese Daten für das Vulvakarzinom noch nicht vorliegen, weil erst mit dieser Leitlinie die ersten methodisch erarbeiteten Qualitätsindikatoren publiziert werden. Diese können zukünftig zur Qualitätsbewertung der Zentren bei Zertifizierungen und Auditierungen eingesetzt werden.

In diesem System ist eine hohe Qualität in der Prävention, Diagnostik und Therapie bis hin zur Rehabilitation und Palliation für die Patientin anzustreben. Hierzu müssen Abläufe und Strukturen innerhalb des Netzwerks interdisziplinär und sektorübergreifend optimiert werden. Das 3-stufige Zentrumsmodell des Nationalen Krebsplanes mit Bildung von Organkrebszentren, Onkologischen Zentren und Comprehensive Cancer Centern (CCC) mit kooperierenden Partnern (z.B. Praxen) auf allen Versorgungsebenen ist die Grundlage für diese qualitativ hochwertige Versorgungsstruktur [33, 39].

Seit 2008 werden Gynäkologische Krebszentren von der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) in Zusammenarbeit mit der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) und der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie (AGO) zertifiziert. Mit Stand März 2015 bestehen in Deutschland 113 zertifizierte Gynäkologische Krebszentren.

Analog zu den Brustkrebszentren ist auch hier die Etablierung einer flächendeckenden Versorgung geplant, damit die Versorgung der Patientin mit Genitalkarzinomen und damit auch Vulvakarzinomen in qualitäts-gesicherter, zertifizierter, interdisziplinärer und sektorübergreifender Form stattfindet. Gewisse Mindestfallzahlen sind notwendig, um eine qualitätsgesicherte Versorgung nach derzeitigem Standard zu ermöglichen [40]. Die Versorgung in spezialisierten Einheiten [41], beziehungsweise durch spezialisierte Operateure (Gynäkologische Onkologen) [42] führt zum Beispiel zu einer Reduktion der Rezidivrate und Verbesserung des Überlebens [41, 42]. Untersuchungen mit Zahlen dieser Art gibt es für das Vulvakarzinom zurzeit noch nicht, weil die Tumorzahlen bisher noch relativ geringer waren. In den zertifizierten Zentren ist die qualitative und quantitative Expertise der Behandelnden, zum Beispiel über die Schwerpunktbezeichnung Gynäkologische Onkologie [42] oder die Anzahl der durchgeführten operativen und systemischen Therapien nachzuweisen. Ziel muss es sein, dass auch die Patientinnen mit der Diagnose Vulvakarzinom die Möglichkeit haben, sich an die Zentren zu wenden, die ihre Qualität transparent darstellen, hohe Professionalität auch in der Behandlung von Vulvakarzinomen aufzeigen und die entsprechenden Kriterien erfüllen [33, 39, 43]



3.2.2 Zentrumsbegriff - Interdisziplinäre Tumorkonferenz

Konsensbasierte Empfehlung 3.E4	
Expertenkonsens	Konsensusstärke ++
Alle Patientinnen mit Vulvakarzinom sollen in einer interdisziplinären Tumorkonferenz vorgestellt werden.	

Die interdisziplinäre Tumorkonferenz ist das zentrale Element für die erforderliche Koordination der verschiedenen Versorgungsstufen und patientinnenbezogenen Entscheidungen zu Diagnostik und Therapie, an der die verschiedenen Behandlungspartner beteiligt sind. Hier werden die Entscheidungen über die diagnostischen und therapeutischen Behandlungsabläufe der Patientinnen festgelegt. Die Festlegung des interdisziplinär abgestimmten Behandlungskonzeptes für eine Patientin mit Erstmanifestation oder neu aufgetretenem Rezidiv/Metastasen eines Vulvakarzinoms im Rahmen dieser interdisziplinären Tumorkonferenz wird als zentrale Voraussetzung angesehen, um patientinnenbezogen optimale onkologische Behandlungsergebnisse bei gleichzeitig geringstmöglicher Morbidität zu erreichen. Deshalb ist die interdisziplinäre Tumorkonferenz ein zentraler Punkt bei der Zertifizierung. 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.

Wie schon oben erwähnt, werden im Median 97% aller Patientinnen mit Gynäkologischen Tumorleiden in Gynäkologischen Krebszentren in interdisziplinären Tumorkonferenzen vorgestellt, darunter sind anteilig auch die Patientinnen mit Vulvakarzinom zu finden [32]. Diese Zentrumsstrukturen müssen im Gesundheitssystem finanziert werden. Die Versorgung der Patientinnen sollte auf die Einheiten fokussiert sein, die das gesamte Spektrum der Standardtherapien anbieten, um hier eine umfassende, qualitätsgesicherte Versorgung der Patientin bei gleichzeitiger optimaler Nutzung der beschränkten Ressourcen zu ermöglichen. Ressourcen sollten gezielt eingesetzt werden, die Diagnostik und Therapie leitliniengerecht und die Qualität durch entsprechende Dokumentation nachprüfbar sein [39, 43].

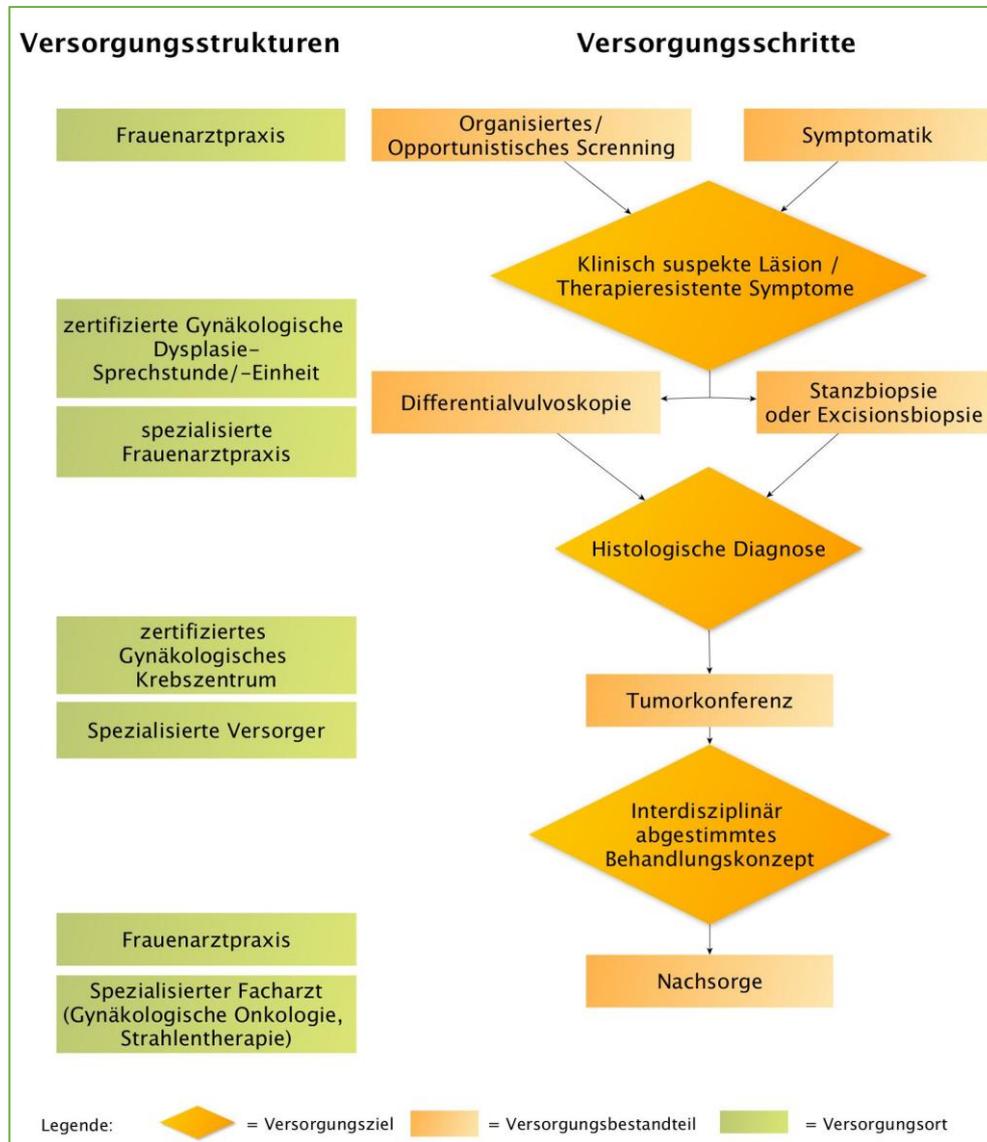
3.2.3 Interdisziplinäre Versorgungskette

Das erste Glied in der Versorgungskette ist die niedergelassene Frauenärztin/der Frauenarzt, der die Patientin mit Vulvakarzinom entweder durch die Teilnahme an den gesetzlichen Krebsfrüherkennungsuntersuchungen oder durch auffallende Symptomatik identifiziert. Nach der gynäkologischen Untersuchung wird die Patientin bei entsprechender Expertise entweder vor Ort oder in einer Gynäkologischen Dysplasie-Sprechstunde/-Einheit (zertifiziert) weiter histologisch abgeklärt (siehe unten Abb. 3)



Abbildung 3: Konsentierter Versorgungsalgorithmus der Leitliniengruppe

basierend auf Experten-konsens, Starker Konsens



Hierzu werden derzeit kooperative Strukturmodelle (Gynäkologische Dysplasie-Sprechstunde/-Einheit) der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) mit der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) und der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) mit der Arbeitsgemeinschaft für Zervixpathologie und Kolposkopie (AGCPC) umgesetzt. Die gezielte Gewebeexzision erfolgt zur histologischen Sicherung. Weiterführende Untersuchungen im Hinblick auf HPV-Diagnostik oder andere molekulargenetische Marker erfolgen in Abhängigkeit von der Art der vorliegenden Läsion, beziehungsweise nach pathologischer Indikation.

Mit histologischer Bestätigung der Verdachtsdiagnose und Festlegung des klinischen Tumorstadiums nach FIGO-Klassifikation (siehe Tab. 14, Kap. 5.5) erfolgt die Überweisung der Patientin an eine Einheit, die entsprechende Diagnostik und Therapieoptionen gewährleistet. Hierzu sind von der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) in Zusammenarbeit mit der Deutschen



Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) und der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie (AGO) die zertifizierten Gynäkologischen Krebszentren etabliert worden [33, 34]. Durch die Zertifizierung wird gewährleistet, dass eine interdisziplinäre und sektorübergreifende Zusammenarbeit stattfindet, die im Rahmen der Interdisziplinären Tumorkonferenz den Diagnostik- und Therapiealgorithmus für die Patientinnen festlegt.

Sollten neoadjuvante oder adjuvante medikamentöse Therapiekonzepte verfolgt werden, ist die Durchführung innerhalb des zertifizierten Netzwerks im ambulanten Setting durch spezialisierte Gynäkologische Onkologen (BNGO) oder Hämatonkologen und internistische Onkologen (BNHO) möglich.

Nach Abschluss der Therapie und den entsprechenden Rehabilitationsmaßnahmen wird die Patientin wieder in die ambulante Behandlung, Begleitung und Betreuung der entsprechenden FachärztInnen übergeben.

3.2.4 Longitudinale Dokumentation der Patientinnengeschichte

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 -registergesetz (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.

3.2.5 Möglichkeit zur Aus- und Weiterbildung

Der Leitliniengruppe sind keine Metaanalysen, randomisierte Studien oder Beobachtungsstudien zur Ausbildungssituation beim Vulvakarzinom in Deutschland bekannt. Es handelt sich somit um ein Kapitel auf Expertenkonsensniveau.

Da heute überwiegend in zertifizierten Netzwerken eine größere Anzahl von Patientinnen mit Vulvakarzinom behandelt wird, konzentriert sich auch die Ausbildung der Ärzte, die



Vulvakarzinompatientinnen behandeln, in den zertifizierten Netzwerken [33, 42, 43]. Allerdings verfügt nicht jedes Gynäkologische Krebszentrum über die wünschenswerte Anzahl von zu behandelnden Vulvakarzinomen – im Zweifelsfall ist eine individuelle Nachfrage angezeigt. Die in der Weiterbildungsordnung des Jahres 2004 festgelegten Richtlinien über die Leistungszahlen, die im Rahmen der Facharztweiterbildung, der Schwerpunktweiterbildung und/oder der fakultativen Weiterbildungen erbracht werden müssen, können sowohl von den Zeitabläufen wie auch von den Richtzahlen nur schwerlich außerhalb dieser Versorgungsstrukturen erbracht werden. Der Einsatz der Strahlentherapie beim Vulvakarzinom, die Durchführung von großen operativen Eingriffen im Rahmen der Schwerpunktweiterbildung „Gynäkologische Onkologie“ oder die krankheitsspezifischen Chemotherapien im Rahmen der Zusatzweiterbildung „Medikamentöse Tumorthherapie“ können nur dort erbracht werden, wo Patientinnen mit diesem Krankheitsbild durch Ärztinnen und Ärzte mit entsprechenden Weiterbildungs- bzw. Qualifikationsanforderungen und ausgewiesener onkologischer Erfahrung in der interdisziplinären Versorgung von Patientinnen mit Vulvakarzinom behandelt werden. Die derzeit hohe Zahl von Fachärzten und Schwerpunkthinhabern in den verschiedenen Gebieten der Versorgungsbereiche macht gegenwärtig eine flächendeckende Versorgung möglich, die Anzahl der Weiterbildungsberechtigungen stagniert jedoch oder ist leicht rückläufig über die letzten Jahre. Es zeichnet sich ab, dass zukünftig die Anzahl der Personen in der spezialisierten Weiterbildung geringer und damit die zukünftige Versorgung der Patientin mit gynäkologischen Karzinomen schwieriger wird [39, 43].



4 Pathologie

L. C. Horn

4.1 Klassifikation der Präkanzerosen

In Analogie zum Dysplasie-Konzept bei der Cervix uteri werden die Präkanzerosen der Vulva als vulväre intraepitheliale Neoplasien (VIN) bezeichnet [44-48]. Die histomorphologische Definition beinhaltet den Nachweis zellulärer Atypien des Plattenepithels mit Störung des geweblichen Aufbaus sowie oft auch Keratinisierungsstörungen.

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.

Die Nomenklatur der VIN ist in den vergangenen Jahren zahlreichen Änderungen unterzogen worden und in Tabelle 10 zusammengefasst.



Tabelle 10: Nomenklatur der HPV-assoziierten und nicht-HPV-assoziierten Präkanzerosen der Vulva [44, 46-52]

Deskription	Kondylo- matöse Läsion	Leichte Dysplasie	Mäßig- gradige Dysplasie	Schwere Dysplasie, Carcinoma in situ	HPV-negative Läsion mit atypischen Keratinocyten in der Basalzellschicht
Quelle					
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 [49, 50]
 **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>

Innerhalb der VIN werden aufgrund einer unterschiedlichen Epidemiologie, einer differenten Pathogenese und Morphologie prinzipiell zwei Arten der VIN definiert [5, 7, 44, 47, 49, 50, 53-55]

- 1) klassische VIN (syn. usual VIN; u-VIN): Diese Form stellt mit >90% die Majorität aller vulvären Präkanzerosen, tritt bei jüngeren Frauen auf, zeigt eine steigende Inzidenz und ist HPV-assoziiert (zumeist HPV 16) [5].
- 2) differenzierte VIN (d-VIN): Diese Form ist mit 2-10% aller VIN deutlich seltener [6] tritt bei älteren Frauen auf und wird zumeist nicht per se, sondern in Assoziation mit einem invasiven Karzinom diagnostiziert. Pathogenetisch steht hier eine Inaktivierung/Mutation von p53 im Vordergrund ohne eine Assoziation zu einer HPV-Infektion [7]. Betroffene Frauen haben oft eine chronische Vulvaerkrankung, zumeist einen Lichen sclerosus in der Umgebung bzw. Anamnese.



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 Morphologie der vulvären Präkanzerosen

Innerhalb der HPV-induzierten Veränderungen des Plattenepithels der Vulva unterscheidet die aktuelle WHO-Klassifikation niedriggradige (low-grade squamous intraepithelial lesion; LSIL) und hochgradige intraepitheliale Läsionen (high-grade squamous intraepithelial lesion; HSIL; [47, 56, 57].

Der low-grade squamous intraepithelial lesion (LSIL) entsprechen HPV-assoziierten Epithelveränderungen mit Hyperplasie des Plattenepithels, einer Anisonukleose, Para- und/oder Hyperkeratose mit oder ohne Nachweis von Koilozyten mit immunhistochemisch basaler/parabasaler (linearer, nicht vertikaler) p16-Positivität i.S. flacher oder spitzer Condylomata. Die Läsionen entsprechen allgemeinpathologisch einer fakultativen Präkanzerose mit hoher Regressions- und geringer Progressionsrate.

Demgegenüber handelt es sich bei den high-grade squamous intraepithelial lesions (HSIL) um obligate Präkanzerosen, die unbehandelt in ein Vulvakarzinom progredieren können [58, 59]. Histologisch findet sich ein hyperchromatisches, nicht-ausreifendes Epithel, zumeist mit Keratinisierungsstörungen, Akanthose, Anisozytose mit einer variablen Zahl an Koilozyten und Mitosefiguren bei immunhistochemisch zumeist diffuser und vertikal ausgerichteter p16-Immunreaktivität (sog. block staining) [60, 61].

4.3 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 [47]. In der Majorität handelt es sich um eine primäre Erkrankung der Vulva [62, 63]. 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 [63]. Aufgrund der Datenlage ist es derzeit unklar, ob der vulväre M. Paget mit einer höheren Rate an distanten Adenokarzinomen assoziiert ist [64]. Ob die Rate eines sekundären M. Paget bei perianaler Lokalisation höher ist [65] kann derzeit nicht abschließend beantwortet werden. In 3 – 20% kann bereits eine (Mikro-)Invasion im Sinne eines Pagetkarzinoms vorliegen [62, 66, 67], so dass Präparate mit einem vulvären M. Paget mit Stufenschnitten untersucht werden sollten. In der Regel sind drei Stufenschnitte in einem Abstand von 200 µm ausreichend.



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 [66, 68] mit konsekutiv besserer Prognose. Daher ist die Angabe der Ausdehnung der Stromainvasion ein obligater Bestandteil des Befundberichtes. Beim vulvären M. Paget ist die Invasionstiefe definiert als das Ausmaß der Stromainvasion, gemessen von der der Stromainvasion am nächsten gelegene Epithelpapille bzw. bei Beteiligung der Hautanhangsgebilde von der nächstgelegenen Struktur bis zum tiefsten Punkt der Invasion und entspricht der metrischen Invasionstiefenbestimmung des Plattenepithelkarzinoms der Vulva [69].

4.4 Morphologie invasiver Vulvakarzinome

4.4.1 Tumortypisierung

Die Majorität aller invasiven Vulvakarzinome sind Plattenepithelkarzinome (>95%), gefolgt von den Basalzellkarzinomen (~5%). Neben den von der vulvären Haut ausgehenden Malignomen können Karzinome in seltenen Fällen ihren Ursprung von den Bartholin´schen Drüsen bzw. den Hautadnexen [70, 71] nehmen. Die Tumortypisierung erfolgt nach der WHO-, die Stadieneinteilung nach FIGO- bzw. TNM-Klassifikation [47, 72].

4.4.2 Stadieneinteilung des Vulvakarzinoms

Die postoperative Stadieneinteilung erfolgt nach der pTNM-Klassifikation [72]; die Angabe des FIGO-Stadiums [73] 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 $\leq 2\text{ cm}$ [69, 72]. Das Stadium pT1b beinhaltet Tumoren mit einer Stromainvasion von $>0,1\text{ cm}$ und/oder einer horizontalen Ausdehnung von $> 2\text{ cm}$.



4.4.3 Definition TNM-relevanter Parameter

Die Invasionstiefe ist 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 [58, 69, 72, 74, 75]. Eine über die tiefste Stelle der Invasion hinausgehende Lymphgefäßinfiltration geht nicht mit in die Messung der Invasionstiefe bzw. Tumordicke mit ein, sondern wird als L1 klassifiziert [76].

Die Tumordicke ergibt sich aus der Messung zwischen der Tumoroberfläche, bei (stark) verhornenden Plattenepithelkarzinomen von der Oberfläche des Stratum granulare, bis zum tiefsten Punkt der Invasion [47, 58, 74, 75].

Die Perineuralscheideninfiltration (Pn-Kategorie) ist definiert als der Nachweis von Tumorzellen in perineuralen Spalträumen, unabhängig von der Ausdehnung der Tumorzellen innerhalb der Spalträume und unabhängig davon, ob der Nerv selbst infiltriert ist, oder nicht [77, 78].

Eine Lymphgefäßinfiltration (L-Kategorie) beinhaltet den Nachweis von einzeln oder in Gruppen liegenden Tumorzellen innerhalb von Spalträumen, die eindeutig von (Lymph-) Endothelien ausgekleidet sind (L1) [79]. Das TNM-Komitee hat festgelegt, dass beim Nachweis von Tumorzellen innerhalb von Spalträumen ohne eindeutige Endothelauskleidung der Befund als L0 (keine Lymphgefäßinfiltration) zu klassifizieren ist, da es sich zumeist um schrumpfungsbedingte Artefakte handelt.

Die Invasion in Venen (V-Kategorie) unterscheidet zwischen einer makroskopisch sichtbaren (V2) und einer histologisch gesicherten Veneninfiltration (V1; [72]). Die makroskopische Veneninfiltration hat beim Vulvakarzinom keine Bedeutung – sie kommt praktisch nicht vor. Die mikroskopische V1-Kategorie ist im TNM definiert als der Nachweis von Tumorzellen innerhalb des Venenlumens und/oder dem Nachweis von Tumorzellen, die die Venenwand infiltrieren [79].

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 [79-81].



4.5 Aufarbeitung des Gewebes

4.5.1 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.

Das zur histologischen Sicherung einer VIN bzw. eines invasiven Karzinoms entnommene Gewebe soll in Stufenschnitten aufgearbeitet werden [9, 82-84]. Dies gilt insbesondere für Biopsien, die auf den initialen Schnitten keine Korrelation zum klinischen und/oder vulvoskopischen Befund aufweisen [85]. In der Regel sind 3 Stufenschnitte in einem Abstand von ca. 200µm ausreichend. Der Befundbericht sollte zum Nachweis einer VIN, virusassoziierten Veränderungen, ggf. einer dermatologischen Erkrankung (inclusive Lichen sclerosus) und einer eventuellen Invasion Stellung nehmen.

Beim Nachweis einer Invasion muss zusätzlich die Angabe der Größenausdehnung/Invasionstiefe erfolgen und zur Lymph- bzw. Blutgefäßinvasion Stellung bezogen werden [74-76, 86-89].

4.5.2 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.

Voraussetzung für eine adäquate morphologische Aufarbeitung ist die Übersendung eines intakten und markierten Präparates (z.B. Fadenmarkierung bei 12 Uhr) [76, 86, 87, 90]; Markierungen mit Klammern sind aufgrund einer Gewebetraumatisierung und damit möglicherweise verbundenen eingeschränkten Beurteilbarkeit zu vermeiden. Die morphologische Aufarbeitung wird wesentlich erleichtert durch das Aufspannen des topographisch markierten Präparates, hilfreich kann auch die zusätzliche Übersendung einer Skizze durch den Kliniker sein. Der pathologische Befundbericht muss zur Größe und Beschaffenheit des Präparates Stellung nehmen [76, 86, 87, 90]. Zusätzlich sollten Probenentnahmen aus auffälligen Epithelabschnitten (z.B. Diskoloration, Keratinisierungs- bzw. Pigmentierungsstörungen) zum Ausschluß bzw. Nachweis von Hauterkrankungen und/oder Präkanzerosen erfolgen [74, 86]. Die jeweiligen vulvären bzw. vaginalen, ggf. auch analen bzw. urethralen Resektionsränder sollen vollständig aufgearbeitet werden.

Die morphologische Aufarbeitung soll so erfolgen, dass alle in der nachfolgenden Liste erforderlichen Angaben erhoben werden können [74, 76, 86, 88, 90]. Der Befunderstellung soll die WHO-Klassifikation zur Tumortypisierung [47] und die aktuelle pTNM-Klassifikation zur Stadieneinteilung [91] 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



Konsensbasierte Empfehlung 4.E10

- ➔ 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 Tumorgöße 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)
- ➔ ggf. die R-Klassifikation (UICC)

Anforderungen an den histologischen Befundbericht beim Vulvektomiepräparat bestehen wie folgt [73, 74, 76, 86, 89]:

- ➔ 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 Tumorgöße 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 metrische Angabe des minimalen Abstandes zum vulvo-vaginalen bzw. vulvo-analen, ggf. urethralen Resektionsrand
- ➔ metrische Angabe des minimalen Abstandes zum Weichgewebsresektionsrand (basaler Rand)
- ➔ R-Klassifikation (UICC)



Zur Definition der Bestimmung der Invasionstiefe und der Tumordicke sowie anderer Parameter siehe Abschnitt Definition TNM-relevanter Parameter in diesem Kapitel.

Die Messung des Abstandes zu den jeweiligen Resektionsrändern erfolgt von der Stelle der tiefsten Tumordinfiltration bis zum chirurgischen Resektionsrand, entweder nach Markierung auf dem Objektträger mittels eines Lineals oder bei geringen Abständen mittels Okularmikrometer.

Finden sich im Bereich des vulvären, vaginalen bzw. am analen Resektionsrand Präkanzerosen (VIN; VAIN; AIN), sollen diese im Befundbericht erwähnt werden. Sinnvoll erscheint die Angabe des metrischen Abstandes der Präkanzerose zum jeweiligen Resektionsrand.

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.

Bei Lymphonodektomiepräparaten im Rahmen der operativen Therapie beim Vulvakarzinom sollen alle entfernten Lymphknoten histologisch untersucht werden, dabei sollten Lymphknoten bis ca. 0,3 cm Größe komplett eingebettet und größere Lymphknoten entlang ihrer Längsachse halbiert und ebenfalls komplett eingebettet werden [92-94]; die Anfertigung von Stufenschnitten (mit einem Abstand von ca. 200µm) erhöht die Chance der Detektierung kleinerer Metastasen bzw. von Mikrometastasen sowie isolierter Tumorzellen [93, 95-99]. Zur Definition von Mikrometastasen sowie isolierten Tumorzellen siehe Abschnitt Definition TNM-relevanter Parameter in diesem Kapitel.

Die prognostische bzw. therapeutische Bedeutung isolierter Tumorzellen ist bisher ebenso unklar wie der molekularbiologische Nachweis von HPV-DNA in Lymphknoten [100, 101]. Gleiches gilt für den alleinigen Nachweis von Lymphgefäßeinbrüchen im perinodalen Fettgewebe bzw. der Lymphknotenkapsel, ohne gleichzeitig vorliegende Lymphknotenmetastasen.



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 [92-94] sind:

- ➔ Angabe der Zahl der befallenen Lymphknoten im Verhältnis zur Zahl der entfernten/untersuchten Lymphknoten in Zuordnung zur Entnahmelokalisation (z.B. 4/13 NII. inguinales sinister bzw. 0/15 NII. inguinales sinister)
- ➔ Angabe der größten Ausdehnung der größten Lymphknotenmetastase in mm/cm
- ➔ 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.



4.5.3 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).

Zur histopathologischen Untersuchung von Sentinel-Lymphknoten beim Vulvakarzinom gibt es derzeit kein einheitliches Protokoll [92, 95, 98, 102-105], dennoch soll immer ein sog. Ultrastaging der jeweiligen Lymphknoten erfolgen. Eine klinisch orientierte Metaanalyse empfiehlt die Lamellierung des Lymphknotens in 0,3cm dicke Scheiben, die Anfertigung von zwei Stufenschnitten und ein immunhistochemisches Ultrastaging mit Zytokeratinantikörpern [106]. Aufgrund von Ergebnissen großer Studien sollen der/die klinisch identifizierten Lymphknoten vollständig eingebettet werden. Dabei ist es sinnvoll, diese entlang ihrer Längsachse in ca. 0,2 cm starke Scheiben zu lamellieren und einzubetten [92, 103, 107]. Von den Paraffinblöckchen sollten mindestens drei Stufenschnitte jeweils in einem Abstand von ca. 200 µm angefertigt und HE-gefärbt werden [95, 96, 99, 102, 108].

Lassen sich in den HE-gefärbten Schnittpräparaten keine Tumorzellen nachweisen, ist eine immunhistochemische Untersuchung mit einem Pan-Zytokeratinantikörper sinnvoll [96, 97, 99, 103, 108]. Die alleinige Verwendung eines Antikörpers gegen p16 ist nicht sinnvoll, da aufgrund der unterschiedlichen Pathogenesewege nicht alle Vulvakarzinome HPV-positiv sind [109, 110]. Zudem gibt es Hinweise, dass nicht alle HPV-induzierten Vulvakarzinome p16-positiv sind [5, 111]. Der immunhistochemische Nachweis Zytokeratin-positiver Strukturen ohne Kern innerhalb eines Sentinel-Lymphknotens scheint keine biologische Relevanz zu besitzen [112], ist jedoch häufig mit einer lymphogenen Metastasierung assoziiert, so dass die entsprechenden Lymphknoten weiter mittels Stufenschnitten bzw. immunhistochemisch aufgearbeitet werden sollten.

Im Fall einer intra-operativen Schnellschnittuntersuchung erfolgt die makroskopische Aufarbeitung wie beschrieben. Von den Gefrierblöcken sollten drei Stufenschnitte angefertigt werden.



4.6 Morphologische Prognosefaktoren

Etablierte Prognosefaktoren beim Vulvakarzinom sind das Tumorstadium, der Nachweis von inguinalen bzw. pelvinen Lymphknotenmetastasen [86, 113-121]; sowie die Größe der regionalen Lymphknotenmetastasen, der Nachweis einer extrakapsulären Ausbreitung und die Zahl der metastatisch befallenen Lymphknoten [115, 116, 120-128].

Die Bedeutung der Ulzeration des Vulvakarzinoms ist im Gegensatz zum malignen Melanom der Haut ein wenig untersuchter Parameter [129] mit unzureichend gesicherter prognostischer Relevanz.

Multifokale Vulvakarzinome sind selten und werden als prognostisch ungünstiger eingeschätzt [130, 131]. Die Zahl der untersuchten Fälle ist jedoch zu gering und aufgrund des komplexeren operativen Vorgehens und möglicherweise anderen Lymphabflusses mit verändertem lymphogenen Metastasierungsmuster biologisch zu different, um die prognostische Relevanz abschätzen zu können.

Inkomplett resezierte Tumoren (R1- oder R2-Situation) weisen eine signifikant höhere Lokalrezidivrate auf [114, 131, 132]. Die Bedeutung der Größe des Abstandes des Tumors zu den vulvären Resektionsrändern (0,8 – 1cm, in einigen Studien 1,5 bzw. 2cm; [132-134]) wird, nicht zuletzt auch aufgrund neuer operativer Techniken [90], kontrovers diskutiert [117, 121, 135-138]. Daher kann derzeit nur die inkomplette Tumorresektion als sicherer prognostisch relevanter Faktor eingeordnet werden.

Vulvakarzinome mit peritumoral assoziierter VIN zeigen eine höhere Rezidivrate [75, 131, 139]. Dabei korreliert dieser Parameter mit der Tumorgöße und dem Abstand zu den Resektionsrändern, so dass die Datenlage als unzureichend einzuschätzen ist.

Die Relevanz des histologischen Tumortyps ist differenziert zu betrachten. Aufgrund des geringeren invasiven Potentials und des extrem seltenen Nachweises inguinaler Lymphknotenmetastasen hat das an der Vulva seltene Basalzellkarzinom eine bessere Prognose [140, 141]. Aufgrund einer oft nur sehr fokal nachweisbaren und oberflächlichen Invasion zeigt das verruköse Karzinom (frühere, heute obsoleete Bezeichnung: Buschke-Löwenstein-Tumor) in der Regel keine Lymphknotenmetastasierung [142, 143]. Allein basierend auf der HE-Morphologie besteht nach derzeitigem Kenntnisstand zwischen verhornenden und nicht-verhornenden Plattenepithelkarzinomen kein prognostischer Unterschied [116]. Aufgrund der Seltenheit des Adenokarzinoms der Vulva und vulvärer Hautadnextumoren ist die Datenlage bezüglich morphologischer Prognosefaktoren als unzureichend zu bezeichnen [143].

Einzelne Studien berichten über eine prognostische Bedeutung des HPV-Nachweises im Vulvakarzinom [21, 109, 110, 144], andere Untersuchungen konnten das nicht bestätigen [101, 145]. Die Evidenz des HPV-Nachweises ist derzeit jedoch ungenügend, da die Fallzahl innerhalb der Studien klein war, unterschiedliche HPV-Nachweismethoden verwandt wurden, Frauen mit HPV-assoziierten Karzinomen signifikant jünger waren und keine multivariaten sowie keine Stage-by-Stage-Analysen erfolgten.

Die Invasionstiefe des Vulvakarzinoms ist zum Teil ein Parameter für die T-Kategorisierung. Unabhängig davon berichten einige Studien über eine prognostische Bedeutung bezüglich des



krankheitsspezifischen Überlebens [117, 121, 134, 146], die Datenlage dazu ist jedoch derzeit als ungenügend zu bezeichnen.

In der WHO-Klassifikation [47] gibt es kein einheitliches Grading für das Vulvakarzinom. Einige Studien messen dem Grading eine prognostische Relevanz zu [146], wobei dies besonders für schlecht differenzierte Karzinome gilt [147, 148]; andere Studien finden keine Unterschiede [121, 132, 134]. Schlecht differenzierte Karzinome sind häufig assoziiert mit einem höheren Tumorstadium [147, 149], so dass zum gegenwärtigen Zeitpunkt dieser Parameter als alleiniger Faktor zur Risikoabschätzung keine ausreichende prognostische Evidenz besitzt.

In einigen Studien ist eine starke Tumorzelldissoziation, deren morphologisches Korrelat ein netziges Invasionsmuster ist, assoziiert mit einer höheren Zahl inguinaler Lymphknotenmetastasen [149]. Aufgrund der geringen Zahl von Studien besitzt dieser Parameter derzeit jedoch keine genügende Evidenz.

Der Lymphgefäßinfiltration kommt beim Vulvakarzinom im Stadium pT1a offenbar eine prognostische Bedeutung zu [75], wobei die Fallzahl von Karzinomen mit Lymphgefäßinfiltraten limitiert ist. Beim Vulvakarzinom ab dem Stadium pT1b besteht eine enge Korrelation zwischen dem Nachweis von Lymphgefäßinfiltraten und der Invasionstiefe, dem Tumorstadium, der Tumorgröße, sowie der Lymphknotenmetastasierung [118, 121, 129, 131]. Multivariate Untersuchungen mit schrittweisen Cox-Regressionsanalysen und Studien mit größeren Fallzahlen nodalnegativer Patientinnen innerhalb eines definierten Tumorstadiums fehlen [118, 121, 129], so dass dem Lymphgefäßstatus beim Vulvakarzinom ab dem Stadium pT1b als etablierter Prognosefaktor eine untergeordnete Bedeutung zukommt. Der Einsatz von D2-40 (Podoplanin) als immunhistochemischer Marker erleichtert den Nachweis von Lymphgefäßbrüchen [150]; Studien zur prognostischen Relevanz fehlen jedoch derzeit, so dass der routinemäßige Einsatz von D2-40 nicht empfohlen werden kann.

Die Beurteilung der prognostischen Relevanz der Veneninfiltration ist problematisch, da nur ganz wenige Studien diesen Parameter analysiert haben [151, 152]. In vielen Untersuchungen wird die Veneninfiltration nicht explizit evaluiert, oder die Infiltration in kleine Venen/Venolen unter vascular invasion oder Befall des lympho-vaskulären Raums subsumiert.

Die Perineuralscheideninfiltration ist ein beim Vulvakarzinom bisher unzureichend untersuchter Parameter [152] und fehlt als möglicher prognostischer Indikator auch in neuen Untersuchungen [121, 132, 134].

Als prognostisch bedeutsam diskutiert wird das Ausmaß der Metastase innerhalb des befallenen Lymphknotens, wobei ein Befall von >50% des jeweiligen Lymphknotens prognostisch ungünstiger eingeschätzt wird [124]; die Datenlage zu diesem Parameter ist jedoch unzureichend.

Die prognostische Bedeutung der Bilateralität der inguinalen Lymphknotenmetastasierung wird sehr widersprüchlich diskutiert [121, 126], wobei konkrete Daten aus Studien mit separater Analyse aller morphologischer Parameter fehlen [122] und die Evidenzlage unzureichend ist.

Die Datenlage zur prognostischen Relevanz der Zahl resezierter/untersuchter inguinaler Lymphknoten, außerhalb der Therapie von Patientinnen mit Sentinel-Lymphonodektomie, ist unklar [153, 154]. Die TNM-Klassifikation [74] gibt für die systematische inguino-femorale Lymphonodektomie eine Mindestgesamtzahl von sechs zu entfernenden inguinalen



Lymphknoten pro Leiste an. In der vorliegenden Leitlinie wird bei der operativen Therapie der Leisten eine Entfernung von mindestens 12 Lymphknoten (sechs Lymphknoten pro Leiste) gefordert.

Die prognostische Bedeutung von Mikrometastasen beim Vulvakarzinom ist überwiegend in Studien zum Sentinel-Lymphknoten untersucht worden mit sehr widersprüchlichen Ergebnissen, so dass die Evidenzlage derzeit als nicht ausreichend beurteilt werden muß [98]. Hinzu kommt, dass in Studien die Definition der Mikrometastasen unterschiedlich ist [96-99]. Die gleichen Einschränkungen und eine idente Evidenzlage wie bei den Mikrometastasen gelten für den Nachweis isolierter Tumorzellen in (inguinalen) Lymphknoten [98].

Ein immunhistochemisches Ultrastaging inguinaler Lymphknoten [97] außerhalb der Sentinel-Lymphonodektomie kann die Detektionsrate von (Mikro-) Metastasen erhöhen [98, 155]. Die prognostische Bedeutung des Ultrastagings außerhalb der Sentinel-Lymphonodektomie ist aufgrund zu kleiner Fallzahlen und der Evaluierung des Verfahrens in Untersuchungen mit Anwendung der Sentinel-Lymphknotentechnik nicht geklärt [96, 98, 99, 108, 122].

Molekulare Marker spielen derzeit bei der Prognoseabschätzung des Vulvakarzinoms und als mögliches therapeutisches Target keine Rolle [156].

Tabelle 11: Prognosefaktoren Vulvakarzinom Stadium pT1a

Name	Standardfaktor	Risiko/Prognosefaktor	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 12: **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; R-Klassifikation)	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	nein	unklar	nein



Name	Standardfaktor	Risiko/Prognosefaktor	Therapierelevanz
Karzinom			
Invasionsmuster	nein	unklar	nein
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.	

Das häufigste Beschwerdebild pathologischer Vulvaveränderungen ist der Pruritus. Perineale Schmerzen, Brennen, Dysurie, das subjektive Erfassen von palpablen und sichtbaren Veränderungen sind weitere Symptome. Blutungen oder Fluor treten selten auf. Die Hälfte der Patientinnen ist beschwerdefrei.

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

Nachstehende Verfahren werden zur Identifikation von Präkanzerosen und Karzinomen eingesetzt.



5.2.1 Klinische Untersuchung

Da bis zu 50% der Neoplasien multifokal auftreten und multizentrisches Wachstum häufiger vorkommt, ist eine vollständige Untersuchung des äußeren Genitale, der Vagina und der Zervix erforderlich. Insbesondere bei prämenopausalen Frauen und HPV-assoziierten Veränderungen ist mit multifokalen Veränderungen zu rechnen. Auffällige Veränderungen sind hinsichtlich ihrer Lokalisation, Anzahl und Verteilung, Größe, Begrenzung und Farbe zu beschreiben. Die häufigsten Lokalisationen sind die Labia majora, gefolgt von der Klitoris, den Labia minora, dem Perineum, der Periurethralregion und der Bartholinischen Drüse. Hinweise für einen malignen Befund sind rasche Größenprogredienz, Farbveränderung, eine unscharfe Begrenzung, asymmetrische Erscheinungsbildung, Bildung eines Ulkus, keine Abheilung unter konservativer Therapie und Blutung. Es gibt kein pathognomonisches klinisches Erscheinungsbild. Bei einer Patientin können verschiedene Erscheinungsbilder nebeneinander auftreten.

5.2.2 Vulvoskopie und Applikation von Essigsäure

Mit Hilfe der Vulvoskopie können Läsionen näher charakterisiert werden und makroskopisch unauffällige Veränderungen identifiziert werden. Es wird wie bei der Kolposkopie 3-5%ige Essigsäure verwendet. Auffällige Areale müssen histologisch abgeklärt werden.

5.2.3 Toluidinblau-Probe (Collins-Test)

Beim Collins-Test wird 1 %ige Toluidinblaulösung appliziert, die nach 2 min mit Essigsäure abgewaschen wird. Aufgrund der hohen Falschnegativrate hat die Toluidinblauprobe keinen Stellenwert in der Diagnostik.

5.3 Zytologischer Abstrich

Der zytologische Abstrich an der Vulva weist eine geringe Spezifität auf.

