



Onkologischer Schwerpunkt Stuttgart

Leitlinie des OSP Stuttgart
zur Diagnostik und Therapie des
Vulvakarzinoms

erstellt von der
Arbeitsgruppe „Tumoren weiblicher Genitalorgane“
und verabschiedet im OSP-Kolloquium am
16.10.2012

In Anlehnung an die Leitlinien und Empfehlungen (S2k, Stand 10/2010) der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie e. V. in der Deutschen Krebsgesellschaft e. V. (DKG) und in der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e. V. (DGGG).



OSP

Onkologischer Schwerpunkt Stuttgart



AGAPLESION
BETHESDA KRANKENHAUS

Agaplesion
Bethesda Krankenhaus
Hohenheimer Str. 21
70184 Stuttgart



Diakonie Klinikum
Stuttgart

Diakonie-Klinikum
Rosenbergstr. 38
70176 Stuttgart



Karl-Olga
Krankenhaus

Karl-Olga-Krankenhaus
Hackstr. 61
70190 Stuttgart



Krankenhaus
vom Roten Kreuz

Krankenhaus vom Roten Kreuz
Badstr. 35-37
70372 Stuttgart



Klinikum Stuttgart

Bürgerhospital
Tunzhofer Str. 14-16
70191 Stuttgart

Katharinenhospital
Kriegsbergstr. 60
70174 Stuttgart

Krankenhaus Bad Cannstatt
Prießnitzweg 24
70374 Stuttgart

Olgahospital
Bismarckstr. 8
70176 Stuttgart



Marienhospital
Böheimstr. 37
70199 Stuttgart



St.-Anna-Klinik
Obere Waiblinger Str. 101
70374 Stuttgart



Robert-Bosch-Krankenhaus

Robert-Bosch-Krankenhaus
Auerbachstr. 110
70376 Stuttgart



Robert-Bosch-Krankenhaus
Klinik Schillerhöhe

Klinik Schillerhöhe
Solitudestr. 18
70839 Gerlingen



Robert-Bosch-Krankenhaus
Klinik Charlottenhaus

Klinik Charlottenhaus
Gerokstr. 31
70184 Stuttgart

OSP-Geschäftsstelle

Rosenbergstraße 38
70176 Stuttgart
Telefon 0711/64558-80
Telefax 0711/64558-90
www.osp-stuttgart.de
info@osp-stuttgart.de

Diese und weitere Leitlinien finden Sie auf unserer Homepage unter „Ärzte-Infos - Therapieleitlinien und Sitzungsprotokolle“. Zugangsdaten zu dem passwortgeschützten Bereich können bei der OSP-Geschäftsstelle angefordert werden.

Wenn Sie Interesse haben, sich in einer Arbeitsgruppe zu engagieren, wenden Sie sich bitte ebenfalls an o. g. Adresse.

Inhaltsverzeichnis:

1. Epidemiologie und Risikofaktoren.....	5
1.1. Epidemiologie der Vulvären intraepithelialen Neoplasie (VIN)	5
1.2. Epidemiologie des Vulvakarzinoms.....	5
2. Prävention / Früherkennung.....	5
3. Diagnostik bei der symptomatischen Patientin (Beschwerden, vorhandene Läsion).....	5
3.1. Prätherapeutisches Staging bei einem Karzinom	6
3.2. Diagnostik bei fortgeschrittenen Tumoren.....	6
3.3. Fernmetastasierungsdiagnostik	6
3.4. Staging	6
4. Pathologie des Vulvakarzinoms und seiner Vorstufen (Präkanzerosen).....	7
4.1. Klassifikation der Präkanzerosen.....	7
4.2. Einteilung der vulvären intraepithelialen Neoplasien	8
4.3. Morphologie der invasiven Karzinome.....	8
4.4. Aufarbeitung des Gewebes	8
5. Aufklärung der Patientin.....	8
6. Therapie	9
6.1. Therapie der VIN (nach ISSVD) = VIN 2/3 (nach WHO).....	9
6.2. Therapie des Vulvakarzinoms.....	10
6.3. Operative Therapie der Lymphabflusswege.....	10
6.4. Ausmaß der Lymphonodektomie.....	11
6.5. Kontralaterale LK bei lateral gelegenem Tumor	12
6.6. Komplikationen der inguinofemorale Lymphonodektomie.....	12
6.7. Sentinel-Lymphonodektomie.....	12
6.8. Pelvine Lymphknoten.....	13
6.8.1. Anmerkungen zur Radiotherapie.....	13
7. Radiotherapie und Radiochemotherapie des Vulvakarzinoms.....	13

Leitlinie „Vulvakarzinom“

7.1. Primäre Strahlentherapie.....	14
7.2. Primäre Radiochemotherapie.....	14
7.3. Adjuvante Strahlentherapie.....	14
8. Supportive Therapie.....	15
9. Psychoonkologische Maßnahmen.....	16
10. Rehabilitation.....	16
11. Nachsorge – Vulvakarzinom.....	17
12. Rezidiv / Metastasen.....	18
12.1. Allgemeine Aspekte.....	18
12.2. Fernmetastasen.....	18
13. Literaturverzeichnis:.....	19

1. Epidemiologie und Risikofaktoren

1.1. Epidemiologie der Vulvären intraepithelialen Neoplasie (VIN)

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

Die VIN ist die häufigste präinvasive Erkrankung der Vulva. Kürzlich veröffentlichte Daten aus den USA geben insgesamt eine Vervierfachung der Inzidenz der VIN in den letzten 30 Jahren an [1-3, 4]. Derzeit geht man von einer Inzidenz von 7 pro 100.000 Frauen aus. Als Gründe für den Anstieg der VIN-Fälle kommen eine steigende Inzidenz von HPV-Neuinfektionen des unteren Genitaltraktes und / oder Verbesserungen diagnostischer Verfahren in Betracht.

1.2. Epidemiologie des Vulvakarzinoms

Der Inzidenzanstieg des invasiven Vulvakarzinoms ist deutlich geringer als bei der VIN. Auch hier sind zunehmend jüngere Frauen betroffen. Das Vulvakarzinom ist das vierthäufigste Genital-Karzinom. In Deutschland erkranken jährlich ca. 1600 Frauen und ca. 620 starben an Vulvakarzinomen (Daten aus 2004). Die Inzidenz liegt bei ca. 2,5/100.000 und die Mortalität bei ca. 1,3/100.000 (RKI, 2006).

