Leitlinienprogramm Onkologie

S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Vulvakarzinom und seiner Vorstufen

Version 1.0 - November 2026
AWMF-Registernummer: 032 - 059OL

Leitlinie (Langversion)

Federführende Fachgesellschaft(en):

- Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)
- Deutsche Krebsgesellschaft (DKG) vertreten durch die Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO)

DKG Krebsgesellschaft · Deutsche Krebshilfe Helfen. Forschen. Informieren. · AWMF

Deutsche Krebshilfe
HELFEN. FORSCHEN. INFORMIEREN.

Diese Leitlinie wurde von der Stiftung Deutsche Krebshilfe im Rahmen des Leitlinienprogramms Onkologie (OL) finanziert.

Helfen auch Sie: www.krebshilfe.de/spenden

HELFEN AUCH SIE
JETZT SPENDEN

Digitale Leitlinienformate

Die onkologischen Leitlinien sind auch in einer App und einer Webansicht (Leitlinien-Hub) mit zahlreichen Such- und Filterfunktionen verfügbar.



iOS App

Android App

Leitlinien Onkologie hub

PatientInnenLeitlinien

Zu den onkologischen Leitlinien gibt es auch laienverständliche Versionen – sogenannte PatientInnenLeitlinien. Diese stehen als PDFs zur Verfügung, können aber auch kostenfrei als Broschüre bestellt werden.

www.krebshilfe.de/infomaterial



Federführende Fachgesellschaft(en)

Weitere beteiligte Organisationen

- AGO-Studiengruppe
- Arbeitsgemeinschaft Bildgebung in der Onkologie der DKG (ABO)
- Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren (ADT)
- Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie Österreich (AGO AT)
- Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie Arbeitsgruppe (AGO Studiengruppe)
- Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der DKG (AIO)
- Arbeitsgemeinschaft onkologische Pathologie in der DKG (AOP)
- Arbeitsgemeinschaft Prävention und integrative Medizin in der Onkologie in der DKG (PRiO)
- Arbeitsgemeinschaft Radiologische Onkologie in der DKG (ARO)
- Arbeitsgemeinschaft Soziale Arbeit in der Onkologie (ASO) in DKG
- Arbeitsgemeinschaft Supportive Maßnahmen in der Onkologie in der DKG (AGSMO)
- Arbeitsgemeinschaft Zervixpathologie und Kolposkopie der DGGG (AG CPC)
- Arbeitsgemeinschaft zytologisch tätiger Ärzte in Deutschland (AZÄD)
- Berufsverband der Frauenärzte (BVF)
- Berufsverband Deutscher Strahlentherapeuten (BVDST)
- Bundesarbeitsgemeinschaft Leitender Ärztinnen und Ärzte in der Frauenheilkunde und Geburtshilfe (BLFG)
- Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)
- Deutsche Gesellschaft der Plastischen, Rekonstruktiven und Ästhetischen Chirurgen (DGPRÄC)
- Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie (DGAV)
- Deutsche Gesellschaft für Epidemiologie (DGEpi)
- Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)
- Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)
- Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN)
- Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin (DGP)
- Deutsche Gesellschaft für Pathologie (DGP)
- Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO)
- Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin (DEGUM)
- Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU)
- Deutsche Gesellschaft für Virologie (GfV)
- Deutsche Röntgengesellschaft (DRG)
- Deutsche STI-Gesellschaft (DSTIG)
- Deutsche Vereinigung für Soziale Arbeit im Gesundheitswesen (DVSG)
- Frauenselbsthilfe Krebs - Bundesverband (FSH)
- Kommission Integrative Medizin der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologischer Onkologie AGO (AG IMed)
- Kommission Vulva Vagina der AGO
- Konferenz Onkologischer Kranken- und Kinderkrankenpflege in der DKG (KOK)

- Koordination und Redaktion
- Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie (NOGGO)
- Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (OEGGG)
- Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (SGGG)
- Studiengruppe Kolposkopie

Das ist neu!
Das hat sich geändert!

Wesentliche Neuerungen

Erstmals erfolgte die Anhebung des Leitlinienniveaus auf S3 Niveau. Zur Orientierung diente die 2015 verabschiedete S2k-Leitlinie „Diagnostik und Therapie des Vulvakarzinoms und seiner Vorstufen“, deren inhaltlicher Aufbau und Ziele grundsätzlich beibehalten, aber durch die systematische Literaturrecherche und -Bewertung auf ein solides Evidenzniveau gestellt wurden.

Die Leitliniengruppe entschied sich bei der **Nennung der Autoren** für eine alphabetische Reihenfolge, wobei die Hauptautoren fett gedruckt sind.