5.4 Histologische Diagnostik

Konsensbasierte Empfehlung 5.E17

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Alle suspekten Läsionen sollen histologisch abgeklärt werden.



Aus jeder unklaren Läsion soll eine Biopsie gewonnen werden. Bei Multifokalität wie auch bei sehr großen, heterogenen Läsionen sind mehrere Biopsien erforderlich.

- ➔ Stanzbiopsie: Neben dem Epithel werden auch dermale und subkutane Anteile erfasst, so dass bei einem Karzinom die Tiefe der Stromainfiltration bestimmt werden kann.
- ➔ Exzisionsbiopsie: obligat bei allen pigmentierten melanomsuspekten Läsionen, bei zirkumskripten Herden möglich, die klinisch auf eine VIN hinweisen, wenn kein destruierendes Therapieverfahren vorgesehen ist. Exzisionsbiopsien werden aufgespannt.

5.5 Prätherapeutisches Staging bei einem Karzinom

Konsensbasierte Empfehlung 5.E18	
Expertenkonsens	Konsensusstärke ++
Bei nachgewiesener Invasion sollen prätherapeutisch folgende Untersuchungen durchgeführt werden:	
<ul style="list-style-type: none">➔ Bestimmung der Infiltrationstiefe➔ Gynäkologische Untersuchung des gesamten Anogenitalbereiches<ul style="list-style-type: none">• Bestimmen der klinischen Tumorgröße (Vulvoskopie zur OP-Vorbereitung)• Bestimmen der Tumorlokalisation und -ausdehnung sowie Dokumentation einer Ausdehnung des Tumors auf Urethra, Vagina, Anus, Knochen• Stuserhebung einer Multizentrität➔ Untersuchung der regionären Lymphabflusswege (Palpation der Leisten, stadienabhängig Bildgebung)	

5.5.1 Infiltrationstiefe in der Biopsie (\leq / $>$ 1 mm)

Die Wahrscheinlichkeit einer inguinofemorale Lymphknotenmetastasierung korreliert mit der **Infiltrationstiefe des Tumors**. Bei einer **Infiltrationstiefe \leq 1mm (gemessen nach Wilkinson 1982, [69, 79])** kann eine Lymphknotenmetastasierung ausgeschlossen werden.

5.5.2 Gynäkologische Untersuchung des gesamten Anogenitalbereiches

Bestimmung der klinischen Tumorgröße im größten Durchmesser der Hautebene



Bestimmung der Tumorlokalisation, -ausdehnung und Dokumentation einer Ausdehnung des Tumors auf Urethra, Vagina, Anus, Knochen

Eine Beteiligung von Urethra, Vagina, Anus oder Knochen ist bei der Therapieplanung zu berücksichtigen.

Ausschluss einer Multizentrität: Die hohe Inzidenz multizentrischer Präkanzerosen und Karzinome der Zervix und des Anus erfordern eine gynäkologische Untersuchung des gesamten Anogenitalbereiches. Dazu gehört die

- ➔ Inspektion der gesamten Vulva, der Urethra, des Introitus, des Perineums und des Anus einschl. Vulvoskopie und Essigprobe
- ➔ SpekulumEinstellung und Kolposkopie der Portio und Vagina mit Zytologie, ggf. Essigsäureprobe und Entnahme von Biopsien
- ➔ Palpation der Vulva, Vagina, des inneren Genitale und des kleinen Beckens sowie rektale Untersuchung
- ➔ ggf. proktologische Untersuchung

5.5.3 Bildgebende Diagnostik

Bei kleinen lokalen Tumoren der Vulva ist eine apparative Diagnostik zumeist nicht nötig. Bei Tumoren > 2cm Durchmesser oder einer Infiltration von Urethra, Vagina oder Anus kann die Schnittbildgebung aber wichtige Zusatzinformationen bezüglich der lokalen Ausdehnung, einer ggf. vorliegenden Multizentrität und des Lymphknotenstatus geben [157-162]. Dabei ist zur Beurteilung der lokalen Tumorausbreitung die MRT aufgrund des hohen Weichteilkontrastes die Schnittbildgebung der Wahl, für die Fernmetastasensuche findet die kontrastmittelgestützte CT Verwendung [163-165]. 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 [157, 160, 161, 166, 167].

5.5.4 Untersuchung der regionären Lymphabflusswege

Palpation der Leisten, ggf. Bildgebung:

Der klinische Palpationsbefund der Leisten stimmt in bis zu einem Drittel *nicht* mit dem späteren histologischen Lymphknotenstatus überein [157, 161]. In 16-24% sind palpatorisch unauffällige Leistenlymphknoten histologisch befallen, wohingegen 24-41% tastuspekter Leistenlymphknoten histologisch frei sind [168]. Publierte Daten für die Detektion von inguinalen Lymphknotenmetastasen beim primären Vulvakarzinom mittels Schnittbildgebung sind in Tabelle 13 zusammengefasst.



Tabelle 13: Inguinale Lymphknotenmetastasendetektion in der Bildgebung [163, 169-176]

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 Mohamm ed.	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.	

Bei klinisch die Vulva **überschreitendem Tumorwachstum (≥FIGO II)** sollten die betroffenen Nachbarorgane im Hinblick auf eine Mukosabeteiligung endoskopiert werden

Nach Indikationsprüfung sollte zur lokalen Umgebungsdiagnostik und zur gleichzeitigen Beurteilung der inguinalen, femoralen und pelvinen Lymphknoten eine MRT durchgeführt werden.



5.6.1 Fernmetastasierungsdiagnostik

Konsensbasierte Empfehlung 5.E20	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Eine Fernmetastasensuche sollte nur bei fortgeschrittenen Vulvakarzinomen erfolgen (FIGO > II).	

Die Inzidenz einer primär hämatogenen Metastasierung ist bei Patientinnen ohne lymphogene **Metastasierung sehr gering. Sie liegt bei <3 befallenen Lymphknoten bei 3,8%, bei ≥ 3 befallenen Lymphknoten bei 66%**. Entsprechend ist eine viszerale Metastasierungsdiagnostik nur bei fortgeschrittenem Tumorstadium erforderlich. [177].

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 14: FIGO / TNM Klassifikation des Vulvakarzinoms [72, 73]

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 infiltrierte eine der folgenden Strukturen, unteres Drittel der Urethra, der Vagina oder den Anus
T3	IVA	Tumor infiltrierte 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

Diesem Kapitel liegen die Ausführungen zum selben Thema in der S3-Leitlinie Zervixkarzinom [1] zugrunde.

6.1 Patientinneninformation und -aufklärungsinhalte

Dieses Kapitel wurde in enger Adaptation an die bereits bestehenden S3-Leitlinien „**Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms**“ (AWMF-Registernummer 032/045OL) und „**Diagnostik, Therapie und Nachsorge Maligner Ovarialtumoren**“ (AWMF-Registernummer 032/035OL) und „**Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Zervixkarzinoms**“ (AWMF-Registernummer 032/022OL) als gynäkologische Tumorerkrankungen der Frau, sowie „**Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms**“ (AWMF-Registernummer 043/022OL) als einen weiteren Unterleibstumor erstellt [1, 178-180].

Die Informations- und Aufklärungspflichten gegenüber den PatientInnen sind seit 2013 im neuen „**Gesetz zur Verbesserung der Rechte von Patientinnen und Patienten**“ (PatRechteG) [in Kraft getreten am 26.02.2013] geregelt. Der Deutsche Bundestag hat am 29. November 2012 die Gesetzesvorlage angenommen. Folgende Aspekte sind Gegenstand des Gesetzes: Die Informationspflichten zwischen Behandler und Patient, die Einwilligung, die Aufklärungspflichten, die Dokumentation der Behandlung, die Einsichtnahme in die Patientinnenakte und die Beweislast der Haftung bei Behandlungs- und Aufklärungsfehlern. Mit dieser gesetzlichen Regelung verbunden sind Verpflichtungen mit Gesetzescharakter, die über den Rahmen von Empfehlungen einer Leitlinie hinausgehen.

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 [178]	

Durch die Nutzung neuer Informationstechnologien wie beispielsweise das Internet und durch das zunehmende Bedürfnis von Patientinnen nach Information und Mitbestimmung bei der Behandlung ihrer Erkrankung kommt der verständlichen Informationsvermittlung und differenzierten Aufklärung der Patientin eine zunehmende Bedeutung zu. Die besondere



Wertigkeit der Aufklärung für die Arzt-Patienten-Beziehung, den Krankheitsverlauf und die Erreichung des Therapiezieles ist durch zahlreiche Studien belegt [181-183]. Eine ergebnisoffene Patientinnenaufklärung in Kombination mit einer gemeinsamen (partizipativen) Entscheidungsfindung ermöglicht eine vertrauensvolle Zusammenarbeit. Nach dem etablierten Modell von Beauchamps & Childress wirken bei diesen Interaktionen 4 ethische Prinzipien: 1. Respekt vor der Patientenautonomie, 2. Nicht-Schaden (Non-Malefizienz), 3. Fürsorge (Benefizienz), 4. Gleichheit und Gerechtigkeit [184]. Zwei dieser Prinzipien stehen dabei zueinander häufig in einem Spannungsverhältnis: die Selbstbestimmung (Autonomie) der Patientin und die ärztliche Fürsorge [184]. Ziel ist die weitestmögliche Achtung der Autonomie der Patientin, begründet sie doch die Grundsätze im "informed consent". Patientinnen können sich für oder gegen medizinische Maßnahmen in Diagnostik und Therapie aussprechen oder **sich auch für ein „Nicht-Wissen-Wollen“ entscheiden.**

Damit Patientinnen eine Entscheidung im Sinne einer wirksamen **Einwilligung („informed consent“)** treffen können, sind bestehende Informationsdefizite durch den Arzt auszugleichen. Dem persönlichen Gespräch zwischen Patientin und Arzt kommt als Grundlage für eine vertrauensvolle und respektvolle Verständigung eine besondere Bedeutung zu. Der **partizipativen Entscheidungsfindung kommt dabei ein hoher Stellenwert zu („shared decision making“)** [178]. Voraussetzung hierfür ist das patientinnenzentrierte Gespräch. Die Aufklärung durch den Arzt sollte umfassend, wahrheitsgemäß und vollständig hinsichtlich Art der Maßnahme, Zweck, Nutzen und Risiken und insbesondere verständlich (u. a. Angaben von Häufigkeiten pro Jahr statt Relativprozenten) erfolgen [185, 186].

Die individuelle somatische, psychische und soziale Situation sowie das Alter und die Komorbiditäten der Patientin sind im Rahmen der Gesprächsführung zu berücksichtigen. Dabei sind die Ängste und Sorgen, die spezifischen Belastungen, insbesondere jedoch auch der Informationsbedarf der Patientin, ihre Behandlungserwartungen und ihre Präferenzen vom Arzt direkt anzusprechen [178, 187-191]. Die ärztliche Aufklärung der Patientin sollte die folgenden Aspekte umfassen: Informationen über die Krankheit, erhobene Untersuchungsergebnisse, den bisherigen Behandlungsverlauf, Diagnose- und Therapieoptionen einschließlich der zu erwartenden Nebenwirkungen sowie die Einschätzungen über die damit verbundenen Prognosen und die Einflüsse auf die Lebensplanung der Patientin [178, 192, 193]. Flankierend, unterstützend und hilfreich für eine Entscheidungsfindung der Patientin sind die Bereitstellung und der Zugang zu schriftlichen Informationen. Hierzu zählen fach- und sachkompetente, verständlich aufbereitete und qualitätsgesicherte Informationsmaterialien [178, 192, 193].



6.2 Diagnosemitteilung

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 [179]

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 [179]

Konsensbasierte Empfehlung 6.E24

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

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,



Konsensbasierte Empfehlung 6.E24

- ➔ Erlaubnis und Ermutigung, Gefühle auszudrücken,
- ➔ weiterführende Hilfe anbieten.

Expertenkonsens in Anlehnung an S3-Leitlinie MaCa 2012 [178].

Anmerkung: Das Thema Sexualität wird in späteren Empfehlungskästen behandelt

** Bei der Abstimmung zu **dieser Empfehlung** waren 8/18 für „sollte“ und 9/18 für „soll“. Mit der Aufnahme beider Empfehlungsstärken „soll, sollte“ waren alle einverstanden.*

Eine vergleichbare Quelle ist die Empfehlung zur patientenzentrierten Kommunikation der S3-Leitlinie „**Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von Krebspatienten**“ [194]. Sie formuliert einen weitgehend identischen Text unter 11.3 als „Sollte-Empfehlung“ (EK). Unseres Erachtens soll(te) die Organleitlinie hier nicht über die spezielle Psychoonkologie-Leitlinie hinausgehen.“

Bei einer Krebserkrankung kommt dem persönlichen Gespräch und der Arzt-Patientenkommunikation eine besondere Bedeutung zu. Das Aufklärungsgespräch muss zum einen frühzeitig nach den im Leitlinientext unter 7.5. genannten Grundprinzipien und zum anderen grundsätzlich umfassend erfolgen. Daher wurde bei der obigen Abstimmung für "soll" gestimmt.

Krebspatientinnen sind durch das einschneidende Erlebnis der Diagnose, deren Einordnung und Verarbeitung oftmals verunsichert und beunruhigt. Sie nehmen alle Bereiche der verbalen und nonverbalen Kommunikation besonders empfindsam wahr. Deshalb darf die Kommunikation zwischen Arzt und Patientin nicht unterschätzt werden. Sie hat einen entscheidenden Einfluss auf den weiteren Verlauf und damit den Erfolg der Behandlung. Die Patientin ist auf sorgsame Unterstützung angewiesen, denn sie betritt das medizinische Versorgungssystem möglicherweise wie ein Neuland. Sie muss Wissen und Kenntnisse erhalten, die es ihr dann ermöglichen, Fragen zu stellen. Der Arzt hat die Aufgabe, das große Wissensgefälle durch eine **verständliche Sprache auszugleichen** („Vermeidung von medizinischem Fachvokabular“; „Wiederholung und Zusammenfassung wichtiger Informationen“). **Dieses Aufklärungsgespräch** muss deshalb so früh und so ausführlich wie möglich erfolgen.

Im ersten Gespräch erwartet die Patientin in erster Linie Information und Aufklärung. Ein weiteres, wichtigstes Anliegen ist aber auch, Verständnis zu finden, wahrgenommen zu werden mit Ängsten und Gefühlen, um Vertrauen zum Arzt aufbauen zu können. Das Recht auf Information und Beratung ist ein markantes und sehr umfangreiches Patientenrecht, das ohne eine gute Kommunikation nicht eingelöst werden kann. Diese gute Kommunikation kann dann eine feste Grundlage für eine Arzt-Patienten-Beziehung zu schaffen, die während des Behandlungsprozesses wachsen und sich in Krisenzeiten bewähren kann. Dieses Patientenrecht ist seit dem 01.01.2013 gesetzlich im Patienten-Rechte-Gesetz verankert. Hier steht klar und deutlich, dass Patienten umfassend über alles informiert und aufgeklärt werden müssen. Dazu gehören sämtliche wesentlichen Umstände der Behandlung wie Diagnose, Folgen, Risiken und



mögliche Alternativen der Behandlung. Die notwendigen Informationen beziehen sich nicht nur auf medizinische, sondern können sich auch auf wirtschaftliche Aspekte der Behandlung beziehen. Als einzige Ausnahme gilt, wenn die Patientin diese Aufklärung ablehnt und dies **unterschreibt.**“

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 [194]
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 [179]

Als Selbsthilfegruppen bieten die VulvaKarzinom-SHG e.V. und der Bundesverband Frauenselbsthilfe nach Krebs e.V. einschlägige Foren von Betroffenen und persönliche Hilfestellungen aus Betroffenen-Sicht zur Verfügung.

Dieses Kapitel wurde in enger Adaptation an die bereits bestehenden S3-Leitlinien „Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms“ (AWMF-Registernummer 032/045OL), „Diagnostik, Therapie und Nachsorge Maligner Ovarialtumoren“ (AWMF-Registernummer 032/035OL) und „Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom“ (AWMF-Registernummer 032/033OL) als gynäkologische Tumorerkrankungen der Frau, sowie auf „Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms“ (AWMF-Registernummer 043/022OL) als Leitlinie über einen weiteren Unterleibstumor erstellt. Die auch dort auf Expertenkonsensniveau verabschiedeten Empfehlungen wurden von der Leitliniengruppe als übertragbar angesehen und wo notwendig an die Besonderheiten der Erkrankung angepasst.

Sobald die histopathologische Diagnose Vulvakarzinom gesichert ist, soll die Patientin durch ihren behandelnden Arzt nach den beschriebenen Kriterien aufgeklärt werden [178]. Eine



grundlegende erste Patientinnenaufklärung erfolgt normalerweise bereits beim niedergelassenen Arzt/Ärztin oder dem Arzt/Ärztin, der die Erstdiagnose gestellt hat, oder bei dem ein Rezidiv oder eine Metastasierung festgestellt wurde. Da der Zeitraum während der Diagnosestellung bis zum Therapiebeginn für die Patientinnen oft sehr schwierig ist, sollte bereits zu diesem frühen Zeitpunkt situationsabhängig auf die Möglichkeiten der Selbsthilfe, der psychoonkologischen Betreuung oder der psychosozialen Krebsberatung hingewiesen werden (siehe auch S3-Leitlinie „**Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von Krebspatienten**“ (AWMF-Registernummer 032 - 051OL, [194]). Angebote hierzu können mit Adresse und Kontaktdaten über die begleitende Patientinnenleitlinie bezogen werden. Über die letztendliche Therapieempfehlung, deren Alternativen und die jeweiligen Auswirkungen wird dann ggf. in einem erneuten Gespräch beim letztendlich behandelnden Arzt gesprochen (z. B. über die Behandlung im Rahmen von Studien, die Grenzen einer operativen Therapie, etc.), denn häufig liegen bei Erstdiagnose noch nicht alle Informationen über die Erkrankung (Staging, etc.) vor. Es liegt im Ermessen der Patientin, ob der Partner oder Angehörige bzw. Personen ihres Vertrauens in das Gespräch bzw. die Gespräche einbezogen werden sollen. Das Gespräch sollte in für die Patientin verständlicher und angemessener Form und in angemessenem Rahmen stattfinden [185]. Der Arzt muss seine Patientin wahrheitsgemäß informieren, ohne Inhalte zu verharmlosen; trotzdem soll der Hoffnung auf Heilung oder die Hoffnung auf Linderung in Abhängigkeit vom Stadium der Erkrankung nicht der Weg versperrt werden. Der aufklärende Arzt hat darauf zu achten, dass seine Aufklärung entsprechend dem derzeitigen Behandlungsstand erfolgt [178]. Als Patientinnenaufklärung ist nicht die Unterschrift auf dem Aufklärungsbogen zu verstehen, sondern der Beginn des Gesprächs über die Erkrankung und der dokumentierten Therapieoptionen. Die Unterschrift stellt das vorläufige Ende des Aufklärungsprozesses dar.

6.3 Aufklärung über die Behandlung

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 [179]	



Der behandelnde Arzt ist neben seiner grundlegenden Pflicht zur Information (§ 630c) nach § 630d des „Gesetzes zur Verbesserung der Rechte von Patientinnen und Patienten“ (PatRechte G) **verpflichtet, mündlich, persönlich und rechtzeitig „...den Patienten über sämtliche für die Einwilligung wesentlichen Umstände aufzuklären.** Dazu gehören insbesondere Art, Umfang, Durchführung, zu erwartende Folgen und Risiken der Maßnahme sowie ihre Notwendigkeit, Dringlichkeit, Eignung und Erfolgsaussichten im Hinblick auf die Diagnose oder die Therapie. Bei der Aufklärung ist auch auf Alternativen zur Maßnahme hinzuweisen, wenn mehrere medizinisch gleichermaßen indizierte und übliche Methoden zu wesentlich unterschiedlichen **Belastungen, Risiken oder Heilungschancen führen können.**“

Im Speziellen ist das eine Aufklärung über die Behandlungsempfehlungen, insbesondere wenn sie in einer fallbezogenen interdisziplinären Konferenz konsentiert sind. Die Prinzipien der Behandlung und potentiell erwartbare(r) Nutzen bzw. Risiken sind darzustellen. Alternative Behandlungsformen, die z.B. im Rahmen einer Teilnahme an einer klinischen Studie für die Patientin infrage kommen, sind zu erklären. Im Gespräch sind Auswirkungen auf die Lebensführung der Patientin und ihre Lebensqualität zu erörtern.

Inhalte des Aufklärungsgesprächs können ohne Anspruch auf Vollständigkeit und Erfassung aller spezifischen Situationen und Patientinnenwünsche im Sinne eines Orientierungsleitfadens dem Infokasten entnommen werden. Wichtig ist hier zu unterscheiden zwischen den Standardtherapieverfahren, d.h. der derzeit durch Evidenz unterstützten besten und flächendeckend einsetzbaren Therapie und den experimentellen Therapieverfahren, d.h. z.B. nur durch Einzelzentren evaluierte Verfahren. Für die besondere Situation des Aufklärungsgesprächs in der Palliativsituation wurde eine gesonderte Empfehlung formuliert, diese ist aber ebenfalls ohne Anspruch auf Vollständigkeit in Bezug auf mögliche Inhalte eines Aufklärungsgesprächs. Selbstverständlich sollen diese Vorschläge auch stadienadaptiert mit der Patientin erörtert werden.

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. Tumorgröße, 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



Infokasten 1 – Aufklärungsinhalte mit der Patientin mit primärem Vulvakarzinom

Strahlentherapie:

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

Systemische Therapie:

- ➔ Neoadjuvante/ adjuvante Chemotherapie
- ➔ 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



Infokasten 1 – Aufklärungsinhalte mit der Patientin mit primärem Vulvakarzinom

- ➔ 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 [178]

Insbesondere der Einfluss der Therapie bei prämenopausalen Frauen auf die Fertilität bzw. vorzeitige Menopause sowie bei allen Frauen auf die Sexualität ist Bestandteil der Aufklärung [178, 195, 196]. Ein weiterer wichtiger Punkt ist das Eingehen auf Nebenwirkungen und Interaktionen von Medikamenten und Komplementärmedizin. Diese sollen explizit Teil der Patientinnenaufklärung sein, da sowohl in der Primär- als auch in der Rezidiv- oder metastasierten Situation eine große Nachfrage der Patientinnen nach Maßnahmen der Komplementärmedizin besteht.

Die Patientin muss über die Notwendigkeit der onkologischen Nachsorge, über Rehabilitation, über soziale, finanzielle und psychoonkologische Unterstützung informiert werden. Für die oben genannten Bereiche (Rehabilitation, Sozialmedizin, Psychoonkologie) sind bei Bedarf weiterführende fachliche Beratungen zu empfehlen und in die Wege zu leiten. Jede Behandlung erfordert die Mitwirkung der Patientin. Aspekte, die im Bereich der Eigenverantwortung liegen, sind anzusprechen. Eine evtl. vorzeitige Menopause sowie Einflüsse auf die Sexualität sind bei allen Frauen Bestandteil der Aufklärung [178]. Die Motivation zur Beteiligung an der Therapie wie auch der Nachsorge kann durch regelmässige Nachsorgetermine oder auch durch Ansprache bei der Ausstellung von Rezepten für supportive Maßnahmen erfolgen.

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 [179]

*Anmerkung: Die Patientinnen-LL Vulvakarzinom wird noch erstellt

Patientinnen sind im Wunsch nach weiteren Informationen und in ihren aktiven Beteiligungswünschen zu bestärken und sollen durch die Behandler mit direkten und praktischen Hilfestellungen zur Erfüllung dieser Ziele unterstützt werden [197, 198]. Hierzu zählen Hinweise auf schriftliche Informationen insbesondere auf die Patientinnenleitlinie, aber



auch weitere Entscheidungshilfen, Adressen von Selbsthilfegruppen, Krebsinformationsdienste, Internetadressen und der Hinweis, eine eigene Patientinnenakte/Krankengeschichte zu führen [178]. Gemeinsam mit den Patientenvertretern wird eine an den Inhalten der vorliegenden Leitlinie orientierte evidenzbasierte Patientenleitlinie (<http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Patientenleitlinien.8.0.htm>) erstellt werden. Ein anderes unabhängiges Patienteninformationsportal (<http://www.patienten-information.de>) wird von Bundesärztekammer und Kassenärztlicher Bundesvereinigung betrieben und ermöglicht sowohl einen Überblick über zahlreiche Patienteninformationen zum Thema als auch eine transparente Qualitätsbewertung der Informationen, so dass sich die Patientin über die Seriosität und Zuverlässigkeit der angebotenen Informationen selbst ein Bild machen kann [179].

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 [180]	

Der Wunsch nach Information und die Einbeziehung in medizinische Entscheidungen sind bei betroffenen Patientinnen sehr unterschiedlich und können sich über die Zeit verändern [199-201]. Im Sinne der partizipativen Entscheidungsfindung ist der Umfang der Informationsvermittlung während der gesamten Diagnose-, Behandlungs- und Versorgungskette an die Bedürfnisse der Patientin anzupassen.

Grundsätzlich soll die Patientin auf die Möglichkeit hingewiesen werden, eine zweite Meinung zum Behandlungsplan einzuholen. Auf Wunsch soll Ihr bei der Kontaktaufnahme Hilfestellung geleistet werden.



6.3.1 Aufklärungsinhalte bei der Patientin mit metastasiertem bzw. rezidiviertem Vulvakarzinom

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 Tumortherapie sein
- ➔ 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



Konsensbasierte Empfehlung 6.E30

➔ 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

Die Empfehlung basiert auf dem Konsens der beteiligten Fachexperten, ansonsten verweist die Leitliniengruppe auf die übergeordneten fachübergreifenden S3-Querschnittsleitlinien „Palliativmedizin“ (AWMF-Registernummer 128 - 001OL), „Supportive Therapie bei onkologischen Patienten“ (AWMF-Registernummer 032-054OL) und „Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von Krebspatienten“ (AWMF-Registernummer 032 - 051OL) und die entsprechenden Kapitel in der vorliegenden Leitlinie.



7 Therapie der VIN und des M. Paget

S. Ackermann, J. Barinoff

7.1 LSIL (uVIN 1)

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 [202].

7.2 HSIL (uVIN 2/3) und dVIN (nach WHO 2014)

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.	

Ziele der Therapie sind:

- ➔ Prävention des invasiven Vulvakarzinoms / Entfernung okkulten Frühkarzinome
- ➔ Rezidivvermeidung
- ➔ Symptombekämpfung
- ➔ Erhalt der normalen Anatomie und Funktion
- ➔ Entfernung im Gesunden

Die Behandlung der HSIL und dVIN muss befundadaptiert durchgeführt werden.

Es bestehen folgende Therapieoptionen, die sowohl für primäre als auch für die Rezidivsituation einsetzbar sind:



7.2.1 Lokale Exzision

Wide excision mittels Skalpell oder Laser): Hierbei sollte der suspekte Bezirk im Gesunden exzidiert werden, die Applikation von 5% iger Essigsäurelösung kann hier zur Detektion hilfreich sein. Da es sich um rein epitheliale Läsionen handelt, sollte die Exzision in vertikaler Ausdehnung maximal 2mm (unbehaarte Haut) bis 4mm (behaarte Haut) betragen [203]. Dieses Behandlungsverfahren soll bei der d-VIN bevorzugt werden.

7.2.2 Laservaporisation

Als Alternative zur Exzision hat sich insbesondere bei multifokalen Läsionen die ablativ Therapie mittels CO₂-Laser bewährt. Im Vorfeld muss bioptisch ein invasives Karzinom ausgeschlossen werden. Im Bereich der behaarten Haut muss beachtet werden, dass auch die Hautanhangsgebilde mittherapiert werden sollten. Im Bereich der unbehaarten Haut sollten 2mm, im Bereich der behaarten Haut 4 mm erreicht werden [204, 205]. Dieses Behandlungsverfahren sollte bei der u-VIN bevorzugt werden.

7.2.3 Skinning Vulvektomie

In seltenen Fällen kann eine großflächige Hautentfernung an der Vulva (sog. skinning Vulvektomie) erforderlich sein [206, 207].

7.2.4 Imiquimod (5%)

Die Anwendung stellt einen Off-label-use dar; nach aktueller Datenlage bei HSIL zeigen sich Ansprechraten von bis zu 50%, Langzeitverlaufsdaten fehlen allerdings [208-213].

7.2.5 Photodynamische Therapie

Experimenteller Einsatz, der in der Rezidivsituation nach Erschöpfung der Standardmaßnahmen in Betracht gezogen werden kann [214-216].

7.3 M. Paget

Der extramammäre M. Paget stellt eine in der Regel nicht-invasive Läsion des Anogenitalbereiches dar. In diesem Kapitel wird vor allem die Therapie des vulvären M. Paget behandelt, der in folgenden Formen anzutreffen ist [217]:

- ➔ Primärer, nicht-invasiver M. Paget
- ➔ Primärer M. Paget mit histologisch nachweisbarer Stromainvasion
- ➔ Sekundärer M. Paget, der sich als Ausläufer eines zugrundeliegenden Adenokarzinoms der Hautanhangsorgane präsentiert



Der sekundäre M. Paget, der als Manifestation eines anderen, nicht-kutanen Adenokarzinoms (z.B. eines anorectalen, urothelialen, endozervicalen oder mammären Karzinoms) ist nicht Gegenstand dieser Leitlinie, ist jedoch im Einzelfall mit geeigneten klinisch-apativen Methoden auszuschließen.

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.

Nach dem die Differenzialdiagnosen (Ekzem, Intertrigo, Mykose) durch eine Probeentnahme ausgeschlossen ist empfiehlt sich primär eine operative Therapie im Sinnen einer weiten Exzision der Läsion. Dabei ist zu beachten, dass der vulväre M. Paget die Tendenz zeigt, sich in Hautanhangsgebilde (z.B. Haarfollikel, Drüsenausführungsgänge) auszubreiten. Die Rezidivrate bei diesem Konzept liegen bei ca. 30 %. Somit ist das Ziel dieser Operation maximal akzeptablen Abstand zum Gesunden zu erreichen, da ein Zusammenhang zwischen dem Rezidiv, dem häufigeren multifokalen Geschehen und dem Rezidivrisiko besteht [218-223]. Je nach Ausdehnung des durch die Excision in sano entstandenen Defektes sollte eine plastische Deckung mit lokalen Haut-Fett-Verschiebe-/Transpositions-/ oder Rotationslappen zur Sicherstellung eines optimalen funktionell/ästhetischen Ergebnisses in Erwägung gezogen werden. Bei der Planung des Gesamtoperationsumfanges ist auf evt. Komorbiditäten zu achten, die die Komplikationserwartungen erhöhen können. Dazu zählt insbesondere das Alter, die Adipositas, der Diabetes mellitus und der Nikotinabusus. Die Ausführungen in Kapitel 4.8.2 (Operative Therapie des Vulvakarzinoms) gelten entsprechend.

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 [224] über Radiotherapie bis zur immunmodulatorischen Konzepten mit Imiquimod [225-227]. In Analogie zum Mammakarzinom zeigt der vulväre M. Paget eine Her-2-Überexpression, die sich immunhistochemisch in rund 60% der Fälle nachweisen lässt [228-230]. Dies eröffnet die Möglichkeit einer Therapie einer Her2-gerichteten Therapie [231, 232]. Es ist zu unterstreichen, dass die Datenlage zu allen erwähnten therapeutischen Optionen aufgrund von Einzelfallberichten und kleinen Fallserien unzureichend evaluiert ist. Der Leitliniengruppe sind keine prospektiven, randomisierten Studien dazu bekannt.



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.

Zum invasiven Vulvakarzinom gehört auch das Paget-Karzinom der Vulva (s. a. Kap.4.7.3). Der M. Paget der Vulva dagegen ist eine Präkanzerose. Die primäre Therapie des M. Paget und des invasiven Pagetkarzinoms der Vulva erfolgt durch Resektion in sano mit ausreichend Randabstand (s. a. Kap. 4.6). Trotz klinischer in sano Resektion sind histologische non in sano Resektionen häufig: bei befallenem Resektionsrand liegt die Rezidivrate bei 70% und bei in sano Resektion auch noch bei 40% [222]. Die operative Methode der Wahl ist deshalb die wide local excision [219] gefolgt von der Re-Exzision beim Rezidiv.

Da sich die radikale lokale Excision = „wide local excision“ ausrichtet nach der Lokalisation der Primärtumoren und den Zielen der weitest gehenden funktionellen und anatomischen Erhaltung der Vulva vor dem Hintergrund onkologischer Sicherheit, sind die einzelnen Prozeduren durchaus sehr unterschiedlich. Die Palette reicht von sehr einfachen Resektionen mit primärer Vernähung der Wunde bis zu komplexen Eingriffen mit chirurgischer Rekonstruktion unter Verwendung von Lappenplastiken. Eine Zusammenstellung der Eingriffe und ihrer Anteile wird von der Kommission Vulva- und Vaginaltumoren der AGO neben der Leitlinie online angeboten und in der GebFra vom Thieme-Verlag publiziert werden (<https://www.thieme.de/de/geburtshilfe-frauenheilkunde/profil-4872.htm>).

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 Rate an Wundheilungsstörungen ist bei der Drei-Schnitt-Technik geringer als mit der alten en-bloc-Resektion. Obwohl die Studien zu dieser Technik wegen großer methodischer Mängel schwierig zu interpretieren sind, wurden sie in einer Cochrane-Übersicht [233] zur Berechnung der Rate von sog. Hautbrückenmetastasen zusammengefasst. Danach beträgt diese Rate 1 % (3 von 303 Patientinnen), die im Hinblick auf den großen Vorteil der geringeren postoperativen Komplikationen wohl verantwortet werden kann. 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 [234] 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 Wunddehissenzen mit nachfolgender langer Sekundärheilung in allen Altersgruppen vermieden werden können.

Ziel der Tumor-Operation muss die ausreichende Resektion im Gesunden sein, um das Risiko eines Rezidivs zu minimieren. Gleichzeitig soll es bei allen Patientinnen ein weiteres Ziel sein, die Funktion (u.a. eine hinreichende Introitusweite) und das weibliche Erscheinungsbild der Vulva zu erhalten. Ein möglichst intaktes Körperbild ist für jede Patientin von großer Bedeutung. Das Selbstwertgefühl der Frauen nach operativen Eingriffen ist häufig stark gestört. Dazu tragen Formveränderungen und Stenosen des Introitus oder/und Orgasmusstörungen nach Klitorisentfernung ganz erheblich bei. Um die Scheidenverengung als Folge der Tumoroperation zu minimieren, können distante Muskel-Haut-Lappen zur Deckung größerer Defekte eingesetzt werden (M. rectus abdominis-Lappen, M. gracilis-Lappen, M. tensor fasciae latae-Lappen, Petale Gluteale Lotus-Lappen u.a.m.) oder lokoregionäre Lappen, die bei kleineren Defekten zur Erhalt der Funktionalität und des Körperbildes zu guten Ergebnissen führen. Lokoregionäre Lappen sind in der Regel Haut-/Fettlappen, wie z.B. Rotationslappen, Verschiebelappen oder Transpositions-lappen. Die Rotations- und Verschiebelappen sind sog. „random flaps“, d.h. die Durchblutung erfolgt nicht über bestimmte Gefäße, sondern über die Hautgefäße. Ein Beispiel für einen Rotationslappen, der sich zur Rekonstruktion des Damms nach Resektion von am Introitus/Dambereich gelegenen Tumoren eignet, ist der rautenförmige Limberg Flap [235]. Ein Beispiel für einen Transpositions-lappen stellt der Lotus Flap oder Pudendal Tigh Flap [236] dar. Dieser Lappen kann aus der Glutealregion, vom Oberschenkel oder aus der lateral der Vulva gelegenen Haut gewonnen werden, ist sehr versatil und nutzt die Perforatorgefäße der A. pudenda interna lateral am Introitus zur Durchblutung. Alle Lappen sind in der Arbeit von Hoeckel et al.[234] zusammenfassend beschrieben.

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

Die folgenden stadiengerechten Empfehlungen berücksichtigen diese zurückgenommene lokale **Radikalität und begründen sie mit „best available evidence“**. Zum Ausmaß der inguinalen **Lymphonodektomie wird auf den Abschnitt „Operative Therapie der Lymphabflußwege“** verwiesen.



8.3 Definitionen der Therapieverfahren

8.3.1 Lokale radikale Exzision

Es soll die Exzision des Tumors allseitig im makroskopisch Gesunden erfolgen. Eine ausgedehnte Exzision kann auch als partielle Vulvektomie bezeichnet werden.

8.3.2 Vulvektomie

Die Vulvektomie im Zusammenhang mit der Tumorbehandlung ist immer als radikale Vulvektomie anzusehen.

Die Vulvektomie umfasst die Resektion der großen und kleinen Labien, der Klitoris und der hinteren Kommissur nach Anlegen der äußeren und der inneren Umschneidungsfigur im makroskopisch Gesunden.

Nach wie vor gibt es keine verbindlichen anatomischen Definitionen, die eine zuverlässige Beschreibung der angeführten Prozeduren erlauben, wenngleich es wissenschaftliche Bemühungen gibt, diesem Missstand abzuwehren [237]. Damit fehlen aber auch Studien, die untersucht hätten, wie sich in Abhängigkeit definierter Prozeduren die Rezidivrate oder das Überleben verhalten.

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. Dies konnte für das Vulvakarzinom in der häufig zitierten Untersuchung von Heaps et al. [135] aus dem Jahr 1990 nachgewiesen werden: obwohl die Auswertung in der logistischen Regressionsanalyse einen Schwellenwert von 4,8 mm für den tumorfreien Resektionsrand ergab, um ein Lokalrezidiv möglichst genau **vorherzusagen, und obwohl die weitere Analyse zeigte, dass bei einer Schwelle von ≥ 8 mm kein Lokalrezidiv zu beobachten war**, empfehlen die Autoren pragmatisch einen freien Resektionsrand von 10 mm, denn damit sei auch der unvermeidlichen Schrumpfung durch die Fixierung des Gewebes Rechnung getragen. Studien zu dieser Fragestellung aus den letzten zehn Jahren zeigten widersprüchliche Ergebnisse. In zwei Untersuchungen [117, 133] konnten die Ergebnisse von Heaps bestätigt werden, d.h. die Autoren fanden auch in ihren Kollektiven keine Lokalrezidive bei einem freien Resektionsrand von mindestens 8 mm. Eine andere Untersuchung [114] fand jedoch unter diesen Bedingungen schon Lokalrezidive, wenngleich deutlich weniger als bei einem freien Resektionsrand von unter 8 mm. Es liegen jetzt aber aus jüngster Zeit mehrere Studien vor, die einen derartigen Zusammenhang nicht nachweisen können [134, 136, 138], wobei eine der Studien [134] nicht nur keinen Unterschied in der Rezidivrate, sondern auch keinen im Überleben fand. Damit 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 [72].

8.4 Stadiengerechte Behandlungsempfehlungen

8.4.1 Stadium T1

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

Bei Vulvakarzinomen der Stadien T1a und T1b ist die radikale lokale Exzision nach einer Cochrane-Übersicht [233] eine sichere Alternative zur radikalen Vulvektomie.

8.4.2 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.	

Stadium T2 bedeutet nach der neuen TNM-Klassifikation ein Übergreifen des Tumors auf distale Urethra und/oder Vagina und/oder Anus. Damit umfasst das Stadium T2 eine große



Variabilität von Karzinomen, der durch ein größeres Spektrum an Therapieoptionen (Operation, Bestrahlung) Rechnung getragen werden muss. Operativ reicht das Spektrum der therapeutischen Empfehlungen wieder von der lokalen Exzision bis zur Vulvektomie, allerdings jeweils mit Erweiterung der Resektion in Richtung der mitbetroffenen angrenzenden Strukturen.

Die Resektion des distalen Drittels der Urethra (ca. 1 cm) hat in aller Regel keine Harninkontinenz zur Folge [238].

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.

8.4.3 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.	

Das Stadium T3 definiert nach der neuen Klassifikation Karzinome, die unabhängig von der Größe die oberen proximalen Anteile der Urethra und/oder Vagina befallen haben, oder Karzinome, die bereits die Mucosa der Harnblase und/oder des Dickdarms infiltrieren oder am



Beckenknochen fixiert sind. Ein Stadium T4 wird in der neuen TNM-Klassifikation nicht mehr geführt. Stadium T3 entspricht jetzt dem FIGO-Stadium IVA.

Wenngleich bei Blasen- oder Rektuminfiltration eine Vulvektomie mit vorderer und/oder hinterer Exenteration in interdisziplinären Zentren durchgeführt werden kann, in denen Erfahrung der Operateure (Gynäkologen/Chirurgen/Urologen) mit diesen Techniken und entsprechender Rekonstruktion von Darm/ Blase vorliegt, bietet sich in solchen Situationen die primäre oder neoadjuvante Radio(chemo)therapie an, da so optional die Kontinenz erhalten werden kann. Eine sekundäre Tumorsektion im Gesunden ist bei inkompletter Remission angezeigt.

Bei Übergreifen auf den Knochen muss im Einzelfall entschieden werden, ob chirurgisch, radio(chemo)therapeutisch oder in Kombination der Methoden vorzugehen ist. Die Empfehlung zur neoadjuvanten Radiochemotherapie gilt auch für primär inoperable Vulvakarzinome.