2. Prävention / Früherkennung

Eine primäre Prävention der HPV-assoziierten VIN und invasiven Karzinome ist durch die Vermeidung einer genitalen Infektion mit HPV möglich. Die Primärprävention besteht in der Verhinderung einer HPV Infektion als Ursache der VIN (in 90%) [6] und des Vulvakarzinoms (in 40-60%) [5].

Es wird derzeit keine HPV-Testung vor der Impfung empfohlen (siehe S3 LL HPV-Impfung). Man geht davon aus, dass ca. 80-90% der VIN und bis zu 40-60% der Vulvakarzinome bei einer flächendeckenden Impfung (Primärprävention) verhindert werden können. Vorherrschend ist der onkogene Typ HPV 16, dessen DNA in über 80% der VIN Läsionen nachgewiesen werden kann, gefolgt von HPV 33 mit ca. 10% [6].

Die hochgradige VIN ist eine Präkanzerose. Die Progressionsrate von der VIN 3 zum invasiven Karzinom bei 88 unbehandelten Frauen wurde in einem systematischen Übersichtsartikel auf 9% geschätzt, in der behandelten Gruppe entwickelten 6,5% ein Vulvakarzinom [7]. In einer weiteren Arbeit [16] betrug die Progressionsrate trotz Behandlung 3,8%. Die VIN tritt nicht selten multifokal auf und rezidiert in ca. 30% der Fälle [8, 9, 10]. Des Weiteren finden sich oft multizentrische Läsionen (Kombination mit CIN, VAIN, AIN und den entsprechenden Karzinomen).

3. Diagnostik bei der symptomatischen Patientin

Frühsymptome beim Vulvakarzinom und seinen Vorstufen sind oft unspezifisch oder fehlen. Anhaltende Symptome erfordern eine detaillierte klinische Diagnostik.

Die Diagnostik erfolgt primär klinisch. Die Grundlage der Abklärungsdiagnostik ist die Inspektion, ggf. ergänzt durch eine Vulvoskopie, sowie Palpation einschließlich der Leisten. Bei auffälligen Befunden

muss eine Gewebeentnahme erfolgen. Zytologie, HPV-Test und Toluidinblau-Probe sollen in der Routinediagnostik nicht eingesetzt werden.

Mithilfe 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.

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

Alle suspekten Läsionen müssen histologisch abgeklärt werden.

3.1. Prätherapeutisches Staging bei einem Karzinom

Bei nachgewiesener Invasion sind prätherapeutisch folgende Bestimmungen erforderlich:

- Invasionstiefe
- Gynäkologische Untersuchung des gesamten Anogenitalbereiches
- Bestimmen der klinischen Tumorgröße
- Bestimmen der Tumorlokalisation und -ausdehnung sowie Dokumentation eines Übergriffes des Tumors auf Urethra, Vagina, Anus, Knochen
- Ausschluss einer Multizentrität

3.2. Diagnostik bei fortgeschrittenen Tumoren

Weitere bildgebende oder endoskopische Verfahren sind nur bei gezielter Indikation einzusetzen. Beim extramammären Paget und Basalzellkarzinom der Vulva sind synchrone extragenitale Neoplasien auszuschließen.

Bei klinisch die Vulva überschreitendem Tumorwachstum (FIGO III-IV) sollten die betroffenen Nachbarorgane im Hinblick auf eine Mukosabeteiligung endoskopiert werden.

3.3. Fernmetastasierungsdiagnostik

Eine Fernmetastasensuche ist nur bei fortgeschrittenen Vulvakarzinomen angezeigt.

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 % [11]. Entsprechend ist eine viszerale Metastasierungsdiagnostik nur bei fortgeschrittenem Tumorstadium erforderlich.

3.4. Staging (Stand 2010)

Tab. 1 TNM/FIGO-Klassifikation der Vulvakarzinome		
TNM-Kategorien	FIGO-Stadien	Definition
TX		Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0		Kein Anhalt für Primärtumor
Tis		Carcinoma in situ (präinvasives Karzinom), vulväre intraepitheliale Neoplasie (VIN) 3
T1	I	Tumor begrenzt auf Vulva oder Vulva und Perineum
T1a	IA	Tumor 2 cm oder weniger in größter Ausdehnung, Stromainvasion nicht größer als 0,1 cm ^a
T1b	IB	Tumor mehr als 2 cm in größter Ausdehnung oder Stromainvasion >0,1 cm ^a
T2	II	Tumor infiltriert eine der folgenden Strukturen: unteres Drittel der Urethra, unteres Drittel der Vagina, Anus
T3 ^b	IVA	Tumor infiltriert eine der folgenden Strukturen: obere zwei Drittel der Urethra, obere zwei Drittel der Vagina, Blasenschleimhaut, Rektumschleimhaut, oder ist an Beckenknochen fixiert
^a Die Invasionstiefe ist definiert als Ausmaß der Tumorausdehnung, gemessen von der Epithel-Stroma-Grenze der angrenzenden oberflächlichsten dermalen Papille bis zum tiefsten Punkt der Invasion.		
^b Die T3-Kriterien werden in der FIGO-Klassifikation nicht benutzt, sie werden dort als T4 klassifiziert.		
N – Regionäre Lymphknoten		
NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden	
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen	
N1	Regionäre Lymphknotenmetastasen mit folgenden Eigenschaften:	
N1a	Eine oder 2 Lymphknotenmetastase(n), jede kleiner als 0,5 cm	
N1b	Eine Lymphknotenmetastase 0,5 cm oder größer	
N2	Regionäre Lymphknotenmetastasen mit folgenden Eigenschaften:	
N2a	3 oder mehr Lymphknotenmetastasen, jede kleiner als 5 mm	
N2b	2 oder mehr Lymphknotenmetastasen, 5 mm oder größer	
N2c	Lymphknotenmetastasen mit extrakapsulärer Ausbreitung	
N3	Fixierte oder ulzerierte regionäre Lymphknotenmetastasen	
M – Fernmetastasen		
M0	Keine Fernmetastasen	
M1	Fernmetastasen (einschließlich Beckenlymphknotenmetastasen)	

4. Pathologie des Vulvakarzinoms und seiner Vorstufen (Präkanzerosen)

- a) Die histologische Klassifikation der Präkanzerosen und des invasiven Vulvakarzinoms erfolgt nach den Vorgaben der WHO.
- b) Die postoperative Stadieneinteilung erfolgt nach der TNM-Klassifikation.
- c) Mindestanforderungen an den histopathologischen Befundbericht des Vulvakarzinoms sind: Tumorstadium, Tumorgöße, Invasionstiefe, Grading, histologischer Tumortyp, Gefäß- und Lymphgefäßeinbruch, R-Klassifikation, sowie metrischer Abstand des Tumors zum Resektionsrand. Bei erfolgter Lymphonodektomie muss die Zahl der entfernten Lymphknoten angegeben werden sowie im Falle einer Lymphknotenmetastasierung die Zahl der metastatisch befallenen Lymphknoten, die Metastasengröße und die extranodale Ausbreitung.