Ausschließlich zum Zweck der besseren Lesbarkeit wird auf eine geschlechtsspezifische Schreibweise sowie auf eine Mehrfachbezeichnung verzichtet. Alle Personenbezeichnungen sollen dennoch als geschlechtsneutral angesehen werden.

Inhalt

Wesentliche Neuerungen 2

1 Informationen zu dieser Leitlinie 10

1.1 Herausgeber 10

1.2 Federführende Fachgesellschaft(en) 10

1.3 Finanzierung der Leitlinie 10

1.4 Kontakt 10

1.5 Zitierweise 10

1.6 Besonderer Hinweis 11

1.7 Ziele des Leitlinienprogramms Onkologie 11

1.8 Weitere Dokumente zu dieser Leitlinie 12

1.9 Zusammensetzung der Leitliniengruppe 12

1.9.1 Koordination 12

1.9.2 Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen 13

1.9.3 Arbeitsgruppen 16

1.9.4 Weitere Beteiligte (ohne Stimmrecht) 18

1.9.5 Patientenbeteiligung 18

1.9.6 Methodische Begleitung 18

1.9.7 Auftragnehmer der Leitliniengruppe 18

1.10 Abkürzungsverzeichnis 19

2 Einführung 29

2.1 Geltungsbereich und Zweck 29

2.1.1 Zielsetzung und Fragestellung 29

2.1.2 Adressaten 30

2.1.3 Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren 30

2.2 Grundlagen der Methodik 31

2.2.1 Schema der Evidenzgraduierung 31

2.2.2 Schema der Empfehlungsgraduierung 32

2.2.3 Statements 33

2.2.4 Expertenkonsens (EK) 33

2.2.5 Unabhängigkeit und Darlegung möglicher Interessenkonflikte 33

3 Epidemiologie und Risikofaktoren 34
3.1 Inzidenz 34
3.2 Mortalität 38
3.3 Humane Papillomviren 40
3.4 Modifizierbare und nicht-modifizierbare Risikofaktoren für VIN und Vulvakarzinom 43
4 Prävention und Früherkennung 51
4.1 Primärprävention 51
4.2 Sekundärprävention 52
5 Versorgungsstrukturen 54
5.1 Vorbemerkungen 54
5.2 Interdisziplinäre und sektorübergreifende Versorgung 54
5.2.1 Zertifizierte Krebszentren 54
5.2.2 Interdisziplinäre Tumorkonferenz 55
5.2.3 Interdisziplinäre Versorgungskette 56
5.2.4 Möglichkeit zur Aus- und Weiterbildung 59
6 Pathologie des Vulvakarzinoms und der vulvären intraepithelialen Neoplasie (VIN) 60
6.1 Klassifikation der Präkanzerosen 60
6.2 Morphologische Subtypisierung der VIN 63
6.3 M. Paget der Vulva 63
6.4 Morphologie invasiver Vulvakarzinome 64
6.4.1 Tumortypisierung 64
6.4.2 Molekulare Subtypisierung 64
6.5 Stadieneinteilung des Vulvakarzinoms 68
6.6 Definition TNM-relevanter Parameter 69
6.7 Aufarbeitung des Gewebes 75
6.7.1 Diagnostische Biopsien 75
6.7.2 Präparate nach lokaler (radikaler) Exzision, (radikaler) Vulvektomie und Lymphknotenstatus 76

6.7.3 Sentinel-Lymphknoten ... 80
6.8 Morphologische Prognosefaktoren ... 81
6.8.1 Prognosefaktoren Vulvakarzinom Stadium pT1a ... 83
6.8.2 Prognosefaktoren Vulvakarzinom Stadium > pT1b ... 83
7 Diagnostik des Vulvakarzinoms und seiner Vorstufen ... 85
7.1 Diagnostik des Primärtumors ... 85
7.1.1 Anamnese ... 85
7.1.2 Klinische Diagnostik ... 85
7.2 Bildgebende Diagnostik ... 88
7.2.1 Diagnostik inguinofemoraler Lymphknoten ... 88
7.2.2 Bildgebende Verfahren zur Beurteilung der Lokalausbreitung und Fernmetastasierung ... 98
7.2.3 Europäische Konsensus-Statements zur bildgebenden Diagnostik beim Vulvakarzinom 106
7.2.4 Internationale Leitlinien zur bildgebenden Diagnostik beim Vulvakarzinom ... 108
7.3 Staging ... 110
8 Therapie der VIN ... 111
8.1 LSIL (uVIN1) ... 111
8.2 HSIL (uVIN2/3) und dVIN (nach WHO 2014) ... 111
8.2.1 Chirurgische Verfahren ... 111
8.2.2 Imiquimod ... 112
8.2.3 Adjuvante Therapieoptionen nach operativer Sanierung ... 113
8.2.4 HPV-Impfung als sekundäre Prävention ... 114
9 Therapie des M. Paget der Vulva ... 115
9.1 Operative Therapie ... 116
9.2 Topische Therapie mit Imiquimod ... 117
9.3 Photodynamische Therapie (PDT) ... 117
9.4 Strahlentherapie ... 117
9.5 Chemotherapie ... 118
9.6 Genetisches Profil und resultierende Therapieoptionen ... 118
10 Operatives Management des Primärtumors ... 119