Insgesamt ist für die Auswahl der Therapie die zu erwartende Gesamtbehandlungs-Belastung entscheidend. Dabei sollte die neoadjuvante Radio(chemo)therapie insbesondere dann indiziert werden, wenn durch ihren Einsatz Operabilität oder Kontinenserhalt erreichbar erscheinen.

9 Operative Therapie der Lymphabflusswege

H.-G. Schnürch, L. Wölber

9.1 Lymphabfluss der Vulva

Der Lymphabfluß der Vulva verläuft über die inguinofemorale Lymphknoten (LK). Darunter versteht man die oberflächlichen sog. inguinalen LK, die auf der Fascia lata im Trigonum femorale gelegen sind (diese LK können auch lateral der Beinarterien liegen) und die tieferen LK unter der Fascia cribrosa, die auch als femorale LK bezeichnet werden. Sie liegen nur medial der Gefäße, lateral des femoralen Gefäßstranges sind in der Regel keine LK zu finden. Hier sollte auch deshalb möglichst keine Präparation durchgeführt werden, da lateral der Arteria femoralis der Nervus femoralis verläuft und Schädigungen vermieden werden sollten.

Ein separater Lymphabfluss direkt von der Vulva, speziell von der periklitoridalen Region in die pelvinen LK ist nicht anzunehmen, so dass keine Skip-Metastasen zu befürchten sind und die Behandlung der Lymphabflusswege bei negativen Leistenlymphknoten die Beckenlymphknoten nicht berücksichtigen muss.

9.2 Ausmaß der Lymphonodektomie

Aufgrund der schlechten Prognose inguinaler Rezidive sollten Patientinnen umfassend über die verschiedenen Operationsverfahren aufgeklärt werden.

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.

In mehreren Untersuchungen wurden Patientinnen lediglich oberflächlich inguinal lymphonodektomiert [239-242]. Es traten in 4-8% Leistenrezidive auf, während bei der systematischen inguino-femorale Lymphonodektomie nur eine Leistenrezidivrate von 0,8% beschrieben wurde. Die Leistenrezidive waren überwiegend tiefe femorale Rezidive, obwohl die oberflächlichen LK negativ waren [123, 243-245]. Bei einer systematischen inguino-femorale Lymphonodektomie sollten deshalb immer sowohl die inguinalen als auch die femoralen Lymphknoten entfernt werden. Als Richtwert sollten mindestens 6 Lymphknoten pro Leiste entfernt werden [72].



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.

Weder das FIGO-Stadium noch der oberflächliche Tumordurchmesser korrelieren befriedigend mit der Lymphknotenmetastasierung [177, 244, 246]. Die Infiltrationstiefe nach Wilkinson weist bei den Plattenepithelkarzinomen dagegen eine eindeutige Korrelation zur Wahrscheinlichkeit einer Lymphknotenmetastasierung auf (Tab. 15). Dabei, weisen Tumoren mit einer Infiltrationstiefe von 1mm oder weniger nahezu keine Lymphknotenmetastasen auf [69, 247-253]. Ein Staging der Leisten-LK wird deshalb bei Patientinnen mit Infiltrationstiefe bis zu 1mm nicht empfohlen.

Tabelle 15: Lymphknotenmetastasierung in Abhängigkeit von der Tumordinfiltrationstiefe [254]

Infiltrationstiefe (mm)	Pat.	Anzahl mit N+	% mit N+
$\leq 1,0$	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

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 [125].

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.	

Bei lateralen Vulvakarzinomen (>1cm von der Mittellinie gelegen) bis zu 2cm Durchmesser mit freien ipsilateralen Lymphnoten nach operativem Staging finden sich kontralateral nur in etwa 0,4% Lymphknotenmetastasen [247, 248, 250, 251, 255-257]. Allerdings gibt es Analysen zu kontralateralen Rezidiven nach ipsilateraler Lymphonodektomie, die eine Rate von 2,6 % zeigen [239, 242, 258-261]. Dieser Wert ist zwar höher als die primäre Findungsrate von 0,4 %, basiert aber z.T. auf Daten aus Kollektiven, in denen Patientinnen nur oberflächlich inguinal lymphonodektomiert wurden. Eine allgemeine Empfehlung zur grundsätzlichen bilateralen Lymphonodektomie ist damit nicht gerechtfertigt [233]. Im Falle eines ipsilateralen Metastasennachweises steigt das Risiko für kontralaterale Metastasen, so dass eine operative Therapie beider Leisten erfolgen sollte.

9.4 Komplikationen der inguinofemorale Lymphonodektomie

Die inguino-femorale Lymphonodektomie ist mit erheblicher Morbidität verbunden [259, 262-266]:

- ➔ 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

Die vorliegenden Studien zur Sentinel Lymphonodektomie beim Vulvakarzinom haben eine sehr hohe Detektionsrate (94-95%) des Sentinel-LK bei Verwendung von Technetium markiertem Nanokolloid mit oder ohne Patentblau ergeben. Bei dieser Technik wird in Zusammenarbeit mit den Nuklearmedizinern mehrere Stunden vor der Operation, zumeist am Vortag, die Tc-haltige Flüssigkeit in geringer Menge (je ca. 0,2 ml) mit Insulinspritzen in der Regel an vier unmittelbar peritumoral gelegenen Punkten subkutan injiziert und der Abfluss unmittelbar szintigraphisch verfolgt. Vervollständigt wird die Sentinel-Diagnostik durch Folge-Aufnahmen und Spätaufnahmen noch am Operationstag. Optimiert wird die Lokalisation der Sentinel-Lymphknoten durch eine SPECT-Darstellung, bei der die Anreicherungsherde in eine CT-



Aufnahme des Beckens projiziert werden. Die zusätzliche Blaudarstellung z.B. mit Patentblau wird am Operationstag ca. 30 Minuten vor der Leisten-Op gestartet mit einer vergleichbaren Injektionstechnik. In der klinischen Anwendung ist das Verfahren der radioaktiven Markierung und intraoperativen Suche mit der Gammasonde das deutlich verlässlichere Verfahren [267]. Wichtig ist die korrekte Indikationsstellung, da anderenfalls das Risiko für einen falsch-negativen Befund deutlich über das allgemeine Risiko (ca. 8-10% Falsch-negativ-Rate) ansteigen kann [104, 107, 258, 267-273]. Die prospektive GROINSS-V I Beobachtungsstudie, in der bei Patientinnen mit einem negativen Sentinellymphknoten auf eine komplette inguinofemorale Lymphonodektomie verzichtet wurde, hat nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 35 Monaten eine inguinale Rezidivrate von 2,3% ergeben [102]. Diese Rate ist nur minimal erhöht gegenüber der nach kompletter inguino-femoraler Lymphonodektomie (0-2,4%) [133, 177, 274-276]. Unter Einhaltung der unten genannten Voraussetzungen erscheint eine alleinige Sentinel Lymphonodektomie deshalb vertretbar. Die Indikationskriterien entsprechen im Wesentlichen der GROINSS-V I Studie: unifokaler Tumor, Tumordurchmesser <4cm, klinisch und sonographisch negative Leisten LK und Durchführung eines pathologischen Ultrastagings (Ultrasectioning und Immunhistochemie) Hämatoxylin-Eosin-negativer Sentinellymphknoten. Als wesentliche Bedingung sollte hier, wie auch bei der kompletten inguino-femoralen Lymphonodektomie, die Expertise des gesamten Teams, insbesondere des Operateurs vorhanden sein. In der GROINSS-V-I Studie wurden 10 nachgewiesene Sentinel Lymphonodektomien beim Vulvakarzinom als Mindestvoraussetzungen angesehen. Nachdem in der oben genannten Beobachtungsstudie über 40% der befallenen Sentinellymphknoten erst im Ultrastaging entdeckt wurden, wird es durch Anwendung dieser Technik zu vermehrten Zweitoperationen im Sinne einer systematischen inguino-femoralen Lymphonodektomie kommen.

Die Frage der Notwendigkeit einer beidseitigen kompletten Lymphonodektomie bei einseitig negativem Sentinellymphknoten nach Metastasennachweis in der anderen Leiste bleibt derzeit offen. Nach unveröffentlichten Daten aus der GROINSS-V I Studie war die Leistenrezidivrate in der Leiste mit primär negativem Sentinel bei Patientinnen mit positivem Sentinel in der kontralateralen Leiste und nur einseitiger Lymphonodektomie nach 3 Jahren leicht erhöht gegenüber Patientinnen mit beidseitig negativem Sentinel (2,9%). Bei Patientinnen mit beidseitiger kompletter Lymphonodektomie trotz nur einseitig positivem Sentinel zeigten sich auf der Seite mit negativen Sentinel in 4,3% der Fälle Non-Sentinel Metastasen (oral communication Arte van der Zee 10-2014).



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) [124, 177, 250, 257, 277, 278] jedoch bei bis zu 28% der Patientinnen mit positiven Leistenlymphknoten [279].

Eine pelvine Lymphonodektomie kann erwogen werden bei Nachweis vergrößerter pelviner LK im Sinne eines Tumordebulkings 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 [123, 124, 254, 280]. Der Ansatz des operativen pelvinen Stagings beruht allerdings auf einer minimalen Datenbasis, so dass weitere Studien zur Evaluation dieses Ansatzes nötig sind [278].



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.

Die postoperative Strahlentherapie des Tumorbettes verbessert die lokale Kontrolle ohne Einfluss auf das Überleben bei Patientinnen mit erhöhtem Lokalrezidivrisiko. Dies liegt vor, wenn die Resektionsränder knapp sind. Empfohlen wird eine postoperative Radiotherapie des Tumorbettes, wenn die Resektionsgrenzen zum gesunden Gewebe 3 mm oder weniger (im histologischen Präparat) betragen und eine Nachresektion nicht möglich oder/und funktionell nicht sinnvoll erscheint bzw. von der Patientin nicht gewünscht wird [117, 132, 133, 135, 136, 138]. Bei positiven Rändern verbessert die postoperative Strahlentherapie die Prognose [281].

Eine generelle postoperative Strahlentherapie der Primärtumorregion bei ausreichenden Resektionsrändern auf der Basis anderer Faktoren (Lymphknotenbefall, Lymphgefäßinvasion, Hämangioinvasion, Grading, Alter etc.) ist nicht indiziert.



10.1.2 Postoperative Radiatio der inguinalen Lymphabflusswege

Konsensbasierte Empfehlung 10.E46	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Die postoperative Strahlentherapie der befallenen Leiste(n) sollte durchgeführt werden:	
<ul style="list-style-type: none">➔ bei ≥ 2 befallenen inguinalen Lymphknoten, unabhängig von deren Größe der Meta-stasen;➔ 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).	

Patientinnen mit negativen inguino-femorale Lymphknoten haben ein deutlich besseres 5-Jahres-Überleben mit 70–90% als Patientinnen mit Lymphknotenmetastasen mit 20–40% [282]. Die Vermeidung inguinaler Rezidive verbessert das Überleben [279, 283]. Kontrovers diskutiert wird, bei welcher Anzahl befallener Lymphknoten eine postoperative Radiatio indiziert ist. In der GOG-Studie profitierten Patientinnen mit klinisch auffälligen oder fixierten Lymphknoten und solche mit mindestens zwei befallenen Lymphknoten [279]. Obwohl die Daten zeigen [284, 285], dass sich die Prognose von Patientinnen mit einem befallenen Lymphknoten deutlich von den Patientinnen ohne Lymphknotenbefall unterscheidet, kann derzeit daraus der Einsatz der Strahlentherapie bei bereits einem befallenen Lymphknoten nicht abgeleitet werden [153, 286]. 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. Zu den Bestrahlungstechniken siehe bitte Techniken der Strahlentherapie.



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.

Die bisher durchgeführten Studien zum Wert der adjuvanten Strahlentherapie der Leisten schlossen unkritisch die uni- oder bilateralen pelvinen Lymphknoten mit ein, obwohl pelvine Lymphknotenrezidive selten sind [177, 245, 287-289]. Diese Praxis der großvolumigen pelvinen Strahlentherapie sollte deshalb hinterfragt werden. Zur Vermeidung einer Überbehandlung und unnötiger Toxizität sollte eine pelvine Bestrahlung in Analogie zu anderen Tumoren Patienten vorbehalten bleiben, die davon wegen befallener Lymphknoten profitieren [278]. 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 [278].

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 [290]. Die anzustrebende Dosis für den makroskopischen Tumor ist nicht gut belegt. Nach simultaner Radiochemotherapie mit Cisplatin und Dosen von 1,8-57,6 Gy wurden 50% pathologische Komplettremissionen



beschrieben [291]. 64% pathologische Komplettremissionen nach 65 Gy (+5-FU/Cisplatin) wurden beschrieben [292]. Eine Dosis über 60Gy in Kombination mit simultaner Chemotherapie wird für die primäre Radiochemotherapie empfohlen [293, 294].

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 [295]. 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. Ein Überlebensvorteil gegenüber alleiniger Operation konnte nicht nachgewiesen werden. Die verwendeten Dosen sind meist 40-50 Gy in Kombination mit Cisplatin/5-FU/Mitomycin [296-304].

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 [282].

10.3 Strahlentherapietechniken

Für alle Indikationen sollten nach 3-dimensionaler Bestrahlungsplanung moderne intensitätsmodulierte Strahlentherapietechniken (IMRT, Rapid Arc®, Tomotherapie) zum Einsatz kommen. In der Untersuchung von Bloemers [293] wurden Pläne mit intensitätsmodulierten Techniken mit Bestrahlungsplänen herkömmlicher 3D-Strahlentherapie bei Patientinnen in der adjuvanten (postoperative) und primären Therapie des Vulvakarzinoms verglichen. Alle IMRT-Techniken führten zu einer signifikanten Senkung der mittleren Dosis und der Hochdosisvolumina (sog. V40Gy und V45Gy) aller betrachteten Risikoorgane. Insbesondere die Hüftkopfbelastung konnte um nahezu 50% reduziert werden. Dadurch ist eine Absenkung der Rate und Schwere radiogener Akut- und Spätreaktionen zu erwarten [298].



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 dem fortgeschrittenem/inoperablem Vulvakarzinom (FIGOII-IV) [305-309]. 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 Ansprechrate bis zu 80% und die komplette pathologische Remission bis zu 45% [305]. Als weitere chemotherapeutische Partner wurde bei den meisten Kombinationen das Paclitaxel eingesetzt. Das Ansprechen auf die Chemotherapie erlaubt im nächsten Schritt eine operative Therapie, die gemäß der vorhandenen Datenlage aus einer Resttumorresektion sowie inguinaler Lymphonodektomie besteht, durchzuführen. Der Stellenwert der postoperativen Radiotherapie bei histologisch nachgewiesenem Resttumor ist unklar.

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

Diesem Kapitel liegen die Ausführungen zum selben Thema in der S3-Leitlinie Zervixkarzinom [1], Kap. 13 von K. Jordan, zugrunde.

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 - 0540L) 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).

12.1 Antiemetische Prophylaxe und Therapie

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 [310, 311]

12.2 Chemotherapie-induzierte Übelkeit und Erbrechen

Nachdem sowohl intravenöse und orale Zytostatika als auch hormonelle und biologische Substanzen nach 4 Risikoklassen stratifiziert sind (Tabelle 9 und 10), erfolgt die Auswahl des jeweiligen antiemetischen Therapieregimes entsprechend der Zugehörigkeit zur hoch-, moderat-, gering- oder minimal-emetogenen Gruppe.



Tabelle 16: Emetogenes Potenzial intravenös applizierter antineoplastischer Substanzen

Emesis Risiko in % (ohne antiemetische Prophylaxe)	Substanz
Hoch (> 90 %)	Cisplatin, Cyclophosphamid (> 1500 mg/m ²)
Moderat (30-90 %)	Doxorubicin*, Epirubicin*, Carboplatin, Ifosfamid, Cyclophosphamid (< 1500 mg/m ²), Oxaliplatin
Gering (10-30 %)	Mitomycin, Mitoxantron, Docetaxel, Paclitaxel, Doxorubicin HCL liposome Injektion, Etoposid, 5-Fluorouracil, Gemcitabin, Topotecan, Methotrexat (> 100 mg/m ²)
Minimal (<10 %)	Bevacizumab, Vinblastin, Vincristin, Vinorelbin

* diese Anthracycline werden, wenn sie mit Cyclophosphamid kombiniert werden, dem hohem Risiko zugeordnet

Tabelle 17: Emetogenes Potenzial oral applizierter antineoplastischer Substanzen

Emesis Risiko in % (ohne antiemetische Prophylaxe)	Substanz
Hoch (> 90 %)	Keine
Moderat (30-90 %)	Cyclophosphamid
Gering (10-30 %)	Capecitabin, Etoposid
Minimal (<10 %)	Methotrexat

*Bei den oral applizierten Zytostatika kann die antiemetische Prophylaxe mitunter von dem in Tabelle 10 angegebenen Schema abweichen und muss individualisiert werden.

12.3 Antiemetische Strategie

Es ist wichtig, vor Beginn der Chemotherapie die antiemetische Strategie für die akute und verzögerte Phase des Erbrechens festzulegen (Tabelle 18). Eine erst im Verlauf der Therapie einsetzende symptomorientierte Behandlung ist nur noch bedingt wirksam, insbesondere auch für die Prophylaxe in der verzögerten Phase des Erbrechens. Als erstes wird das emetogene Potenzial der Chemotherapie festgelegt. Hierbei ist das Zytostatikum mit dem höchsten



emetogenen Potenzial ausschlaggebend; es ergibt sich kein additiver Effekt durch weitere Zytostatika (Ausnahme: AC basierte Chemotherapie). Insbesondere bei ambulant behandelten Patienten ist die schriftliche Erstellung und Aushändigung eines Medikamentenplanes unverzichtbar. Die einmalige tägliche Gabe der Antiemetika ist häufig ausreichend. Die orale Einnahme der Antiemetika ist bei äquipotenter Dosierung unter Berücksichtigung der Bioverfügbarkeit der i.v.-Gabe in ihrer Wirksamkeit ebenbürtig. Mehrtageschemotherapien mit unverändertem emetogenen Potential an den Einzeltagen erfordert die Gabe der Antiemetika an jedem Chemotherapietag wie an Tag 1 bzw. bei Anwendung von Palonosetron jeden zweiten Tag (z.B. d1, d3, d5). Nach Ende der Chemotherapie ist eine Prophylaxe des verzögerten Erbrechens einzuleiten.

Tabelle 18: Antiemetische Prophylaxe des chemotherapie-induzierten Erbrechens, gemäß der Leitlinien des ASCO Updates 2011 [311]

Emetogenes Potential	Akute Phase (bis 24 h nach Chemotherapie)	Verzögerte Phase (ab Stunde 24 bis Tag 5 nach CTX)
Hoch (incl. AC basierte CTx)	5-HT ₃ -RA Granisetron: 2 mg p.o./1mg i.v. Ondansetron: 16 mg p.o./8 mg i.v. Palonosetron: 0,5 mg p.o./0,25 mg i.v. Tropisetron: 5 mg p.o./i.v. + Steroid Dexamethason: 12 mg p.o./i.v. + NK-1-RA Aprepitant: 125 mg p.o. oder Fosaprepitant: 150 mg i.v. einmalig	Steroid Dexamethason: 8 mg p.o./i.v. Tag 2-3 (4) + NK-1-RA Aprepitant: 80 mg p.o. Tag 2-3
Moderat	5-HT ₃ -RA, Palonosetron bevorzugt: 0,5 mg p.o./0,25 mg i.v. + Steroid Dexamethason: 8 mg p.o./i.v.	Steroid Dexamethason: 8 mg p.o./i.v. Tag 2-3



Emetogenes Potential	Akute Phase (bis 24 h nach Chemotherapie)	Verzögerte Phase (ab Stunde 24 bis Tag 5 nach CTX)
Gering	Steroid Dexamethason: 8 mg p.o./i.v.	keine Routineprophylaxe
Minimal	keine Routineprophylaxe	keine Routineprophylaxe

Abkürzungen: 5-HT3 RA: 5-hydroxytryptamine-3 Rezeptorantagonist; i.v.: intravenös, p.o.: per os, NK-1-RA: Neurokinin-1-Rezeptor-Antagonisten

12.4 Strahlentherapieinduzierte Übelkeit und Erbrechen

Es liegt eine aktuelle ausführliche und sehr instruktive AWMF-Leitlinie zur supportiven Therapie bei Nebenwirkungen der Strahlentherapie vor (S2e-Leitlinie 052/014: Supportive Maßnahmen in der Radioonkologie, publiziert in 02-2015), auf die zur Vertiefung der Kenntnisse mit Nachdruck hingewiesen wird.

Auch bei Patienten, die eine Strahlentherapie erhalten, ist das emetogene Risiko anhand der Risikokategorien (Tabelle 12) zu prüfen und eine leitliniengerechte Prophylaxe und Therapie einzuleiten [310, 311].

Bewährt haben sich folgende Schemata mit Dosierungen analog der Tabelle 18. Bei *hohem emetogenem Risiko (HEC)* sollten 5-HT3 RA vor jeder Fraktion während der Strahlentherapie, fortgesetzt bis 24 Stunden nach Abschluss der Strahlentherapie sowie Dexamethason während der Fraktionen 1-5 appliziert werden. Bei *moderatem emetogenem Risiko (MEC)* sollten 5-HT3 RA vor jeder Fraktion während der Strahlentherapie sowie Dexamethason während der Fraktionen 1-5 appliziert werden. Bei *gering emetogenem Potential* sollten 5-HT3 RA entweder als Rescue Therapie oder als Prophylaxe eingesetzt werden. Wenn eine Rescue-Therapie genutzt wird, sollte eine Weiterbehandlung bis zum Ende der Strahlentherapie erfolgen. Bei *minimal emetogenem Potential* empfiehlt sich Metoclopramid oder Prochlorperazin. Bei Bedarf können die Patientinnen eine Rescue-Therapie erhalten. Wenn eine Rescue-Therapie genutzt wird, sollte eine Weiterbehandlung bis zum Ende der Strahlentherapie erfolgen.

Bei Patienten, die eine kombinierte Radio(chemo)therapie erhalten, wird das emetogene Risiko in der Regel durch die Chemotherapie definiert – es sei denn, das Risiko der Strahlentherapie durch die Tumorlokalisation sei höher.



Tabelle 19: Risikokategorien der Strahlentherapie für Übelkeit/Erbrechen

Emesis-Risiko	Bestrahlte Körperregion
hoch (> 90 %)	Ganzkörperbestrahlung, total nodale Bestrahlung
moderat (30-90 %)	Oberes Abdomen, obere Halbkörperbestrahlung
gering (10-30 %)	Unterer Thorax, Becken, Hirnschädel, Neuroachse, HNO
minimal (< 10 %)	Extremitäten, Mamma

12.5 Diarrhoe/Enteritis

Typische Symptome der Diarrhö sind neben der Erhöhung der Stuhlfrequenz häufig Bauchschmerzen und Tenesmen. Blut- und Schleimabgänge sowie Fieber und Übelkeit sind begleitend ebenfalls möglich. In extremen Fällen können der Volumenmangel und die Elektrolytentgleisungen zu lebensbedrohlichen Situationen mit Nierenversagen und metabolischer Azidose führen [312] insbesondere bei Patientinnen mit tumorbedingtem Harnstau und Kreatininerhöhung.

Klinisch evidenzbelegte Hauptrisikofaktoren für die Erhöhung sowohl der Inzidenz als auch des Schweregrades von Diarrhö sind eine parallele Bestrahlung des Abdomens/Beckens, gleichzeitige Neutropenie und koexistierende Symptome wie Stomatitis, Emesis, Anorexie, Anämie, Bauchkrämpfe oder eine Kombination dieser Symptome.

12.5.1 Chemotherapie-induzierte Diarrhoe/Enteritis

Für die Therapie der durch Zytostatika induzierten Diarrhöen werden in den Konsensus-Leitlinien von 2004 immer noch ausschließlich Loperamid, Octreotid und Opiumtinktur empfohlen, wobei Loperamid das Mittel der ersten Wahl ist [313]. Die Initialdosierung beträgt 4 mg, gefolgt von 2 mg alle 2-4 Stunden oder nach jedem Abgang von ungeformtem Stuhl, bis zu maximal 12 mg. Opiumtinktur (z.B. 3x tgl. 15 Tropfen) selbst ist eher bei therapieresistenten Diarrhöen zu empfehlen. Octreotid, ein synthetisches Somatostatin-Analogon, vermindert die Sekretion einer Reihe von Hormonen, darunter VIP (*vasoactive intestinal peptide*), verlängert die gastrointestinale Passagezeit und erhöht die Absorption von Flüssigkeiten und Elektrolyten. Obwohl sich Octreotid (z.B. 100-150µg 3x tgl; bis 500µg 3x tgl) in einer randomisierten Studie dem Loperamid als überlegen gezeigt hat (90% versus 15% Durchfallfreiheit nach 3 Tagen), ist es angesichts der hohen Behandlungskosten als Reservemittel bei therapieresistenten Patienten einzuordnen [314, 315].



12.5.2 Radio(chemo)therapie-induzierte Diarrhoe/Enteritis

Eine individuelle Bestrahlungsplanung nach vorgegebenen Standards ermöglicht das Volumen der Mukosa im Bestrahlungsfeld zu reduzieren. Bei radiogener Enteritis wird eine fettarme, glutaminreiche Diät, ggf. mit Zusatz von Vitamin E-Präparaten, empfohlen. Die Therapie der Enteritis ist wie auch bei der Chemotherapie-induzierten Diarrhoe symptomatisch mit Loperamid, Spasmolytika und Anticholinergika. Bei therapierefraktären Situationen wird Octreotid angewendet; bei Nachweis von Clostridiumtoxin im Stuhl orales Metronidazol oder Vancomycin.

12.6 Therapie der Anämie

Patienten mit einer Tumorerkrankung leiden häufig unter einer Anämie, die klinische Symptome hervorrufen kann. Als Ursache kommen sowohl die Tumorerkrankung selbst als auch die Tumorthherapie in Frage.

Die Häufigkeit und Schwere der Anämie ist abhängig von Tumortyp und -stadium, so betrifft sie ca. 50% der Patienten mit soliden Tumoren. Als therapeutische Optionen bei Anämie stehen Bluttransfusionen und die Substitution essenzieller Nahrungsbestandteile der Erythropoese zur Verfügung. Hier ist eine akkurate Risiko-Nutzen Abwägung notwendig. Zudem sind der funktionelle Eisenmangel und die daraus resultierenden potentiellen therapeutischen Optionen zu berücksichtigen [316].

Eine übergeordnete fachübergreifende S3-Querschnittsleitlinie „**Supportive Therapie bei onkologischen Patienten**“ (AWMF-Registernummer 032 - 054OL) wird derzeit erarbeitet. Diese Leitlinie wird weitere Ausführungen zur Therapie einer Anämie bei einer Tumorerkrankung anbieten.

12.7 Prophylaxe der febrilen Neutropenie mit G-CSF

Die Myelotoxizität kann dosislimitierend für eine Chemotherapie sein und zu Therapieunterbrechungen führen. Die aktuellen Leitlinien (ASCO und EORTC) empfehlen bei der Chemotherapie, **G-CSF bereits bei einem Risiko der febrilen Neutropenie (FN) $\geq 20\%$** einzusetzen [317, 318]. Bei einem moderaten FN Risiko von 10-20% (z.B. Cisplatin/Topotecan oder Cisplatin bei Radio(chemo)therapie) empfehlen die Leitlinien vor jedem Chemotherapiezyklus das individuelle FN-Gesamtrisiko zu ermitteln (Tabelle 20), um ggf. eine entsprechende G-CSF Prophylaxe zu planen.

Die Prophylaxe der Neutropenie mit G-CSF bei alleiniger Strahlentherapie ist nicht erforderlich und wird nicht empfohlen.



Tabelle 20: Patientenbezogene Risikofaktoren für febrile Neutropenie (FN) [317]

Patientenbezogene Risikofaktoren für febrile Neutropenie (FN)	
Hohes Risiko	Alter > 65 Jahre
Erhöhtes Risiko (Evidenzlevel I und II)	Fortgeschrittene Erkrankung Vorhergehende FN-Episoden Keine Antibiotika-Prophylaxe, kein Einsatz von G-CSF
Andere Faktoren (Evidenzlevel III und IV)	Schlechter Performance-Status und/oder schlechter Ernährungszustand Weibliches Geschlecht Hämoglobin < 12 g/dl Leber-, Nieren- oder kardiovaskuläre Erkrankungen

Eine übergeordnete fachübergreifende S3-Querschnittsleitlinie „Supportive Therapie bei onkologischen Patienten“ (AWMF-Registernummer 032 - 054OL) wird derzeit erarbeitet. Diese LL wird weitere Ausführungen zur Prophylaxe einer Neutropenie im Rahmen einer Tumorthherapie anbieten.

12.8 Mukositis

Mukositis ist eine eher seltene Erkrankung im Rahmen der Therapie der Patientin mit Vulvakarzinom. Bis zur Fertigstellung der übergeordneten fachübergreifenden S3-Querschnittsleitlinie „Supportive Therapie bei onkologischen Patienten“ (AWMF-Registernummer 032-054OL) erfolgt an dieser Stelle der Verweis auf die Updated Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Treatment of Mucositis der Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC) von 2013 [319].

12.8.1 Radiogene Proktitis

Eine medikamentöse Prophylaxe der radiogenen Proktitis ist nicht bekannt. 5-Aminosalicylsäure (5-ASA) ist aufgrund erhöhter Komplikationsraten während der Strahlentherapie im Abdomen kontraindiziert. Bei einer akuten Proktitis ist die topische Therapie mit Butyraten möglich. Die Behandlung der späten radiogenen Veränderungen des Rektums ist eine interdisziplinäre Aufgabe. Es liegen einzelne Daten zu endoskopischen Verödungen vor. Bei Therapieversagen können lokale antiphlogistische Behandlungen und Einläufe mit Sucralfat (2 x 2 g in 20 ml Wasser Susp./Tag), Sodium, Pentosanpolysulfat oder Metronidazol mit Kortison erfolgen. Diese Therapien werden z.B. in erfahrenen Zentren interdisziplinär (Gynäkologische Onkologie, Radioonkologie, Gastroenterologie) durchgeführt.



12.8.2 Radiogene Zystitis

Die akute Strahlentherapie-induzierte Zystitis führt zu Symptomen wie Dysurie, steigende Miktionsfrequenz und Nykturie.

Im Vordergrund steht die symptomatische Behandlung der Beschwerden mittels Analgesie und Spasmolyse (Metamizol, zentral wirksame Analgetika, Butylscopolamin, Oxybutynin). Eine Alkalisierung des Harns sowie die Eisensubstitution bis hin zu Transfusionen bei rezidivierenden Mikro- und Makrohämaturien ergänzen die Therapie. Bakterielle Superinfektionen erfordern eine entsprechende antibiotische Therapie.

Der präventive Einsatz von Amifostin (= Aminothiol) zur Reduktion strahlentherapie-bedingter Toxizität kann lt. ASCO Leitlinie (2008 clinical practice guideline update: use of chemotherapy and radiation therapy protectants) bedacht werden. Ethyol® (Amifostin) ist in Deutschland in dieser Indikation nicht zugelassen. Die kritische Abwägung der Nebenwirkungen und des Nutzens von Amifostin ist hier notwendig [320].

12.8.3 Radiogene Vulvovaginitis

Die akute radiogene Vulvovaginitis tritt bis zu 90 Tage nach Radiatiobeginn auf und ist häufig reversibel. Zur Therapie der Vulvovaginitis stehen Dexpanthenol und Sitzbäder mit synthetischen Gerbstoffen wie Phenol-Methanal-Harnstoff-Polykondensat zur Verfügung. Zur Wiederherstellung des physiologischen pH-Wertes der Vagina als Voraussetzung für die Wiederherstellung der physiologischen Vaginalflora werden Suppositorien mit gefriergetrockneten Kulturen des *L. acidophilus* und vaginal topische Östrogene bei fehlenden absoluten Kontraindikationen (Östrogen-haltige Cremes oder Gele, Ovula, Inserts oder Vaginaltabletten) oder Benzylamin-haltige Cremes eingesetzt.

Die akute radiogene Vulvovaginitis tritt bis zu 90 Tage nach Radiatiobeginn auf und ist häufig reversibel. Zur Therapie der Vulvovaginitis stehen Dexpanthenol und Sitzbäder mit synthetischen Gerbstoffen wie Phenol-Methanal-Harnstoff-Polykondensat zur Verfügung. Zur Wiederherstellung des physiologischen pH-Wertes der Vagina als Voraussetzung für die Wiederherstellung der physiologischen Vaginalflora werden Suppositorien mit gefriergetrockneten Kulturen des *L. acidophilus* und vaginal topische Östrogene bei fehlenden absoluten Kontraindikationen (Östrogen-haltige Cremes oder Gele, Ovula, Inserts oder Vaginaltabletten) oder Benzylamin-haltige Cremes eingesetzt.

12.9 Lymphödem

Ausführungen zur Behandlung bei Lymphödem sind im Kapitel „Rehabilitation“ unter Kapitel 14 zu finden.



12.10 Vaginaltrockenheit, Vaginalstenose und Vaginalfibrose

Die radiogen und/oder chemotherapie-induzierte Trockenheit der Vagina kann beim Vulvakarzinom durch die Applikation von inerten Gleitgelen vermindert werden. Im Einzelfall kann bei hohem Leidensdruck eine lokale Östrogenbehandlung durchgeführt werden. Ca. 4-6 Wochen nach Ende der Strahlentherapie, die die Vaginalregion einbezogen hat, ist die mechanische Dilatation (Vaginaldilatoren, Bepanthentampons) ein geeignetes Instrument zur Prophylaxe der Vaginalstenose.

12.11 Sexuelle Funktionsstörungen

Die ausreichende Information der Patientinnen über Auswirkungen der Therapie auf ihr Sexualleben und über die Möglichkeiten prophylaktisch-therapeutischer Maßnahmen (z.B. vaginale Dilatation) ist ein essentieller Bestandteil der Therapie der Patientin mit Vulvakarzinom. Weitere Ausführungen zur Sexualität nach Vulvakarzinomerkrankung sind im Kapitel 14.6 niedergelegt.



13 Psychoonkologie und Lebensqualität

P. Mallmann

Diesem Kapitel liegen die Ausführungen zum selben Thema in der S3-Leitlinie Zervixkarzinom (AWMF-Nr. 032/033OL,), Kap. 14 von J. Weis, zugrunde [1].

13.1 Psychoonkologische Hilfen

Patientinnen mit einem Vulvakarzinom weisen eine Reihe von psychosozialen Belastungen auf [321-325]. Neben Beeinträchtigungen der psychischen Befindlichkeit stehen Störungen der Sexualfunktionen im Vordergrund, die Auswirkungen auf das Selbstwertgefühl, das Körperbild und die wahrgenommene sexuelle Attraktivität und damit auch auf die Lebensqualität der Patientinnen haben. Beim Vulvakarzinom ist die Sexualität der Patientinnen besonders beeinträchtigt, wenn eine umfassende Operation oder Radio(chemo)therapie durchgeführt werden musste und es zu Narben oder Kontrakturen im Behandlungsbereich oder zu einer Verkürzung der Scheide gekommen ist. Zudem können therapiebedingte Nervenverletzungen die Lubrikation stören. Eine Radio(chemo)therapie kann zu Strahlenfibrosen oder Fistelbildung führen und das Scheidengewebe anfälliger für Infektionen machen. Alle diese Behandlungen können den Geschlechtsverkehr, unter anderem durch Schmerzen, sehr erschweren, wenn nicht unmöglich machen [326].

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.

Die psychoonkologische Beratung und Behandlung von Patientinnen mit Tumorleiden ist integraler Bestandteil der onkologischen Diagnostik, Therapie und Nachsorge und stellt eine interdisziplinäre Aufgabe dar [194, 321, 325, 327, 328]. Psychoonkologische Versorgung der Patientinnen wird auf der Basis eines interdisziplinären Ansatzes zwischen allen an der Behandlung beteiligten Berufsgruppen realisiert. Die psychoonkologischen Maßnahmen sollen in ein Gesamtkonzept der onkologischen Behandlung integriert werden.

Hierfür sollte der behandelnde Arzt über psychoonkologische Basiskompetenzen verfügen. Darüber hinaus sollte eine psychoonkologische Fachkraft in das Behandlungsteam integriert sein, um die psychoonkologische Beratung und Behandlung durchführen zu können.



Konsensbasierte Empfehlung 13.E49

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

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

Psychoonkologische Hilfen (Beratung und Behandlung) umfassen eine patientengerechte Information und Beratung, eine qualifizierte psychosoziale Diagnostik, sowie eine gezielte psychoonkologische Unterstützung. Diese schließt die Verarbeitung der Erkrankung, der Behandlung und der auftretenden Nebenwirkungen und Folgeprobleme sowie den Umgang mit fortbestehenden Funktionsstörungen und weiteren krankheits- oder behandlungsassoziierten Einschränkungen wie wirtschaftlichen Schwierigkeiten und Fragen zur Rückkehr ins Erwerbsleben ein. Konkret können diese Maßnahmen also im Sinne von psychologischen/psychoonkologischen Interventionen, Beratung durch Sozialarbeiter, onkologische Rehabilitationen oder weitere professionelle Einrichtungen erbracht werden. Diese Hilfen richten sich an Betroffene und Angehörige des Umfeldes und betreffen die gesamte Krankheitsphase von Diagnose, Aufklärung, Therapie, supportiver Behandlung, Rehabilitation, Nachsorge und ggf. palliativmedizinischer Versorgung.

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, [194]) über ein standardisiertes Screeningverfahren erfolgen.

Die diagnostische Abklärung sowie Indikationsstellung für psychoonkologische Interventionen sollten entsprechen der S3-Leitlinie „**Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von Krebspatienten**“ (AWMF-Registernummer 032 - 051OL) erfolgen [194]. Dies beinhaltet, dass die Patientin frühzeitig nach Diagnosestellung oder im Behandlungsverlauf über die Möglichkeiten psychoonkologischer Hilfestellungen informiert werden sollte. Hierbei sollte eine enge Absprache mit allen in die Versorgung der Patientin involvierten Personen (z.B. Gynäkologischer Onkologe, Hausarzt, Frauenarzt, Radioonkologe, ambulanter Pflegedienst...) angestrebt und ein kontinuierlicher Informationsfluss sichergestellt werden [325].



Konsensbasierte Empfehlung 13.E51

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

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

Probleme der Sexualität sollten von den Behandlern immer aktiv angesprochen werden, da aufgrund der Schambesetztheit sowie Tabuisierung des Themas Sexualität die Patientinnen von sich selten darauf zu sprechen kommen.

Zur Feststellung der psychosozialen Belastungen sowie des psychoonkologischen Behandlungsbedarfs sollen standardisierte und validierte Screeningverfahren eingesetzt werden [329]. Der Einsatz eines psychoonkologischen Screeninginstrumentes sollte frühestmöglich erfolgen und in angemessenen Abständen, wenn klinisch indiziert oder bei Veränderung des Erkrankungsstatus der Patientin (z.B. Wiederauftreten oder Fortschreiten der Erkrankung), wiederholt durchgeführt werden. Entsprechend den Vorgaben in der S3-Leitlinie **„Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von Krebspatienten“** (AWMF-Registernummer 032 - 051OL) wird vor allem die Verwendung des Distress Thermometers oder der Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) empfohlen [330]. Im Falle eines positiven Ergebnisses eines Screening soll ein diagnostisches Gespräch zur weiteren diagnostischen Abklärung erfolgen.

Psychoonkologische Interventionen sind entsprechend der S3-Leitlinie **„Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von Krebspatienten“** (AWMF-Registernummer 032 - 051OL) definiert als eine nicht-pharmakologische Intervention, in welcher psychologische Methoden wie z.B. Psychoedukation, Stressbewältigungstraining, Psychotherapie, Entspannungsverfahren allein oder in Kombination, von einem professionellen Therapeuten in einer persönlichen Interaktion mit Krebspatienten durchgeführt werden, um deren psychische und soziale Belastungen zu vermindern und die Lebensqualität zu erhöhen. Zu den psychoonkologischen Interventionen gehören:

- ➔ Entspannungsverfahren
- ➔ Psychoedukation
- ➔ Psychotherapie (Einzel, Gruppe, Paar)
- ➔ Psychosoziale Beratung
- ➔ Künstlerische Therapie

Die genannten psychoonkologischen Interventionen sind sowohl bei schweren psychischen Belastungen, Paarkonflikten sowie bei psychischen Störungen insbesondere depressiven Störungen und Angststörungen indiziert [194, 331]. Die psychoonkologischen Interventionen sollten am individuellen Bedarf der Patientin ausgerichtet werden [332] und dem in der S3-Leitlinie **„Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von Krebspatienten“**



(AWMF-Registernummer 032 - 051OL) festgelegten Algorithmus folgen [194]. Ebenso sollte der Wunsch der Patientin berücksichtigt sowie der Partner und die Angehörigen in die psychosoziale Beratung und Behandlung der Patientin eingebunden werden.

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

Diesem Kapitel liegen die Ausführungen zum selben Thema in der S3-Leitlinie Zervixkarzinom (AWMF-Nr. 032/033) [1], Kap. 16 von O. Damm, W. Greiner zugrunde.

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.	