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 [12]. Die Definition der VIN beinhaltet zelluläre Atypien des Plattenepithels mit Störung des geweblichen Aufbaus.

4.2. Einteilung der vulvären intraepithelialen Neoplasien [12-14]

WHO 2003	VIN Geringgradige Dysplasie	VIN 2 Mäßiggradige Dysplasie	VIN 3 Hochgradige Dysplasie Carcinoma in situ
ISSVD* 2004	HPV-related lesions	VIN	VIN

Die mit 90 bis 98% häufigste Form der VIN ist die klassische VIN.

Die differenzierte VIN ist mit 2-10% aller VIN deutlich seltener.

Die Termini Bowenoide Papulose, Erythroplasia Queyrat und Carcinoma simplex vulvae sind obsolet und sollen in der histologischen Diagnostik nicht mehr benutzt werden, sie werden heute unter der Bezeichnung VIN subsummiert.

Eine Sonderstellung nimmt der vulväre Morbus Paget ein [15]. Die Vulva ist die häufigste Lokalisation des extramammären Morbus Paget. Dennoch liegt seine Häufigkeit unter 1% aller vulvärer Präkanzerosen.

Die Pathogenese des vulvären Morbus Paget ist noch nicht vollständig geklärt. In der Majorität stellt er eine intraepitheliale Neoplasie apokrin bzw. ekrin differenzierter, ortsständiger Zellen dar. In 2-15% ist der vulväre Morbus Paget assoziiert mit lokoregionären Malignomen.

4.3. Morphologie der invasiven Karzinome

Die Majorität aller invasiven Vulvakarzinome sind Plattenepithelkarzinome (>95%), gefolgt von den Basalzellkarzinomen (~5%). Andere Tumorentitäten sind selten.

4.4. Aufarbeitung des Gewebes

Siehe aktuelle Leitlinie DGGG.

5. Aufklärung der Patientin

a) Die Bereitstellung qualifizierter und sachkompetenter Informationsmaterialien (Print oder Internetmedien) soll nach den Qualitätsforderungen der Leitlinie Fraueninformation erfolgen, um Patientinnen durch eine verständliche Risikokommunikation (u.a. Angaben von Häufigkeiten statt Relativprozente) in ihrer selbstbestimmten Entscheidung für oder gegen medizinische Maßnahmen zu unterstützen.

b) Die Art der Vermittlung von Informationen und die Aufklärung der Patientin sollte umfassend sowie wahrheitsgemäß sein und nach folgenden Grundprinzipien einer patientenzentrierten Kommunikation erfolgen:

- Ausdruck von Empathie und aktives Zuhören
- Direktes und einfühlsames Ansprechen schwieriger Themen
- Wenn möglich, Vermeidung von medizinischem Fachvokabular, gg. Erklärung von Fachbegriffen
- Strategien, um das Verständnis zu verbessern (Wiederholung, Zusammenfassung wichtiger Informationen, Nutzung von Graphiken u.ä.)
- Ermutigung, Fragen zu stellen
- Erlaubnis und Ermutigung, Gefühle auszudrücken
- Weiterführende Hilfe anbieten (beispielsweise Selbsthilfegruppen, Psychoonkologie, psychosoziale Krebsberatung)

6. Therapie

6.1. Therapie der VIN (nach ISSVD) = VIN 2/3 (nach WHO)

Bezüglich der Breite des Resektionsrandes bei VIN 2/3, einschließlich multifokaler VIN 2/3, gibt es keine ausreichende Evidenz.

VIN 2/3 - Läsionen sollten durch Exzision und/oder Laservaporisation im Gesunden entfernt werden.

Bei multifokalem VIN 2/3 erfolgt die Laserevaporisation mit anschließender Kontrolle alle 3 Monate. Bei unifokalem VIN 2/3 erfolgt die Exzision. (OSP-Konsens).

Ziele der Therapie sind:

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

Die Behandlung der VIN 2/3 muss befundadaptiert durchgeführt werden. Es bestehen folgende Therapieoptionen:

-Lokale Exzision

(Wide excision mittels Skalpell oder Laser): Hierbei sollte der suspekte Bezirk im Gesunden exzidiert werden.

-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.

-Skinning Vulvektomie

In seltenen Fällen kann eine großflächige Hautentfernung an der Vulva (sog. skinning Vulvektomie) erforderlich sein.

-Imiquimod

kein Standard, eingeschränkte teils widersprüchliche Datenlage, nicht für die VIN-Therapie zugelassen, off-label-use.

6.2. Therapie des Vulvakarzinoms

Ziel der Operation beim Vulvakarzinom ist die R0-Resektion mit 10mm gesundem Randsaum.

Lokale operative Therapie beim unifokalen Vulvakarzinom T1a – T2 ist die radikale lokale Exzision mit 10mm gesundem Randsaum. Falls ein Resektionsrand >10mm nicht möglich scheint, sollte die neoadjuvante Radiochemotherapie besprochen werden.

Therapieoptionen im Stadium T3 sind die Operation, die primäre Radiochemotherapie bzw. die neoadjuvante Radiochemotherapie gefolgt von der Operation. Wichtig ist die interdisziplinäre Diskussion, um der Patientensituation gerecht zu werden, präoperativ erfolgt die interdisziplinäre Vorstellung.

Im Stadium III/IV stellt eine primäre Radiochemotherapie die Möglichkeit zum Organerhalt dar. Eine neoadjuvante Radiochemotherapie kann eingesetzt werden, um die Radikalität der nachfolgenden Operation einzuschränken.

Sollte eine Vulvektomie erforderlich sein, so gilt die Empfehlung:

Die Drei-Schnitt-Technik, d.h. Vulvektomie und Lymphonodektomie von separaten Schnitten aus, ist der En-bloc-Technik vorzuziehen.

Bei ausgewählten Patientinnen ist eine Vulvektomie nach dem Vulvafeldkonzept /Vulvakompartiment nach Höckel ebenfalls möglich (insbesondere bei Patientinnen, die eine Radiatio ablehnen). (OSP-Konsens).