11 Operative Therapie der Lymphabflusswege 123

11.1 Lymphabfluss der Vulva 123

11.2 Indikation zur Lymphknoten-Behandlung 123

11.3 Umfang der Lymphknoten-Behandlung 125

11.4 Behandlung der kontralateralen Lymphknoten bei lateralem T1b-Primärtumor 127

11.5 Lymphknoten Debulking 128

11.6 Komplikationen der systematischen inguinofemoralen Lymphonodektomie (LNE) – Ansätze zur Vermeidung 129

11.7 Sentinel-Lymphonodektomie (SLNE) 130

11.7.1 Indikation 130

11.7.2 Detektionsrate und -verfahren der Sentinel-Lymphonodektomie (SLNE) 132

11.7.3 Vorteile und Risiken 133

11.7.4 Beurteilung der Sentinel-Lymphonodektomie (SLNE) durch Patientinnen und Behandler 134

11.7.5 Weiterbehandlung bei Sentinel-positiven Befunden 135

11.7.6 Kontralaterales Vorgehen bei einseitig positivem Sentinel-Lymphknoten 137

11.7.7 Sekundäre/erneute Sentinel-Lymphonodektomie (SLNE) 138

11.8 Pelvine Lymphknoten 139

11.8.1 Indikation zur Behandlung 139

11.8.2 Art der Behandlung 140

12 Strahlentherapie 141

12.1 Postoperative adjuvante Strahlentherapie 141

12.1.1 Postoperative adjuvante Strahlentherapie des Tumorbettes 141

12.1.2 Postoperative adjuvante Strahlentherapie der inguinalen Lymphabflusswege 144

12.1.3 Postoperative adjuvante Strahlentherapie der pelvinen Lymphabflusswege 149

12.2 Simultane Radiochemotherapie 151

12.2.1 Primäre Radiochemotherapie 151

12.2.2 Neoadjuvante Radiochemotherapie 152

12.2.3 Adjuvante Radiochemotherapie 154

12.3 Strahlentherapietechniken 155

12.3.1 Bestrahlungsplanung und Technik 155

12.3.2 Dosis und Fraktionierung 156

13 Patientinnenbetreuung im Krankheitsverlauf 166

13.1 Patientinnenaufklärung ... 166
13.1.1 Diagnosemitteilung ... 168
13.1.2 Aufklärung über die Behandlung ... 171
13.1.3 Aufklärung bei der Patientin mit metastasiertem bzw. rezidiviertem Vulvakarzinom ... 175

13.2 Integrative Medizin ... 176
13.2.1 Einführung ... 176
13.2.2 Begriffsdefinition ... 177
13.2.3 Beratung zum Bereich integrative Medizin ... 177
13.2.4 Bedeutung alternativmedizinischer Methoden ... 177
13.2.5 Bedeutung komplementärmedizinischer Methoden ... 178
13.2.6 Fazit für die Praxis ... 178

13.3 Rehabilitation ... 178
13.3.1 Beratung zur Rehabilitation ... 179
13.3.2 Ziele der Rehabilitation ... 179
13.3.3 Überwindung körperlicher, seelischer und sozialer Folgen ... 180
13.3.4 Berufliche Hilfestellungen ... 180
13.3.5 Studienlage zur Rehabilitation bei onkologischen Patienten ... 181
13.3.6 Kostenträger und gesetzliche Grundlage ... 181
13.3.7 Bio-psycho-soziales Modell ... 182
13.3.8 Internationale Klassifikation der Funktionsfähigkeit, Behinderung und Gesundheit (ICF) 182
13.3.9 Physiotherapeutische Behandlung im Rahmen der Rehabilitation ... 182
13.3.10 Therapie von Lymphödemen im Rahmen der Rehabilitation ... 183
13.3.11 Behandlung des Fatique-Syndroms im Rahmen der Rehabilitation ... 184
13.3.12 Sexualität ... 185

13.4 Supportive Medizin und Palliativmaßnahmen ... 186
13.4.1 Palliativmedizinische Begleitung ... 186
13.4.2 Supportive Medizin ... 191
13.4.3 Psychoonkologie und Lebensqualität ... 195