13.2.1 Bedeutung der Lebensqualitätsforschung

Die Einbeziehung von Lebensqualität als patientenrelevanter Ergebnisparameter gewinnt in der medizinischen und gesundheitswissenschaftlichen Forschung zunehmend an Relevanz. Lebensqualität stellt mittlerweile ein gut etabliertes Kriterium zur Bewertung des Therapieerfolges dar, bei dem die Patientenperspektive im Mittelpunkt steht. Insbesondere in der Onkologie kann die Steigerung oder Erhaltung der Lebensqualität neben der Verringerung von Morbidität und Mortalität als ein wichtiges Behandlungsziel bezeichnet werden. Vor allem wenn höhere Responseraten neuer Wirkstoffe oder Kombinationen mit einer erhöhten Toxizität und einem verstärkten Nebenwirkungsprofil einhergehen, erlangt die Lebensqualität von Patienten und Patientinnen an Bedeutung. Die explizite Erwähnung von Lebensqualität im SGB V unterstreicht zudem die gesundheitspolitische Relevanz der Thematik in Deutschland.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität ist als ein multidimensionales Konstrukt zu verstehen, das physische, psychische und soziale Aspekte der Gesundheit zusammenfasst und dabei das subjektive Empfinden in den Vordergrund stellt [333]. Neben dem körperlichen Status liegt der



Fokus der Lebensqualitätsforschung also u. a. auch auf dem psychischen Zustand und den sozialen Beziehungen. Die wahrgenommene Lebensqualität kann darüber hinaus durch den kulturellen Hintergrund und individuelle Wertesysteme beeinflusst werden.

13.2.2 Erhebung von gesundheitsbezogener Lebensqualität

Mittlerweile existiert eine Vielzahl von standardisierten und validierten Instrumenten, mit denen das komplexe Konstrukt Lebensqualität gemessen werden kann. Befragungsinstrumente erfassen dabei in der Regel eine Reihe unterschiedlicher Lebensqualitätsdimensionen, die die physische und psychische Befindlichkeit sowie soziale Implikationen umfassen aber auch Einschränkungen in spezifischen Lebensbereichen (z. B. Sexualität) einbeziehen können. Die wichtigsten Dimensionen stellen körperliche Beschwerden (wie z. B. Schmerz), der psychische Zustand, funktionale Einschränkungen in alltäglichen Lebensbereichen sowie Beziehungen mit dem sozialen Umfeld dar.

Bei der Erfassung der Lebensqualität werden generell generische Instrumente, die krankheitsübergreifend eingesetzt werden können, von krankheitsspezifischen Instrumenten unterschieden. Neben dieser Klassifikation nach dem Krankheitsbezug lassen sich Instrumente zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zudem nach dem Grad der Ergebnisaggregation differenzieren.

Eine allgemeine Übersicht zu Messinstrumenten der gesundheitsbezogenen Lebensqualität **findet sich in der „Patient-Reported Outcome and Quality of Life Instruments Database“** (www.proqolid.org). **Eine Vernetzung von Forschungsaktivitäten erfolgt durch die „International Society for Quality of Life Research“** (www.isoqol.org).

13.2.3 Relevante Messinstrumente bei Vulvakarzinom-Patientinnen

Neben den generischen Messverfahren existiert auch eine Reihe von krebsspezifischen Instrumenten, die eine höhere Sensitivität bei der Erhebung von krankheits- und therapiebedingten Lebensqualitätsveränderungen aufweisen. 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 [334, 335]. Beide Instrumente wurden einer intensiven Validierung unterzogen sowie in eine Vielzahl von Sprachen übersetzt und in entsprechenden Anwendungen getestet [336]. Beide Instrumente haben gemeinsam, dass sie sich aus einem jeweiligen Kernmodul und verschiedenen Zusatzmodulen, die diagnose-, behandlungs- und symptom-spezifische 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 [337].

14 Rehabilitation

P. Mallmann

Diesem Kapitel liegen die Ausführungen zum selben Thema in der S3-Leitlinie Zervixkarzinom (AWMF-Nr. 032/033) [1], Kap. 16 von U. Henschler, R. Tholen, J. Gärtner, M.C. Koch, C. Kerschgens, zugrunde.

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.

Der Rehabilitationsbedarf im somatischen und psychosozialen Bereich ergibt sich aus der Feststellung der Krankheits- und Behandlungsfolgestörungen in Orientierung an Einteilungsprinzipien der ICF-Klassifikation der WHO (2001). Diese lassen sich in Funktionsstörungen, Fähigkeitsstörungen, Beeinträchtigungen sowie Kontext- und Risikofaktoren detaillierter unterscheiden und auch kodiert erfassen: Die häufigsten Folgen der Therapie des Vulvakarzinoms sind genitale Beeinträchtigungen durch Narbenbildungen, Gestaltveränderungen und Atrophie mit der Folge einer Dyspareunie bis hin zur Apareunie, Lymphödeme der unteren Extremitäten, Harnstrahlabweichungen und radiogene Reaktionen am unteren Harntrakt und Darm sowie Fatigue.

Konsensbasierte Empfehlung 14.E55

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

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

Bei Vorliegen von Beeinträchtigungen im Sinne einer Rehabilitationsbedürftigkeit kann nach den gesetzlichen Bestimmungen (SGB V, VI, IX) binnen 2 Wochen nach Beendigung der Primärtherapie eine Anschlussheilbehandlung in einer geeigneten Rehabilitationsklinik aufgenommen werden. Die primär behandelnde Klinik leitet diese Maßnahme über Sozialarbeiter ein. Alternativ kann auch eine sogenannte Regelheilbehandlung binnen 2 Jahren nach Primärtherapie über die gesetzlichen Renten- oder Krankenversicherungen beantragt und



genehmigt werden. Alle Patientinnen sind über die gesetzlichen Möglichkeiten zu Anschlussheilbehandlung, Regelheilbehandlung und ambulanten Reha-Angeboten in Zusammenarbeit mit den jeweils behandelnden Ärzten und Sozialarbeitern eingehend zu informieren und zu beraten.

Die Rehabilitationsfähigkeit ergibt sich aus einer positiven Motivation der Patientin und der körperlichen und psychischen Fähigkeit, die angebotenen Reha-Programme zielorientiert zu nutzen. Eine ergebnisorientierte Rehabilitation sollte hierzu je nach Notwendigkeit individuelle Therapieziele aus somatischen, funktionsbezogenen, sozialen, edukativen und psychoonkologischen Bereichen auswählen. Neben spezifischen symptomatischen oder funktionellen Behandlungen erfolgen krankheitsorientierte edukative Begleitprogramme.

Globales Gesamtziel der Rehabilitation ist die Wiedererlangung eines körperlichen, seelischen und sozialen Wohlbefindens. Bei bleibendem Krankheitsfolgeschaden soll durch Begleitung und Betreuung Hilfestellung gegeben werden, unvermeidliche Behinderungen und Beschwerden zu akzeptieren oder zu kompensieren und das Leben wieder zur eigenen Zufriedenheit eigengestalterisch zu führen. Unterstützen können hier Krebs-Selbsthilfegruppen oder - Sportgruppen.

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 Berufliche Reintegration

Onkologische Rehabilitationsmaßnahmen werden in hierzu qualifizierten stationären und ambulanten Rehabilitationseinrichtungen erbracht. Als Kostenträger fungieren in der Regel die gesetzliche Renten- oder Krankenversicherung. Zu den Rentenversicherungsträgern zählen die DRV Bund (ehemals BfA) sowie ehemalige LVA (Landesversicherungsanstalten) als regionale Träger (z.B. DRV Berlin-Brandenburg) sowie weitere Sozialversicherungsträger wie Knappschaften etc.. Grundsätzlich ist ein Karzinom kein Berentungsgrund. Die Patientin sollte Krankheitsstadien-abhängig eine berufliche Wiedereingliederung anstreben, um möglichst wieder die Normalität in ihrem Leben zu haben. Der gesetzliche Auftrag lautet **„Rehabilitation vor Rente“**. Im ärztlichen Entlassbericht der Rehabilitationsklinik wird für die Patienten, die sich im erwerbsfähigen Alter befinden, eine sozialmedizinische Leistungsbeurteilung erstellt, die sich neben der Beurteilung für das bisherige Tätigkeitsprofil auch auf die Leistungsfähigkeit für den allgemeinen Arbeitsmarkt bezieht. Diese Beurteilung enthält Daten zu qualitativen Belastungen (z.B. körperliche Arbeitsschwere, Exposition zu Kälte, Nässe, Zugluft usw.) und zur quantitativen Belastbarkeit, also in welchem zeitlichen Umfang Tätigkeiten ausgeübt werden können. Unterschieden werden hierbei 3 Stufen: ein Leistungsvermögen von 6 oder mehr Stunden/d, was eine Vollzeittätigkeit ermöglicht, von 3 bis unter 6 Stunden, was einer



Teilzeittätigkeit entspricht und einem Leistungsvermögen von weniger als 3 Stunden, was - sofern es voraussichtlich über einen Zeitraum von 6 oder mehr Monaten anhält - ein Leistungsvermögen ausschließt.

14.2 Physiotherapeutische Behandlung im Rahmen der Rehabilitation

Der physiotherapeutische Teil der Nachbehandlung fokussiert sich auf die Behandlung verschiedener Nebenwirkungen der Krebstherapie (Operation, Strahlen- oder Chemotherapie). Diese umfasst die Therapie einer Inkontinenz, von Lymphödemen bis hin zu Interventionen zur Linderung des Fatigue-Syndroms.

Bei der Behandlung gynäkologischer Tumore durch Operation oder Strahlentherapie kann es zu Funktionsstörungen im Becken kommen. Hier handelt es sich um Symptome der Harn- (Drang-, Belastungs- und Mischinkontinenz) und Stuhlinkontinenz, Harnstrahlabweichungen, Schmerzen, Dyspareunie (verkürzte; vernarbte Scheide), kreislaufbedingte Veränderungen bzw. mangelnde Elastizität von Narbengewebe.

Verschiedene physiotherapeutische passive (Narbenmobilisation, Dehnung von Scheidengewebe, Lagerungen, komplexe physikalische Entstauungstherapie u.s.w.) und aktive Techniken (Anleitung zu schmerzarmen Alltagsverhalten, Kreislaufgymnastik, entstauende Übungen, Maßnahmen der Bewegungstherapie und Trainingsformen) können diese Störungen reduzieren.

Konsensbasierte Empfehlung 14.E56	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Bei Belastungsharninkontinenz und/oder Stuhlinkontinenz sollte den Patientinnen mit Vulvakarzinom ein Beckenbodentraining angeboten werden.	
Literatur: [338-344]	

In Bezug auf die Harninkontinenz ist Beckenbodentraining nach wie vor die Therapie der Wahl [342, 343, 345]. Spezifische Daten für Patientinnen mit einem Vulvakarzinom liegen nicht vor, deshalb kommt es zu einem Empfehlungsgrad B. Das Beckenbodentraining ist besonders bei Belastungs- und Mischinkontinenz und vor allem auch bei Frauen unter 60 Jahre effektiv [341]. Darüber hinaus gibt es Hinweise dafür, dass supervidiertes Training erfolgreicher ist, als wenn das Training eigenverantwortlich durchgeführt wird [345].. Werden zusätzlich zum Beckenbodentraining unterstützende Therapieformen nach entsprechender Diagnostik eingesetzt, wie beispielsweise apparatives Biofeedback oder Elektrostimulation, können diese das Beckenbodentraining verstärken [346, 347]. Bei der Behandlung von Dranginkontinenz zeigt eine kombinierte Therapie aus Blasen- und Beckenbodentraining und edukativen



Maßnahmen die besten Ergebnisse und ist durchaus mit einer medikamentösen Behandlung vergleichbar [348]. Eine weitere Option bei der Behandlung von Dranginkontinenz könnte die Behandlung mit funktioneller Elektrostimulation sein [349, 350]. Bei der Behandlung von Stuhlinkontinenz gibt es eine starke Evidenz für Afterschließmuskel- bzw. Beckenbodentraining [339, 340]. Ob der zusätzliche Einsatz von Biofeedback und Elektrostimulation bessere Ergebnisse zeigen als Beckenbodentraining allein ist unklar [339, 340].

14.3 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.

Durch die ausgedehnte Entfernung der Lymphknoten in inguinale und ggf. pelvine Lokalisation oder durch die alleinige bzw. adjuvante Radio(chemo)therapie mit unterschiedlichen Zielvolumen kann es zu Lymphödemen in den unteren Extremitäten kommen. Genaue Zahlenangaben hierzu sind unterschiedlich. Dies ist bedingt durch die unterschiedlichen Therapien und auch Zeitpunkte der Bestandsaufnahme. Langzeitbeobachtungen an Zervixkarzinompatientinnen zeigen aber auch eine Zunahme noch nach 10 Jahren nach der Therapie [351]. Die Diagnose eines Lymphödems erfolgt durch eine **genaue klinische Untersuchung über den „Hautfaltentest nach Stemmer“ (Abheben von Gewebe zwischen Daumen und Zeigefinger)**, der immer im Seitenvergleich durchgeführt wird. Mithilfe eines Maßbandes kann der Umfang der Beine im Verlauf standardisiert gemessen werden – sinnvollerweise immer an mehreren markierten Stellen an Unter- und Oberschenkel und ohne Zug auf das Maßband. Datum und Tageszeit sollten ebenfalls notiert werden, da Ödemschwankungen über den Tag bzw. je nach Jahreszeit (Sommer/Winter) auftreten. Ab einer Volumenvergrößerung von 1-20 % zur gesunden Seite spricht man von einem mäßigen Lymphödem [352]. Bereits vor OP als Ausgangsbefund und regelmäßig danach sollen beide Beine gemessen werden. Als günstige Messzeitpunkte bieten sich z. B. die onkologischen Nachsorgetermine an. Die Studienlage zur Behandlung von Lymphödemen der unteren Extremitäten ist sehr unbefriedigend. Allerdings kann auf Erfahrungen aus der Brustkrebsforschung bei Lymphödemen in den oberen Extremitäten zurückgegriffen werden und diese Daten extrapoliert werden. Eine kombinierte Physiotherapie (komplexe physikalische Entstauungstherapie) aus Hautpflege, manueller Lymphdrainage, Bewegungstherapie und Kompression ist hier die geeignetste Behandlungsmethode [353]. Im Anfangsstadium wird eine zweimalige wöchentliche Therapie und im chronischen Stadium von 1 x wöchentlich empfohlen. Das Bewegungsprogramm stellt kein erhöhtes Risiko dar [354, 355], wirkt sich aber positiv auf die Mobilität und Lebensqualität aus. Für die bleibende Volumenreduzierung der Lymphödeme



eignen sich vor allem die Kompression (Bandagen oder Bestrumpfung) als auch die Lasertherapie [356, 357]. Die Lasertherapie wird in Deutschland bei fehlender Erfahrung kaum eingesetzt. Die Kompression mit Bandagen scheint wirkungsvoller zu sein als die pneumatische Kompression. Das Kinesio-Tape kann eine Alternative zu den konventionellen Bandagen darstellen, ist aber mit erhöhten Kosten verbunden [358]. Für die Wirksamkeit der manuellen Lymphdrainage als Ödemprävention gibt es derzeit keinen Hinweis.

14.4 Zur Lymphocelenbehandlung

W. Weikel

Konsensbasierte Empfehlung 14.E58	
Expertenkonsens	Konsensusstärke ++
Bei Fatigue sollten den Patientinnen aktive Trainingsformen (Kraft- und/oder Ausdauertraining) empfohlen werden.	
Literatur: [367-369]	

Chronische Lymphozelen treten nach Leistenoperationen in bis zu 10 % auf [359]. Ihre Häufigkeit hängt vom Ausmaß der Operation, aber auch von individuellen Kofaktoren wie Alter, Diabetes und hoher Lymphproduktion ab [263].

Als prophylaktische Maßnahmen wurden die Verwendung von Lappenplastiken [360], Fibrinkleber [361] und hämostatische Patches [362] empfohlen.

Es gibt eine große Anzahl von therapeutischen Empfehlungen, die jedoch meist in Kasuistiken vorgestellt oder nur kleinen Kollektiven evaluiert wurden. Neben konservativen Maßnahmen mit physikalischer Therapie [363] oder lokaler Kompression wurden Einspritzungen von verklebenden Substanzen wie Tetracycline, Ampicillin, Doxycyclin, Bleomycin oder Alkohol empfohlen. Trotzdem lässt sich eine hohe Rezidivrate von bis zu 50 % konstatieren [364]. Neuere Studien, jedoch ebenfalls an kleinen Kollektiven, geben bessere Ergebnisse mittels Farbstoff- Lymphographie und gezielter microvasculärer lymphatisch-venöser Anastomose an [359, 364-366].



14.5 Linderung des Fatigue-Syndroms

Fatigue bei Tumorpatientinnen beschreibt eine ungewöhnlich anhaltende Müdigkeit, die während oder nach der Therapie auftritt. Neben physischen Einschränkungen wie Schmerzen, Übelkeit oder Müdigkeit sind hier auch psychische Aspekte wie Depressionen oder Angst von großer Bedeutung. Andere Ursachen (Differentialdiagnosen; z.B. Eisenmangel) und andere internistische Erkrankungen mit dem Symptom Müdigkeit/Erschöpfung sollten immer zuerst ausgeschlossen werden.

Maßnahmen der Bewegungstherapie können zur Verbesserung der krebsbezogenen Fatigue führen [367-369]. Das gilt sowohl für Patientinnen während der primären Therapie als auch für sog. *cancer survivors*. Besonders geeignet scheinen hier Trainingsformen wie Ausdauer- als auch Krafttraining bzw. eine Kombination aus beidem zu sein. Die Frage nach der Trainingsfrequenz kann nicht eindeutig beantwortet werden, im Schnitt wurden Therapiefrequenzen von 2 - 3 mal pro Woche über 8 - 12 Wochen untersucht [370-382]. Wenn sich das Fatigue-Syndroms nicht bessert, ist die fehlende Compliance der Patientinnen in Bezug auf Bewegungsinterventionen häufig ein ursächlicher Faktor. Zusätzliche kognitive Interventionen konnten keine eindeutige Verbesserung der Ergebnisse nachweisen [375, 379, 380, 383].

14.6 Sexualität

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

»Sexuelle Gesundheit ist die Integration der körperlichen, gefühlsmäßigen, geistigen und sozialen Aspekte sexuellen Seins auf eine Weise, die positiv bereichert und die Persönlichkeit, die Kommunikation und die Liebe stärkt.« (WHO)

„Lebensqualität ist die subjektive Wahrnehmung einer Person über ihre Stellung im Leben in Relation zur Kultur und den Wertsystemen in denen sie lebt und in Bezug auf ihre Ziele, Erwartungen, Standards und Anliegen“ (WHO)

Kaum eine Erkrankung betrifft die weibliche Sexualität in einem solchen Maß wie maligne Tumoren des Genitaltraktes und insbesondere das Vulvakarzinom. Das Erleben von Sexualität ist ein Leben lang von Bedeutung, auch wenn sich ihr Stellenwert in den unterschiedlichen Lebensphasen und in Abhängigkeit von den eigenen Erfahrungen verändert. Sexualität ist Bestandteil der Lebensqualität. Die Therapie des Vulvakarzinoms, d.h. die Tumorexzision und Lymphonodektomie gegebenenfalls in Kombination mit einer (neo-)adjuvanten Chemo- und/oder Radiotherapie, kann zu bleibenden physischen Veränderungen und Beeinträchtigungen führen [384-386]. Als subjektiv besonders belastend berichten die Patientinnen häufig von einer verringerten Libido und von vaginaler Trockenheit und Dyspareunie [387, 388].

Darüber hinaus sind mit der Erkrankung und ihrer Therapie ausgeprägte Konsequenzen für die emotionale Integrität auch im Rahmen der Veränderung der sexuellen Anatomie verbunden [388]. Identitätskrisen sind nicht selten [388-390]



Es lassen sich im Wesentlichen die folgenden, für die Sexualität relevanten Therapiefolgen feststellen:

- ➔ Primäre Dysfunktionen durch operativen Eingriff an organischen Strukturen, Introitus-, Vaginal- und Urethralstenose, Synechiebildung, (postradiogene) Schleimhautatrophie, Lymphödem der Genitalregion und untere Extremitäten, Dyspareunie, Sensibilitätsverlust, unzureichende Lubrifikation.
- ➔ Sekundäre Dysfunktionen durch allgemeine Symptome einer Krebserkrankung, die zur Minderung der Libido führen, oft verursacht durch Therapienebenwirkungen, z.B. Erschöpfung, Schmerzen, allgemeiner Kräfteverfall und Fatigue.
- ➔ Tertiäre Dysfunktionen durch die psychischen Folgen der Krankheit: Insuffizienzgefühl, Verlust der körperlichen Integrität, negatives Körperbild, Störung des Körpergefühls, Berührungs- und Betrachtungsängste, verminderte sexuelle Erregbarkeit, Orgasmusschwierigkeiten, Libidoverlust, sexuelle Versagensängste, **„Krebsübertragungsängste“ und Peinlichkeitsgefühl** [391, 392].
- ➔ Quartäre Dysfunktionen durch abrupte Lebenszielveränderungen: Isoliertheit, Gefühl des Verloren-Verlassensein, Depression, emotionaler Schmerz, vermindertes Selbstwertgefühl, Angstzustände vor einem Rückfall [393, 394].

Sexuelle Störungen und ihr Stellenwert können sich im Verlauf der Erkrankung ändern. Die Erfahrungen in der Praxis zeigen, dass der subjektive Leidensdruck nicht immer von der Schwere der Erkrankung und der durchgeführten Therapie abhängt.

Bei wegen einer VIN behandelten Frauen, konnte ein HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) bezüglich Rezidiv und Karzinom belegt werden [395].

Es erscheint wichtig, dass die Sexualität offen und aktiv sowohl im Aufklärungsgespräch präoperativ als auch in der Nachsorge angesprochen wird, gegebenenfalls, auf Wunsch der Patientin, unter Einbeziehung des Partners. Die physischen und psychischen Auswirkungen müssen erörtert werden [396]. Eine Tabuisierung der Sexualität wäre der falsche Weg [397]. In der Nachsorge ist es sehr wichtig, dass Partnerschaftsprobleme angesprochen werden. Dies erleichtert es der Patientin über ihre sexuellen Probleme zu sprechen. Mögliche lokale Korrekturen z.B. von Stenosen sind in entsprechenden Fällen anzubieten, sowie Dilatatoren und kutane Schutzmaßnahmen [398].

An VIN-Patientinnen konnte aufgezeigt werden, dass der sexuelle Funktionsverlust und die Lebensqualität mit der Exzisionsgröße korreliert [399]. Dagegen wurden nach großzügigen Exzisionen und geeigneter Defektdeckung keine gravierenden QOL Einbußen beschrieben und es zeigten sich gute Ergebnisse der sexuellen Funktion [207].

Die Auswirkungen der Erkrankung auf die sexuelle Gesundheit sind epidemiologisch gut dokumentiert, aber Literaturstellen bezüglich ihrer Behandlung sind begrenzt [400-402].

Das Beratungsangebot des Arztes kann darauf ausgerichtet sein, der Patientin unter anderem Strategien für die Bewältigung ihrer Erkrankung und ihrer Folgen aufzuzeigen oder mit ihr gemeinsam zu entwickeln. Das kann beinhalten: Hilfestellung bei der Trauerarbeit und dem Abbau von Ängsten leisten; Möglichkeiten aufzeigen, eine Isolation zu vermeiden; aktuelle



Informationen über die Krankheit und über Selbsthilfegruppen weitergeben; die Akzeptanz des veränderten Körperbildes und funktioneller Beeinträchtigungen unterstützen; das Selbstwertgefühl stärken; zur offenen Kommunikation mit dem Partner über Sexualität ermutigen. Das Beratungsangebot kann sich auch darauf erstrecken, aktiv mit Zustimmung der Patientin ihren Partner einzubinden. Gerade dann, wenn eine offene Kommunikation zwischen den Partnern nicht stattzufinden scheint und/oder neue Formen der sexuellen Befriedigung notwendig werden, kann ein Beratungsangebot eine große Hilfe darstellen. Es ist wichtig, klarzustellen, dass Sexualität nicht nur Geschlechtsverkehr bedeutet, sondern bereits „im Kopf“ beginnt. Bei der Beratung sind bereits vor der Erkrankung vorhandene latente Partnerschaftskonflikte zu berücksichtigen.

Die Lösung sexueller Probleme braucht Zeit und setzt oft das Leisten von Trauerarbeit über irreversible Verluste und Einschränkungen sexueller Funktionen oder Erlebnismöglichkeiten voraus. Die schulmedizinisch orientierte Ausrichtung eines Gespräches verführt dazu, schnell nach einer Lösung zu suchen und sie der Patientin anzubieten mit der Folge, dass dies bei ihr die notwendige Auseinandersetzung mit ihren Gefühlen verhindert [403].

Neben dem Beratungsangebot kann Patientinnen die Empfehlung von Hilfsmitteln helfen, Veränderungen ihres Körpers als Folge der Therapie für sich anzunehmen und zu einer befriedigenden Sexualität zurückzufinden. Die Narbenpflege und -massage mit pflegenden Salben und Cremes kann einer ausgeprägten Narbenbildung vorbeugen und ist oft der erste Schritt zur Akzeptanz eines veränderten Erscheinungsbildes. Störungen der Lubrifikation kann mit wasserlöslichen Gleitgels begegnet werden. Dilatatoren können die Scheide offen und elastisch halten und Stenosen, die insbesondere nach Radiatio auftreten, behandeln. Der Hinweis, dass es sich um eine medizinisch notwendige Maßnahme handelt, kann hilfreich sein, die Scheu vor deren Einsatz bei den Patientinnen abzubauen. Schmerzen beim Eindringen des **Penis kann durch muskelentspannende Übungen („Kegel-Übungen“) vorgebeugt werden.** Hautpflegemittel für den Intimbereich können zur Verbesserung der Haut beitragen. Spezielle Salben und Zäpfchen helfen zur Wiederherstellung des natürlichen Scheidenmilieus (pH-Wert, Bakterien).

Aus funktioneller, emotionaler und partnerschaftlicher Sicht sollte die Patientin ermutigt werden, frühzeitig nach Abschluss der Therapie wieder mit sexuellen Aktivitäten zu beginnen. Als Intervalle nach Operation und Abschluss der Radio(chemo)therapie, die ohne Bedenken empfohlen werden können, haben sich - abhängig von der Größe, Beschaffenheit und Lokalisation der Narbe - etwa 3-6 Wochen etabliert. Bei einer ausgedehnten plastischen Rekonstruktion kann dieses Intervall aber auch bei 6 bis 10 Wochen liegen.

Aufgrund der Ganzheitlichkeit des Symptomkomplexes empfiehlt sich die multiprofessionelle und interdisziplinäre Betreuung dieser Patientinnen unter Einbeziehung psycho(onko)logischer und sexualtherapeutischer Expertise, falls die Patientin dieses wünscht [404, 405].



15 Integrative Medizin

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

15.1 Einführung

Der Einsatz von komplementären Therapieverfahren im Rahmen der Integrativen Medizin hat in den letzten Jahren besonders in der Onkologie deutlich zugenommen [406-410]. Integrative Therapieverfahren können helfen, die Nebenwirkungen der modernen Krebstherapien bzw. der Krebserkrankung zu reduzieren [411-413] und die Lebensqualität zu steigern [407, 414, 415].

Nach dem National Center of Complementary and Alternative Medicine (NCCAM) in den USA kann die Integrative Medizin in insgesamt 5 Systeme eingeteilt werden: Medizinische Systeme (whole medical systems), Psyche-Körper-Interventionen (mind body based), Manipulative und Körpertherapien (body based), Biologische Therapien (biology based) und Energetische Therapien (energy based) [416] [417].

Häufig eingesetzte Methoden der Integrativen Medizin sind Homöopathie, Anthroposophische Medizin, darunter insbesondere die Misteltherapie, klassische Naturheilverfahren, Phytotherapie, Traditionelle Chinesische Medizin (TCM) inklusive Akupunktur, Sport, Ernährungskonzepte, Vitaminpräparate, Mineralstoffe, Nahrungsergänzungsmittel und Entspannungstherapien [408, 414, 418-421].

Die Hauptgründe der Patienten für den Gebrauch von Integrativer Medizin sind folgende: Steigerung der Lebensqualität, Krebsheilungsförderung, Linderung von Nebenwirkungen der modernen Krebstherapien bzw. der eigentlichen Krebserkrankung, Stärkung des Immunsystems, Verbesserung der Stress- und Krankheitsbewältigung, Unzufriedenheit mit den Standardtherapiemethoden, Streben nach einer ganzheitlichen Behandlung und der Wunsch, sich selbst stärker und aktiv einzubringen [190, 408, 419, 422-425].

Der Einsatz von Methoden der Integrativen Medizin ist nicht standardisiert und sehr heterogen [426]. Die Datenlage zur Arzneitherapiesicherheit der Komplementären Medizin ist fehlend bis mangelhaft. Um den Einsatz komplementärer Therapiemethoden zukünftig zu verbessern, soll im Rahmen des Leitlinienprogramms Onkologie eine S3-Leitlinie „Komplementäre Medizin“ entstehen.

15.2 Begriffsdefinition

Integrative Medizin ist ein übergeordneter Begriff, unter dem das Zusammenspiel von **wissenschaftlicher, evidenzbegründeter Medizin („Schulmedizin“)** und **komplementärer, erfahrungsbezogener Medizin (Expertise; „Komplementärmedizin“)** verstanden wird. Hierbei werden komplementäre Methoden, die zur ganzheitlichen Betreuung beitragen sollen, in die gegenwärtig praktizierten Medizinkonzepte integriert. Die komplementären Verfahren sind als Ergänzung im derzeitigen Medizinsystem zu sehen, nicht als deren Ersatz [406, 427].

Komplementärmedizin wird ähnlich wie die Begriffe „Komplementär- und Alternativmedizin (CAM) und „Alternativmedizin“ als Überbegriff für eine Vielzahl von Verfahren benutzt. Fälschlicherweise werden die Begriffe häufig synonym verwendet.



Komplementäre Methoden stellen definitionsgemäß eine erfahrungsbasierte Ergänzung zur Standardbehandlung dar und werden zusätzlich (komplementär) zur naturwissenschaftlichen, evidenzbasierten Medizin angewandt. Nachweise von Wirksamkeit und Sicherheit mit evidenzbasierten Wissenschaftsmethoden fehlen oft bei diesen Methoden [417]. Grundlage der Erkenntnisgewinne bei diesen Heilmethoden sind häufig auch andere Wissensgewinnmethoden, sodass verschiedene konzeptionelle Grundlagen für diese Methoden vorliegen.

Als Alternative Medizin werden in der Regel Praktiken bezeichnet, „die nicht als richtig, angemessen oder geeignet anerkannt werden oder nicht mit den Überzeugungen der dominierenden Gruppe der Ärzteschaft in einer Gesellschaft übereinstimmen“ [428]. Sie werden anstatt (alternativ) einer Standardbehandlung durchgeführt und gelten häufig als umstritten oder als Außenseitermethoden.

Unter CAM (Complementary and Alternative Medicine) werden alle komplementären und alternativen Heilmethoden zusammengefasst, von umstrittenen, ungeprüften Produkten und Therapien bis hin zu unterstützenden, wirksamen Maßnahmen. In Bezug auf „alternativ“ ist diese sicher sachlich falsch und diskreditiert wirksame komplementäre Methoden [417].

15.3 Verbreitung alternativer und komplementärer Medizin

In Deutschland setzen ca. 40% der Karzinompatienten während oder nach der Krebstherapie CAM ein [429]. Von den 1970er Jahren bis heute stieg die Anzahl der Tumorpatienten, die CAM anwandten, in den westlichen Industrienationen von 25% auf 49% [420, 429-431]. In USA, Australien und Europa nutzen 38% bis 60% aller Karzinompatienten CAM im Krankheitsverlauf zur Therapieunterstützung [406, 432, 433]. Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Karzinom nutzen CAM häufiger als Tumorpatienten im Frühstadium der Karzinomerkkrankung [434, 435]. Eine deutsche Studie zur Identifikation von Prädiktionsfaktoren für den Gebrauch von CAM bei Radiotherapiepatienten mit verschiedenen Tumorentitäten (u.a. Mammakarzinom, gynäkologische Genitalkarzinome) ergab, dass 39% der Karzinompatientinnen mit Tumorstadium I und 54% mit Tumorstadium II CAM im Krankheitsverlauf einsetzten. Im Tumorstadium III und IV waren es 70% aller Karzinompatienten [436]. Detaillierte Daten zur Verbreitung Komplementärer Medizin beim Vulvakarzinom fehlen.

15.4 Beratung zum Bereich Integrative Medizin

In Deutschland setzen ca. 40% der Karzinompatienten während oder nach der Krebstherapie CAM ein [429]. Von den 1970er Jahren bis heute stieg die Anzahl der Tumorpatienten, die CAM anwandten, in den westlichen Industrienationen von 25% auf 49% [420, 429-431]. In USA, Australien und Europa nutzen 38% bis 60% aller Karzinompatienten CAM im Krankheitsverlauf zur Therapieunterstützung [406, 432, 433]. Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Karzinom nutzen CAM häufiger als Tumorpatienten im Frühstadium der Karzinomerkkrankung [434, 435]. Eine deutsche Studie zur Identifikation von



Prädiktionsfaktoren für den Gebrauch von CAM bei Radiotherapiepatienten mit verschiedenen Tumorentitäten (u.a. Mammakarzinom, gynäkologische Genitalkarzinome) ergab, dass 39% der Karzinompatientinnen mit Tumorstadium I und 54% mit Tumorstadium II CAM im Krankheitsverlauf einsetzten. Im Tumorstadium III und IV waren es 70% aller Karzinompatienten [436]. Detaillierte Daten zur Verbreitung Komplementärer Medizin beim Vulvakarzinom fehlen.

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.

15.5 Bedeutung alternativmedizinischer Methoden

Konsensbasierte Empfehlung 15.E60

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

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

Es liegen keine Untersuchungen zu alternativen Behandlungsmethoden beim Vulvakarzinom vor. Alternative Therapieverfahren, die bezüglich Nebenwirkungen, Interaktionen und Prognoseverschlechterung als bedenklich und nicht geeignet eingestuft werden, sind abzulehnen [437-440].

15.6 Bedeutung komplementärmedizinischer Methoden

Als Grundlage dieses Kapitels wurde eine systematische Literaturrecherche mit verschiedenen Stichpunkten, die mit Vulvakarzinom und CAM assoziiert waren, in Pubmed durchgeführt (siehe Methodenteil). Die Literaturrecherche ergab eine Trefferzahl von 1079 Publikationen. Nach Sichtung aller Publikationen bezüglich Themenspezifität blieben 10 themenspezifische Publikationen zu Maßnahmen und Methoden der Integrativen Medizin bei Vulvakarzinompatientinnen übrig. 7 Publikationen befassten sich mit dem Thema Nahrungsergänzungsmittel (3 Publikationen zu Vitamin D, 2 Publikation zu Vitamin A, E und Carotinen, 1 Publikation zu Retinoiden, 1 Publikation zu Zink und Eisen), 2 Publikationen mit



Lektinen als sekundäre Pflanzenstoffe und 1 Publikation mit Diätinterventionen basierend auf einer Kalorienrestriktion. Die selektierten Publikationen enthielten keine Empfehlungen, die generell spezifisch für das Vulvakarzinom befürwortet werden könnten.

Aus diesem Grund werden überwiegend allgemeine Empfehlungen zur Integrativen Medizin wiedergegeben, die für alle gynäkologischen Tumor gleichermaßen gültig sind. Dies sind insbesondere Empfehlungen zur Ernährungstherapie und körperlichen Aktivität. Weiterführende Hinweise zur Integrativen Medizin sind der S3-LL Zervixkarzinom und der S3-LL Mammakarzinom zu entnehmen [1, 178].

Da die zellulären Charaktere der Plattenepithelkarzinome der Zervix uteri und der Vulva sehr ähnlich sind und die Tumoren anatomisch nah im Genitalbereich der Frau entstehen, können am ehesten die Empfehlungen auf der Grundlage von Untersuchungen bei Zervixkarzinom-Zelllinien und Zervixkarzinompatientinnen für das Vulvakarzinom übernommen werden. Ob diese Extrapolationen tragend sind, kann nicht als gesichert gelten. Es wäre andererseits nicht akzeptabel, an dieser Stelle wegen der relativen Seltenheit des Vulvakarzinoms und fehlender Literatur Hinweise für entsprechende Therapieansätze von nahe verwandten Tumorentitäten nicht zu erwähnen.

15.6.1 Ernährung und Diätinterventionen

Gesunde Ernährung und ein gesunder Ernährungszustand kann bei Karzinomerkrankungen nicht hoch genug geschätzt werden. Es liegen Studien zum Einfluss der Ernährung auf das Disease-Free Survival (DSF), das Overall Survival (OS) und das Nebenwirkungsmanagement bei gynäkologischen Tumoren (insbesondere Mammakarzinom, Ovarialkarzinom, Endometriumkarzinom und Cervixkarzinom) vor, wobei die aktuelle Datenlage noch nicht befriedigend ist [441-443]. Lebensstilmodifikationen und Gewichtsabnahme der Fettmasse bei Adipositas können sich günstig auf das Overall Survival auswirken [443].

Spezielle Diätinterventionen können aufgrund der mangelnden Datenlage nicht empfohlen werden [444].

15.6.2 Körperliche Aktivität und Sport

Körperliche Aktivität und Sport sind fester Bestandteil onkologischer Leitlinien und multimodaler Behandlungskonzepte des Mammakarzinoms und anderer gynäkologischer Tumore. Es existieren keine Publikationen, die speziell die Wirkung von körperlicher Aktivität auf das Vulvakarzinom untersuchen.

2012 wurde ein Cochrane-Review publiziert, der die Evidenz zur Wirkung von Sport-Interventionen auf die Lebensqualität bei onkologischen Patientinnen während der Strahlentherapie untersuchte. Es fanden sich Daten für positive Effekte auf die allgemeine, körperliche und soziale Lebensqualität, sowie für Fatigue, Schlafstörungen, Ängstlichkeit und Depressivität [445].

Eine weitere randomisierte Studie, an der 33 Patientinnen mit einer gynäkologischen Karzinomerkrankung (Überwiegend Ovarial- und Endometriumkarzinom) teilnahmen, evaluierte



den Effekt von sportlicher Betätigung während oder nach der Standardtherapie auf das tumorassoziierte Fatiguesyndrom [446]. Im Vergleich zur Kontrollgruppe zeigte sich eine signifikante Reduktion der Fatigue bei Patientinnen mit gynäkologischen Tumoren.

15.6.3 Vitamine, Antioxidantien, Spurenelemente

Zu Vitaminen, Antioxidantien und Spurenelementen während der medizinischen Behandlung des Vulvakarzinoms existieren nur wenige Daten.

Es gibt Hinweise, dass ein Mangel an Vitamin D möglicherweise eine Rolle bei der Entstehung und Progression von Vulvakarzinom spielt. Umgekehrt könnten hohe Vitamin D-Spiegel bzw. die Substitution von Vitamin D das Risiko für Vulvakarzinom senken, die Proliferation von Vulvakarzinomzellen blockieren und die Prognose verbessern [447-449]. Die Thematik ist jedoch beim Vulvakarzinom nicht ausreichend erforscht, um diesbezüglich eine Empfehlung auszusprechen.

Zwei Studien haben die Wirkung von den fettlöslichen Antioxidantien Vitamin A und E auf das Vulvakarzinom untersucht [450, 451]. Antioxidantien sollen freie Radikale, die durch oxidativen Stress entstehen, abfangen, gesunde Zellen vor Zellschäden und Entartung schützen und das Auftreten von Karzinomen verhindern. Heinonen et al. untersuchte in einer prospektiven, unizentrischen Fall-Kontrollstudie die Wirkung von Vitamin A, Vitamin E und Carotinen auf gynäkologische Karzinomerkrankungen. Bei 88 Patientinnen mit gynäkologischem Karzinom, darunter 9 Vulvakarzinompatientinnen, wurden im Vergleich zur Kontrollgruppe die Serumspiegel von Vitamin A, Vitamin E und Carotin gemessen. Die Studie ergab für das Vulvakarzinom keinen Unterschied zwischen den Serumspiegeln, so dass die untersuchten Vitamine im Metabolismus des Vulvakarzinoms keine Rolle zu spielen scheinen [450]. Die Studiengruppe von Parabhudas et al. stellte dagegen die Theorie auf, dass die Antioxidantien Vitamin A und E essentiell für den Schutz des weiblichen Genitaltrakts sind und unter anderem an der Pathophysiologie bzw. Karzinogenese des Vulvakarzinoms impliziert sein könnten [451]. Zur Bestätigung dieser Theorie sind jedoch weitere Studien erforderlich. Ein Review zu Retinoiden (chemische Substanzen, die strukturell und in ihrer biologischen Aktivität mit Vitamin A verwandt sind) in der Karzinomprävention und -therapie zeigte, dass die orale Applikation von Retinoiden bei Präkanzerosen der Vulva einen therapeutischen Erfolg hatte [452]. Allerdings nahmen nur 26 Patientinnen mit Vulvadysplasien an der Untersuchung teil. Patientenrelevante Endpunkte wie Gesamtüberleben und krankheitsfreies Überleben wurden nicht untersucht.