Über die verschiedenen Therapieverfahren ist die Patientin eingehend aufzuklären. Dabei sollte eine besondere Berücksichtigung folgender Faktoren erfolgen:

- Nebenerkrankungen
- Allgemeinzustand
- zu erwartende Nebenwirkungen der Therapie
- Erwartung der Patientin an die Therapie.

6.3. Operative Therapie der Lymphabflusswege

Standard ist die systematische inguino-femorale Lymphonodektomie.

Beim T1a-Karzinom (Infiltrationstiefe 1mm und weniger) und dem Basalzellkarzinom ist die inguino-femorale Lymphonodektomie obsolet, beim verrukösen Karzinom in der Regel nicht indiziert.

Ab einer Infiltrationstiefe von mehr als 1,0 mm ($\geq pT1b$) ist eine systematische inguino-femorale Lymphonodektomie obligat.

Bei lateralem T1-Karzinom und freien ipsilateralen Lymphknoten kann auf eine kontralaterale Lymphonodektomie verzichtet werden. Wenn das Karzinom weniger als 1cm an die Medianlinie heranreicht, ist die bilaterale inguinofemorale Lymphonodektomie Standard.

Eine Sentinellymphonodektomie sollte nur unter strengen Qualitätsanforderungen und nach intensiver Patientinnenaufklärung auch über eine möglicherweise erhöhte Rezidivrate mit schwerwiegenden Folgen durchgeführt werden. Grundsätzlich kann eine Sentinellymphonodektomie nur beim T1-T2 Vulvakarzinom ≤ 4 cm Durchmesser mit klinisch und sonografisch nicht suspekten Leistenlymphknoten durchgeführt werden.

Bei selektierten Patientinnen kann nach präoperativer interdisziplinärer Vorstellung und entsprechender Aufklärung der Patientin (deutlich geringere Morbidität) eine Sentinellymphonodektomie durchgeführt werden. (OSP-Konsens).

Die Behandlung der pelvinalen Lymphknoten ist indiziert bei

- 3 oder mehr positiven unilateralen Leisten-LK
- Kapseldurchbruch in den Leisten-LK
- Makrometastase > 10 mm

6.4. Ausmaß der Lymphonodektomie

In mehreren Untersuchungen wurden Patientinnen lediglich oberflächlich inguinal lymphonodektomiert [16, 17, 18, 19]. Es traten in 4-8% Leistenrezidive auf, während bei der systematischen inguinofemorale Lymphonodektomie nur eine Leistenrezidivrate von 0,8% beschrieben wurde. Die Leistenrezidive waren überwiegend tiefe femorale Rezidive, obwohl die oberflächlichen LK negativ waren [20, 21, 22, 23]. Bei

einer systematischen inguino-femorale Lymphonodektomie sollen mindestens 6 Lymphknoten pro Seite entfernt werden [24].

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

Tab. 1 Lymphknotenmetastasierungshäufigkeit in Abhängigkeit von der Tumordinfiltrationstiefe

6.5. Kontralaterale LK bei lateral gelegenem Tumor

Nach einer größeren Literaturzusammenstellung fanden sich bei lateralen T1- Vulvakarzinomen mit freien ipsilateralen Lymphknoten kontralateral nur in 0,4% Lymphknotenmetastasen.

6.6. Komplikationen der inguiofemorale Lymphonodektomie

Die inguino-femorale Lymphonodektomie ist mit erheblicher Morbidität verbunden.

- Wundheilungsstörungen in 14-44%
- Lymphozelen in 30%
- Lymphödem (therapiepflichtig) des Beines in 20-69%

6.7. Sentinel-Lymphonodektomie

Die hohe Komplikationsrate der systematischen inguino-femorale Lymphonodektomie hat zu ersten Studien über die Sentinellymphonodektomie an der Vulva geführt [25].

Die Studien zur Sentinellymphonodektomie beim Vulvakarzinom haben eine sehr hohe Detektionsrate und Sensitivität ergeben, aber es ist auch eine relevante Rate falsch-negativer Befunde vorhanden und es sind mehrere Leistenrezidive nach alleiniger Sentinellymphonodektomie beschrieben [23, 26-31]. Eine Beobachtungsstudie, in der bei Patientinnen mit einem negativen Sentinellymphknoten auf eine komplette inguiofemorale Lymphonodektomie verzichtet wurde, hat eine Rezidivrate von 2,3% bei allerdings noch relativ kurzer Nachbeobachtungszeit ergeben [32]. Dadurch erscheint unter bestimmten Voraussetzungen eine alleinige Sentinellymphonodektomie vertretbar. Als wesentliche Bedingungen sollte eine ausgewiesene Expertise des gesamten Teams, insbesondere des Operateurs vorhanden sein. Dabei sollten 10 nachgewiesene Sentinellymphonodektomien beim Vulvakarzinom als Mindestvoraussetzungen angesehen werden. Aufgrund der schlechten Prognose eines inguinalen

Rezidivs muss die Patientin über das Verfahren umfassend aufgeklärt werden. Die Möglichkeit einer Zweitoperation zur systematischen Lymphonodektomie muss erwähnt werden.

6.8. Pelvine Lymphknoten

Pelvine LK-Metastasen sind insgesamt selten. Sie finden sich in weniger als 10% aller Vulvakarzinome und in weniger als 2% aller Vulvakarzinome der Stadien T1 und T2 [33-38].

Die Indikation zur Erweiterung der Lymphonodektomie (kontralateral, pelvin) kann sowohl zweizeitig als auch einzeitig mit Schnellschnitt-Diagnostik erfolgen.

Folgende Therapieoptionen für die pelvinen Lymphknoten sind möglich:

- Operation
- extraperitoneale ipsilaterale Lymphonodektomie [34, 39-41]
- laparoskopische Lymphonodektomie [36]
- Lymphonodektomie per Laparotomie

6.8.1. Anmerkungen zur Radiotherapie

Die zur Klärung der optimalen Therapie der pelvinen Lymphknoten durchgeführte prospektiv randomisierte Studie der GOG erbrachte aufgrund inkonsistenter Daten keinen eindeutigen Vorteil für Operation oder Radiotherapie, nachdem die radiotherapierten Patientinnen ein besseres Überleben, aber eine höhere pelvine Rezidivrate als die operierte Gruppe aufwies und die operierten Patientinnen trotz inguinaler Metastasierung keine Radiotherapie der Leiste erhielten [42]. Nachdem bei Patientinnen mit histologisch gesicherten inguinalen Lymphknotenmetastasen ein ca. 30%iges Risiko für pelvine Lymphknotenmetastasen besteht, kann die pelvine Lymphonodektomie den 70% der Patientinnen ohne pelvine Metastasen die Beckenbestrahlung ersparen. Das Zielvolumen kann dann auf die Leisten beschränkt und unnötige Toxizität vermieden werden. Im Falle positiver pelviner Lymphknoten besteht die Indikation zur adjuvanten Radiotherapie der pelvinen Lymphabflusswege [43]. Das periklitoridale Karzinom ist keine eigenständige Indikation für die Behandlung der pelvinen Lymphknoten. Bei deutlich vergrößerten, metastatisch befallenen Leistenlymphknoten sollte eine operative Therapie der Leiste erfolgen. Dabei ist unklar, ob eine systematische Lymphonodektomie oder nur die Entfernung aller vergrößerter Lymphknoten im Rahmen eines multimodalen Therapiekonzeptes durchgeführt werden muss.

7. Radiotherapie und Radiochemotherapie des Vulvakarzinoms

Die primäre Radiochemotherapie verkleinert die Tumorgöße und verbessert die Operabilität bei großen Primärtumoren. Indikationen für eine adjuvante inguinale Radiotherapie sind:

- 3 und mehr metastasierte Lymphknoten
- Kapselüberschreitung
- Metastase >10mm

7.1. Primäre Strahlentherapie

Die alleinige Strahlentherapie invasiver Vulvakarzinome beschränkt sich auf medizinisch nicht operable Patientinnen mit palliativer Zielsetzung. Die Dosis im Bereich des Primärtumors sollte 60 bis 70 Gy und im Bereich der inguinalen Lymphknoten (klinisch N0) 50 Gy betragen [44].

7.2. Primäre Radiochemotherapie

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. Durch eine Radiochemotherapie kann bei Patientinnen mit lokal fortgeschrittenen Vulvakarzinomen in 63-92% eine Tumorreduktion bewirkt und so ein operabler Zustand erreicht werden. 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 [45].

Die kombinierte Radiochemotherapie zeigt Komplettremissionen in 45-80%. Die meisten Autoren haben auch bei komplettem Ansprechen auf die Radiochemotherapie eine operative Maßnahme folgen lassen (Vulvektomie, inguinale Lymphonodektomie, lokale Exzision) [45-46]. Die akute Toxizität vor allem im Bereich der Haut kann erheblich und für die in der Mehrzahl älteren Patientinnen sehr belastend sein [45].

Ob eine alleinige primäre Radiochemotherapie mit Dosisescalation einer präoperativen Radiochemotherapie gefolgt von z.B. lokaler Exzision vorzuziehen bzw. gleichwertig ist, wird kontrovers diskutiert.

Nachdem trotz klinisch kompletter Remission im Tumorbett zum Teil Resttumor nachgewiesen werden konnte, sollte eine Resektion des Tumorbetts erwogen werden. Ob eine Verbesserung des Gesamtüberlebens resultiert, ist bislang unklar [47-49].

Bei klinisch unauffälligen Leisten (cN0) scheint nach der vorliegenden Datenlage der Verzicht auf die inguinofemorale Lymphonodektomie vertretbar.

Bei partieller Remission sollte der Resttumor mit gesundem Randsaum von 10mm lokal radikal exzidiert werden.

Eine bessere Schonung von Rektum, Blase und Dünndarm sowie eine Applikation höherer Dosen kann durch die IMRT (intensitätsmodulierte Radiotherapie) erreicht werden [50].

7.3. Adjuvante Strahlentherapie

Die Empfehlung zur postoperativen Strahlentherapie gilt insbesondere für R1- oder nur knapp R0-resezierte (< 10 mm Sicherheitsränder) Tumoren, wenn keine Nachresektion möglich ist [44]. Wurden inguinal keine metastatisch befallenen Lymphknoten gefunden (pN0), ist eine Bestrahlung der Leisten nicht erforderlich.

Durch eine 1986 von der GOG veröffentlichte Studie konnte nachgewiesen werden, dass Patientinnen mit Lymphknotenmetastasen von einer adjuvanten Strahlentherapie profitieren [51]. Es wird seither empfohlen, bei Befall von drei und mehr Lymphknoten entweder eine Strahlentherapie der inguinalen

und pelvinen Lymphabflußwege (45-50 Gy) oder eine pelvine Lymphonodektomie in Kombination mit einer inguinalen Radiotherapie durchzuführen.

Eine Dosisescalation auf ca. 56-58 Gy oder eine zusätzliche Chemotherapie bei Vorliegen von Risikofaktoren (extrakapsuläre Extension, R1-Resektion) kann allerdings ohne klare Datengrundlage erwogen werden.

Bei Befall von 1-2 inguinalen Lymphknoten und fehlendem Hinweis auf extrakapsuläre Invasion wird mehrheitlich der Verzicht auf eine adjuvante Strahlentherapie empfohlen.

Generell senkt die Radiatio der inguinalen Abflusswege das Risiko eines inguinalen Rezidivs mit und ohne nachgewiesene Lymphknotenmetastasen. Das Für und Wieder der Bestrahlung muss nach Abwägung zwischen Nutzen und Nebenwirkungen / Morbidität durch die Radiatio mit der Patientin individuell besprochen werden. (OSP-Konsens).

8. Supportive Therapie

Eine leitliniengerechte Supportivtherapie zur Prophylaxe und Minimierung therapie- oder tumorbedingter Symptome ist erforderlich.

Enteritis (s. auch ISTO Leitlinie Supportivtherapie)

Durch eine individuelle 3-D-gestützte Bestrahlungsplanung kann das Volumen der Mukosa im Bestrahlungsfeld reduziert werden. Bei radiogener Enteritis wird eine fettarme, glutaminreiche Diät, ggf. mit Zusatz von Vitamin E-Präparaten empfohlen (52). Die Therapie der Enteritis ist wie auch bei der Chemotherapie symptomatisch mit Loperamid, Spasmolytika und Anticholinergika (53). Bei therapierefraktären Situationen wird Octreotid angewendet(54, 55), bei Nachweis von Clostridiumtoxin im Stuhl orales Metronidazol oder Vancomycin.