Eine amerikanische ökologische Studie zur Mortalitätsrate von Karzinomerkrankungen ergab, dass Zink beim Vulvakarzinom invers mit dem Erkrankungsrisiko korreliert ist [453]. Inwiefern die Substitution von Zink beim Vulvakarzinom sinnvoll ist, kann daraus nicht abgeleitet werden.

Die Ergebnisse aus Studien sind nicht ausreichend, um eine Empfehlung für den präventiven Einsatz von Vitaminpräparaten, Antioxidantien, Eisen und Zink zur Vermeidung unerwünschter Nebenwirkungen in der Therapie von Vulvakarzinompatientinnen abzuleiten.



15.6.4 Sekundäre Pflanzenstoffe

Es liegen 2 in vitro Studien zu Lektinen vor [454, 455]. Hierbei handelt es sich um Proteine und Glykoproteine im Sinne von sekundären Pflanzenstoffen, die spezifische Kohlenhydratstrukturen binden und dadurch in der Lage sind, sich spezifisch an Zellen bzw. Zellmembranen zu binden und von dort aus biochemische Reaktionen auszulösen. Sie üben jedoch keine enzymatische Aktivität aus. Die Analyse der Studiendaten ergab keine signifikanten Hinweise, dass Lektine möglicherweise die Therapie des Vulvakarzinoms verbessert.

15.7 Fazit für die Praxis

Evidenzbasierte Empfehlungen zur Integrativen Medizin für Patientinnen mit Vulvakarzinom sind zum aktuellen Zeitpunkt kaum möglich. Zu den meisten integrativen Methoden liegen zu wenige bzw. qualitativ schlechte Studien vor. Aktuell können keine Empfehlungen, die spezifisch für das Vulvakarzinom sind, generell befürwortet werden. Allgemeine Empfehlungen der Integrativen Medizin zu Ernährungstherapie und körperlicher Aktivität, die für alle gynäkologischen Tumor gleichermaßen gültig sind, können jedoch sinnvolle integrativmedizinische Maßnahmen sein. Weiterführende Studien zur Wirkung einzelner integrativer Substanzen und Methoden auf das Vulvakarzinom erscheinen sinnvoll und notwendig.



16 Nachsorge

G. Mehlhorn, F. Giesekeing

16.1 Ziele

Die Nachsorge zum Vulvakarzinom beginnt mit der abgeschlossenen Primärbehandlung. Sie besteht aus Anamnese, körperlicher Untersuchung, ärztlicher Beratung und Begleitung. Bei einem auffälligen Befund in der Nachsorge sowie bei klinischem Verdacht auf ein Lokalrezidiv ist eine Sicherung durch Stanzbiopsie indiziert. Bei suspektem Befund in der Leiste oder Verdacht auf distante Metastasierung ist eine bildgebende Diagnostik indiziert. Das frühe Erkennen eines Rezidivs in einer noch resektablen Ausdehnung beeinflusst möglicherweise die Lebensqualität der Betroffenen positiv. Ein messbarer Effekt auf Mortalität und Morbidität konnte bislang jedoch nicht nachgewiesen werden [456].

Um die Lebensqualität der jeweiligen bedürftigen Patientin zu erhalten bzw. zu verbessern ist die Nachsorge mit einer psychosozialen und psychoonkologischen Begleitung und Betreuung der essentielle Bestandteil einer adäquaten Patientenversorgung. Im Rahmen der Tumornachsorge sollten nicht nur die therapiebedingten Nebenwirkungen (z.B. Narbensymptomatik, Vaginal- und Urethralstenosen, Harnstrahlabweichungen, Dys-, Apareunie, Dysästhesien, Lymphödeme) angesprochen werden, sondern auch psychosoziale Auswirkungen (Probleme im Alltag, z. B. Sitzen, Tragen von bestimmter Kleidung, normale Aktivitäten, Müdigkeit und Unsicherheit, sexuelle Störungen) der Erkrankung erkannt und entsprechende Unterstützung angeboten werden [405, 457].

16.2 Zum Rezidiv

Die Vulvakarzinomrezidivraten betragen 26-37%. Die meisten Vulvakarzinomrezidive (30-60%) treten in den ersten zwei Jahren nach der Primärerkrankung auf und sind zu 50-70 % Lokalrezidive, zu einem Drittel Leistenrezidive [458-461]. Die Patientinnen mit einem frühzeitig diagnostizierten Lokalrezidiv haben mit einem 5 Jahres Überleben von 50-79% eine sehr gute Prognose. Hingegen zeigen Frauen mit regionalen und distanten Rezidiven eine ausgesprochen schlechte Prognose [456, 459].

Ein besonders stark beeinflussender Faktor für das Auftreten eines Rezidivs ist das primäre Vorhandensein von inguinalen Lymphknotenmetastasen [458, 462]. Jede fünfte Patientin (17-23%) ohne und jede zweite bis dritte Patientin (35-52%) mit primären Lymphknotenmetastasen wird ein Rezidiv erleiden [114, 456, 459, 462]. Bei Patientinnen ohne primäre Leistenlymphknotenmetastasen werden meist Lokalrezidive (57%) festgestellt. Sind primär die Leistenlymphknoten betroffen, finden sich häufiger Leisten- und distante Rezidive als Lokalrezidive (27%) [459].

Ca. 2/3 aller Rezidivpatientinnen geben Beschwerden an, so dass das Rezidiv im Intervall durch die Patientin selbst oder auch im Follow-up durch die Nachsorge erkannt werden kann [456]. Prinzipiell konnte in der Arbeit gezeigt werden, dass die in der systematischen Nachsorge



festgestellten Rezidive im Durchschnitt signifikant kleiner waren, als die Rezidive die ohne feste Nachsorgeintervalle festgestellt wurden [456].

16.3 Nachsorge nach invasivem Karzinom

Konsensbasierte Empfehlung 16.E61	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Bestandteile der Nachsorgeuntersuchung sollen sein:	
➔ Krankheitsspezifische Anamnese	
➔ <u>Symptombezogene Anamnese:</u> palpierter Tumor, Schmerzen, Pruritus, Fluor, Blutung, Beinödeme, Schwellneigung, Narben- und Stenosierungssymptomatik, Miktionsanomalien	
➔ <u>Klinische Untersuchung:</u>	
• Inspektion und Palpation des äusseren und inneren Genitales inkl. der inguinalen Lymphabflussgebiete und des Rektums	
• Spekulumuntersuchung	
• Großzügige Indikation zur Biopsie bei suspekten Befunde	

Um eine tumorstadien- oder auch risikoadaptierte Nachsorge zu etablieren, fehlen derzeit noch ausreichende Daten, die eine Risikoabwägung für jede einzelne Patientin zulassen. Für die Zervix-, Vagina- und Vulvakarzinome wurde von Salani (2011) eine Empfehlung für eine risikoadaptierte Nachsorge gegeben, wobei das Patientinnenalter bei Erkrankung und das Vorhandensein von Dermatosen der Vulva in dieser Arbeit nicht berücksichtigt wurden [462]. Die Arbeit von Rau-Hein (2014) konnte hervorheben, dass ein höheres Lebensalter (>50 Jahre) bei der Ersterkrankung einen entscheidenden Einfluss auf die tumorassoziierte Mortalität nimmt [463].



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.

Da auch das Vorhandensein von Lichen sclerosus der Vulva die Rezidivwahrscheinlichkeit und das Neuauftreten von Karzinomen entscheidend beeinflussen kann, ist eine Intervallverlängerung der Nachsorge nicht zu empfehlen [464]. Ob allerdings die konsequente lokale Therapie des Lichen sclerosus die Karzinom-/Rezidivwahrscheinlichkeit senken kann, oder unter der lokalen immunsuppressiven Therapie das Malignomrisiko ansteigt, konnte bislang nicht bewiesen werden. Es gibt es keine Evidenz dafür, dass eine apparative Routinenachsorge (CT, MRT, PET), das rezidivfreie -oder Gesamtüberleben verbessert.

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.

Bei begründetem Verdacht auf eine Rezidiverkrankung oder Metastasierung ist das Hinzuziehen weiterer bildgebender Diagnostika zur Einschätzung der Tumorausdehnung indiziert [462].

Bei Verdacht auf ein lokales Rezidiv findet ggf. die MRT zur Ausdehnungsdiagnostik Anwendung [164], ansonsten kommt die CT oder PET/CT zum Einsatz [161]. Bei der Rezidivsituation im kleinen Becken bei gynäkologischen Malignomen konnte in der Studie von Katajima et al. eine Genauigkeit von 90% im MRT und von 97% im PET/MR gezeigt werden [465].

Konsensbasiertes Statement 16.S8

Expertenkonsens

Konsensusstärke + + +

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



Der Nutzen einer zusätzlich durchgeführten Ultraschalldiagnostik nach entfernten unauffälligen inguinalen Sentinellymphknoten bei der asymptomatischen Patientin ohne palpatorischen Metastasenverdacht ist nicht bewiesen. Da die Sentinellymphknotenentfernung ein noch relativ neues operatives Verfahren ist, wird empfohlen, die klinische inguinale Palpation alle 3 Monate und eine ergänzende Leistenultraschalluntersuchung alle 3-6 Monate durchzuführen, um die verbliebenen inguinalen Lymphknoten zu überwachen. Es besteht kein Zweifel daran, dass der Ultraschall ein geeignetes Diagnostikum ist, um Lymphknotenmetastasen zu erkennen [170]. Die Bestimmung des Tumormarkers SCC wird in der Nachsorge nicht empfohlen [466-469].

16.4 Nachsorgeintervalle

Wegen der defizitären Datenlage kann für Patientinnen nach einer Vulvakarzinomerkrankung an dieser Stelle nur eine Expertenempfehlung niedergelegt werden. Die empfohlenen Untersuchungsintervalle sind alle 3 Monate in den ersten 3 Jahren und alle 6 Monate in den folgenden 2 Jahren (Tab.: 1). Da ein Drittel der Lokalrezidive erst nach 5 Jahren auftreten, wird die Nachsorge über die 5 Jahresintervalle hinaus empfohlen [470]. Abweichungen sind individuell zu überprüfen und abhängig vom klinischen Befund.

Tabelle 21: 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



16.5 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.	

Für die vulvären Präkanzerosen (u-VIN und d-VIN) sind alle 3-6 Monate Nachkontrollen erforderlich, um Rezidive und beginnende Karzinome frühzeitig zu erkennen und therapeutische Maßnahmen einzuleiten. Für die Nachkontrolle der präinvasiven Läsionen hat sich die Durchführung einer Vulvoskopie bewährt [24].

17 Lokoregionäre Rezidive und Fernmetastasen

A. Günthert, P. Mallmann, S. Marnitz

17.1 Zur Epidemiologie der Rezidive

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 [16, 102, 113, 133, 243, 267, 456, 459, 461, 464, 471-473]. Etwa 65 % dieser Rezidive werden im Rahmen der routinemäßigen Nachsorge klinisch entdeckt [456]. Hinsichtlich des Risikos für ein vulvares/perineales Lokalrezidiv ist ein residualer Lichen sclerosus von Bedeutung [464]. Lymphknotenrezidive treten mit einem medianen rezidivfreien Intervall von 7 Monaten relativ früh auf, während das mediane rezidivfreie Intervall der Lokalrezidive bei etwa 3 Jahren liegt [459, 473]. Patientinnen mit einem Lokalrezidiv haben ein erhebliches Risiko für ein weiteres lokales und/oder lokoregionäres Rezidiv [473]. Bei auf die Vulva begrenztem Rezidiv liegt das Fünfjahres-Überleben bei etwa 60%, bei inguinalen oder pelvinen Rezidiven bei 5-27% [243, 459, 461, 471-473]. Rezidive in Form von Fernmetastasen mit oder ohne Lokalrezidiv treten in 3-14% der Fälle auf [459, 473].

Es liegt keine einzige prospektiv randomisierte Studie zur Therapie des Vulvakarzinomrezidivs vor. Es liegen ausschließlich retrospektive Studien oder Fallberichte mit zum Teil kleinen Fallzahlen vor, sodass die Vorgehensweise bei der Therapie des Vulvakarzinomrezidivs häufig auf Expertenmeinung basiert oder aus den Therapiemodalitäten des primär fortgeschrittenen Vulvakarzinoms extrapoliert wird.



Die Therapie von Patientinnen mit rezidivierten Karzinomen der Vulva ist eine interdisziplinäre Herausforderung und erfordert ein erfahrenes Team. Grundsätzlich können, wie auch bei Rezidiven anderer Tumorentitäten, operative Eingriffe, Chemotherapie und Strahlentherapie bzw. Kombinationen aus den genannten Modalitäten zum Einsatz kommen. Wann und in welchem Umfang diese Optionen Anwendung finden, sollten Vertreter der einzelnen Fachdisziplinen mit der Patientin diskutieren.

17.2 Diagnostik bei Rezidivverdacht

Der erste Schritt bei Verdacht auf Vorliegen eines Vulvakarzinomrezidivs ist die histologische Sicherung durch eine Punchbiopsie des Lokalbefundes bzw. des auffälligen Lymphknotens. Obwohl die Sonographie der Leisten bisher keinen festen Stellenwert in der Nachsorge des Vulvakarzinoms hat, so hat diese jedoch eine hohe Sensitivität hinsichtlich Beurteilung der Lymphknoten [170]. Bei histologischer Sicherung eines Rezidives 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 [474]. Der Stellenwert der Positronen-Emissionstomographie in Kombination mit der Computertomographie (FDG PET-CT) in der Rezidivsituation beim Vulvakarzinom ist nicht untersucht, dennoch hat diese Methode bei Erstdiagnose einen hohen prädiktiven Wert bei der Suche nach Fernmetastasen mit Ausnahme der Beurteilung von inguinalen Lymphknoten, und sie ist geeignet als Ausschlussmethode von Fernmetastasen vor ultraradikalen chirurgischen Methoden [172, 475].

17.3 Grundlagen der Therapie

Nach histologischer Sicherung des Rezidivs stehen prinzipiell drei Therapiemodalitäten, die auch kombiniert werden können, zur Verfügung: Operation, Radiotherapie und Radiochemotherapie. Es liegt bis heute keine einzige vergleichende Studie zur Therapie des Vulvakarzinom-Rezidives vor. In Fällen, in denen eine komplette Resektion technisch möglich ist, sollte die Operation mit oder ohne plastische Rekonstruktionsverfahren bevorzugt werden, zumal im Vergleich bei R0-Resektion offenbar die Ergebnisse der alleinigen Bestrahlung ohne Operation schlechter sind und die Option der Strahlentherapie bei hohem Risiko für ein erneutes Rezidiv vorbehalten bleiben sollte [473, 476]. Bei ausgedehnten inoperablen Rezidiven oder solchen, bei denen eine kontinenserhaltende Operation nicht möglich ist, die aber Radiotherapie-/Radiochemotherapie-naiv sind, lassen sich Therapieverfahren aus Neoadjuvans-Studienergebnissen zum primär fortgeschrittenen Vulvakarzinom extrapolieren [167, 291, 300]. Die Radiochemotherapie ist der alleinigen Radiotherapie hierbei überlegen, aber auch mit einer deutlich höheren Toxizität verbunden und nicht für alle Patientinnen geeignet [300].

Die radioonkologischen Techniken haben sich in den letzten Jahren deutlich weiterentwickelt, so dass auch Re-Bestrahlungen grundsätzlich möglich sind. Die Festlegung des Zielvolumens, der Einzel- und Gesamt-Dosis, die Entscheidung über verschiedene Fraktionierungsschemata eröffnen viele Gestaltungsmöglichkeiten. Diese Optionen umfassen z.B. die während der



Rezidiv-Operation durchzuführende intraoperative Strahlentherapie, auch im Sinne einer intraoperativen Brachytherapie bzw. die neoadjuvante Radiochemotherapie zur Verbesserung der Operabilität vor der geplanten Rezidivoperation oder die Rezidivtherapie im Sinne einer Rebestrahlung. Trotz der eventuell erfolgten Vorbestrahlung können unter Verwendung modernster Techniken, wie der stereotaktischen Hochpräzisionsbestrahlung bzw. der robotergestützten Strahlentherapie Therapien mit suffizienten Dosen möglich sein. Patientinnen ohne eine Fernmetastasierung sollten alle kurativen interdisziplinären Optionen angeboten werden. Auch in der Phase einer Oligometastasierung kann die konsequente Therapie einer lokalen Erkrankung im Einzelfall sinnvoll sein [477-479].

17.4 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.

Bei lokal begrenzten Rezidiven ohne Beteiligung der Nachbarorgane wie Urethra oder Anus soll eine vollständige Resektion ggf. mit plastischer Deckung erfolgen. Ziel ist eine Resektion in sano, wobei ein Mindestabstand nicht definiert werden kann [480]. Falls bislang eine Strahlentherapie noch nicht erfolgte, sollte insbesondere bei knappen Resektionsgrenzen eine lokale Bestrahlung in Abhängigkeit von individuellen Faktoren (Komorbiditäten, Risikofaktoren, Wunsch der Patientin) erwogen werden [481]. Ist bislang eine Lymphonodektomie noch nicht erfolgt, kann die Abklärung der inguinofemorale Lymphknoten in Analogie zur Behandlung des Primärtumors erwogen werden (LoE 5). Bei histopathologisch dokumentierter Komplettresektion ist auch ein Langzeitüberleben möglich, die 5 Jahres-Überlebensrate beträgt 50 - 70 % [459, 473, 476, 481]. Es ist zu berücksichtigen, dass insbesondere Patientinnen mit Lichen sclerosus ein erhöhtes Risiko für Lokalrezidive resp. de novo Karzinome haben [464]. Zudem haben bis zu 70% der Patientinnen mit einem Lokalrezidiv im weiteren Verlauf ein weiteres Rezidiv [473].



17.5 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.

Besteht keine Möglichkeit der operativen Sanierung, dann sind die weiteren therapeutischen Optionen davon abhängig, ob bereits im Zusammenhang mit der Primärtherapie eine Bestrahlung erfolgte. Ist bislang keine Bestrahlung erfolgt, bestehen folgende Optionen: Bestrahlung bzw. Radiochemotherapie

In Fallkontrollstudien konnte durch eine Bestrahlung von Lokalrezidiven eine Ansprechrate von 20 - 48 % dokumentiert werden, in Einzelfällen auch ein Langzeitüberleben [482, 483]. Ob die Durchführung einer Radiochemotherapie einer alleinigen Radiotherapie überlegen ist, wurde bislang in Studien für die Rezidivsituation nicht überprüft, ist aber basierend auf Daten zum primär fortgeschrittenen Vulvakarzinom wahrscheinlich [167, 291, 300, 483]. Falls eine perkutane Bestrahlung bereits erfolgte, besteht noch die Möglichkeit der interstitiellen Brachytherapie mit oder ohne chirurgische Intervention [481].

Die Chemotherapie ist nach Ausschöpfung von chirurgischen und radio(chemo-)therapeutischen Maßnahmen insbesondere beim lymphangisch streuenden Vulvakarzinomrezidiv eine Option, allerdings sind die publizierten Ansprechraten gering und wegen der Toxizität sollte der Monotherapie mit z.B. Cisplatin der Vorzug gegeben werden.



17.6 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 [475, 476, 484-487].

17.7 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 [481, 482].

17.8 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 [243, 461, 471, 481]. 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 [301].



17.9 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.	

Die Daten zur Systemtherapie bei Fernmetastasen eines Vulvakarzinoms sind sehr limitiert. Da bislang keine Vergleichsdaten zur Überlegenheit einer Kombinationstherapie gegenüber einer Monotherapie vorliegen sollte letztere bevorzugt werden. Wirksame Substanzen beim metastasierten Vulvakarzinom sind 5/FU, Bleomycin, Methotrexat, Mitomycin C, Cisplatin, Paclitaxel. Die höchsten Ansprechraten zeigten zwei Studien der EORTC mit der Kombinationstherapie bestehend aus Bleomycin, Methotrexat und CCNU (BMC), allerdings bei sehr hoher Toxizität [488, 489]. Meist wird daher eine Platin- oder Taxan-haltige Therapie durchgeführt, bei allerdings Ansprechraten unter 14% [309, 490].

Aufgrund der schlechten Ergebnisse zur Chemotherapie beim fortgeschrittenen Vulvakarzinom sollte die Indikation zur Durchführung einer palliativen Chemotherapie streng gestellt werden. Eine Phase II Studie in der Behandlung des primär fortgeschrittenem oder metastasiertem Vulvakarzinom mit Erlotinib an 41 Patientinnen zeigte mit einer Ansprechrate von 27.5 % und einer stable disease von 40 % viel versprechende Ergebnisse, die allerdings noch multizentrisch bestätigt werden müssen [491].

17.10 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. Es gibt nur wenige retrospektive Studien mit einer Radiochemotherapie des Vulvakarzinomsrezidivs mit 5/FU, Mitomycin C oder Cisplatin. Die allgemein üblichen Empfehlungen zu einer Radiochemotherapie des Vulvakarzinomrezidivs basieren auf Analogieschlüssen aus Studien bei Patienten mit Anal- und Zervixkarzinom.

17.11 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 % [480].



➔ 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% [243, 459, 461, 471, 473]. Fernmetastasen oder multiple Rezidive haben mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von 0 - 8 % eine extrem schlechte Prognose [480]. 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

Diesem Kapitel liegen die Ausführungen zum selben Thema in der S3-Leitlinie Zervixkarzinom Kap. 20 von J. Gärtner, zugrunde (AWMF-Nr. 032/033, [1]). Weitergehende Ausführungen zu diesem Thema werden in der S3-LL Palliativmedizin (AWMF Reg.-Nr. 128-001 OL) [492] zu finden sein.

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 [119, 493-506].

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 [119, 493, 494, 497-509].



18.1 Bedürfnisse der Patientinnen

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.

Das oberste palliativmedizinische Therapieziel – die individuelle Lebensqualität – kann nur von der Patientin selbst bewertet und definiert werden [510, 511]. Es hat sich an ihren Vorstellungen, Prioritäten und Wünschen zu messen [512]. Belastungen der Patientin können körperlicher, psychosozialer, spiritueller und existentieller Art sein [499, 500, 509]. Zur Identifikation unberücksichtigter Bedürfnisse erfolgt bei Hinzuziehen der Palliativmedizin routinemäßig eine kurze Beurteilung, die die multidimensionalen Bedürfnisse der Patientinnen gemäß Ihrer Selbsteinschätzung umfasst. Ein validierter single-item Fragebogen ist das **„NCCN Distress Thermometer“** während die **„Palliative Outcome Scale (POS) etwas detaillierter nach speziellen Belastungen und Bedürfnissen fragt** [495, 513, 514]. Auch eine strukturierte Erfassung der körperlichen Symptome (z. B. Edmonton Symptom Assessments Scale (ESAS)) ist unter Umständen hilfreich [515]. Eine solche in verschiedenen Regionen der Welt bereits gesetzlich verpflichtende Erfassung der Patientenbelastung verbessert die Bedürfnisorientierung der Patientinnen [516].

Voraussetzung der Behandlung der Patientinnen und Bestandteil palliativmedizinischer Grundwerte ist die hohe Wertschätzung von Patientenautonomie und -Partizipation [505, 508]. Diese beinhaltet neben der oben genannten routinemäßigen Erfassung der Selbsteinschätzung von Lebensqualität und Symptomlast der Patientin auch die aktive Einbeziehung und umfassende/adäquate Information/Aufklärung der Patientin in die Entscheidungen für bestimmte Therapieoptionen [499, 507]. Die Patientin hat grundsätzlich die Möglichkeit, gemäß ihren Wünschen Angehörige oder andere von der Patientin benannte Vertrauenspersonen in die Gespräche mit einzubeziehen. Um der Patientin zu ermöglichen, dass ihre Vertrauenspersonen auch im Falle von im Laufe der Krankheit möglicherweise auftretenden Bewusstseinsstörungen den mutmaßlichen Willen der Patientin möglichst gut vertreten können, gibt es das Angebot zur **Beratung für das Abfassen einer „Vorsorgevollmacht für medizinische Belange“** [512]. Bezüglich weiterer palliativmedizinischer Aspekte unabhängig der zugrunde liegenden Diagnose wird auf die S3-Leitlinie **„Palliativmedizin“ des Leitlinienprogramms Onkologie (AWMF Registernummer 128001OL)** verwiesen [492]. Sie erörtert ausführlich und organübergreifend Fragen der Symptomkontrolle, Palliativpflege, psychosozialer Begleitung und Versorgungsstrukturen.



18.2 Bedürfnisse von Angehörigen

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 [492].

18.3 Palliativmedizinische Versorgung

Konsensbasierte Empfehlung 18.E71

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

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

Palliativmedizinische Versorgung umfasst medizinische Symptomkontrolle, Palliativpflege und psychosoziale Begleitung bis zum Tod [119, 497-503, 505-508, 517]. In der Palliativsituation werden alle erforderlichen Maßnahmen an den individuellen Therapie und Lebenszielen der Patientin orientiert [499, 507]. Die bedarfsgerechte Verfügbarkeit palliativer Therapieangebote ist Ergebnis langjähriger Konsentierungsprozesse [507]. Abgestufte Palliativversorgung ist die notwendige Voraussetzung die Behandlungsintensität entsprechend der Symptombelastung zu variieren und gleichzeitig eine Kontinuität der palliativen Unterstützung zu gewährleisten [518].

Symptomkontrolle, Palliativpflege und psychosoziale Begleitung stehen dabei für drei Dimensionen palliativer Behandlung, die in jedem qualifizierten palliativen Betreuungsangebot enthalten sein müssen, unabhängig davon auf welcher Ebene der Spezialisierung das Angebot angesiedelt ist [497]. Palliativmedizinische Behandlung erfolgt zusätzlich zu (i) krankheitsmodifizierenden Therapien mit primärem Therapieziel der Lebensverlängerung (*palliative Therapie*), (ii) der Prophylaxe oder Behandlung von mit der Erkrankung oder mit diesen Therapien verbundenen Nebenwirkungen (*supportive Therapie*) [493, 494, 499, 502, 519-522] und (iii) der bedarfsgerechten psychosozialen und psychoonkologischen Versorgung. Palliative care ist nicht zu verwechseln mit Begriffen wie z. B. best supportive care [523] .), welche die Versorgung von Patientinnen nach Ausschöpfen aller sinnvollen therapeutischen Optionen oder den Kontrollarm von Interventionsstudien in diesem Patientinnenkollektiv beschreiben [523, 524].



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, [492]) [507]. Eine routinemäßige Integration spezialisierter palliativmedizinischer Angebote in örtliche Therapiestandards wird dabei gemäß aktueller internationaler Leitlinienempfehlungen angestrebt [499].

18.4 Lymphödem der unteren Extremitäten

Ausgeprägte Lymphödeme der unteren Extremitäten treten bei Patientinnen mit Vulvakarzinom als Folge der Tumorerkrankung oder der operativen und strahlenherapeutischen Behandlungen auf. Nicht selten entstehen diese Lymphödeme erst protrahiert mit einigem zeitlichen Abstand zur primären Läsion der Lymphgewebes.

Diese Lymphödeme können die Lebensqualität der Patientinnen durch die Veränderung des Körperbildes, die Einschränkung der Beweglichkeit, Flüssigkeitssekretion und andere Mechanismen massiv beeinträchtigen [525, 526]. Die wichtigsten Maßnahmen zur Prophylaxe dieses Symptoms sind die Beratung der Patientinnen über (i) die Vermeidung von Hautläsionen und (ii) die Minimierung der schwerkraftbedingten Ödembildung. Zur Therapie des Lymphödems siehe Kapitel 4.12.9.

Die Wirksamkeit von Selen konnte für diese Indikation in einer Cochrane-Analyse Arbeit nicht nachgewiesen werden [527]. Akupunktur und Moxibustion werden häufig eingesetzt, kontrollierte und belastbare Wirksamkeitsuntersuchungen liegen nicht vor [528].

Die Gabe von Diuretika und Glukokortikoiden für die Behandlung des Lymphödems in der Palliativmedizin hat keine Verbesserung der Symptomkontrolle gezeigt [529]. Gleiches gilt für die Durchführung mikrochirurgischer Interventionen, die Anwendung von Fibrinkleber und die Gabe von Flavonoiden und Kumarinen [529, 530].

In der Palliativsituation ist ein Lymphödem häufig therapierefraktär.



19 Qualitätsindikatoren

H.-G Schnürch

Der Einführungstext ist an die Ausführungen von S. Wesselmann in der S3-LL Zervixkarzinom [1], Kap. 21, angelehnt.

Qualitätsindikatoren sind Messgrößen, deren Erhebung der Beurteilung der Qualität der zugrunde liegenden Behandlungs-Strukturen, -Prozesse bzw. -Ergebnisse dient [531]. Qualitätsindikatoren sind ein wichtiges Instrument des Qualitätsmanagements. Ziel ihres Einsatzes ist die stetige Verbesserung der Versorgung. Die vorliegende Auswahl von Qualitätsindikatoren orientiert sich an der Methodik des Onkologischen Leitlinienprogramms [532]

Die im Folgenden aufgeführten Vorschläge für Qualitätsindikatoren wurden von Mitgliedern der Kommission Vulva- und Vaginaltumoren der AGO (M. Hampl, P. Hantschmann, HG Schnürch) **aus der Gesamtheit von 49 starken Empfehlungen („soll“) generiert. Dabei wurden wichtige fachübergreifende Schnittstellen (insbesondere zu den Pathologen) in den Fokus genommen sowie elementare Behandlungs-Indikationen.** Die QIs wurden unter allen Kommissionsmitgliedern (s. Tab. 1 und 2) zirkuliert, es wurden weitere Vorschläge umgesetzt, Verbesserungen eingebracht und Fehler eliminiert. Nach Zustimmung aller Mitglieder der Kommission wurden die QIs in eine vorläufige Fassung eines Kapitels für die S2k-Leitlinie eingebracht.

Dieses Kapitel wurde in einer Telefonkonferenz am 15.04.2015 (10.00 bis 12.00 Uhr) mit einer Vertreterin des Zertifizierungssystems der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) (S. Wesselmann) und einem Vertreter der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren (ADT) (H. Barlag) sowie einem Vertreter des Leitlinienprogrammes Onkologie (M. Follmann) ausführlich diskutiert, um die Messbarkeit mit den aktuell bestehenden Dokumentationssystemen (Einheitlicher onkologischer Basisdatensatz) abzugleichen bzw. herzustellen.

Dieses Ziel wurde bei der überwiegenden Mehrheit der Parameter erreicht. Bei den wenigen Ausnahmen (Klinischer Tumordurchmesser, Lymphknotenstationsangabe, Seitenangabe, Ultrastaging der Sentinel-Lymphknoten) verblieb die fehlende Abdeckung durch den Basisdatensatz der ADT als Grund für die kritische Haltung des Vertreters der ADT (H. Barlag). Da sich an diesen Parametern jedoch wichtige klinische Behandlungs-Indikationen ausrichten, wurde ein einfacher Verzicht vom Kliniker (HG Schnürch) als gefährlich bewertet.

Die bislang nicht im Basisdatensatz abgebildeten Dokumentationsfelder werden in der Arbeitsgruppe der ADT eingebracht, um sie ggf. in einem organspezifischen gynäkologischen Modul aufzunehmen. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die Anzahl der zusätzlichen gynäkologischen Items auf ca. 10 zusätzliche Felder beschränkt ist. Es sollte daher Ziel der klinischen Leitlinienvertreter dieser S2k-Leitlinie für die qualitätssichernde Arbeit beim Vulvakarzinom sein, die o.g. Merkmale in dieses Zusatzmodul einzubringen.

Im weiteren Verlauf hat die Leitlinien-Beauftragte der AWMF (M. Nothacker) die Ergebnisse der Telefonkonferenz bewertet und Hinweise auf den weiteren Ablauf gegeben. Im nächsten Schritt haben die Patientinnenvertreter des Bundesverbandes Frauenselbsthilfe nach Krebs e.V. (FSH) (Fr. Gebhardt) und der VulvaKarzinom-SHG (Fr. Böhlke) die Vorlage geprüft, bewertet und



Vorschläge unterbreitet. Diese wurden von den Methodikern (Wesselmann, Follmann, Nothacker) eingesehen. Die Vorschläge umfassen 5 neue QIs und Änderungen. Auf Vorschlag des Methodikers Follmann sollen die Vorschläge in einer Arbeitsgruppe aus Mitgliedern der Kommission Vulvatumoren, Mitgliedern der Patientinnen-Selbsthilfegruppen und den Methodikern bearbeitet und ggf. bei der Aktualisierung der Leitlinie integriert werden. Die bereits erarbeiteten QIs werden nicht grundsätzlich beanstandet und werden in diesem Kapitel der Leitlinie als Vorschläge niedergelegt.

Tabelle 22: Übersicht über die vorgeschlagenen Qualitätsindikatoren

Nr	Name des Qualitätsindikators
QI 1	Angaben im Befundbericht bei Erstdiagnose und Tumorresektion
QI 2	Angaben im Befundbericht bei Lymphonodektomie
QI 3	Prätherapeutisches Staging
QI 4	Lokale radikale Excision
QI 5	Unterlassung des inguinofemorales Staging
QI 6	Inguinofemorales Staging
QI 7	Sentinel Lymphknoten Biopsie
QI 8	Psychoonkologische Beratung



Tabelle 23: Vorschläge für Qualitätsindikatoren

Qualitätsindikator	Referenz Empfehlung	Konsens, Grundlage
<p>QI 1 Angaben im Befundbericht bei Erstdiagnose und Tumorresektion</p> <p><i>Anmerkung: QI ist nicht über den Datensatz der Krebsregister zu erheben</i></p>		
<p>Zähler:</p> <p>Anzahl Patientinnen mit Befundberichten mit Angaben zu:</p> <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 Tumorgöße 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) <p>Nenner: Alle Patientinnen mit Erstdiagnose Vulvakarzinom und Tumorresektion</p>	<p>4.E5</p> <p>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.</p> <p>4.E6</p> <p>Der Befundbericht des Pathologen zu Vulva-Präparaten mit Vulvakarzinom soll folgende Angaben beinhalten:</p> <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 Tumorgöße 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. 	<p>EK 100 % (19/19)</p> <p>Anmerkung: WHO-Klassifikation siehe Tab. 14 (Stand: 01.2014) [73]</p> <p>TNM-Klassifikation siehe Tab. 14 [72]</p> <p>EK 100 % (19/19)</p>



<p>Dokumentation einer Ausdehnung des Tumors auf Urethra, Vagina, Anus, Knochen (cT)</p> <ul style="list-style-type: none"> o 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 TumorgroÙe • 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) 	
<p>QI 4 Lokale radikale Exzision</p>		
<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>	<p>EK 100 % (19/19)</p>
<p>QI 5 Unterlassung des inguinofemorale Staging</p>		
<p>Zähler: Anzahl Patientinnen mit operativem Staging (= pN vorhanden) der inguinofemorale Lymphknoten</p> <p>Nenner: Alle Patientinnen mit Erstdiagnose</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vulvakarzinom \leq 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 inguinofemorale Lymphknoten nicht durchgeführt werden.</p>	<p>EK 100 % (19/19)</p> <p>Qualitätsziel: kein inguinofemorale Staging</p>
<p>QI 6 Inguinofemorale Staging</p>		
<p>Zähler: Anzahl Patientinnen mit operativem Staging der inguinofemorale Lymphknoten</p> <p>Nenner: Alle Patientinnen mit Erstdiagnose Vulvakarzinom \geq pT1b ohne Basalzellkarzinom und ohne verruköses Karzinom</p>	<p>9.E41</p> <p>Ab einer Infiltrationstiefe von mehr als 1,0 mm (\geq pT1b) soll ein operatives Staging der inguinofemorale Lymphknoten durchgeführt werden.</p>	<p>EK 100 % (19/19)</p>
<p>QI 7 Sentinel Lymphknoten Biopsie</p> <p><i>Anmerkung: QI ist nicht über den Datensatz der Krebsregister zu erheben</i></p>		
<p>Zähler: Anzahl Patientinnen mit folgenden Merkmalen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Klinische TumorgroÙe < 4 cm • Unifokaler Tumor (= keine multiplen Tm; TNM m-Symbol)) • Klinisch unauffällige Lymphknoten 	<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 	<p>EK 100 % (16/16)</p>



<p>(cN0)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pathohistologisches Ultrastaging der Lymphknoten (= entsprechend LL) <p>Nenner: Alle Patientinnen mit Erstdiagnose invasives Vulvakarzinom und Sentinel-Lymphknotenbiopsie</p>	<p>der Hautebene < 4 cm</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 Vor- und Nachteile der Methode • Compliance der Patientin für eine regelmäßige Nachsorge 	
<p>QI 8 Psychoonkologische Beratung</p>		
<p>Zähler: Anzahl Patientinnen mit Angebot zu psychoonkologischer Beratung</p> <p>Nenner: Alle Patientinnen mit Erstdiagnose, lokoregionärem Rezidiv oder neuauftretener 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: [533]



V. Abbildungsverzeichnis

<i>Abbildung 1: Grafische Darstellung der DGGG-Leitlinienkommission</i>	15
<i>Abbildung 2: Altersspezifische Erkrankungsraten beim Vulvakarzinom</i>	43
<i>Abbildung 3: Konsentierter Versorgungsalgorithmus der Leitliniengruppe</i>	51

VI. Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1: Federführender und/oder koordinierender Leitlinienautor/in:</i>	12
<i>Tabelle 2: Weitere beteiligte Leitlinienautoren/innen:</i>	12
<i>Tabelle 3: Beteiligte Fachgesellschaften und Mandatsträger:</i>	13
<i>Tabelle 4: Weitere nicht beteiligte Fachgesellschaften usw.</i>	14
<i>Tabelle 5: Verwendete Abkürzungen</i>	18
<i>Tabelle 6: Graduierung von Empfehlungen</i>	31
<i>Tabelle 7: Einteilung zur Zustimmung der Konsensusbildung</i>	31
<i>Tabelle 8: Zusammenfassung aller Interessenkonflikte</i>	35
<i>Tabelle 9: Übersicht über die wichtigsten Epidemiologischen Maßzahlen für Deutschland</i>	42
<i>Tabelle 10: Nomenklatur der HPV-assoziierten und nicht-HPV-assoziierten Präkanzerosen der Vulva</i>	55
<i>Tabelle 11: Prognosefaktoren Vulvakarzinom Stadium pT1a</i>	67
<i>Tabelle 12: Prognosefaktoren Vulvakarzinom Stadium \geq pT1b</i>	68
<i>Tabelle 13: Inguinale Lymphknotenmetastasendetektion in der Bildgebung</i>	74
<i>Tabelle 14: FIGO / TNM Klassifikation des Vulvakarzinoms</i>	75
<i>Tabelle 15: Lymphknotenmetastasierung in Abhängigkeit von der Tumorinfiltrationstiefe</i>	100
<i>Tabelle 16: Emetogenes Potenzial intravenös applizierter antineoplastischer Substanzen</i>	111
<i>Tabelle 17: Emetogenes Potenzial oral applizierter antineoplastischer Substanzen</i>	111
<i>Tabelle 18: Antiemetische Prophylaxe des chemotherapie-induzierten Erbrechens</i>	112
<i>Tabelle 19: Risikokategorien der Strahlentherapie für Übelkeit/Erbrechen</i>	114
<i>Tabelle 20: Patientenbezogene Risikofaktoren für febrile Neutropenie (FN)</i>	116
<i>Tabelle 21: Nachsorge nach Vulvakarzinom, Untersuchungsverfahren und -Intervalle</i>	142
<i>Tabelle 22: Übersicht über die vorgeschlagenen Qualitätsindikatoren</i>	154
<i>Tabelle 23: Vorschläge für Qualitätsindikatoren</i>	155

VII. Literaturverzeichnis

- [1] Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DKH, AWMF). S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom, Langversion, 1.0, AWMF-Registernummer: 032/033OL. 2014.
- [2] HPV-Managementforum (HPV-MF), Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. (PEG). S3 Leitlinie - Impfprävention HPV-assoziiierter Neoplasien, AWMF Registernummer 082/002. 2013.
- [3] Judson PL, Habermann EB, Baxter NN, Durham SB, Virnig BA. Trends in the incidence of invasive and in situ vulvar carcinoma. *Obstet Gynecol* 2006;107: 1018-22.
- [4] Joura EA, Losch A, Haider-Angeler MG, Breitenacker G, Leodolter S. 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: 613-5.
- [5] Del Pino M, Rodríguez-Carunchio L, Ordi J. Pathways of vulvar intraepithelial neoplasia and squamous cell carcinoma. *Histopathology* 2013;62: 161-75.
- [6] van den Einden LC, de Hullu JA, Massuger LF, Grefte JM, Bult P, Wiersma A, van Engen-van Grunsven AC, Sturm B, Bosch SL, Hollema H, Bulten J. Interobserver variability and the effect of education in the histopathological diagnosis of differentiated vulvar intraepithelial neoplasia. *Mod Pathol* 2013;26: 874-80.
- [7] Pinto AP, Miron A, Yassin Y, Monte N, Woo TY, Mehra KK, Medeiros F, Crum CP. Differentiated vulvar intraepithelial neoplasia contains Tp53 mutations and is genetically linked to vulvar squamous cell carcinoma. *Mod Pathol* 2010;23: 404-12.
- [8] van de Nieuwenhof HP, Bulten J, Hollema H, Dommerholt RG, Massuger LF, van der Zee AG, de Hullu JA, van Kempen LC. 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: 297-305.
- [9] van Seters M, van Beurden M, de Craen AJ. 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: 645-51.
- [10] Stephenson RD, Denehy TR. Rapid spontaneous regression of acute-onset vulvar intraepithelial neoplasia 3 in young women: a case series. *J Low Genit Tract Dis* 2012;16: 56-8.
- [11] Nugent EK, Brooks RA, Barr CD, Case AS, Mutch DG, Massad LS. Clinical and pathologic features of vulvar intraepithelial neoplasia in premenopausal and postmenopausal women. *J Low Genit Tract Dis* 2011;15: 15-9.
- [12] Jones RW, Rowan DM, Stewart AW. Vulvar intraepithelial neoplasia: aspects of the natural history and outcome in 405 women. *Obstet Gynecol* 2005;106: 1319-26.
- [13] Fanning J, Lambert HC, Hale TM, Morris PC, Schuerch C. 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: 24-7.
- [14] Lam C, Funaro D. Extramammary Paget's disease: Summary of current knowledge. *Dermatol Clin* 2010;28: 807-26.
- [15] Funaro D, Krasny M, Lam C, Desy D, Sauthier P, Bouffard D. Extramammary Paget disease: epidemiology and association to cancer in a Quebec-based population. *J Low Genit Tract Dis* 2013;17: 167-74.
- [16] Hampf M, Deckers-Figiel S, Hampf JA, Rein D, Bender HG. New aspects of vulvar cancer: changes in localization and age of onset. *Gynecol Oncol* 2008;109: 340-5.
- [17] Al-Ghamdi A, Freedman D, Miller D, Poh C, Rosin M, Zhang L, Gilks CB. Vulvar squamous cell carcinoma in young women: a clinicopathologic study of 21 cases. *Gynecol Oncol* 2002;84: 94-101.
- [18] Chi CC, Kirtschig G, Baldo M, Brackenbury F, Lewis F, Wojnarowska F. Topical interventions for genital lichen sclerosus. *Cochrane Database Syst Rev* 2011: CD008240.
- [19] de Sanjose S, Alemany L, Ordi J, Tous S, Alejo M, Bigby SM, Joura EA, Maldonado P, Laco J, Bravo IG, Vidal A, Guimera N, Cross P, Wain GV, Petry KU, Mariani L, Bergeron C, Mandys V, Sica AR, Felix A, Usulutun A, Seoud M, Hernandez-Suarez G, Nowakowski AM, Wilson G, Dalstein V, Hampf M, Kasamatsu ES, Lombardi LE, Tinoco L, Alvarado-Cabrero I, Perrotta M, Bhatla N, Agorastos T, Lynch CF, Goodman MT, Shin HR, Viarheichyk H, Jach R, Cruz MO, Velasco J, Molina C, Bornstein J, Ferrera A, Domingo EJ, Chou CY, Banjo AF, Castellsague X, Pawlita M, Lloveras B, Quint WG, Munoz N, Bosch FX. Worldwide human papillomavirus genotype attribution in over 2000 cases of intraepithelial and invasive lesions of the vulva. *Eur J Cancer* 2013;49: 3450-61.
- [20] Brinton LA, Nasca PC, Mallin K, Baptiste MS, Wilbanks GD, Richart RM. Case-control study of cancer of the vulva. *Obstet Gynecol* 1990;75: 859-66.
- [21] Monk BJ, Burger RA, Lin F, Parham G, Vasilev SA, Wilczynski SP. Prognostic significance of human papillomavirus DNA in vulvar carcinoma. *Obstet Gynecol* 1995;85: 709-15.