Proktitis (s. auch ISTO Leitlinie Supportivtherapie)

Eine medikamentöse Prophylaxe der radiogenen Proktitis ist nicht bekannt. 5-ASA ist aufgrund erhöhter Komplikationsraten während der Strahlentherapie im Abdomen kontraindiziert. Die akute Proktitis kann topisch mit Butyraten therapiert werden (56). Die Behandlung der späten radiogenen Veränderungen des Rektums ist eine interdisziplinäre Aufgabe. Es liegen einzelne Daten zu endoskopischen Verödungen vor (57). Bei Therapieversagen können lokale antiphlogistische Behandlungen und Einläufe mit Sucralfat (2 x 2 g in 20 ml Wasser Susp./Tag) , Natrium Pentosanpolysulfat oder Metronidazol mit Kortison erfolgen(58, 59). Diese Therapien sollten in erfahrenen Zentren durchgeführt werden. Bei therapierefraktären Fällen kann eine hyperbare Sauerstofftherapie erwogen werden (60).

Zystitis

Im Vordergrund steht die symptomatische Behandlung der Beschwerden mittels Analgesie und Spasmolyse (Metamizol, zentral wirksame Analgetika, Buscopan). 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. Weitere Informationen siehe einschlägige Literatur (61-64).

Sekundäres Lymphödem

Die Effizienz der manuellen Lymphdrainage gilt beim Lymphödem ebenso als gesichert wie die Notwendigkeit einer Kompressionstherapie. Die Frequenz und Dauer dieser kombinierten Maßnahmen richten sich nach dem Lymphödemstadium I-III und sollten nach Ausschluss der Kontraindikationen durchgeführt werden (65).

Vaginaltrockenheit und Vaginalstenose

Die radiogen und/oder chemotherapie-induzierte Trockenheit der Vagina kann beim Vulvakarzinom durch die Applikation von lokalen Östrogenen oder inerten Gleitgelen vermindert werden. 4-6 Wochen nach Ende einer Strahlentherapie, die die Vaginalregion einbezogen hat, sollte durch eine mechanische Dilatation (Vaginaldilatoren, Dexpanthenoltampons) eine Prophylaxe der Vaginalstenose erfolgen (66, 67).

Sexuelle Funktionsstörungen

Die Patientinnen sollten über Auswirkungen der Therapie auf ihr Sexualleben und über die Möglichkeiten prophylaktisch-therapeutischer Maßnahmen (z.B. vaginale Dilatation) ausreichend informiert werden (siehe Kapitel Aufklärung).

9. Psychoonkologische Maßnahmen

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

b) Die Patientin sollte frühzeitig über die Möglichkeit der stationären und ambulanten psychoonkologischen Hilfestellung informiert werden und bei Bedarf eine qualifizierte psychoonkologische Betreuung erhalten.

c) Die Lebensqualität der Patientin ist während der Therapie, Rehabilitation und der Nachsorge regelmäßig zu beurteilen, auch um einen möglichen psychoonkologischen Handlungsbedarf zu beurteilen.

10. Rehabilitation

Alle Patientinnen sind über die gesetzlichen Möglichkeiten zu Anschlussheilbehandlung, Regelheilbehandlung und ambulanten Reha-Angeboten eingehend zu informieren und zu beraten.

11. Nachsorge - Vulvakarzinom

Obligat:

-Krankheitsspezifische Anamnese

-Symptom- Anamnese: Narben- und Stenosierungssymptomatik, Miktionsanomalien, sexuelle Störungen, Stimmungsschwankungen, selbst palpiertes Tumor, Schmerzen, Pruritus, Fluor, Blutung, Beinoedeme, -schwellneigung .

-Klinische Untersuchung:

Inspektion und Palpation des äusseren und inneren Genitales inkl. der inguinalen Lymphabflussgebiete und des Rectums.

-Spekulumuntersuchung (ggf. Cervixzytologie).

Fakultativ:

-Kolposkopie der Vulva und Vagina (Portio)

-großzügige Entnahme von Biopsien

-Bildgebung: Der routinemäßige Einsatz bildgebender Verfahren ist nicht indiziert, kann aber bei unklaren bzw. rezidivverdächtigen Situationen hilfreich sein.

-Eine Bestimmung des Tumormarkers (SCC) ist in der Nachsorge nicht indiziert.

Nachsorgeintervalle:

Empfehlenswert ist in Anlehnung an die Rezidivwahrscheinlichkeit eine zunächst engmaschigere Nachsorge in den ersten 3 Jahren (alle 3 Monate), in den folgenden 2 Jahren dann 6 monatlich und ab dem 5. Nachsorgejahr jährliche Kontrollen. Abweichungen hiervon sind individuell zu überprüfen und abhängig vom klinischen Befund.

Intervall (in Jahren)	Frequenz (in Monaten)	obligate Untersuchungen	symptombezogene Untersuchung	Bemerkung
1 - 3	3 monatlich	Anamnese Klinische Untersuchung, Kolposkopie	Ultraschall CT Röntgen	bei susp. Bezirk Biopsie
4 - 5	6 monatlich	Anamnese Klinische Untersuchung, Kolposkopie	Ultraschall CT Röntgen	bei susp. Bezirk Biopsie
≥ 6	12 monatlich	Anamnese Klinische Untersuchung, Kolposkopie	Ultraschall CT Röntgen	bei susp. Bezirk Biopsie

12. Rezidiv / Metastasen

12.1. Allgemeine Aspekte

Beim Vulvoperinealrezidiv ist die Behandlung abhängig von der Primärtherapie. Als operative Maßnahmen kommen die einfache Exzision in sano oder eine Vulvektomie bis hin zu exenterierenden Eingriffen in Betracht. Beim inguinalen und pelvinalen Rezidiv können grundsätzlich die Operation, die Radiotherapie und die Chemotherapie alleine oder in Kombination angewendet werden. Sofern keine Kontraindikationen gegen eine Radiochemotherapie vorliegen, sollte diese einer alleinigen Radiotherapie vorgezogen werden. Unabhängig von der Therapie ist die Prognose der Patientin schlecht.