- [22] Madsen BS, Jensen HL, van den Brule AJ, Wohlfahrt J, Frisch M. Risk factors for invasive squamous cell carcinoma of the vulva and vagina--population-based case-control study in Denmark. *Int J Cancer* 2008;122: 2827-34.
- [23] Kutlubay Z, Engin B, Zara T, Tuzun Y. Anogenital malignancies and premalignancies: facts and controversies. *Clin Dermatol* 2013;31: 362-73.
- [24] Eva LJ. Screening and follow up of vulval skin disorders. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2012;26: 175-88.
- [25] Hampf M, Sarajuuri H, Wentzensen N, Bender HG, Kueppers V. Effect of human papillomavirus vaccines on vulvar, vaginal, and anal intraepithelial lesions and vulvar cancer. *Obstet Gynecol* 2006;108: 1361-8.
- [26] De Vuyst H, Clifford GM, Nascimento MC, Madeleine MM, Franceschi S. 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: 1626-36.
- [27] Insinga RP, Liaw KL, Johnson LG, Madeleine MM. 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: 1611-22.
- [28] Joura EA, Leodolter S, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, Perez G, Koutsky LA, Garland SM, Harper DM, Tang GW, Ferris DG, Steben M, Jones RW, Bryan J, Taddeo FJ, Bautista OM, Esser MT, Sings HL, Nelson M, Boslego JW, Sattler C, Barr E, Paavonen J. Efficacy of a quadrivalent prophylactic human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like-particle vaccine against high-grade vulval and vaginal lesions: a combined analysis of three randomised clinical trials. *Lancet* 2007;369: 1693-702.
- [29] Joura EA, Garland SM, Paavonen J, Ferris DG, Perez G, Ault KA, Huh WK, Sings HL, James MK, Haupt RM. Effect of the human papillomavirus (HPV) quadrivalent vaccine in a subgroup of women with cervical and vulvar disease: retrospective pooled analysis of trial data. *BMJ* 2012;344: e1401.
- [30] Nygard M, Hansen BT, Dillner J, Munk C, Oddsson K, Tryggvadottir L, Hortlund M, Liaw KL, Dasbach EJ, Kjaer SK. 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: e88323.
- [31] 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.
- [32] Deutsche Krebsgesellschaft. Kennzahlenauswertung 2014, Jahresbericht der zertifizierten Gynäkologischen Krebszentren. Deutsche Krebsgesellschaft 2014. <http://www.krebsgesellschaft.de/deutsche-krebsgesellschaft-wtrl/deutsche-krebsgesellschaft/zertifizierung/jahresberichte.html>
- [33] Beckmann MW, Jud SM. Gynäkologische Krebszentren- Kompetenzbündelung zur Qualitätsbesserung. *Frauenheilkunde up2date* 2009;3: 71-74.
- [34] Wesselmann S, Beckmann MW, Winter A. The concept of the certification system of the German Cancer Society and its impact on gynecological cancer care. *Arch Gynecol Obstet* 2014;289: 7-12.
- [35] Kowalski C, Wesselmann S, Ansmann L, Kreienberg R, Pfaff H. Zertifizierte Brustkrebszentren aus Sicht der Zentrumsleitungen: Ergebnisse einer Schlüsselpersonen-Befragung. *Geburtsh Frauenheilk* 2012;72: 235-242.
- [36] Huthmann D, T. S, Post S, Benz S, Stinner B, Wesselmann S. Zertifizierte Darmkrebszentren aus Sicht der Zentrumsleitungen: Ergebnisse einer Schlüsselpersonenbefragung. *Z Gastroenterol* 2012;50: 753-759.
- [37] Kowalski C, Wesselmann S, Kreienberg R, Schulte H, Pfaff H. Zertifizierte Brustkrebszentren aus Sicht der Patientinnen: Stärken und Verbesserungspotenziale. *Geburtsh Frauenheilk* 2012;71.
- [38] Wesselmann S, Winter A, Ferencz J, Seufferlein T, Post S. Documented quality of care in certified colorectal cancer centers in Germany: German Cancer Society benchmarking report for 2013. *Int J Colorectal Dis* 2014;29: 511-8.
- [39] Beckmann MW, Adler G, Albers P, Bruns J, Ehninger G, Hauschild A, Neuhaus P, Schmiegel W, Schmitz S, Schmoll H-J, Weller M, Wiegel T, Bamberg M. Dreistufenmodell optimiert Behandlung unter Kostendeckung. *Dtsch Arztebl* 2007;104: 3004-3009.
- [40] Beckmann M, Jud S. Gynäkologische Krebszentren- Kompetenzbündelung zur Qualitätsbesserung. *Frauenheilkunde up2date* 2009;3: 71-74.
- [41] Woo Yin L, Kyrgiou M, Bryant A, Everett T, Dickinson Heather O. Centralisation of services for gynaecological cancer. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews*: John Wiley & Sons, Ltd; 2012.
- [42] Beckmann MW, Gitsch G, Emons G, Berg D, Ortman O, Jonat W, Kaufmann M. Der neue Schwerpunkt Gynäkologische Onkologie: nationale und internationale Chance? *Geburtsh Frauenheilk* 2006;66: 123-127.
- [43] Beckmann MW. Frauenarzt/-ärztin der Zukunft: müssen die Kliniken neu strukturiert werden? *Der Gynäkologe* 2010;43: 748-756.
- [44] Hart WR. Vulvar intraepithelial neoplasia: historical aspects and current status. *Int J Gynecol Pathol* 2001;20: 16-30.



- [45] Oparka R, Herrington CS. Precursors of vulvovaginal squamous cell carcinoma. In: Brown L, editor. Pathology of the Vulva and Vagina. New York – London: Springer: Dordrecht-Heidelberg; 2013, p. 147-65.
- [46] Reyes MC, Cooper K. An update on vulvar intraepithelial neoplasia: terminology and a practical approach to diagnosis. *J Clin Pathol* 2014;67: 290-4.
- [47] Crum CP, Herrington CS, McCluggage WG, Regauer S, Wilkinson EJ. Epithelial Tumors of the Vulva. In: Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, Young RH, editors. WHO Classification of Tumours of the Female Reproductive Tract. Lyon: IARC Press; 2014, p. 233-242.
- [48] Crum CP. Vulvar intraepithelial neoplasia: the concept and its application. *Hum Pathol* 1982;13: 187-9.
- [49] Heller DS. Report of a new ISSVD classification of VIN. *J Low Genit Tract Dis* 2007;11: 46-7.
- [50] Sideri M, Jones RW, Wilkinson EJ, Preti M, Heller DS, Scurry J, Haefner H, Neill S. Squamous vulvar intraepithelial neoplasia: 2004 modified terminology, ISSVD Vulvar Oncology Subcommittee. *J Reprod Med* 2005;50: 807-10.
- [51] Horn LC, Klostermann K, Hautmann S, Hohn AK, Beckmann MW, Mehlhorn G. HPV-associated alterations of the vulva and vagina. Morphology and molecular pathology. *Pathologe* 2011;32: 467-75.
- [52] Wilkinson E, Teixeira M. Tumors of the Vulva. In: Tavassoli F, Devilee P, editors. Pathology and genetics of tumors of the breast and female genital organs. World Health Organization Classification of Tumour: IARC Press; 2003, p. 313-334
- [53] Kokka F, Singh N, Faruqi A, Gibbon K, Rosenthal AN. Is differentiated vulvar intraepithelial neoplasia the precursor lesion of human papillomavirus-negative vulvar squamous cell carcinoma? *Int J Gynecol Cancer* 2011;21: 1297-305.
- [54] van de Nieuwenhof HP, van der Avoort IA, de Hullu JA. Review of squamous premalignant vulvar lesions. *Crit Rev Oncol Hematol* 2008;68: 131-56.
- [55] Trietsch MD, Noolj LS, Gaarenstroom KN, van Poelgeest MI. Genetic and epigenetic changes in vulvar squamous cell carcinoma and its precursor lesions: A review of the current literature. *Gynecol Oncol* 2014;136: 143-157.
- [56] McCluggage WG. Premalignant lesions of the lower female genital tract: cervix, vagina and vulva. *Pathology* 2013;45: 214-28.
- [57] Wilkinson EJ, Cox JT, Selim MA, O'Connor DM. Evolution of Terminology for Human-Papillomavirus-Infection-Related Vulvar Squamous Intraepithelial Lesions. *J Low Genit Tract Dis* 2014.
- [58] Darragh TM, Colgan TJ, Thomas Cox J, Heller DS, Henry MR, Luff RD, McCalmont T, Nayar R, Palefsky JM, Stoler MH, Wilkinson EJ, Zaino RJ, Wilbur DC. 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: 76-115.
- [59] Wallbillich JJ, Rhodes HE, Milbourne AM, Munsell MF, Frumovitz M, Brown J, Trimble CL, Schmeler KM. Vulvar intraepithelial neoplasia (VIN 2/3): comparing clinical outcomes and evaluating risk factors for recurrence. *Gynecol Oncol* 2012;127: 312-5.
- [60] Nogueira MC, Guedes Neto Ede P, Rosa MW, Zettler E, Zettler CG. Immunohistochemical expression of p16 and p53 in vulvar intraepithelial neoplasia and squamous cell carcinoma of the vulva. *Pathol Oncol Res* 2006;12: 153-7.
- [61] Hoevenaars BM, van der Avoort IA, de Wilde PC, Massuger LF, Melchers WJ, de Hullu JA, Bulten J. A panel of p16(INK4A), MIB1 and p53 proteins can distinguish between the 2 pathways leading to vulvar squamous cell carcinoma. *Int J Cancer* 2008;123: 2767-73.
- [62] Cai Y, Sheng W, Xiang L, Wu X, Yang H. Primary extramammary Paget's disease of the vulva: the clinicopathological features and treatment outcomes in a series of 43 patients. *Gynecol Oncol* 2013;129: 412-6.
- [63] Delpont ES. Extramammary Paget's disease of the vulva: An annotated review of the current literature. *Australas J Dermatol* 2013;54: 9-21.
- [64] Preti M, Micheletti L, Ghiringhello B, Privitera S, Condello V, Chieppa P, Massobrio M. [Vulvar Paget's disease. Clinico-pathologic review of the literature]. *Minerva Ginecol* 2000;52: 203-11.
- [65] Minicozzi A, Borzellino G, Momo R, Steccanella F, Pitoni F, de Manzoni G. Perianal Paget's disease: presentation of six cases and literature review. *Int J Colorectal Dis* 2010;25: 1-7.
- [66] Shiomi T, Noguchi T, Nakayama H, Yoshida Y, Yamamoto O, Hayashi N, Ohara K. Clinicopathological study of invasive extramammary Paget's disease: subgroup comparison according to invasion depth. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013;27: 589-92.
- [67] Shaco-Levy R, Bean SM, Vollmer RT, Papalas JA, Bentley RC, Selim MA, Robboy SJ. Paget disease of the vulva: a histologic study of 56 cases correlating pathologic features and disease course. *Int J Gynecol Pathol* 2010;29: 69-78.



- [68] Aoyagi S, Akiyama M, Shimizu H. High expression of Ki-67 and cyclin D1 in invasive extramammary Paget's disease. *J Dermatol Sci* 2008;50: 177-84.
- [69] Wilkinson EJ, Rico MJ, Pierson KK. Microinvasive carcinoma of the vulva. *Int J Gynecol Pathol* 1982;1: 29-39.
- [70] Ouldamer L, Chraïbi Z, Arbion F, Barillot I, Body G. Bartholin's gland carcinoma: epidemiology and therapeutic management. *Surg Oncol* 2013;22: 117-22.
- [71] Kozakiewicz B, Dmoch-Gajzlerska E, Roszkowska-Purska K. Carcinomas and sarcomas of Bartholin gland. A report of nine cases and review of the literature. *Eur J Gynaecol Oncol* 2014;35: 243-9.
- [72] Wittekind C, Meyer H. UICC TNM Klassifikation maligner Tumoren. Weinheim: Wiley-Blackwell; 2010.
- [73] Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *Int J Gynaecol Obstet* 2009;105: 103-4.
- [74] Greene A, Branton P, Montag A, Oliva E, Cooper K. Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Carcinoma of the Vulva. In: College of American Pathologists, 2012, available at http://www.cap.org/apps/docs/committees/cancer/cancer_protocols/2012/Vulva_12protocol_3101.pdf; 2012.
- [75] Yoder BJ, Rufforny I, Massoll NA, Wilkinson EJ. Stage IA vulvar squamous cell carcinoma: an analysis of tumor invasive characteristics and risk. *Am J Surg Pathol* 2008;32: 765-72.
- [76] Wilkinson EJ. Protocol for the examination of specimens from patients with carcinomas and malignant melanomas of the vulva: a basis for checklists. *Cancer Committee of the American College of Pathologists. Arch Pathol Lab Med* 2000;124: 51-6.
- [77] Dunn M, Morgan MB, Beer TW. Perineural invasion: identification, significance, and a standardized definition. *Dermatol Surg* 2009;35: 214-21.
- [78] Liebig C, Ayala G, Wilks JA, Berger DH, Albo D. Perineural invasion in cancer: a review of the literature. *Cancer* 2009;115: 3379-91.
- [79] Wittekind C, Compton CC, Brierley J, L.H. S. TNM Supplement. A Commentary on Uniform Use. 4th ed. London: Wiley-Blackwell; 2012.
- [80] Singletary SE, Greene FL, Sobin LH. Classification of isolated tumor cells: clarification of the 6th edition of the American Joint Committee on Cancer Staging Manual. *Cancer* 2003;98: 2740-1.
- [81] Hermanek P, Hutter RV, Sobin LH, Wittekind C. International Union Against Cancer. Classification of isolated tumor cells and micrometastasis. *Cancer* 1999;86: 2668-73.
- [82] Abdel-Mesih A, Daya D, Onuma K, Sur M, Tang S, Akhtar-Danesh N, Boutross-Tadross O, Ceballos KM, Chapman W, Colgan T, Deb P, Nucci MR, Oliva E, Lytwyn A. Interobserver agreement for assessing invasion in stage 1A vulvar squamous cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2013;37: 1336-41.
- [83] Chafe W, Richards A, Morgan L, Wilkinson E. Unrecognized invasive carcinoma in vulvar intraepithelial neoplasia (VIN). *Gynecol Oncol* 1988;31: 154-65.
- [84] Hussein-zadeh N, Recinto C. Frequency of invasive cancer in surgically excised vulvar lesions with intraepithelial neoplasia (VIN 3). *Gynecol Oncol* 1999;73: 119-20.
- [85] Polterauer S, Catharina Dressler A, Grimm C, Seebacher V, Tempfer C, Reinthaller A, Hefler L. Accuracy of preoperative vulva biopsy and the outcome of surgery in vulvar intraepithelial neoplasia 2 and 3. *Int J Gynecol Pathol* 2009;28: 559-62.
- [86] Hacker NF, Eifel PJ, van der Velden J. Cancer of the vulva. *Int J Gynaecol Obstet* 2012;119 Suppl 2: S90-6.
- [87] Horn LC, Wagner S. Frozen section analysis of vulvectomy specimens: results of a 5-year study period. *Int J Gynecol Pathol* 2010;29: 165-72.
- [88] Brown L, Farugi AZ. In: Brown L, editor. *Pathology of the Vulva and Vagina*. New York - London: Springer: Dordrecht-Heidelberg; 2013, p. 273-280.
- [89] Brown L, McCluggage G. Datasets for the histopathological reporting of vulval neoplasms. 3 ed. London: The Royal College of Pathologists; 2010. http://www.rcpath.org/Resources/RCPath/Migrated%20Resources/Documents/G/g070_vulvaldataset_nov10.pdf
- [90] Hockel M, Schmidt K, Bornmann K, Horn LC, Dornhofer N. Vulvar field resection: novel approach to the surgical treatment of vulvar cancer based on ontogenetic anatomy. *Gynecol Oncol* 2010;119: 106-13.
- [91] UICC. TNM Klassifikation maligner Tumoren. Wittekind, editor. 7 ed. Weinheim: Wiley-VCH Verlag GmbH 2010.
- [92] Hunt JL, Baloch ZW, LiVolsi VA. Sentinel lymph node evaluation for tumor metastasis. *Semin Diagn Pathol* 2002;19: 263-77.
- [93] Horn LC, Einkenkel J, Hockel M, Kolbl H, Kommos F, Lax SF, Riethdorf L, Schnurch HG, Schmidt D. Recommendations for the handling and oncologic pathology report of lymph node specimens submitted for evaluation of metastatic disease in gynecologic malignancies. *Pathologe* 2005;26: 266-72.



- [94] Lawrence WD. ADASP recommendations for processing and reporting of lymph node specimens submitted for evaluation of metastatic disease. *Virchows Arch* 2001;439: 601-3.
- [95] Hakam A, Nasir A, Raghuwanshi R, Smith PV, Crawley S, Kaiser HE, Grendys E, Fiorica JF. Value of multilevel sectioning for improved detection of micrometastases in sentinel lymph nodes in invasive squamous cell carcinoma of the vulva. *Anticancer Res* 2004;24: 1281-6.
- [96] Moore RG, Granai CO, Gajewski W, Gordinier M, Steinhoff MM. Pathologic evaluation of inguinal sentinel lymph nodes in vulvar cancer patients: a comparison of immunohistochemical staining versus ultrastaging with hematoxylin and eosin staining. *Gynecol Oncol* 2003;91: 378-82.
- [97] Terada KY, Shimizu DM, Wong JH. Sentinel node dissection and ultrastaging in squamous cell cancer of the vulva. *Gynecol Oncol* 2000;76: 40-4.
- [98] Knopp S, Nesland JM, Trope C. SLNB and the importance of micrometastases in vulvar squamous cell carcinoma. *Surg Oncol* 2008;17: 219-25.
- [99] Moore RG, DePasquale SE, Steinhoff MM, Gajewski W, Steller M, Noto R, Falkenberry S. Sentinel node identification and the ability to detect metastatic tumor to inguinal lymph nodes in squamous cell cancer of the vulva. *Gynecol Oncol* 2003;89: 475-9.
- [100] Regauer S. Histopathological work-up and interpretation of sentinel lymph nodes removed for vulvar squamous cell carcinoma. *Histopathology* 2009;55: 174-81.
- [101] Pinto AP, Schlecht NF, Pintos J, Kaiano J, Franco EL, Crum CP, Villa LL. Prognostic significance of lymph node variables and human papillomavirus DNA in invasive vulvar carcinoma. *Gynecol Oncol* 2004;92: 856-65.
- [102] Van der Zee AG, Oonk MH, De Hullu JA, Ansink AC, Vergote I, Verheijen RH, Maggioni A, Gaarenstroom KN, Baldwin PJ, Van Dorst EB, Van der Velden J, Hermans RH, van der Putten H, Drouin P, Schneider A, Sluiter WJ. Sentinel node dissection is safe in the treatment of early-stage vulvar cancer. *J Clin Oncol* 2008;26: 884-9.
- [103] Hauspy J, Beiner M, Harley I, Ehrlich L, Rasty G, Covens A. Sentinel lymph node in vulvar cancer. *Cancer* 2007;110: 1015-23.
- [104] Hampl M, Hantschmann P, Michels W, Hillemanns P. Validation of the accuracy of the sentinel lymph node procedure in patients with vulvar cancer: results of a multicenter study in Germany. *Gynecol Oncol* 2008;111: 282-8.
- [105] Puig-Tintore LM, Ordi J, Vidal-Sicart S, Lejarcegui JA, Torne A, Pahisa J, Iglesias X. Further data on the usefulness of sentinel lymph node identification and ultrastaging in vulvar squamous cell carcinoma. *Gynecol Oncol* 2003;88: 29-34.
- [106] Covens A, Vella ET, Kennedy EB, Reade CJ, Jimenez W, Le T. Sentinel lymph node biopsy in vulvar cancer: Systematic review, meta-analysis and guideline recommendations. *Gynecol Oncol* 2015;137: 351-361.
- [107] Boran N, Kayikcioglu F, Kir M. Sentinel lymph node procedure in early vulvar cancer. *Gynecol Oncol* 2003;90: 492-3.
- [108] Leys CM, Hartenbach EM, Hafez GR, Mahvi DM. Screening for occult nodal metastasis in squamous cell carcinoma of the vulva. *Int J Gynecol Pathol* 2000;19: 243-7.
- [109] Lindell G, Nasman A, Jonsson C, Ehrsson RJ, Jacobsson H, Danielsson KG, Dalianis T, Kallstrom BN, Larson B. Presence of human papillomavirus (HPV) in vulvar squamous cell carcinoma (VSCC) and sentinel node. *Gynecol Oncol* 2010;117: 312-6.
- [110] Alonso I, Fuste V, del Pino M, Castillo P, Torne A, Fuste P, Rios J, Pahisa J, Balasch J, Ordi J. Does human papillomavirus infection imply a different prognosis in vulvar squamous cell carcinoma? *Gynecol Oncol* 2011;122: 509-14.
- [111] Reuschenbach M, Roos J, Panayotopoulos D, Baldus SE, Schnurch HG, Berger A, Petry KU, Durst M, Seiz M, von Knebel Doeberitz M, Hampl M. Characterization of squamous cell cancers of the vulvar anterior fourchette by human papillomavirus, p16INK4a, and p53. *J Low Genit Tract Dis* 2013;17: 289-97.
- [112] Tjin Asjoe FM, van Bekkum E, Ewing P, Burger CW, Ansink AC. Sentinel node procedure in vulvar squamous cell carcinoma: a histomorphologic review of 32 cases. The significance of anucleate structures on immunohistochemistry. *Int J Gynecol Cancer* 2008;18: 1032-6.
- [113] Woelber L, Eulenburg C, Choschzick M, Kruell A, Petersen C, Giesecking F, Jaenicke F, Mahner S. Prognostic role of lymph node metastases in vulvar cancer and implications for adjuvant treatment. *Int J Gynecol Cancer* 2012;22: 503-8.
- [114] Tantipalakorn C, Robertson G, Marsden DE, Gebiski V, Hacker NF. 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: 895-901.
- [115] Lataifeh I, Nascimento MC, Nicklin JL, Perrin LC, Crandon AJ, Obermair A. Patterns of recurrence and disease-free survival in advanced squamous cell carcinoma of the vulva. *Gynecol Oncol* 2004;95: 701-5.



- [116] Beller U, Quinn MA, Benedet JL, Creasman WT, Ngan HY, Maisonneuve P, Pecorelli S, Odicino F, Heintz AP. Carcinoma of the vulva. FIGO 26th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. *Int J Gynaecol Obstet* 2006;95 Suppl 1: S7-27.
- [117] Chan JK, Sugiyama V, Pham H, Gu M, Rutgers J, Osann K, Cheung MK, Berman ML, Disaia PJ. Margin distance and other clinico-pathologic prognostic factors in vulvar carcinoma: a multivariate analysis. *Gynecol Oncol* 2007;104: 636-41.
- [118] Cheng X, Zang R, Wu X, Li Z, Cai S, Zhang Z. 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: 158-62.
- [119] NIH State-of-the-Science Conference Statement on improving end-of-life care. *NIH Consens State Sci Statements* 2004;21: 1-26.
- [120] Tan J, Chetty N, Kondalsamy-Chennakesavan S, Crandon A, Garrett A, Land R, Nascimento M, Nicklin J, Perrin L, Obermair A. Validation of the FIGO 2009 staging system for carcinoma of the vulva. *Int J Gynecol Cancer* 2012;22: 498-502.
- [121] Aragona AM, Cuneo NA, Soderini AH, Alcoba EB. 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: 643-8.
- [122] Oonk MH, Hollema H, de Hullu JA, van der Zee AG. Prediction of lymph node metastases in vulvar cancer: a review. *Int J Gynecol Cancer* 2006;16: 963-71.
- [123] Raspagliesi F, Hanozet F, Ditto A, Solima E, Zanaboni F, Vecchione F, Kusamura S. Clinical and pathological prognostic factors in squamous cell carcinoma of the vulva. *Gynecol Oncol* 2006;102: 333-7.
- [124] van der Velden J, van Lindert AC, Lammes FB, ten Kate FJ, Sie-Go DM, Oosting H, Heintz AP. Extracapsular growth of lymph node metastases in squamous cell carcinoma of the vulva. The impact on recurrence and survival. *Cancer* 1995;75: 2885-90.
- [125] Hyde SE, Valmadre S, Hacker NF, Schilthuis MS, Grant PT, van der Velden J. 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: 154-8.
- [126] Fons G, Hyde SE, Buist MR, Schilthuis MS, Grant P, Burger MP, van der Velden J. Prognostic value of bilateral positive nodes in squamous cell cancer of the vulva. *Int J Gynecol Cancer* 2009;19: 1276-80.
- [127] Xu LQ, Luo RZ, Sun XM, He JH, Zhang YN. Prognostic analysis of early-stage squamous cell carcinoma of the vulva. *World J Surg Oncol* 2013;11: 20.
- [128] Zanvettor PH, Filho DF, Soares FA, Neves AR, Palmeira LO. Study of biomolecular and clinical prognostic factors in patients with cancer of the vulva undergoing surgical treatment. *Int J Gynecol Cancer* 2014;24: 766-72.
- [129] Ayhan A, Velipasaoglu M, Salman MC, Guven S, Gultekin M, Bayraktar O. Prognostic factors for recurrence and survival in primary vulvar squamous cell cancer. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2008;87: 1143-9.
- [130] Sznurkowski JJ, Emerich J. Characteristic features of recurrences of squamous cell carcinoma of the vulva. *Ginekol Pol* 2010;81: 12-9.
- [131] Preti M, Ronco G, Ghiringhello B, Micheletti L. Recurrent squamous cell carcinoma of the vulva: clinicopathologic determinants identifying low risk patients. *Cancer* 2000;88: 1869-76.
- [132] Viswanathan AN, Pinto AP, Schultz D, Berkowitz R, Crum CP. Relationship of margin status and radiation dose to recurrence in post-operative vulvar carcinoma. *Gynecol Oncol* 2013;130: 545-9.
- [133] de Hullu JA, Hollema H, Lolkema S, Boezen M, Boonstra H, Burger MP, Aalders JG, Mourits MJ, Van Der Zee AG. Vulvar carcinoma. The price of less radical surgery. *Cancer* 2002;95: 2331-8.
- [134] Iacoponi S, Zapardiel I, Diestro MD, Hernandez A, De Santiago J. Prognostic factors associated with local recurrence in squamous cell carcinoma of the vulva. *J Gynecol Oncol* 2013;24: 242-8.
- [135] Heaps JM, Fu YS, Montz FJ, Hacker NF, Berek JS. Surgical-pathologic variables predictive of local recurrence in squamous cell carcinoma of the vulva. *Gynecol Oncol* 1990;38: 309-14.
- [136] Groenen SM, Timmers PJ, Burger CW. Recurrence rate in vulvar carcinoma in relation to pathological margin distance. *Int J Gynecol Cancer* 2010;20: 869-73.
- [137] Ghurani GB, Penalver MA. An update on vulvar cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2001;185: 294-9.
- [138] Woelber L, Choschzick M, Eulenburg C, Hager M, Jaenicke F, Gieseking F, Kock L, Ihnen M, Petersen C, Schwarz J, Mahner S. Prognostic Value of Pathological Resection Margin Distance in Squamous Cell Cancer of the Vulva. *Ann Surg Oncol* 2011;18(13):3811-8.
- [139] Rouzier R, Morice P, Haie-Meder C, Lhomme C, Avril MF, Duvillard P, Castaigne D. Prognostic significance of epithelial disorders adjacent to invasive vulvar carcinomas. *Gynecol Oncol* 2001;81: 414-9.
- [140] de Giorgi V, Salvini C, Massi D, Raspollini MR, Carli P. Vulvar basal cell carcinoma: retrospective study and review of literature. *Gynecol Oncol* 2005;97: 192-4.



- [141] Mulvany NJ, Rayoo M, Allen DG. Basal cell carcinoma of the vulva: a case series. *Pathology* 2012;44: 528-33.
- [142] Brisigotti M, Moreno A, Murcia C, Matias-Guiu X, Prat J. Verrucous carcinoma of the vulva. A clinicopathologic and immunohistochemical study of five cases. *Int J Gynecol Pathol* 1989;8: 1-7.
- [143] Finan MA, Barre G. Bartholin's gland carcinoma, malignant melanoma and other rare tumours of the vulva. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2003;17: 609-33.
- [144] Knopp S, Bjorge T, Nesland JM, Trope C, Scheistroen M, Holm R. p16INK4a and p21Waf1/Cip1 expression correlates with clinical outcome in vulvar carcinomas. *Gynecol Oncol* 2004;95: 37-45.
- [145] Ansink AC, Krul MR, De Weger RA, Kleyne JA, Pijpers H, Van Tinteren H, De Kraker EW, Helmerhorst TJ, Heintz AP. Human papillomavirus, lichen sclerosus, and squamous cell carcinoma of the vulva: detection and prognostic significance. *Gynecol Oncol* 1994;52: 180-4.
- [146] Nicoletto MO, Parenti A, Del Bianco P, Lombardi G, Pedrini L, Pizzi S, Carli P, Della Palma M, Pastorelli D, Corti L, Becagli L. Vulvar cancer: prognostic factors. *Anticancer Res* 2010;30: 2311-7.
- [147] Blecharz P, Karolewski K, Bieda T, Klimek M, Pudelek J, Kojs E, Zur K, Dzialak P, Urbanski K. Prognostic factors in patients with carcinoma of the vulva--our own experience and literature review. *Eur J Gynaecol Oncol* 2008;29: 260-3.
- [148] Rhodes CA, Cummins C, Shafi MI. The management of squamous cell vulval cancer: a population based retrospective study of 411 cases. *Br J Obstet Gynaecol* 1998;105: 200-5.
- [149] Drew PA, al-Abadi MA, Orlando CA, Hendricks JB, Kubilis PS, Wilkinson EJ. Prognostic factors in carcinoma of the vulva: a clinicopathologic and DNA flow cytometric study. *Int J Gynecol Pathol* 1996;15: 235-41.
- [150] Braun M, Wardelmann E, Debal M, Walgenbach-Bruenagel G, Holler T, Wolfgarten M, Sauerwald A, Rudlowski C, Buttner R, Kuhn W, Polcher M. Detection of lymphovascular invasion in vulvar cancer by D2-40 (podoplanin) as a predictor for inguinal lymph node metastases. *Onkologie* 2009;32: 732-8.
- [151] Abrao FS, Baracat EC, Marques AF, Abrao MS, Torloni H, Coelho FR, Alves AC, de Lima GR. Carcinoma of the vulva. Clinicopathologic factors involved in inguinal and pelvic lymph node metastasis. *J Reprod Med* 1990;35: 1113-6.
- [152] Fons G, Burger MP, Ten Kate FJ, van der Velden J. Identification of potential prognostic markers for vulvar cancer using immunohistochemical staining of tissue microarrays. *Int J Gynecol Pathol* 2007;26: 188-93.
- [153] Parthasarathy A, Cheung MK, Osann K, Husain A, Teng NN, Berek JS, Kapp DS, Chan JK. The benefit of adjuvant radiation therapy in single-node-positive squamous cell vulvar carcinoma. *Gynecol Oncol* 2006;103: 1095-9.
- [154] Gadducci A, Ferrero A, Tana R, Fabrini MG, Modaffari P, Fanucchi A, Vignati C, Zola P. Prognostic value of lymph node status and number of removed nodes in patients with squamous cell carcinoma of the vulva treated with modified radical vulvectomy and inguinal-femoral lymphadenectomy. *Eur J Gynaecol Oncol* 2012;33: 640-3.
- [155] Meads C, Sutton AJ, Rosenthal AN, Malysiak S, Kowalska M, Zapalska A, Rogozinska E, Baldwin P, Ganesan R, Borowiack E, Barton P, Roberts T, Khan K, Sundar S. Sentinel lymph node biopsy in vulval cancer: systematic review and meta-analysis. *Br J Cancer* 2014;110: 2837-46.
- [156] Reade CJ, Eiriksson LR, Mackay H. Systemic therapy in squamous cell carcinoma of the vulva: current status and future directions. *Gynecol Oncol* 2014;132: 780-9.
- [157] Homesley HD, Bundy BN, Sedlis A, Jordan E, Berek JS, Jahshan A, Mortel R. Prognostic factors for groin node metastasis in squamous cell carcinoma of the vulva (a Gynecologic Oncology Group study). *Gynecol Oncol* 1993;49: 279-83.
- [158] Griffin N, Grant LA, Sala E. Magnetic resonance imaging of vaginal and vulval pathology. *Eur Radiol* 2008;18: 1269-80.
- [159] Fuh KC, Berek JS. Current management of vulvar cancer. *Hematol Oncol Clin North Am* 2012;26: 45-62.
- [160] Kim KW, Shinagare AB, Krajewski KM, Howard SA, Jagannathan JP, Zukotynski K, Ramaiya NH. Update on imaging of vulvar squamous cell carcinoma. *AJR Am J Roentgenol* 2013;201: W147-57.
- [161] Karam A, Berek JS, Russell T. Vulvar cancer: Staging, treatment, and prognosis. In: UpToDate; 2015. www.uptodate.com
- [162] Kidd E, Moore DH, Varia MA, Gaffney Dk, Cardenes HR, Elshaikh MA, Erickson B, Jhingran A, Lee LJ, Mayr NA, Puthawala AA, Rao GG, Small W, Wahl AO, Wolfson AH, Yashar CM, Yuh W. Expert Panel on Radiation Oncology-Gynecology. ACR Appropriateness Criteria® management of locoregionally advanced squamous cell carcinoma of the vulva. American College of Radiology (ACR); 2012. <http://www.guideline.gov/content.aspx?id=43888>
- [163] Kataoka MY, Sala E, Baldwin P, Reinhold C, Farhadi A, Hudolin T, Hricak H. The accuracy of magnetic resonance imaging in staging of vulvar cancer: a retrospective multi-centre study. *Gynecol Oncol* 2010;117: 82-7.
- [164] Viswanathan C, Kirschner K, Truong M, Balachandran A, Devine C, Bhosale P. Multimodality imaging of vulvar cancer: staging, therapeutic response, and complications. *AJR Am J Roentgenol* 2013;200: 1387-400.



- [165] Faculty of Clinical Radiology. Recommendations for cross-sectional imaging in cancer management, Carcinoma of the cervix, vagina and vulva. 2nd edition ed; 2014.
- [166] Basu S, Li G, Alavi A. PET and PET-CT imaging of gynecological malignancies: present role and future promise. *Expert Rev Anticancer Ther* 2009;9: 75-96.
- [167] Rogers LJ, Howard B, Van Wijk L, Wei W, Dehaeck K, Soeters R, Denny LA. Chemoradiation in advanced vulval carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2009;19: 745-51.
- [168] Gonzalez Bosquet J, Kinney WK, Russell AH, Gaffey TA, Magrina JF, Podratz KC. Risk of occult inguinofemoral lymph node metastasis from squamous carcinoma of the vulva. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57: 419-24.
- [169] Land R, Herod J, Moskovic E, King M, Sohaib SA, Trott P, Nasiri N, Shepherd JH, Bridges JE, Ind TE, Blake P, Barton DP. 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: 312-7.
- [170] de Gregorio N, Ebner F, Schwentner L, Friedl TW, Deniz M, Lato K, Kreienberg R, Janni W, Varga D. The role of preoperative ultrasound evaluation of inguinal lymph nodes in patients with vulvar malignancy. *Gynecol Oncol* 2013;131: 113-7.
- [171] Abang Mohammed DK, Uberoi R, de BLA, Monaghan JM. Inguinal node status by ultrasound in vulva cancer. *Gynecol Oncol* 2000;77: 93-6.
- [172] Cohn DE, Dehdashti F, Gibb RK, Mutch DG, Rader JS, Siegel BA, Herzog TJ. Prospective evaluation of positron emission tomography for the detection of groin node metastases from vulvar cancer. *Gynecol Oncol* 2002;85: 179-84.
- [173] Bipat S, Fransen GA, Spijkerboer AM, van der Velden J, Bossuyt PM, Zwinderman AH, Stoker J. 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: 1001-6.
- [174] Sohaib SA, Richards PS, Ind T, Jeyarajah AR, Shepherd JH, Jacobs IJ, Reznek RH. MR imaging of carcinoma of the vulva. *AJR Am J Roentgenol* 2002;178: 373-7.
- [175] Hawnaur JM, Reynolds K, Wilson G, Hillier V, Kitchener HC. Identification of inguinal lymph node metastases from vulval carcinoma by magnetic resonance imaging: an initial report. *Clin Radiol* 2002;57: 995-1000.
- [176] Singh K, Orakwue CO, Honest H, Balogun M, Lopez C, Luesley DM. Accuracy of magnetic resonance imaging of inguinofemoral lymph nodes in vulval cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2006;16: 1179-83.
- [177] Hacker NF, Berek JS, Lagasse LD, Leuchter RS, Moore JG. Management of regional lymph nodes and their prognostic influence in vulvar cancer. *Obstet Gynecol* 1983;61: 408-12.
- [178] Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DKH, AWMF). S3 Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. AWMF Registernummer 032/045OL. 2012.
- [179] Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DKH, AWMF). Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, Langversion 3.1, AWMF Registernummer: 034/022OL. 2011.
- [180] Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DKH, AWMF). S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren, Langversion 1.1, AWMF-Registernummer: 032/035OL. 2013.
- [181] Wofford JL, Smith ED, Miller DP. The multimedia computer for office-based patient education: a systematic review. *Patient Educ Couns* 2005;59: 148-57.
- [182] Gysels M, Higginson IJ. Interactive technologies and videotapes for patient education in cancer care: systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Support Care Cancer* 2007;15: 7-20.
- [183] Nilsen ES, Myrhaug HT, Johansen M, Oliver S, Oxman AD. Methods of consumer involvement in developing healthcare policy and research, clinical practice guidelines and patient information material. *Cochrane Database Syst Rev* 2006: CD004563.
- [184] Horton J. Principles of biomedical ethics: Fifth edition. T. L. Beauchamp & J. F. Childress. New York: Oxford University Press, 2001. ISBN 0-19-514332-9. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2002;96: 107.
- [185] NHS. Effective Health Care: Informing, communicating and sharing decision with people who have cancer. NHS Centre for Reviews and Dissemination. Plymouth: Latimer Trend & Company Ltd 2000.
- [186] Wright EB, Holcombe C, Salmon P. Doctors' communication of trust, care, and respect in breast cancer: qualitative study. *BMJ* 2004;328: 864.
- [187] Katz SJ, Lantz PM, Janz NK, Fagerlin A, Schwartz K, Liu L, Deapen D, Salem B, Lakhani I, Morrow M. Patient involvement in surgery treatment decisions for breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23: 5526-33.
- [188] Jansen SJ, Otten W, Baas-Thijssen MC, van de Velde CJ, Nortier JW, Stiggelbout AM. Explaining differences in attitude toward adjuvant chemotherapy between experienced and inexperienced breast cancer patients. *J Clin Oncol* 2005;23: 6623-30.



- [189] Wagner K, Koller M, Keil A, Trott D, Engenhardt-Cabillic R, Pfab R, Lorenz W. [Radiotherapy in surgical and nonsurgical patients. Therapy expectations, quality of life and physician assessment]. *Chirurg* 1998;69: 252-8.
- [190] Weis J, Giesler JM. Subjective dimensions of patient competence: relationships with selected healthcare usage behaviors and general features of self-rated competence. *Patient Educ Couns* 2008;73: 511-8.
- [191] Steinbach K., van Oorschot B., Anselm R., Leppert K, Schweitzer S, Hausmann C, N. K. Wer soll entscheiden? *Deutsches Ärzteblatt* 2004;41: A2741.
- [192] Klemperer D, Lang B., Koch K., Bastian H., Brunsmann F., Burkhardt M., Dierks M. L., Ehrmann U., Gunther J., Harter M., Muhlhauser I., Sanger S., Simon D., A. S. Gute Praxis Gesundheitsinformation. *ZEFQ* 2010: 66-68.
- [193] Albert US, Schulz KD, Alt D, Beck V, Doherty J, Holsteg K, Kalbheim E, Muller J, Nass-Griegoleit I, Nill J, Nioduschewski G, Schulte H, von Wietersheim A, Kopp I. A guideline for guidelines--methodological report and use of the guideline women's information. *Zentralbl Gynakol* 2003;125: 484-93.
- [194] Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DKH, AWMF). S3 Leitlinie Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von erwachsenen Krebspatienten, Langversion 1.1, AWMF-Registernummer: 032/051OL. 2014.
- [195] Leroy T, Gabelle Flandin I, Habold D, Hannoun-Levi JM. [The impact of radiation therapy on sexual function]. *Cancer Radiother* 2012;16: 377-85.
- [196] Greimel ER, Winter R, Kapp KS, Haas J. Quality of life and sexual functioning after cervical cancer treatment: a long-term follow-up study. *Psychooncology* 2009;18: 476-82.
- [197] Crockett RA, Sutton S, Walter FM, Clinch M, Marteau TM, Benson J. Impact on decisions to start or continue medicines of providing information to patients about possible benefits and/or harms: a systematic review and meta-analysis. *Med Decis Making* 2011;31: 767-77.
- [198] O'Connor AM, Rostom A, Fiset V, Tetroe J, Entwistle V, Llewellyn-Thomas H, Holmes-Rovner M, Barry M, Jones J. Decision aids for patients facing health treatment or screening decisions: systematic review. *BMJ* 1999;319: 731-4.
- [199] Butow PN, Maclean M, Dunn SM, Tattersall MH, Boyer MJ. The dynamics of change: cancer patients' preferences for information, involvement and support. *Ann Oncol* 1997;8: 857-63.
- [200] Degner LF, Kristjanson LJ, Bowman D, Sloan JA, Carriere KC, O'Neil J, Bilodeau B, Watson P, Mueller B. Information needs and decisional preferences in women with breast cancer. *JAMA* 1997;277: 1485-92.
- [201] Leinster SJ, Ashcroft JJ, Slade PD ea. Mastectomy versus conservative surgery: psychosocial effects of the patients choice of treatment. *J Psychosoc Oncol* 1989;7: 179-192.
- [202] Heller DS, van Seters M, Marchitelli C, Moyal-Barracco M, Preti M, van Beurden M. 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: 363-73.
- [203] Kaushik S, Pepas L, Nordin A, Bryant A, Dickinson HO. Surgical interventions for high-grade vulval intraepithelial neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;3: CD007928.
- [204] Leufflen L, Baermann P, Jr., Rauch P, Routiot T, Bezdetnava L, Guillemin F, Desandes E, Marchal F. Treatment of vulvar intraepithelial neoplasia with CO(2) laser vaporization and excision surgery. *J Low Genit Tract Dis* 2013;17: 446-51.
- [205] Sideri M, Spinaci L, Spolti N, Schettino F. Evaluation of CO(2) laser excision or vaporization for the treatment of vulvar intraepithelial neoplasia. *Gynecol Oncol* 1999;75: 277-81.
- [206] Ribeiro F, Figueiredo A, Paula T, Borrego J. Vulvar intraepithelial neoplasia: evaluation of treatment modalities. *J Low Genit Tract Dis* 2012;16: 313-7.
- [207] Lavoue V, Lemarrec A, Bertheuil N, Henno S, Mesbah H, Watier E, Leveque J, Morcel K. Quality of life and female sexual function after skinning vulvectomy with split-thickness skin graft in women with vulvar intraepithelial neoplasia or vulvar Paget disease. *Eur J Surg Oncol* 2013;39: 1444-50.
- [208] Gentile M, Bianchi P, Sesti F, Sopracordevole F, Biamonti A, Scirpa P, Schimberni M, Cozza G, Marziani R, Di Martino G, Catalano A, Milazzo GN, Zinna M, Caserta D, Frega A. Adjuvant topical treatment with imiquimod 5% after excisional surgery for VIN 2/3. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2014;18: 2949-52.
- [209] van Seters M, van Beurden M, ten Kate FJ, Beckmann I, Ewing PC, Eijkemans MJ, Kagie MJ, Meijer CJ, Aaronson NK, Kleinjan A, Heijmans-Antonissen C, Zijlstra FJ, Burger MP, Helmerhorst TJ. Treatment of vulvar intraepithelial neoplasia with topical imiquimod. *N Engl J Med* 2008;358: 1465-73.
- [210] Mahto M, Nathan M, O'Mahony C. More than a decade on: review of the use of imiquimod in lower anogenital intraepithelial neoplasia. *Int J STD AIDS* 2010;21: 8-16.
- [211] Pepas L, Kaushik S, Bryant A, Nordin A, Dickinson HO. Medical interventions for high grade vulval intraepithelial neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2011: CD007924.



- [212] Terlou A, van Seters M, Ewing PC, Aaronson NK, Gundy CM, Heijmans-Antonissen C, Quint WG, Blok LJ, van Beurden M, Helmerhorst TJ. Treatment of vulvar intraepithelial neoplasia with topical imiquimod: seven years median follow-up of a randomized clinical trial. *Gynecol Oncol* 2011;121: 157-62.
- [213] Frega A, Sesti F, Sopracordevole F, Biamonti A, Scirpa P, Milazzo GN, Catalano A, Assorgi C, Lombardi D, Gentile M, Maniglio P, Ricciardi E, Cozza G, Marziani R, Moscarini M. 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: 936-40.
- [214] Hillemanns P, Untch M, Dannecker C, Baumgartner R, Stepp H, Diebold J, Weingandt H, Prove F, Korell M. Photodynamic therapy of vulvar intraepithelial neoplasia using 5-aminolevulinic acid. *Int J Cancer* 2000;85: 649-53.
- [215] Winters U, Daayana S, Lear JT, Tomlinson AE, Elkord E, Stern PL, Kitchener HC. Clinical and immunologic results of a phase II trial of sequential imiquimod and photodynamic therapy for vulval intraepithelial neoplasia. *Clin Cancer Res* 2008;14: 5292-9.
- [216] Daayana S, Winters U, Stern PL, Kitchener HC. Clinical and immunological response to photodynamic therapy in the treatment of vulval intraepithelial neoplasia. *Photochem Photobiol Sci* 2011;10: 802-9.
- [217] Wilkinson EJ, Brown HM. Vulvar Paget disease of urothelial origin: a report of three cases and a proposed classification of vulvar Paget disease. *Hum Pathol* 2002;33: 549-54.
- [218] Shaco-Levy R, Bean SM, Vollmer RT, Jewell E, Jones EL, Valdes CL, Bentley RC, Selim MA, Robboy SJ. Paget disease of the vulva: a study of 56 cases. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010;149: 86-91.
- [219] Parker LP, Parker JR, Bodurka-Bevers D, Deavers M, Bevers MW, Shen-Gunther J, Gershenson DM. Paget's disease of the vulva: pathology, pattern of involvement, and prognosis. *Gynecol Oncol* 2000;77: 183-9.
- [220] Jones IS, Crandon A, Sanday K. Paget's disease of the vulva: Diagnosis and follow-up key to management; a retrospective study of 50 cases from Queensland. *Gynecol Oncol* 2011;122: 42-4.
- [221] Tebes S, Cardosi R, Hoffman M. Paget's disease of the vulva. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187: 281-3; discussion 283-4.
- [222] Black D, Tornos C, Soslow RA, Awtrey CS, Barakat RR, Chi DS. The outcomes of patients with positive margins after excision for intraepithelial Paget's disease of the vulva. *Gynecol Oncol* 2007;104: 547-50.
- [223] De Magnis A, Checucci V, Catalano C, Corazzesi A, Pieralli A, Taddei G, Fambrini M. Vulvar paget disease: a large single-centre experience on clinical presentation, surgical treatment, and long-term outcomes. *J Low Genit Tract Dis* 2013;17: 104-10.
- [224] Nardelli AA, Stafinski T, Menon D. Effectiveness of photodynamic therapy for mammary and extra-mammary Paget's disease: a state of the science review. *BMC Dermatol* 2011;11: 13.
- [225] Baiocchi G, Begnami MD, Fukazawa EM, Surima WS, Badiglian-Filho L, Costa FD, Oliveira RA, Faloppa CC, Kumagai LY, Soares FA. Conservative management of extramammary paget disease with imiquimod. *J Low Genit Tract Dis* 2012;16: 59-63.
- [226] Hata M, Koike I, Wada H, Miyagi E, Kasuya T, Kaizu H, Matsui T, Mukai Y, Ito E, Inoue T. Radiation therapy for extramammary Paget's disease: treatment outcomes and prognostic factors. *Ann Oncol* 2014;25: 291-7.
- [227] Carrozzo AM, Cipriani C, Donati P, Muscardin L, Sedda AF. Dermo Beta Brachytherapy with 188Re in extramammary Paget's disease. *G Ital Dermatol Venereol* 2014;149: 115-21.
- [228] Horn LC, Purz S, Krumpel C, Bilek K. COX-2 and Her-2/neu are overexpressed in Paget's disease of the vulva and the breast: results of a preliminary study. *Arch Gynecol Obstet* 2008;277: 135-8.
- [229] Richter CE, Hui P, Buza N, Silasi DA, Azodi M, Santin AD, Schwartz PE, Rutherford TJ. HER-2/NEU overexpression in vulvar Paget disease: the Yale experience. *J Clin Pathol* 2010;63: 544-7.
- [230] Masuguchi S, Jinnin M, Fukushima S, Makino T, Sakai K, Inoue Y, Igata T, Ihn H. The expression of HER-2 in extramammary Paget's disease. *Biosci Trends* 2011;5: 151-5.
- [231] Hanawa F, Inozume T, Harada K, Kawamura T, Shibagaki N, Shimada S. A Case of Metastatic Extramammary Paget's Disease Responding to Trastuzumab plus Paclitaxel Combination Therapy. *Case Rep Dermatol* 2011;3: 223-7.
- [232] Wakabayashi S, Togawa Y, Yoneyama K, Suehiro K, Kambe N, Matsue H. Dramatic Clinical Response of Relapsed Metastatic Extramammary Paget's Disease to Trastuzumab Monotherapy. *Case Rep Dermatol Med* 2012;2012: 401362.
- [233] Ansink A, van der Velden J. Surgical interventions for early squamous cell carcinoma of the vulva. *Cochrane Database Syst Rev* 2000: CD002036.
- [234] Hockel M, Dornhofer N. Anatomical reconstruction after vulvectomy. *Obstet Gynecol* 2004;103: 1125-8.
- [235] Lister GD, Gibson T. Closure of rhomboid skin defects: the flaps of Limberg and Dufourmentel. *Br J Plast Surg* 1972;25: 300-14.
- [236] Yii NW, Niranjana NS. Lotus petal flaps in vulvo-vaginal reconstruction. *Br J Plast Surg* 1996;49: 547-54.



- [237] Micheletti L, Preti M, Zola P, Zanotto Valentino MC, Bocci C, Bogliatto F. A proposed glossary of terminology related to the surgical treatment of vulvar carcinoma. *Cancer* 1998;83: 1369-75.
- [238] Hampl M, Langkamp B, Lux J, Kueppers V, Janni W, Muller-Mattheis V. The risk of urinary incontinence after partial urethral resection in patients with anterior vulvar cancer. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011;154: 108-12.
- [239] Burke TW, Levenback C, Coleman RL, Morris M, Silva EG, Gershenson DM. Surgical therapy of T1 and T2 vulvar carcinoma: further experience with radical wide excision and selective inguinal lymphadenectomy. *Gynecol Oncol* 1995;57: 215-20.
- [240] Burke TW, Stringer CA, Gershenson DM, Edwards CL, Morris M, Wharton JT. Radical wide excision and selective inguinal node dissection for squamous cell carcinoma of the vulva. *Gynecol Oncol* 1990;38: 328-32.
- [241] Katz A, Eifel PJ, Jhingran A, Levenback CF. The role of radiation therapy in preventing regional recurrences of invasive squamous cell carcinoma of the vulva. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57: 409-18.
- [242] Stehman FB, Bundy BN, Dvoretzky PM, Creasman WT. Early stage I carcinoma of the vulva treated with ipsilateral superficial inguinal lymphadenectomy and modified radical hemivulvectomy: a prospective study of the Gynecologic Oncology Group. *Obstet Gynecol* 1992;79: 490-7.
- [243] Gordinier ME, Malpica A, Burke TW, Bodurka DC, Wolf JK, Jhingran A, Ramirez PT, Levenback C. Groin recurrence in patients with vulvar cancer with negative nodes on superficial inguinal lymphadenectomy. *Gynecol Oncol* 2003;90: 625-8.
- [244] Iversen T, Aalders JG, Christensen A, Kolstad P. Squamous cell carcinoma of the vulva: a review of 424 patients, 1956-1974. *Gynecol Oncol* 1980;9: 271-9.
- [245] Podratz KC, Symmonds RE, Taylor WF, Williams TJ. Carcinoma of the vulva: analysis of treatment and survival. *Obstet Gynecol* 1983;61: 63-74.
- [246] Green TH, Jr. Carcinoma of the vulva. A reassessment. *Obstet Gynecol* 1978;52: 462-9.
- [247] Parker RT, Duncan I, Rampone J, Creasman W. Operative management of early invasive epidermoid carcinoma of the vulva. *Am J Obstet Gynecol* 1975;123: 349-55.
- [248] Hoffman MS, Roberts WS, Finan MA, Fiorica JV, Bryson SC, Ruffolo EH, Cavanagh D. A comparative study of radical vulvectomy and modified radical vulvectomy for the treatment of invasive squamous cell carcinoma of the vulva. *Gynecol Oncol* 1992;45: 192-7.
- [249] Boice CR, Seraj IM, Thrasher T, King A. Microinvasive squamous carcinoma of the vulva: present status and reassessment. *Gynecol Oncol* 1984;18: 71-6.
- [250] Magrina JF, Webb MJ, Gaffey TA, Symmonds RE. Stage I squamous cell cancer of the vulva. *Am J Obstet Gynecol* 1979;134: 453-9.
- [251] Hacker NF, Berek JS, Lagasse LD, Nieberg RK, Leuchter RS. Individualization of treatment for stage I squamous cell vulvar carcinoma. *Obstet Gynecol* 1984;63: 155-62.
- [252] Iversen T, Abeler V, Aalders J. Individualized treatment of stage I carcinoma of the vulva. *Obstet Gynecol* 1981;57: 85-9.
- [253] Ross MJ, Ehrmann RL. Histologic prognosticators in stage I squamous cell carcinoma of the vulva. *Obstet Gynecol* 1987;70: 774-84.
- [254] Berek JS, Hacker NF. "Vulvar Cancer" in *Gynecologic Oncology*. 5th ed: Lippincott Williams Wilkins; 2009.
- [255] Wharton JT, Gallager S, Rutledge FN. Microinvasive carcinoma of the vulva. *Am J Obstet Gynecol* 1974;118: 159-62.
- [256] Buscema J, Stern JL, Woodruff JD. Early invasive carcinoma of the vulva. *Am J Obstet Gynecol* 1981;140: 563-9.
- [257] Iversen T, Aas M. Lymph drainage from the vulva. *Gynecol Oncol* 1983;16: 179-89.
- [258] Decesare SL, Fiorica JV, Roberts WS, Reintgen D, Arango H, Hoffman MS, Puleo C, Cavanagh D. A pilot study utilizing intraoperative lymphoscintigraphy for identification of the sentinel lymph nodes in vulvar cancer. *Gynecol Oncol* 1997;66: 425-8.
- [259] Lin JY, DuBeshter B, Angel C, Dvoretzky PM. Morbidity and recurrence with modifications of radical vulvectomy and groin dissection. *Gynecol Oncol* 1992;47: 80-6.
- [260] Tham KF, Shepherd JH, Lowe DG, Hudson CN, Van Dam PA. Early vulval cancer: the place of conservative management. *Eur J Surg Oncol* 1993;19: 361-7.
- [261] Andrews SJ, Williams BT, DePriest PD, Gallion HH, Hunter JE, Buckley SL, Kryscio RJ, van Nagell JR, Jr. Therapeutic implications of lymph nodal spread in lateral T1 and T2 squamous cell carcinoma of the vulva. *Gynecol Oncol* 1994;55: 41-6.
- [262] Gaarenstroom KN, Kenter GG, Trimpos JB, Agous I, Amant F, Peters AA, Vergote I. Postoperative complications after vulvectomy and inguinofemoral lymphadenectomy using separate groin incisions. *Int J Gynecol Cancer* 2003;13: 522-7.



- [263] Hinten F, van den Einden LC, Hendriks JC, van der Zee AG, Bulten J, Massuger LF, van de Nieuwenhof HP, de Hullu JA. Risk factors for short- and long-term complications after groin surgery in vulvar cancer. *Br J Cancer* 2011;105: 1279-87.
- [264] Soliman AA, Heubner M, Kimmig R, Wimberger P. Morbidity of inguinofemoral lymphadenectomy in vulval cancer. *ScientificWorldJournal* 2012;2012: 341253.
- [265] Benedet JL, Turko M, Fairey RN, Boyes DA. Squamous carcinoma of the vulva: results of treatment, 1938 to 1976. *Am J Obstet Gynecol* 1979;134: 201-7.
- [266] Hopkins MP, Reid GC, Vettrano I, Morley GW. Squamous cell carcinoma of the vulva: prognostic factors influencing survival. *Gynecol Oncol* 1991;43: 113-7.
- [267] Hassanzade M, Attaran M, Treglia G, Yousefi Z, Sadeghi R. 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: 237-45.
- [268] Martinez-Palones JM, Perez-Benavente MA, Gil-Moreno A, Diaz-Feijoo B, Roca I, Garcia-Jimenez A, Aguilar-Martinez I, Xercavins J. Comparison of recurrence after vulvectomy and lymphadenectomy with and without sentinel node biopsy in early stage vulvar cancer. *Gynecol Oncol* 2006;103: 865-70.
- [269] de Hullu JA, Hollema H, Piers DA, Verheijen RH, van Diest PJ, Mourits MJ, Aalders JG, van Der Zee AG. Sentinel lymph node procedure is highly accurate in squamous cell carcinoma of the vulva. *J Clin Oncol* 2000;18: 2811-6.
- [270] Ansink AC, Sie-Go DM, van der Velden J, Sijmons EA, de Barros Lopes A, Monaghan JM, Kenter GG, Murdoch JB, ten Kate FJ, Heintz AP. Identification of sentinel lymph nodes in vulvar carcinoma patients with the aid of a patent blue V injection: a multicenter study. *Cancer* 1999;86: 652-6.
- [271] Makar AP, Scheistroen M, van den Weyngaert D, Trope CG. Surgical management of stage I and II vulvar cancer: the role of the sentinel node biopsy. Review of literature. *Int J Gynecol Cancer* 2001;11: 255-62.
- [272] Raspagliesi F, Ditto A, Fontanelli R, Maccauro M, Carcangiu ML, Parazzini F, Bombardieri E. False-negative sentinel node in patients with vulvar cancer: a case study. *Int J Gynecol Cancer* 2003;13: 361-3.
- [273] Levenback CF, Ali S, Coleman RL, Gold MA, Fowler JM, Judson PL, Bell MC, De Geest K, Spirtos NM, Potkul RK, Leitao MM, Jr., Bakkum-Gamez JN, Rossi EC, Lentz SS, Burke JJ, 2nd, Van Le L, Trimble CL. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in women with squamous cell carcinoma of the vulva: a gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol* 2012;30: 3786-91.
- [274] Stehman FB, Ali S, DiSaia PJ. Node count and groin recurrence in early vulvar cancer: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2009;113: 52-6.
- [275] Bell JG, Lea JS, Reid GC. Complete groin lymphadenectomy with preservation of the fascia lata in the treatment of vulvar carcinoma. *Gynecol Oncol* 2000;77: 314-8.
- [276] Rodolakis A, Diakomanolis E, Voulgaris Z, Akrivos T, Vlachos G, Michalas S. Squamous vulvar cancer: a clinically based individualization of treatment. *Gynecol Oncol* 2000;78: 346-51.
- [277] Boyce J, Fruchter RG, Kasambilides E, Nicastrì AD, Sedlis A, Remy JC. Prognostic factors in carcinoma of the vulva. *Gynecol Oncol* 1985;20: 364-77.
- [278] Klemm P, Marnitz S, Kohler C, Braig U, Schneider A. Clinical implication of laparoscopic pelvic lymphadenectomy in patients with vulvar cancer and positive groin nodes. *Gynecol Oncol* 2005;99: 101-5.
- [279] Homesley HD, Bundy BN, Sedlis A, Adcock L. Radiation therapy versus pelvic node resection for carcinoma of the vulva with positive groin nodes. *Obstet Gynecol* 1986;68: 733-40.
- [280] Origoni M, Sideri M, Garsia S, Carinelli SG, Ferrari AG. 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: 313-6.
- [281] Faul CM, Mirmow D, Huang Q, Gerszten K, Day R, Jones MW. Adjuvant radiation for vulvar carcinoma: improved local control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;38: 381-9.
- [282] Deppe G, Mert I, Winer IS. Management of squamous cell vulvar cancer: a review. *J Obstet Gynaecol Res* 2014;40: 1217-25.
- [283] Kunos C, Simpkins F, Gibbons H, Tian C, Homesley H. Radiation therapy compared with pelvic node resection for node-positive vulvar cancer: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2009;114: 537-46.
- [284] Burger MP, Hollema H, Emanuels AG, Krans M, Pras E, Bouma J. The importance of the groin node status for the survival of T1 and T2 vulval carcinoma patients. *Gynecol Oncol* 1995;57: 327-34.
- [285] Woelber L, Mahner S, Voelker K, Eulenbug CZ, Giesecking F, Choschzick M, Jaenicke F, Schwarz J. Clinicopathological prognostic factors and patterns of recurrence in vulvar cancer. *Anticancer Res* 2009;29: 545-52.
- [286] Fons G, Groenen SM, Oonk MH, Ansink AC, van der Zee AG, Burger MP, Stalpers LJ, van der Velden J. Adjuvant radiotherapy in patients with vulvar cancer and one intra capsular lymph node metastasis is not beneficial. *Gynecol Oncol* 2009;114: 343-5.



- [287] Frumovitz M, Ramirez PT, Tortolero-Luna G, Malpica A, Eifel P, Burke TW, Levenback C. Characteristics of recurrence in patients who underwent lymphatic mapping for vulvar cancer. *Gynecol Oncol* 2004;92: 205-10.
- [288] Konidaris S, Bakas P, Gregoriou O, Kalampokas T, Kondi-Pafiti A. Surgical management of invasive carcinoma of the vulva. A retrospective analysis and review. *Eur J Gynaecol Oncol* 2011;32: 505-8.
- [289] Podratz KC, Symmonds RE, Taylor WF. Carcinoma of the vulva: analysis of treatment failures. *Am J Obstet Gynecol* 1982;143: 340-51.
- [290] Landrum LM, Skaggs V, Gould N, Walker JL, McMeekin DS. Comparison of outcome measures in patients with advanced squamous cell carcinoma of the vulva treated with surgery or primary chemoradiation. *Gynecol Oncol* 2007.
- [291] Moore DH, Ali S, Koh WJ, Michael H, Barnes MN, McCourt CK, Homesley HD, Walker JL. A phase II trial of radiation therapy and weekly cisplatin chemotherapy for the treatment of locally-advanced squamous cell carcinoma of the vulva: a gynecologic oncology group study. *Gynecol Oncol* 2012;124: 529-33.
- [292] Cunningham MJ, Goyer RP, Gibbons SK, Kredentser DC, Malfetano JH, Keys H. Primary radiation, cisplatin, and 5-fluorouracil for advanced squamous carcinoma of the vulva. *Gynecol Oncol* 1997;66: 258-61.
- [293] Bloemers MC, Portelance L, Ruo R, Parker W, Souhami L. A dosimetric evaluation of dose escalation for the radical treatment of locally advanced vulvar cancer by intensity-modulated radiation therapy. *Med Dosim* 2012;37: 310-3.
- [294] Lee LJ, Damato AL, Viswanathan AN. Clinical outcomes of high-dose-rate interstitial gynecologic brachytherapy using real-time CT guidance. *Brachytherapy* 2012;12: 303-10.
- [295] Shylasree TS, Bryant A, Howells RE. Chemoradiation for advanced primary vulval cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2011: CD003752.
- [296] Landoni F, Maneo A, Zanetta G, Colombo A, Nava S, Placa F, Tancini G, Mangioni C. Concurrent preoperative chemotherapy with 5-fluorouracil and mitomycin C and radiotherapy (FUMIR) followed by limited surgery in locally advanced and recurrent vulvar carcinoma. *Gynecol Oncol* 1996;61: 321-7.
- [297] Beriwal S, Coon D, Heron DE, Kelley JL, Edwards RP, Sukumvanich P, Zorn KK, Krivak TC. Preoperative intensity-modulated radiotherapy and chemotherapy for locally advanced vulvar carcinoma. *Gynecol Oncol* 2008;109: 291-5.
- [298] Beriwal S, Shukla G, Shinde A, Heron DE, Kelley JL, Edwards RP, Sukumvanich P, Richards S, Olawaiye AB, Krivak TC. Preoperative intensity modulated radiation therapy and chemotherapy for locally advanced vulvar carcinoma: analysis of pattern of relapse. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;85: 1269-74.
- [299] Wahlen SA, Slater JD, Wagner RJ, Wang WA, Keeney ED, Hocko JM, King A, Slater JM. Concurrent radiation therapy and chemotherapy in the treatment of primary squamous cell carcinoma of the vulva. *Cancer* 1995;75: 2289-94.
- [300] Han SC, Kim DH, Higgins SA, Carcangiu ML, Kacinski BM. Chemoradiation as primary or adjuvant treatment for locally advanced carcinoma of the vulva. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47: 1235-44.
- [301] Boronow RC, Hickman BT, Reagan MT, Smith RA, Steadham RE. 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: 171-81.
- [302] Montana GS, Thomas GM, Moore DH, Saxer A, Mangan CE, Lentz SS, Averette HE. Preoperative chemoradiation for carcinoma of the vulva with N2/N3 nodes: a gynecologic oncology group study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48: 1007-13.
- [303] Moore DH, Thomas GM, Montana GS, Saxer A, Gallup DG, Olt G. Preoperative chemoradiation for advanced vulvar cancer: a phase II study of the Gynecologic Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;42: 79-85.
- [304] Eifel PJ, Morris M, Burke TW, Levenback C, Gershenson DM. Prolonged continuous infusion cisplatin and 5-fluorouracil with radiation for locally advanced carcinoma of the vulva. *Gynecol Oncol* 1995;59: 51-6.
- [305] Geisler JP, Manahan KJ, Buller RE. Neoadjuvant chemotherapy in vulvar cancer: avoiding primary exenteration. *Gynecol Oncol* 2006;100: 53-7.
- [306] Aragona AM, Cuneo N, Soderini AH, Alcoba E, Greco A, Reyes C, Lekmann S. 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: 1258-63.
- [307] Raspagliesi F, Zanaboni F, Martinelli F, Scasso S, Laufer J, Ditto A. Role of paclitaxel and cisplatin as the neoadjuvant treatment for locally advanced squamous cell carcinoma of the vulva. *J Gynecol Oncol* 2014;25: 22-9.
- [308] Domingues AP, Mota F, Durao M, Frutuoso C, Amaral N, de Oliveira CF. Neoadjuvant chemotherapy in advanced vulvar cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2010;20: 294-8.
- [309] Han SN, Vergote I, Amant F. Weekly paclitaxel/carboplatin in the treatment of locally advanced, recurrent, or metastatic vulvar cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2012;22: 865-8.



- [310] Roila F, Herrstedt J, Aapro M, Gralla RJ, Einhorn LH, Ballatori E, Bria E, Clark-Snow RA, Espersen BT, Feyer P, Grunberg SM, Hesketh PJ, Jordan K, Kris MG, Maranzano E, Molassiotis A, Morrow G, Olver I, Rapoport BL, Rittenberg C, Saito M, Tonato M, Warr D. 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: v232-43.
- [311] Basch E, Prestrud AA, Hesketh PJ, Kris MG, Feyer PC, Somerfield MR, Chesney M, Clark-Snow RA, Flaherty AM, Freundlich B, Morrow G, Rao KV, Schwartz RN, Lyman GH. Antiemetics: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2011;29: 4189-98.
- [312] Stein A, Voigt W, Jordan K. Chemotherapy-induced diarrhea: pathophysiology, frequency and guideline-based management. *Ther Adv Med Oncol* 2010;2: 51-63.
- [313] Benson AB, III, Ajani JA, Catalano RB, Engelking C, Kornblau SM, Martenson JA, Jr., McCallum R, Mitchell EP, O'Dorisio TM, Vokes EE, Wadler S. Recommended Guidelines for the Treatment of Cancer Treatment-Induced Diarrhea. *J Clin Oncol* 2004;22: 2918-2926.
- [314] Cascinu S, Fedeli A, Fedeli SL, Catalano G. Octreotide versus loperamide in the treatment of fluorouracil-induced diarrhea: a randomized trial. *J Clin Oncol* 1993;11: 148-51.
- [315] Zidan J, Haim N, Beny A, Stein M, Gez E, Kuten A. Octreotide in the treatment of severe chemotherapy-induced diarrhea. *Ann Oncol* 2001;12: 227-9.
- [316] Rizzo JD, Brouwers M, Hurley P, Seidenfeld J, Arcasoy MO, Spivak JL, Bennett CL, Bohlius J, Evanchuk D, Goode MJ, Jakubowski AA, Regan DH, Somerfield MR. American Society of Clinical Oncology/American Society of Hematology clinical practice guideline update on the use of epoetin and darbepoetin in adult patients with cancer. *J Clin Oncol* 2010;28: 4996-5010.
- [317] Aapro MS, Bohlius J, Cameron DA, Dal Lago L, Donnelly JP, Kearney N, Lyman GH, Pettengell R, Tjan-Heijnen VC, Walewski J, Weber DC, Zielinski C. 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours. *Eur J Cancer* 2011;47: 8-32.
- [318] Smith TJ, Khatcheressian J, Lyman GH, Ozer H, Armitage JO, Balducci L, Bennett CL, Cantor SB, Crawford J, Cross SJ, Demetri G, Desch CE, Pizzo PA, Schiffer CA, Schwartzberg L, Somerfield MR, Somlo G, Wade JC, Wade JL, Winn RJ, Wozniak AJ, Wolff AC. 2006 update of recommendations for the use of white blood cell growth factors: an evidence-based clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2006;24: 3187-205.
- [319] Gibson RJ, Keefe DM, Lalla RV, Bateman E, Blijlevens N, Fijlstra M, King EE, Stringer AM, van der Velden WJ, Yazbeck R, Elad S, Bowen JM. Systematic review of agents for the management of gastrointestinal mucositis in cancer patients. *Support Care Cancer* 2013;21: 313-26.
- [320] Hensley ML, Hagerty KL, Kewalramani T, Green DM, Meropol NJ, Wasserman TH, Cohen GI, Emami B, Gradishar WJ, Mitchell RB, Thigpen JT, Trotti A, 3rd, von Hoff D, Schuchter LM. American Society of Clinical Oncology 2008 clinical practice guideline update: use of chemotherapy and radiation therapy protectants. *J Clin Oncol* 2009;27: 127-45.
- [321] Steele R, Fitch MI. Supportive care needs of women with gynecologic cancer. *Cancer Nurs* 2008;31: 284-91.
- [322] Hodgkinson K, Butow P, Fuchs A, Hunt GE, Stenlake A, Hobbs KM, Brand A, Wain G. Long-term survival from gynecologic cancer: psychosocial outcomes, supportive care needs and positive outcomes. *Gynecol Oncol* 2007;104: 381-9.
- [323] Brown LF, Kroenke K. Cancer-related fatigue and its associations with depression and anxiety: a systematic review. *Psychosomatics* 2009;50: 440-7.
- [324] Reuter K, Raugust S, Marschner N, Harter M. Differences in prevalence rates of psychological distress and mental disorders in inpatients and outpatients with breast and gynaecological cancer. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2007;16: 222-30.
- [325] Roth AJ, Carter J, Nelson CL. *Sexuality after Cancer*. New York: Oxford University Press; 2010.
- [326] Klee M, Thranov I, Machin Prof D. The patients' perspective on physical symptoms after radiotherapy for cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2000;76: 14-23.
- [327] Kaufmann M, Ernst B. Was Frauen mit Krebs erfahren, empfinden, wissen und vermissen. *Deutsches Ärzteblatt* 2000;47: 191-196.
- [328] Devine EC, Westlake SK. The effects of psychoeducational care provided to adults with cancer: meta-analysis of 116 studies. *Oncol Nurs Forum* 1995;22: 1369-81.
- [329] Herschbach P, Weis J. Screeningverfahren in der Psychoonkologie: Testinstrumente zur Identifikation betreuungsbedürftiger Krebspatienten. *Deutsche Krebsgesellschaft Berlin* 2010;2. Auflage.
- [330] Mehnert A, Lehmann C, Cao P, Koch U. [Assessment of psychosocial distress and resources in oncology--a literature review about screening measures and current developments]. *Psychother Psychosom Med Psychol* 2006;56: 462-79.



- [331] Chan YM, Lee PW, Fong DY, Fung AS, Wu LY, Choi AY, Ng TY, Ngan HY, Wong LC. Effect of individual psychological intervention in Chinese women with gynecologic malignancy: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2005;23: 4913-24.
- [332] Beesley V, Eakin E, Steginga S, Aitken J, Dunn J, Battistutta D. Unmet needs of gynaecological cancer survivors: implications for developing community support services. *Psychooncology* 2008;17: 392-400.
- [333] Radoschewski M. Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Konzepte und Maße: Entwicklungen und Stand im Überblick. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2000;43: 165-189.
- [334] Lockett T, King MT, Butow PN, Oguchi M, Rankin N, Price MA, Hackl NA, Heading G. 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: 2179-90.
- [335] Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, Filiberti A, Flechtner H, Fleishman SB, de Haes JC, 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: 365-76.
- [336] Fallowfield L. Quality of life: a new perspective for cancer patients. *Nat Rev Cancer* 2002;2: 873-9.
- [337] Greimel ER, Kuljanic Vlastic K, Waldenstrom AC, Duric VM, Jensen PT, Singer S, Chie W, Nordin A, Bjelic Radisic V, Wydra D. The European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality-of-Life questionnaire cervical cancer module: EORTC QLQ-CX24. *Cancer* 2006;107: 1812-22.
- [338] Theofrastous JP, Wyman JF, Bump RC, McClish DK, Elser DM, Bland DR, Fantl JA. Effects of pelvic floor muscle training on strength and predictors of response in the treatment of urinary incontinence. *Neurourol Urodyn* 2002;21: 486-90.
- [339] Norton C, Cody JD. Biofeedback and/or sphincter exercises for the treatment of faecal incontinence in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;7: CD002111.
- [340] Hosker G, Cody JD, Norton CC. Electrical stimulation for faecal incontinence in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2007: CD001310.
- [341] Choi H, Palmer MH, Park J. Meta-analysis of pelvic floor muscle training: randomized controlled trials in incontinent women. *Nurs Res* 2007;56: 226-34.
- [342] Dumoulin C, Hay-Smith J. Pelvic floor muscle training versus no treatment, or inactive control treatments, for urinary incontinence in women. *Cochrane Database Syst Rev* 2010: CD005654.
- [343] Imamura M, Abrams P, Bain C, Buckley B, Cardozo L, Cody J, Cook J, Eustice S, Glazener C, Grant A, Hay-Smith J, Hislop J, Jenkinson D, Kilonzo M, Nabi G, N'Dow J, Pickard R, Ternent L, Wallace S, Wardle J, Zhu S, Vale L. 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: 1-188, iii-iv.
- [344] Shamliyan TA, Kane RL, Wyman J, Wilt TJ. Systematic review: randomized, controlled trials of nonsurgical treatments for urinary incontinence in women. *Ann Intern Med* 2008;148: 459-73.
- [345] Hay-Smith EJ, Herderschee R, Dumoulin C, Herbison GP. Comparisons of approaches to pelvic floor muscle training for urinary incontinence in women. *Cochrane Database Syst Rev* 2011: CD009508.
- [346] Lo S, Naidu J, Cao Y. Additive effect of interferential therapy over pelvic floor exercise alone in the treatment of female urinary stress and urge incontinence: a randomized controlled trial. *Hong Kong Physiotherapy Journal* 2003;21: 37-42.
- [347] Patil SP, Nagrale AV, SD G. Additive effect of interferential therapy over pelvic floor exercises. *International Journal of Therapy & Rehabilitation* 2010;17: 596-602.
- [348] Hartmann KE, McPheeters ML, Biller DH, Ward RM, McKoy JN, Jerome RN, Micucci SR, Meints L, Fisher JA, Scott TA, Slaughter JC, Blume JD. Treatment of overactive bladder in women. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep)* 2009: 1-120, v.
- [349] Berghmans B, van Waalwijk van Doorn E, Nieman F, de Bie R, van den Brandt P, Van Kerrebroeck P. Efficacy of physical therapeutic modalities in women with proven bladder overactivity. *Eur Urol* 2002;41: 581-7.
- [350] Wang AC, Wang YY, Chen MC. Single-blind, randomized trial of pelvic floor muscle training, biofeedback-assisted pelvic floor muscle training, and electrical stimulation in the management of overactive bladder. *Urology* 2004;63: 61-6.
- [351] Le Borgne G, Mercier M, Woronoff AS, Guizard AV, Abeillard E, Caravati-Jouvencaux A, Klein D, Velten M, Joly F. Quality of life in long-term cervical cancer survivors: a population-based study. *Gynecol Oncol* 2013;129: 222-8.
- [352] Baumeister R, Rautenfels von DB, Brauer WJ, Döller W, Felmerer G, Földi E, Koller M, Flaggf F, Oberlin M, Schacht V, Tiedjen K-U, Ure C, Wilting J. S1-Leitlinie: Diagnostik und Therapie der Lymphödeme Langfassung, AWMF-Registrierungsnummer: 058-001. 2009.
- [353] Devoogdt N, Christiaens MR, Geraerts I, Truijten S, Smeets A, Leunen K, Neven P, Van Kampen M. Effect of manual lymph drainage in addition to guidelines and exercise therapy on arm lymphoedema related to breast cancer: randomised controlled trial. *BMJ* 2011;343: d5326.