12.2. Fernmetastasen

Fernmetastasen können in seltenen Fällen eine Indikation zur Chemotherapie bei einer Patientin in gutem Allgemeinzustand darstellen. Die Datenlage zur Chemotherapie in der Rezidivsituation ist äußerst beschränkt. Die Ansprechrate für die verschiedenen Substanzen liegt bei etwa 30 %, die Remissionsdauer beträgt allerdings nur wenige Monate und muß gegenüber der beträchtlichen Toxizität der Polychemotherapie abgewogen werden. Zum Einsatz kommen Cisplatin, Taxane u.a. [68]

13. Literaturverzeichnis:

1. Iversen T, Tretli S. Intraepithelial and invasive squamous cell neoplasia of the vulva: trends in incidence, recurrence, and survival rate in Norway. *Obstet Gynecol* 1998; 91:969-72.
2. 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.
3. Jones RW, Baranyai J, Stables S. Trends in squamous cell carcinoma of the vulva: the influence of vulvar intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol* 1997; 90:448-52.
4. Joura EA, Losch A, Haider-Angeler MG, Breitenecker 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. Parkin DM. The global health burden of infection-associated cancers in the year 2002. *Int J Cancer* 2006; 118:3030-44.
6. Hampl 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.
7. 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.
8. Herod JJ, Shafi MI, Rollason TP, Jordan JA, Luesley DM. Vulvar intraepithelial neoplasia: long term follow up of treated and untreated women. *Br J Obstet Gynaecol* 1996; 103:446-52.
9. Hording U, Daugaard S, Junge J, Lundvall F. Human papillomaviruses and multifocal genital neoplasia. *Int J Gynecol Pathol* 1996; 15:230-4.
10. 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.
11. 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.
12. van der Velden J, Schilthuis MS, Hyde SE, Ten Kate FJ, Burger MP. Squamous cell cancer of the vulva with occult lymph node metastases in the groin: the impact of surgical technique on recurrence pattern and survival. *Int J Gynecol Cancer*. 2004;14:633-638.
13. 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.
14. Scurry J, Wilkinson EJ. Review of terminology of precursors of vulvar squamous cell carcinoma. *J Low Genit Tract Dis*. 2006;10:161-9.
15. 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.
16. Burke TW, Stringer CA, Gershenson DM, Edwards CL, Morris M, Wharton JT (1990) Radical wide excision and selective inguinal node dissection for squamous cell carcinoma of the vulva. *Gynecol Oncol*. 83: 328-332.

Leitlinie „Vulvakarzinom“

17. Burke TW, Levenback C, Coleman RL, Morris M, Silva EG, Gershenson DM (1995) Surgical therapy of T1 and T2 vulvar carcinoma; further experience with radical wide excision and selective inguinal lymphadenectomy. *Gynecol Oncol* 57:215-20.
18. Katz A, Eifel PJ, Jhingram A, Levenback CF (2003): 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, 409-418.
19. Stehman FB, Bundy BN, Dvoretzky PM, Creasman WT (1992) Early stage 1 carcinoma of the vulva treated with ipsilateral superficial inguinal lymphadenectomy and modified radical hemivulvectomy: a prospective study of the Gynaecologic Oncology Group. *Obstet Gynecol* 79:490-7.
20. Gordonier ME, Malpica A, Burke TW (2003) Groin recurrence in patients with vulvar cancer with negative nodes in superficial lymph node excision. *Gynecol Oncol* 90:625-8.
21. Iversen T, Aalders JG, Christensen A, Kolstad P (1980) Squamous cell carcinoma of the vulva: a review of 424 patients, 1956-1974. *Gynecol Oncol* 9:271-279.
22. Podratz KC, Symmonds RE, Taylor WF (1982) Carcinoma of the vulva: analysis of treatment failures. *Am J Obstet Gynecol* 143:340-7.
23. Raspagliesi F, Ditto A, Fontanelli R, Maccauro M, Carcangiu ML, Parrazzini F (2003) False negative sentinel node in patients with vulvar cancer: a case study. *Int J Gynecol Cancer* 13:361-363.
24. UICC 2002: TNM Klassifikation maligner Tumoren. Springer Berlin, Heidelberg, New York. 6. Auflage (Hrsg. Wittekind Ch, Meyer HJ, Bootz F).
25. Ramirez and Levenback (2001) Sent Nodes in Gyn Malignancies. *Curr Opinion in Oncology*, 13: 403-7.
26. 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 (1999) Identification of sentinel lymph nodes in vulvar carcinoma patients with the aid of a patent blue V injection: a multicenter study. *Cancer* 86:652-656.
27. Boran N: Sentinel node procedure in early vulvar cancer (2003). *Gynecol Oncol* 90: 492-93.
28. De Cesare SL, Fiorica JV, Roberts WS, Reintgen D, Arango H, Hoffman MS (1997) A pilot study utilizing intraoperative lymphoscintigraphy for identification of the sentinel nodes in vulvar cancer. *Gynecol Oncol* 66:425-428.
29. De Hullu JA, Hollema H, Piers DA (2000) Sentinel lymph node procedure is highly accurate in squamous cell carcinoma of the vulva. *J Clin Oncol* 18:2811-2816.
30. De Hullu JA, Oonk MH, Ansink AC (2004) Pitfalls in the sentinel lymph node procedure in vulvar cancer. *Gynecol Oncol* 94:10-15.
31. Makar AP, Scheistroen M, van der Weyngaardt D, Tropé CG (2001) Surgical Management of stage I and II vulvar cancer: The role of the sentinel node biopsy: review of literature. *Int J Gynecol Cancer* 11: 255-62.
32. Van der Zee AGJ, Oonk MH, De Hullu JA, Ansink AC, Vergote I, Verheijen RH, Maggioni A, Gaarenstroom KN, Baldwin PJ, Van Dorst EB, Van der Velden J, Hermanns RH, Van der Putten H, Drouin P, Schneider A, Sluiter WJ (2008) Sentinel node dissection is safe in the treatment of early-stage vulvar cancer. *J Clin Oncol* 26:884-889.
33. Boyce J, Fruchter RG, Kasambilides E, Nicastrì AD, Sedlis A, Remy JC (1985) Prognostic factors in carcinoma of the vulva. *Gynecol Oncol* 20:364-77.