- [354] Sagen A, Karesen R, Risberg MA. Physical activity for the affected limb and arm lymphedema after breast cancer surgery. A prospective, randomized controlled trial with two years follow-up. *Acta Oncol* 2009;48: 1102-10.
- [355] Hayes SC, Reul-Hirche H, Turner J. Exercise and secondary lymphedema: safety, potential benefits, and research issues. *Med Sci Sports Exerc* 2009;41: 483-9.
- [356] Kozanoglu E, Basaran S, Paydas S, Sarpel T. Efficacy of pneumatic compression and low-level laser therapy in the treatment of postmastectomy lymphoedema: a randomized controlled trial. *Clin Rehabil* 2009;23: 117-24.
- [357] Ahmed Omar MT, Abd-El-Gayed Ebid A, El Morsy AM. Treatment of post-mastectomy lymphedema with laser therapy: double blind placebo control randomized study. *J Surg Res* 2011;165: 82-90.
- [358] Tsai H, Hung H, Yang J, Huang C, Tsauo J. Could kinesio tape replace the bandage in decongestive lymphatic therapy for breast-cancer-related lymphedema? A pilot study. *Supportive Care in Cancer* 2009;17: 1353-1360.
- [359] Canders CP, Nguyen PD, Festekjian JH, Rudkin GH. CASE REPORT Treatment of a Lower Extremity Lymphocele With Intraoperative Lymphatic Mapping. *Eplasty* 2013;13: e57.
- [360] Benoit L, Boichot C, Cheynel N, Arnould L, Chauffert B, Cuisenier J, Fraise J. Preventing lymphedema and morbidity with an omentum flap after ilioinguinal lymph node dissection. *Ann Surg Oncol* 2005;12: 793-9.
- [361] Giovannacci L, Renggli JC, Eugster T, Stierli P, Hess P, Gurke L. Reduction of groin lymphatic complications by application of fibrin glue: preliminary results of a randomized study. *Ann Vasc Surg* 2001;15: 182-5.
- [362] Buda A, Fruscio R, Pirovano C, Signorelli M, Betti M, Milani R. The use of TachoSil for the prevention of postoperative complications after groin dissection in cases of gynecologic malignancy. *Int J Gynaecol Obstet* 2012;117: 217-9.
- [363] Hoffman MS, Mark JE, Cavanagh D. A management scheme for postoperative groin lymphocysts. *Gynecol Oncol* 1995;56: 262-5.
- [364] Stadelmann WK, Tobin GR. Successful treatment of 19 consecutive groin lymphoceles with the assistance of intraoperative lymphatic mapping. *Plast Reconstr Surg* 2002;109: 1274-80.
- [365] Caterino S, Lorenzon L, Montebelli F, Mercantini P, Ferri M. 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: 293-5.
- [366] Boccardo F, Dessalvi S, Campisi C, Molinari L, Spinaci S, Talamo G. Microsurgery for groin lymphocele and lymphedema after oncologic surgery. *Microsurgery* 2014;34: 10-3.
- [367] Brown JC, Huedo-Medina TB, Pescatello LS, Pescatello SM, Ferrer RA, Johnson BT. Efficacy of exercise interventions in modulating cancer-related fatigue among adult cancer survivors: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2011;20: 123-33.
- [368] Velthuis MJ, Agasi-Idenburg SC, Aufdemkampe G, Wittink HM. 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: 208-21.
- [369] Cramp F, Daniel J. Exercise for the management of cancer-related fatigue in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2008: CD006145.
- [370] Moadel AB, Shah C, Wylie-Rosett J, Harris MS, Patel SR, Hall CB, Sparano JA. Randomized controlled trial of yoga among a multiethnic sample of breast cancer patients: effects on quality of life. *J Clin Oncol* 2007;25: 4387-95.
- [371] Danhauer SC, Mihalko SL, Russell GB, Campbell CR, Felder L, Daley K, Levine EA. Restorative yoga for women with breast cancer: findings from a randomized pilot study. *Psychooncology* 2009;18: 360-8.
- [372] Adamsen L, Quist M, Andersen C, Moller T, Herrstedt J, Kronborg D, Baadsgaard MT, Vistisen K, Midtgaard J, Christiansen B, Stage M, Kronborg MT, Rorth M. Effect of a multimodal high intensity exercise intervention in cancer patients undergoing chemotherapy: randomised controlled trial. *BMJ* 2009;339: b3410.
- [373] Bourke L, Thompson G, Gibson DJ, Daley A, Crank H, Adam I, Shorthouse A, Saxton J. Pragmatic lifestyle intervention in patients recovering from colon cancer: a randomized controlled pilot study. *Arch Phys Med Rehabil* 2011;92: 749-55.
- [374] Courneya KS, Segal RJ, Reid RD, Jones LW, Malone SC, Venner PM, Parliament MB, Scott CG, Quinney HA, Wells GA. Three independent factors predicted adherence in a randomized controlled trial of resistance exercise training among prostate cancer survivors. *J Clin Epidemiol* 2004;57: 571-9.
- [375] Fillion L, Gagnon P, Leblond F, Gelinac C, Savard J, Dupuis R, Duval K, Larochelle M. A brief intervention for fatigue management in breast cancer survivors. *Cancer Nurs* 2008;31: 145-59.
- [376] Heim ME, v d Malsburg ML, Niklas A. Randomized controlled trial of a structured training program in breast cancer patients with tumor-related chronic fatigue. *Onkologie* 2007;30: 429-34.



- [377] Littman AJ, Bertram LC, Ceballos R, Ulrich CM, Ramaprasad J, McGregor B, McTiernan A. Randomized controlled pilot trial of yoga in overweight and obese breast cancer survivors: effects on quality of life and anthropometric measures. *Support Care Cancer* 2012;20: 267-77.
- [378] Pinto BM, Rabin C, Papandonatos GD, Frierson GM, Trunzo JJ, Marcus BH. Maintenance of effects of a home-based physical activity program among breast cancer survivors. *Support Care Cancer* 2008;16: 1279-89.
- [379] Rogers LQ, Hopkins-Price P, Vicari S, Markwell S, Pamentier R, Courneya KS, Hoelzer K, Naritoku C, Edson B, Jones L, Dunnington G, Verhulst S. Physical activity and health outcomes three months after completing a physical activity behavior change intervention: persistent and delayed effects. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18: 1410-8.
- [380] van Weert E, May AM, Korstjens I, Post WJ, van der Schans CP, van den Borne B, Mesters I, Ros WJ, Hoekstra-Weebers JE. Cancer-related fatigue and rehabilitation: a randomized controlled multicenter trial comparing physical training combined with cognitive-behavioral therapy with physical training only and with no intervention. *Phys Ther* 2010;90: 1413-25.
- [381] Chandwani KD, Thornton B, Perkins GH, Arun B, Raghuram NV, Nagendra HR, Wei Q, Cohen L. Yoga improves quality of life and benefit finding in women undergoing radiotherapy for breast cancer. *J Soc Integr Oncol* 2010;8: 43-55.
- [382] Mustian KM, Peppone L, Darling TV, Palesh O, Heckler CE, Morrow GR. A 4-week home-based aerobic and resistance exercise program during radiation therapy: a pilot randomized clinical trial. *J Support Oncol* 2009;7: 158-67.
- [383] Donnelly CM, Blaney JM, Lowe-Strong A, Rankin JP, Campbell A, McCrum-Gardner E, Gracey JH. A randomised controlled trial testing the feasibility and efficacy of a physical activity behavioural change intervention in managing fatigue with gynaecological cancer survivors. *Gynecol Oncol* 2011;122: 618-24.
- [384] Forner DM, Dakhil R, Lampe B. Quality of life and sexual function after surgery in early stage vulvar cancer. *Eur J Surg Oncol* 2015;41: 40-5.
- [385] Bakker RM, ter Kuile MM, Vermeer WM, Nout RA, Mens JW, van Doorn LC, de Kroon CD, Hompus WC, Braat C, Creutzberg CL. Sexual rehabilitation after pelvic radiotherapy and vaginal dilator use: consensus using the Delphi method. *Int J Gynecol Cancer* 2014;24: 1499-506.
- [386] Forner DM, Dakhil R, Lampe B. Can clitoris-conserving surgery for early vulvar cancer improve the outcome in terms of quality of life and sexual sensation? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2013;171: 150-3.
- [387] Frumovitz M, Sun CC, Schover LR, Munsell MF, Jhingran A, Wharton JT, Eifel P, Bevers TB, Levenback CF, Gershenson DM, Bodurka DC. Quality of life and sexual functioning in cervical cancer survivors. *J Clin Oncol* 2005;23: 7428-36.
- [388] Wilmoth MC, Botchway P. Psychosexual implications of breast and gynecologic cancer. *Cancer Invest* 1999;17: 631-6.
- [389] Juraskova I, Butow P, Robertson R, Sharpe L, McLeod C, Hacker N. Post-treatment sexual adjustment following cervical and endometrial cancer: a qualitative insight. *Psychooncology* 2003;12: 267-79.
- [390] Andersen BL, Woods XA, Copeland LJ. Sexual self-schema and sexual morbidity among gynecologic cancer survivors. *J Consult Clin Psychol* 1997;65: 221-9.
- [391] Korda JB. [Female sexual dysfunction]. *Urologe* 2008;47: 77-89; quiz 90-1.
- [392] Basson R, Leiblum S, Brotto L, Derogatis L, Fourcroy J, Fugl-Meyer K, Graziottin A, Heiman JR, Laan E, Meston C, Schover L, van Lankveld J, Schultz WW. Definitions of women's sexual dysfunction reconsidered: advocating expansion and revision. *J Psychosom Obstet Gynaecol* 2003;24: 221-9.
- [393] Jefferies H, Clifford C. Aloneness: the lived experience of women with cancer of the vulva. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2011;20: 738-46.
- [394] Jefferies H, Clifford C. All change: the lived experience of younger women with cancer of the vulva. *J Clin Nurs* 2012;21: 2327-35.
- [395] Shylasree TS, Karanjgaokar V, Tristram A, Wilkes AR, MacLean AB, Fiander AN. Contribution of demographic, psychological and disease-related factors to quality of life in women with high-grade vulval intraepithelial neoplasia. *Gynecol Oncol* 2008;110: 185-9.
- [396] Pilger A, Richter R, Fotopoulou C, Beteta C, Klapp C, Sehouli J. Quality of life and sexuality of patients after treatment for gynaecological malignancies: results of a prospective study in 55 patients. *Anticancer Res* 2012;32: 5045-9.
- [397] Hill EK, Sandbo S, Abramsohn E, Makelarski J, Wroblewski K, Wenrich ER, McCoy S, Temkin SM, Yamada SD, Lindau ST. Assessing gynecologic and breast cancer survivors' sexual health care needs. *Cancer* 2011;117: 2643-51.
- [398] Amsterdam A, Krychman ML. Sexual dysfunction in patients with gynecologic neoplasms: a retrospective pilot study. *J Sex Med* 2006;3: 646-9.



- [399] Likes WM, Stegbauer C, Tillmanns T, Pruett J. Correlates of sexual function following vulvar excision. *Gynecol Oncol* 2007;105: 600-3.
- [400] Flynn P, Kew F, Kisely Steve R. Interventions for psychosexual dysfunction in women treated for gynaecological malignancy. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews*: John Wiley & Sons, Ltd; 2009.
- [401] Levin AO, Carpenter KM, Fowler JM, Brothers BM, Andersen BL, Maxwell GL. Sexual morbidity associated with poorer psychological adjustment among gynecological cancer survivors. *Int J Gynecol Cancer* 2010;20: 461-70.
- [402] Krychman ML, Pereira L, Carter J, Amsterdam A. Sexual oncology: sexual health issues in women with cancer. *Oncology* 2006;71: 18-25.
- [403] Zettl S. [Sexuality--a taboo topic?]. *Zentralbl Gynakol* 2002;124: 395-9.
- [404] Aerts L, Enzlin P, Verhaeghe J, Vergote I, Amant F. Psychologic, relational, and sexual functioning in women after surgical treatment of vulvar malignancy: a prospective controlled study. *Int J Gynecol Cancer* 2014;24: 372-80.
- [405] Senn B, Eicher M, Mueller MD, Hornung R, Fink D, Baessler K, Hampf M, Denhaerynck K, Spirig R, Engberg S. A patient-reported outcome measure to identify occurrence and distress of post-surgery symptoms of WOMen with vulvAr Neoplasia (WOMAN-PRO) - a cross sectional study. *Gynecol Oncol* 2013;129: 234-40.
- [406] Horneber M, Bueschel G, Dennert G, Less D, Ritter E, Zwahlen M. How many cancer patients use complementary and alternative medicine: a systematic review and metaanalysis. *Integr Cancer Ther* 2012;11: 187-203.
- [407] Molassiotis A, Scott JA, Kearney N, Pud D, Magri M, Selvekerova S, Bruyns I, Fernandez-Ortega P, Panteli V, Margulies A, Gudmundsdottir G, Milovics L, Ozden G, Platin N, Patiraki E. Complementary and alternative medicine use in breast cancer patients in Europe. *Support Care Cancer* 2006;14: 260-7.
- [408] Paul M, Davey B, Senf B, Stoll C, Munstedt K, Mucke R, Micke O, Prott FJ, Buentzel J, Hubner J. Patients with advanced cancer and their usage of complementary and alternative medicine. *J Cancer Res Clin Oncol* 2013;139: 1515-22.
- [409] Ernst E, Cassileth BR. The prevalence of complementary/alternative medicine in cancer: a systematic review. *Cancer* 1998;83: 777-82.
- [410] Chatwin J, Tovey P. Complementary and alternative medicine (CAM), cancer and group-based action: a critical review of the literature. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2004;13: 210-8.
- [411] Blaes AH, Kreitzer MJ, Torkelson C, Haddad T. Nonpharmacologic complementary therapies in symptom management for breast cancer survivors. *Semin Oncol* 2011;38: 394-402.
- [412] Casla S, Hojman P, Marquez-Rodas I, Lopez-Tarruella S, Jerez Y, Barakat R, Martin M. Running away from side effects: physical exercise as a complementary intervention for breast cancer patients. *Clin Transl Oncol* 2014;17: 180-96.
- [413] Finnegan-John J, Molassiotis A, Richardson A, Ream E. A systematic review of complementary and alternative medicine interventions for the management of cancer-related fatigue. *Integr Cancer Ther* 2013;12: 276-90.
- [414] Fasching PA, Thiel F, Nicolaisen-Murmann K, Rauh C, Engel J, Lux MP, Beckmann MW, Bani MR. Association of complementary methods with quality of life and life satisfaction in patients with gynecologic and breast malignancies. *Support Care Cancer* 2007;15: 1277-84.
- [415] Shneerson C, Taskila T, Gale N, Greenfield S, Chen YF. The effect of complementary and alternative medicine on the quality of life of cancer survivors: a systematic review and meta-analyses. *Complement Ther Med* 2013;21: 417-29.
- [416] Hack TF, Ruether JD, Weir LM, Grenier D, Degner LF. Promoting consultation recording practice in oncology: identification of critical implementation factors and determination of patient benefit. *Psychooncology* 2013;22: 1273-82.
- [417] National Center of Complementary and Alternative Medicine alternative and integrative health (NCCAM). **Complementary, Alternative, or Integrative Health: What's In a Name? 2008; available at <http://nccam.nih.gov/health/whatiscam>.**
- [418] Gerber B, Scholz C, Reimer T, Briese V, Janni W. Complementary and alternative therapeutic approaches in patients with early breast cancer: a systematic review. *Breast Cancer Res Treat* 2006;95: 199-209.
- [419] Tautz E, Momm F, Hasenburg A, Guethlin C. Use of complementary and alternative medicine in breast cancer patients and their experiences: a cross-sectional study. *Eur J Cancer* 2012;48: 3133-9.
- [420] Molassiotis A, Browall M, Milovics L, Panteli V, Patiraki E, Fernandez-Ortega P. Complementary and alternative medicine use in patients with gynecological cancers in Europe. *Int J Gynecol Cancer* 2006;16 Suppl 1: 219-24.
- [421] Hack CC, Voß P, S L, Paul AE, Conrad S, Dobos GJ, Beckmann MW, Kümmel S. Mammakarzinom: Symptome lindern mit Methoden der Integrativen Medizin. *Geburtsh Frauenheilk* 2015;in press.
- [422] Vapiwala N, Mick R, Hampshire MK, Metz JM, DeNittis AS. Patient initiation of complementary and alternative medical therapies (CAM) following cancer diagnosis. *Cancer J* 2006;12: 467-74.



- [423] Burstein HJ, Gelber S, Guadagnoli E, Weeks JC. Use of alternative medicine by women with early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 1999;340: 1733-9.
- [424] Weis J, Bartsch HH, Hennies F, Rietschel M, Heim M, Adam G, Gärtner U, Ammon A. Complementary Medicine in Cancer Patients: Demand, Patient' Attitudes and Psychological Beliefs. *Onkologie* 1998;21: 144-49.
- [425] Hack CC, Hüttner NBM, Paepke D, Voiß P, Dobos G, Kümmel S, Münstedt K, Kiechle M, Fasching PA, Beckmann MW. Integrative Medicine in Gynecologic Oncology - Possibilities and Limits Part 1. *Geburtsh Frauenheilk* 2013;73: R65-R78.
- [426] Hack CC, Huttner NB, Fasching PA, Beckmann MW. Development and Validation of a Standardized Questionnaire and Standardized Diary for Use in Integrative Medicine Consultations in Gynecologic Oncology. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2015;75: 377-383.
- [427] Consortium of Academic Health Centers for Integrative Medicine. About us. In; 2015.
- [428] Jonas WB, Eisenberg D, Hufford D, Crawford C. The evolution of complementary and alternative medicine (CAM) in the USA over the last 20 years. *Forsch Komplementmed* 2013;20: 65-72.
- [429] Horneber M, Overkamp F, Rostock M. [Integration of integrative concepts -- a survey]. *Onkologie* 2012;35 Suppl 5: 3-11.
- [430] Eschiti VS. Lesson from comparison of CAM use by women with female-specific cancers to others: it's time to focus on interaction risks with CAM therapies. *Integr Cancer Ther* 2007;6: 313-44.
- [431] Richardson MA, Sanders T, Palmer JL, Greisinger A, Singletary SE. Complementary/alternative medicine use in a comprehensive cancer center and the implications for oncology. *J Clin Oncol* 2000;18: 2505-14.
- [432] Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebs Hilfe, AWMF). Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. AWMF Registernummer O32 - O45OL; Germering: W. Zuckschwerdt Verlag GmbH; 2012.
- [433] Münstedt K, Kirsch K, Milch W, Sachsse S, Vahrson H. Unconventional cancer therapy--survey of patients with gynaecological malignancy. *Arch Gynecol Obstet* 1996;258: 81-8.
- [434] Hlubocky FJ, Ratain MJ, Wen M, Daugherty CK. Complementary and alternative medicine among advanced cancer patients enrolled on phase I trials: a study of prognosis, quality of life, and preferences for decision making. *J Clin Oncol* 2007;25: 548-54.
- [435] Schonekaes K, Micke O, Mücke R, Buntzel J, Glatzel M, Bruns F, Kisters K. [Use of complementary/alternative therapy methods by patients with breast cancer]. *Forsch Komplementarmed Klass Naturheilkd* 2003;10: 304-8.
- [436] Micke O, Bruns F, Glatzel M, Schönekaes K, Micke P, Mücke R, Buntzel J. Predictive factors for the use of complementary and alternative medicine (CAM) in radiation oncology. *European Journal of Integrative Medicine* 2009;Volume 1: 25-29.
- [437] Han E, Johnson N, DeLaMelena T, Glissmeyer M, Steinbock K. Alternative therapy used as primary treatment for breast cancer negatively impacts outcomes. *Ann Surg Oncol* 2011;18: 912-6.
- [438] Bagenal FS, Easton DF, Harris E, Chilvers CE, McElwain TJ. Survival of patients with breast cancer attending Bristol Cancer Help Centre. *Lancet* 1990;336: 606-10.
- [439] Buiatti E, Arniani S, Verdecchia A, Tomatis L. Results from a historical survey of the survival of cancer patients given Di Bella multitherapy. *Cancer* 1999;86: 2143-9.
- [440] Milazzo S, Lejeune S, Ernst E. Laetrile for cancer: a systematic review of the clinical evidence. *Support Care Cancer* 2007;15: 583-95.
- [441] Guest DD, Evans EM, Rogers LQ. Diet components associated with perceived fatigue in breast cancer survivors. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2013;22: 51-9.
- [442] Druesne-Pecollo N, Touvier M, Barrandon E, Chan DS, Norat T, Zelek L, Herberg S, Latino-Martel P. Excess body weight and second primary cancer risk after breast cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Breast Cancer Res Treat* 2012;135: 647-54.
- [443] von Gruenigen V, Frasure H, Kavanagh MB, Janata J, Waggoner S, Rose P, Lerner E, Courneya KS. Survivors of uterine cancer empowered by exercise and healthy diet (SUCCEED): a randomized controlled trial. *Gynecol Oncol* 2012;125: 699-704.
- [444] McGough C, Baldwin C, Norman A, Frost G, Blake P, Tait D, Khoo V, Harrington K, Andreyev HJ. Is supplementation with elemental diet feasible in patients undergoing pelvic radiotherapy? *Clin Nutr* 2006;25: 109-16.
- [445] Mishra SI, Scherer RW, Snyder C, Geigle PM, Berlanstein DR, Topaloglu O. Exercise interventions on health-related quality of life for people with cancer during active treatment. *Clin Otolaryngol* 2012;37: 390-2.
- [446] Donnelly CM, Blaney JM, Lowe-Strong A, Rankin JP, Campbell A, McCrum-Gardner E, Gracey JH. A randomised controlled trial testing the feasibility and efficacy of a physical activity behavioural change intervention in managing fatigue with gynaecological cancer survivors. *Gynecol Oncol* 2001;122: 618-24.



- [447] Salehin D, Haugk C, Thill M, Cordes T, Hornung D, Abu-Hechle A, Hemmerlein B, Friedrich M. Serum 25-hydroxyvitamin D levels in patients with vulvar cancer. *Anticancer Res* 2012;32: 265-70.
- [448] Salehin D, Haugk C, Thill M, Cordes T, William M, Hemmerlein B, Friedrich M. Vitamin D receptor expression in patients with vulvar cancer. *Anticancer Res* 2012;32: 283-9.
- [449] Grant WB. Ecological studies of the UVB-vitamin D-cancer hypothesis. *Anticancer Res* 2012;32: 223-36.
- [450] Heinonen PK, Kuoppala T, Koskinen T, Punnonen R. Serum vitamins A and E and carotene in patients with gynecologic cancer. *Arch Gynecol Obstet* 1987;241: 151-6.
- [451] Palan PR, Goldberg GL, Basu J, Runowicz CD, Romney SL. Lipid-soluble antioxidants: beta-carotene and alpha-tocopherol levels in breast and gynecologic cancers. *Gynecol Oncol* 1994;55: 72-7.
- [452] Bollag W, Holdener EE. Retinoids in cancer prevention and therapy. *Ann Oncol* 1992;3: 513-26.
- [453] Grant WB. An ecological study of cancer mortality rates including indices for dietary iron and zinc. *Anticancer Res* 2008;28: 1955-63.
- [454] Naik R, Cross P, de Barros Lopes A, Robson P, Monaghan J. Lectins in the vulva. II. Vulvar intraepithelial neoplasia and squamous cell carcinoma. *Int J Gynecol Pathol* 1998;17: 162-70.
- [455] Naik R, Cross P, de Barros Lopes A, Robson P, Monaghan J. Lectins in the vulva. I. Normal vulvar epithelium and epithelium adjacent to vulvar intraepithelial neoplasia and squamous cell carcinoma. *Int J Gynecol Pathol* 1998;17: 154-61.
- [456] Oonk MH, de Hullu JA, Hollema H, Mourits MJ, Pras E, Wymenga AN, van der Zee AG. The value of routine follow-up in patients treated for carcinoma of the vulva. *Cancer* 2003;98: 2624-9.
- [457] Green MS, Naumann RW, Elliot M, Hall JB, Higgins RV, Grigsby JH. Sexual dysfunction following vulvectomy. *Gynecol Oncol* 2000;77: 73-7.
- [458] Woelber L, Trillsch F, Kock L, Grimm D, Petersen C, Choschzick M, Jaenicke F, Mahner S. Management of patients with vulvar cancer: a perspective review according to tumour stage. *Ther Adv Med Oncol* 2013;5: 183-92.
- [459] Maggino T, Landoni F, Sartori E, Zola P, Gadducci A, Alessi C, Solda M, Coscio S, Spinetti G, Maneo A, Ferrero A, Konishi De Toffoli G. Patterns of recurrence in patients with squamous cell carcinoma of the vulva. A multicenter CTF Study. *Cancer* 2000;89: 116-22.
- [460] Gadducci A, Tana R, Barsotti C, Guerrieri ME, Genazzani AR. Clinico-pathological and biological prognostic variables in squamous cell carcinoma of the vulva. *Crit Rev Oncol Hematol* 2012;83: 71-83.
- [461] Cormio G, Loizzi V, Carriero C, Cazzolla A, Putignano G, Selvaggi L. Groin recurrence in carcinoma of the vulva: management and outcome. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2010;19: 302-7.
- [462] Salani R, Backes FJ, Fung MF, Holschneider CH, Parker LP, Bristow RE, Goff BA. Posttreatment surveillance and diagnosis of recurrence in women with gynecologic malignancies: Society of Gynecologic Oncologists recommendations. *Am J Obstet Gynecol* 2011;204: 466-78.
- [463] Rauh-Hain JA, Clemmer J, Clark RM, Bradford LS, Growdon WB, Goodman A, Boruta DM, 2nd, Dizon DS, Schorge JO, del Carmen MG. Management and outcomes for elderly women with vulvar cancer over time. *BJOG* 2014;121: 719-27; discussion 727.
- [464] 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: 289-94.
- [465] Kitajima K, Suenaga Y, Ueno Y, Kanda T, Maeda T, Makihara N, Ebina Y, Yamada H, Takahashi S, Sugimura K. Value of fusion of PET and MRI in the detection of intra-pelvic recurrence of gynecological tumor: comparison with 18F-FDG contrast-enhanced PET/CT and pelvic MRI. *Ann Nucl Med* 2014;28: 25-32.
- [466] Hefler L, Obermair A, Tempfer C, van Houte M, Maenner G, Reinthaller A, Leodolter S, Kainz C. Serum concentrations of squamous cell carcinoma antigen in patients with vulvar intraepithelial neoplasia and vulvar cancer. *Int J Cancer* 1999;84: 299-303.
- [467] Yamawaki T, Takeshima N, Shimizu Y, Teshima H, Hasumi K. Serum levels of squamous cell carcinoma antigen and carcinoembryonic antigen as tumor markers of vulvar cancer. *J Obstet Gynaecol Res* 1996;22: 341-6.
- [468] Garzetti GC, Di Lauro RM, Ciavattini A, Pallotta MR, Marchegiani F, Valensise H, Tranquilli AL, Arduini D, Romanini C. Tumor markers in the early diagnosis of recurrence in gynecologic neoplasms: combined determination of CA-125, CA 15-3, CA 72.4, SCC, 90 K. *Ann Ostet Ginecol Med Perinat* 1991;112: 320-3.
- [469] van der Sijde R, de Bruijn HW, Krans M, Bouma J, Aalders JG. Significance of serum SCC antigen as a tumor marker in patients with squamous cell carcinoma of the vulva. *Gynecol Oncol* 1989;35: 227-32.
- [470] Gonzalez Bosquet J, Magrina JF, Gaffey TA, Hernandez JL, Webb MJ, Cliby WA, Podratz KC. Long-term survival and disease recurrence in patients with primary squamous cell carcinoma of the vulva. *Gynecol Oncol* 2005;97: 828-33.
- [471] Oonk MH, van Hemel BM, Hollema H, de Hullu JA, Ansink AC, Vergote I, Verheijen RH, Maggioni A, Gaarenstroom KN, Baldwin PJ, van Dorst EB, van der Velden J, Hermans RH, van der Putten HW, Drouin P,



- Runnebaum IB, Sluiter WJ, van der Zee AG. 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: 646-52.
- [472] Woelber L, Grimm D, Vettorazzi E, Wisotzki C, Trillsch F, Jaenicke F, Schwarz J, Choschzick M, Mahner S. Secondary sentinel node biopsy after previous excision of the primary tumor in squamous cell carcinoma of the vulva. *Ann Surg Oncol* 2013;20: 1701-6.
- [473] Woolderink JM, de Bock GH, de Hullu JA, Davy MJ, van der Zee AG, Mourits MJ. Patterns and frequency of recurrences of squamous cell carcinoma of the vulva. *Gynecol Oncol* 2006;103: 293-9.
- [474] Coulter J, Gleeson N. Local and regional recurrence of vulval cancer: management dilemmas. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2003;17: 663-81.
- [475] Husain A, Akhurst T, Larson S, Alektiar K, Barakat RR, Chi DS. 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: 177-80.
- [476] Weikel W, Schmidt M, Steiner E, Knapstein PG, Koelbl H. Surgical therapy of recurrent vulvar cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2006;195: 1293-302.
- [477] Turley RS, Czito BG, Haney JC, Tyler DS, Mantyh CR, Migaly J. Intraoperative pelvic brachytherapy for treatment of locally advanced or recurrent colorectal cancer. *Tech Coloproctol* 2013;17: 95-100.
- [478] Kunos C, von Gruenigen V, Waggoner S, Brindle J, Zhang Y, Myers B, Funkhouser G, Wessels B, Einstein D. Cyberknife radiosurgery for squamous cell carcinoma of vulva after prior pelvic radiation therapy. *Technol Cancer Res Treat* 2008;7: 375-80.
- [479] Backes FJ, Billingsley CC, Martin DD, Tierney BJ, Eisenhauer EL, Cohn DE, O'Malley DM, Salani R, Copeland LJ, Fowler JM. Does intra-operative radiation at the time of pelvic exenteration improve survival for patients with recurrent, previously irradiated cervical, vaginal, or vulvar cancer? *Gynecol Oncol* 2014;135: 95-9.
- [480] Rouzier R, Haddad B, Plantier F, Dubois P, Pelisse M, Paniel BJ. Local relapse in patients treated for squamous cell vulvar carcinoma: incidence and prognostic value. *Obstet Gynecol* 2002;100: 1159-67.
- [481] Salom EM, Penalver M. Recurrent vulvar cancer. *Curr Treat Options Oncol* 2002;3: 143-53.
- [482] Hruby G, MacLeod C, Firth I. Radiation treatment in recurrent squamous cell cancer of the vulva. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;46: 1193-7.
- [483] Raffetto N, Tombolini V, Santarelli M, Valeriani M, Galla DA, Enrici RM. Radiotherapy alone and chemoradiation in recurrent squamous cell carcinoma of the vulva. *Anticancer Res* 2003;23: 3105-8.
- [484] Hopkins MP, Morley GW. Pelvic exenteration for the treatment of vulvar cancer. *Cancer* 1992;70: 2835-8.
- [485] Hoffman MS, Cavanagh D, Roberts WS, Fiorica JV, Finan MA. Ultraradical surgery for advanced carcinoma of the vulva: an update. *Int J Gynecol Cancer* 1993;3: 369-372.
- [486] Chiantera V, Rossi M, De Iaco P, Koehler C, Marnitz S, Fagotti A, Fanfani F, Parazzini F, Schiavina R, Scambia G, Schneider A, Vercellino GF. Morbidity after pelvic exenteration for gynecological malignancies: a retrospective multicentric study of 230 patients. *Int J Gynecol Cancer* 2014;24: 156-64.
- [487] Miller B, Morris M, Levenback C, Burke TW, Gershenson DM. Pelvic exenteration for primary and recurrent vulvar cancer. *Gynecol Oncol* 1995;58: 202-5.
- [488] Durrant KR, Mangioni C, Lacave AJ, George M, van der Burg ME, Guthrie D, Rotmenz N, Dalesio O, Vermorken JB. Bleomycin, methotrexate, and CCNU in advanced inoperable squamous cell carcinoma of the vulva: a phase II study of the EORTC Gynaecological Cancer Cooperative Group (GCCG). *Gynecol Oncol* 1990;37: 359-62.
- [489] Wagenaar HC, Colombo N, Vergote I, Hoctin-Boes G, Zanetta G, Pecorelli S, Lacave AJ, van Hoesel O, Cervantes A, Bolis G, Namer M, Lhomme C, Guastalla JP, Nooij MA, Poveda A, Scotto di Palumbo V, Vermorken JB. Bleomycin, methotrexate, and CCNU in locally advanced or recurrent, inoperable, squamous-cell carcinoma of the vulva: an EORTC Gynaecological Cancer Cooperative Group Study. *European Organization for Research and Treatment of Cancer. Gynecol Oncol* 2001;81: 348-54.
- [490] Witteveen PO, van der Velden J, Vergote I, Guerra C, Scarabeli C, Coens C, Demonty G, Reed N. Phase II study on paclitaxel in patients with recurrent, metastatic or locally advanced vulvar cancer not amenable to surgery or radiotherapy: a study of the EORTC-GCG (European Organisation for Research and Treatment of Cancer--Gynaecological Cancer Group). *Ann Oncol* 2009;20: 1511-6.
- [491] Horowitz NS, Olawaiye AB, Borger DR, Growdon WB, Krasner CN, Matulonis UA, Liu JF, Lee J, Brard L, Dizon DS. Phase II trial of erlotinib in women with squamous cell carcinoma of the vulva. *Gynecol Oncol* 2012;127: 141-6.
- [492] Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DKH, AWMF). S3-Leitlinie Palliativmedizin, AWMF-Registernummer 128 - 001OL; 2015.
- [493] Radbruch L, Payne S. White Paper on standards and norms for hospice and palliative care in Europe: part 2 *European Journal of Palliative Care* 2010;17: 22-33.
- [494] World Health Organization. Palliative care. Geneva 2007: 62.



- [495] National_Comprehensive_Cancer_Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Palliative Care. 2012; available at www.nccn.org
- [496] Smith TJ, Temin S, Alesi ER, Abernethy AP, Balboni TA, Basch EM, Ferrell BR, Loscalzo M, Meier DE, Paice JA, Peppercorn JM, Somerfield M, Stovall E, Von Roenn JH. American Society of Clinical Oncology provisional clinical opinion: the integration of palliative care into standard oncology care. *J Clin Oncol* 2014;30: 880-7.
- [497] European Association for Palliative Care (EAPC) LR, 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; 16(6).
- [498] 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). *American College of Chest Physicians*; 2007
- [499] Peppercorn JM, Smith TJ, Helft PR, Debono DJ, Berry SR, Wollins DS, Hayes DM, Von Roenn JH, Schnipper LE. American society of clinical oncology statement: toward individualized care for patients with advanced cancer. *J Clin Oncol* 2011;29: 755-60.
- [500] National-Institute-for-Clinical-Excellence-(NICE). Improving Supportive and Palliative Care for Adults with Cancer, available at www.nice.org. 2004.
- [501] Ontario Guidelines Advisory Committee. Palliative Care: Improving Palliative Care Planning for Identified Patients. available at http://www.icsi.org/guidelines_and_more/guidelines_order_sets_protocols/other_health_care_conditions/palliative_care/palliative_care_11875.html 2007.
- [502] National Consensus Project. National Consensus Project for Quality Palliative Care In Clinical Practice Guidelines for Quality Palliative Care Second Edition 2009. Available at <http://www.nationalconsensusproject.org>.
- [503] Douglas C, Murtagh FE, Chambers EJ, Howse M, Ellershaw J. 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: 103-10.
- [504] Ontario Guidelines Advisory Committee Palliative Care: Recognizing Eligible Patients and Starting the Discussion. 2008. Available at http://www.icsi.org/guidelines_and_more/guidelines_order_sets_protocols/other_health_care_conditions/c_palliative_care/palliative_care_11875.html
- [505] World Health Organization. Palliative Care: Cancer control : knowledge into action : WHO guide for effective programmes; module 5. 2007. Geneva, Switzerland
- [506] Institute for Clinical Systems Improvement. Health care guidelines: palliative care- 3d edition. 2009. <https://www.icsi.org/>
- [507] Smith TJ, Temin S, Alesi ER, Abernethy AP, Balboni TA, Basch EM, Ferrell BR, Loscalzo M, Meier DE, Paice JA, Peppercorn JM, Somerfield M, Stovall E, Von Roenn JH. American Society of Clinical Oncology provisional clinical opinion: the integration of palliative care into standard oncology care. *J Clin Oncol* 2012;30: 880-7.
- [508] National_comprehensive_cancer_network. Palliative Care 2.2012. In: *Clinical practical guidelines in oncology*; 2012. Available at www.nccn.org
- [509] National Institute for Clinical Excellence. Guidance on Cancer Services; Improving Supportive and Palliative Care for Adults with Cancer; The manual; 2004. <https://www.nice.org.uk/guidance/csgsp>
- [510] Dudgeon D, King S, Howell D, Green E, Gilbert J, Hughes E, Lalonde B, Angus H, Sawka C. Cancer Care Ontario's experience with implementation of routine physical and psychological symptom distress screening. *Psychooncology* 2012;21: 357-64.
- [511] Carlson LE, Waller A, Groff SL, Zhong L, Bultz BD. Online screening for distress, the 6th vital sign, in newly diagnosed oncology outpatients: randomised controlled trial of computerised vs personalised triage. *Br J Cancer* 2012;107: 617-25.
- [512] Billings JA. The Need for Safeguards in Advance Care Planning. *J Gen Intern Med* 2012;27:595-600.
- [513] Simon ST, Higginson IJ, Harding R, Daveson BA, Gysels M, Deliens L, Echteld MA, Radbruch L, Toscani F, Krzyzanowski DM, Costantini M, Downing J, Ferreira PL, Benalia A, Bausewein C. Enhancing patient-reported outcome measurement in research and practice of palliative and end-of-life care. *Support Care Cancer* 2012;20: 1573-1578.
- [514] National_comprehensive_cancer_network. Disstress Management. In: *Clinical practical guidelines in oncology*; 2011. Available at www.nccn.org
- [515] Stiel S, Pollok A, Elsner F, Lindena G, Ostgathe C, Nauck F, Radbruch L. Validation of the Symptom and Problem Checklist of the German Hospice and Palliative Care Evaluation (HOPE). *J Pain Symptom Manage* 2012;43: 593-605.



- [516] Gilbert JE, Howell D, King S, Sawka C, Hughes E, Angus H, Dudgeon D. Quality improvement in cancer symptom assessment and control: the Provincial Palliative Care Integration Project (PPCIP). *J Pain Symptom Manage* 2012;43: 663-78.
- [517] Lindenfeld J, Albert NM, Boehmer JP, Collins SP, Ezekowitz JA, Givertz MM, Katz SD, Klapholz M, Moser DK, Rogers JG, Starling RC, Stevenson WG, Tang WH, Teerlink JR, Walsh MN. HFSA 2010 Comprehensive Heart Failure Practice Guideline. *J Card Fail* 2010;16: e1-194.
- [518] Gaertner J, Frechen S, Sladek M, Ostgathe C, Voltz R. Palliative care consultation service and palliative care unit: why do we need both? *Oncologist* 2012;17: 428-35.
- [519] Bruera E, Hui D. Integrating supportive and palliative care in the trajectory of cancer: establishing goals and models of care. *J Clin Oncol* 2010;28: 4013-7.
- [520] Bruera E, Yennurajalingam S. Palliative Care in Advanced Cancer Patients: How and When? *Oncologist* 2012.
- [521] Levy MH, Back A, Benedetti C, Billings JA, Block S, Boston B, Bruera E, Dy S, Eberle C, Foley KM, Karver SB, Knight SJ, Misra S, Ritchie CS, Spiegel D, Sutton L, Urba S, Von Roenn JH, Weinstein SM. NCCN clinical practice guidelines in oncology: palliative care. *J Natl Compr Canc Netw* 2009;7: 436-73.
- [522] Gaertner J, Wuerstlein R, Klein U, Scheicht D, Frechen S, Wolf J, Hellmich M, Mallmann P, Harbeck N, Voltz R. Integrating Palliative Medicine into Comprehensive Breast Cancer Therapy - a Pilot Project. *Breast Care (Basel)* 2011;6: 215-220.
- [523] Hui D, Mori M, Parsons HA, Kim SH, Li Z, Damani S, Bruera E. The Lack of Standard Definitions in the Supportive and Palliative Oncology Literature. *J Pain Symptom Manage* 2011.
- [524] Cherny N. Best supportive care: a euphemism for no care or a standard of good care? *Semin Oncol* 2011;38: 351-7.
- [525] Casey C, Chen LM, Rabow MW. Symptom management in gynecologic malignancies. *Expert Rev Anticancer Ther* 2011;11: 1077-89.
- [526] Ryan M, Stainton MC, Jaconelli C, Watts S, MacKenzie P, Mansberg T. The experience of lower limb lymphedema for women after treatment for gynecologic cancer. *Oncol Nurs Forum* 2003;30: 417-23.
- [527] Dennert G, Horneber M. Selenium for alleviating the side effects of chemotherapy, radiotherapy and surgery in cancer patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2006: CD005037.
- [528] de Valois BA, Young TE, Melsome E. Assessing the feasibility of using acupuncture and moxibustion to improve quality of life for cancer survivors with upper body lymphoedema. *Eur J Oncol Nurs* 2012;16: 301-9.
- [529] Bruns F, Micke O, Bremer M. Current status of selenium and other treatments for secondary lymphedema. *J Support Oncol* 2003;1: 121-30.
- [530] Carlson JW, Stojadinovic A, Ennis W, Diegelmann R, Attinger C. Multidisciplinary panel discussion of a gynecologic oncology patient: preventing wound complications. *Gynecol Oncol* 2008;111: S98-100.
- [531] Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ). Kompendium Q-M-A. Qualitätsmanagement in der ambulanten Versorgung. 3rd ed: Deutscher Ärzte Verlag; 2009.
- [532] Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ). Programm für Nationale Versorgungsleitlinien von BÄK, KBV und AWMF: Qualitätsindikatoren - Manual für Autoren. Berlin: äzq; 2009.
- [533] Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Entwicklung von Leitlinien basierten Qualitätsindikatoren. Methodenpapier für das Leitlinien-programm Onkologie. Version 1.0. 2013.