Leitlinie „Vulvakarzinom“

34. Hacker NF, Berek JS, Lagasse LD, Leuchter RS, Moore JG (1983) Management of regional lymph nodes and their prognostic influence in vulvar cancer. *Obstet Gynecol* 61:408-12.
35. Iversen T, Aas M (1983) Lymph drainage from the vulva. *Gynecol Oncol* 1983;16:179-189.
36. Klemm P, Marnitz S, Koehler C, Braig U, Schneider A (2005) Clinical implication of laparoscopic pelvic lymphadenectomy in patients with vulvar cancer and positive groin nodes. *Gynecol Oncol* 99: 101-105.
37. Magrina JF, Webb MJ, Gaffey TA, Symmonds RE (1979) Stage I squamous cell cancer of the vulva. *Am J Obstet Gynecol* 134:453-457.
38. Van der Velden J, van Lindert ACM, Lammes FB (1995) Extracapsular growth of lymph node metastases in squamous cell cancer of the vulva, the impact on recurrence and survival. *Cancer* 75:2885-90.
39. Curry SL, Wharton JT, Rutledge F (1980) Positive lymph nodes in vulvar squamous carcinoma. *Gynecol Oncol* 9:63-67.
40. Hoffman JS, Kumar NB, Morley GW (1985) Prognostic significance of groin lymph node metastases in squamous carcinoma of the vulva. *Obstet Gynecol* 66:402-406.
41. Podratz KC, Symmonds RE, Taylor WF, Williams TJ (1983) Carcinoma of the vulva: analysis of treatment and survival. *Obstet Gynecol* 61:63-74.
42. Homesley HD, Bundy BN, Sedlis A, Adcock L (1986) Radiation therapy versus pelvic node resection for carcinoma of the vulva with positive groin nodes. *Obstet Gynecol* 68:733-738.
43. Klemm P, Marnitz S, Köhler C, Braig U, Schneider A (2005). Clinical implications of laparoscopic pelvic lymphadenectomy in patients with vulvar cancer and positive groin nodes. *Gyn Onc* 99:101-105.
44. Barnes EA, Thomas G. Integrating radiation into the management of vulvar cancer. *Semin Radiat Oncol* 2006 July;16(3):168-76.
45. van Doorn HC, Ansink A, Verhaar-Langereis M, Stalpers L. Neoadjuvant chemoradiation for advanced primary vulvar cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006 Jul 19;3:CD003752. Review.
46. 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 August;66(2):258-61.
47. Gerszten K, Selvaraj RN, Kelley J, Faul C. Preoperative chemoradiation for locally advanced carcinoma of the vulva. *Gynecol Oncol* 2005 December;99(3):640-4.
48. 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 August 1;42(1):79-85.
49. Montana GS, Thomas GM, Moore DH, Saxer A, Mangan CE, Lentz SS et al. Preoperative chemo-radiation for carcinoma of the vulva with N2/N3 nodes: a gynecologic oncology group study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000 November 1;48(4):1007-13.
50. Jhingran A. Potential advantages of intensity-modulated radiation therapy in gynecologic malignancies. *Semin Radiat Oncol* 2006 July;16(3):144-51.
51. 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 December; 68(6):733-40.

Leitlinie „Vulvakarzinom“

52. Kennedy M, Bruninga K, Mutlu EA, Losurdo J, Choudhary S, Keshavarzian A (2001): Successful and sustained treatment of chronic radiation proctitis with antioxidant vitamins E and C. *Am J Gastroenterol*; 96: 1080-1084.
53. Benson AB, III, Ajani JA, Catalano RB et al. Recommended Guidelines for the Treatment of Cancer Treatment-Induced Diarrhea. *J Clin Oncol* 2004; 22:2918-2926.
54. Fried M. Octreotide in the treatment of refractory diarrhoea. *Digestion* 1999; 60 (Suppl 2):42-6.
55. Kris MG, Hesketh PJ, Somerfield MR et al. American Society of Clinical Oncology guideline for antiemetics in oncology: update 2006. *J Clin Oncol* 2006;24:2932-2947.
56. Vernia P, Fracasso PL, Casale V, Villotti G, Marcheggiano A, Stigliano V, Pinnaro P, Bagnardi V, Caprilli R (2000): Topical butyrate for acute radiation proctitis: randomised, crossover trial. *Lancet*; 356: 1232-1235.
57. Venkatesh KS, Ramanujam P (2002): Endoscopic therapy for radiation proctitis-induced hemorrhage in patients with prostatic carcinoma using Argon Plasma Coagulator application. *Surg Endosc*; 16: 707-710.
58. Cavcic J, Turcic J, Martinac P, Jelincic Z, Zupancic B, Panijan-Pezerovic R, Unusic J (2000): Metronidazole in the treatment of chronic radiation proctitis: clinical trial. *Croat Med J*; 41: 314-318.
59. Kochhar R, Sriram PV, Sharma SC, Goel RC, Patel F (1999): Natural history of late radiation proctosigmoiditis treated with topical sucralfate suspension. *Dig Dis Sci*; 44: 973-978.
60. Kurian Jones, A. Wayne Evans, Robert G. Bristow, Wilfred Levin. Treatment of radiation proctitis with hyperbaric oxygen. 2006;78: Issue 1, 91-94.
61. CystitisCrew, J.P. ; Jephcott, C.R. ; Reynard, J.M. Radiation-Induced Haemorrhagic Cystitis *Eur Urol* 2001;40:111-123.
62. Delgado IM, Samper P, Garrido J. Hyaluronic acid in the prevention of radiation-induced cystitis. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003;22.
63. Sandhu SS, Goldstraw M, Woodhouse CR. The management of haemorrhagic cystitis with sodium pentosan polysulphate. *BJU Int* 2004;94:845-847.
64. Veerasarn V, Khorprasert C, Lorvidhaya V, Sangruchi S, Tantivatana T, Narkwong L, Kongthanasat Y, Chitapanarux I, Tesavibul C, Panichevaluk A, Puribhat S, Sangkittipaiboon S, Sookpreedee L, Lertsanguansinchai P, Phomratanapongse P, Rungpoka P, Trithratipvikul S, Lojanapiwat B, Ruangdilokrat S, Ngampnprasert P. Reduced recurrence of late hemorrhagic radiation cystitis by WF10 therapy in cervical cancer patients: a multicenter, randomized, two-arm, open-label trial. *Radiother Oncol* 2004;73:179-185.
65. Horst Weissleder und Christian Schuchhardt. *Erkrankungen des Lymphgefäßsystems*. ISBN 3- 934371-36-1 © Viavital Verlag, Essen 2006.
66. White ID, Faithfull S. Vaginal dilation associated with pelvic radiotherapy: a UK survey of cur24. Vaginal stenosis in patients treated with radiotherapy for carcinoma of the cervix. *Int J Gynecol Cancer*. 2006 Jan-Feb;16(1):288-93.
67. Stead ML, Fallowfield L, Selby P, Brown JM. Psychosexual function and impact of gynaecological cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2007 Apr;21(2):309-20. Epub 2006 Dec 27. *rent practice*. *Int J Gynecol Cancer*. 2006 May-Jun;16(3):1140-6.
68. WAGENAAR HC, COLOMBO N, VERGOTE I, et al. 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.