14 Nachsorge ... 198

14.1 Ziele der Nachsorge ... 198

14.2 Nachsorge nach einem Karzinom ... 199

14.3 Nachsorge nach hochgradigen Dysplasien der Vulva ... 202

15 Rezidivsituation ... 203

15.1 Epidemiologie eines Rezidivs ... 203

15.2 Prognose eines Rezidivs 204
15.3 Diagnostik in der Rezidivsituation 204
15.4 Therapie eines isolierten Rezidivs der Vulva 207
15.5 Therapie des lokoregionär fortgeschrittenen Rezidivs 210
15.6 Therapie eines Rezidivs im Bereich der inguinofemoralen Lymphknoten 213

16 Fernmetastasierung und systemische Therapie 215

16.1 Diagnostik von Fernmetastasen des Vulvakarzinoms 215
16.2 Systemtherapie beim metastasierten Vulvakarzinom 215
16.3 Erstlinientherapie 216
16.4 Zweit- und höhere Linien 216
16.5 Immunonkologische Ansätze als alleiniges Therapiekonzept 217
16.6 Molekular ausgerichtete Therapien 218
16.7 Lokale Therapie von Metastasen 219

17 Forschungsbedarf 220

17.1 Forschungsbedarf im Bereich Epidemiologie und Risikofaktoren 220
17.2 Forschungsbedarf im Bereich Prävention und Früherkennung 220
17.3 Forschungsbedarf im Bereich Diagnostik 220
17.4 Forschungsbedarf im Bereich operative Therapie des Primärtumors 221
17.5 Forschungsbedarf im Bereich operative Therapie der Lymphabflusswege 221
17.6 Forschungsbedarf im Bereich Strahlentherapie 221
17.7 Forschungsbedarf im Bereich Patientinnenbetreuung im Krankheitsverlauf 222
17.8 Forschungsbedarf im Bereich Nachsorge und Rezidivsituation 222
17.9 Forschungsbedarf im Bereich Fernmetastasierung und systemische Therapie 222

18 Anhang 223

19 Qualitätsindikatoren 227

20 Tabellenverzeichnis 237

21 Abbildungsverzeichnis 238

22 Literaturverzeichnis 239

1 Informationen zu dieser Leitlinie

1.1 Herausgeber

Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e. V. (DKG) und der Stiftung Deutsche Krebshilfe (DKH).

1.2 Federführende Fachgesellschaft(en)

Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)

Deutsche Krebsgesellschaft (DKG) vertreten durch die Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO)

1.3 Finanzierung der Leitlinie

Diese Leitlinie wurde von der Deutschen Krebshilfe im Rahmen des Leitlinienprogramms Onkologie gefördert.

1.4 Kontakt

Office Leitlinienprogramm Onkologie
c/o Deutsche Krebsgesellschaft e. V.
Kuno-Fischer-Straße 8
14057 Berlin

leitlinienprogramm@krebsgesellschaft.de
https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de

1.5 Zitierweise

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Vulvakarzinom und seiner Vorstufen, Langversion 1.0, 2026, AWMF-Registernummer: 032 - 059OL, https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/vulvakarzinom; Zugriff am [tt.mm.jjj]

1.6 Besonderer Hinweis

Die Medizin unterliegt einem fortwährenden Entwicklungsprozess, sodass alle Angaben, insbesondere zu diagnostischen und therapeutischen Verfahren, immer nur dem Wissensstand zur Zeit 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 OL-Redaktion mitgeteilt werden.

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

In dieser Leitlinie sind eingetragene Warenzeichen (geschützte Warennamen) nicht besonders kenntlich gemacht. Es kann also aus dem Fehlen eines entsprechenden Hinweises nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handelt.

Das Werk ist in allen seinen Teilen urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der Bestimmung des Urhebergesetzes ist ohne schriftliche Zustimmung der OL-Redaktion unzulässig und strafbar. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form ohne schriftliche Genehmigung der OL-Redaktion reproduziert werden. Dies gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung, Nutzung und Verwertung in elektronischen Systemen, Intranets und dem Internet.

1.7 Ziele des Leitlinienprogramms Onkologie

Die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V., die Deutsche Krebsgesellschaft e. V. und die Stiftung Deutsche Krebshilfe haben sich mit dem Leitlinienprogramm Onkologie (OL) das Ziel gesetzt, gemeinsam die Entwicklung und Fortschreibung und den Einsatz wissenschaftlich begründeter und praktikabler Leitlinien in der Onkologie zu fördern und zu unterstützen. Die Basis dieses Programms beruht auf den medizinisch-wissenschaftlichen Erkenntnissen der Fachgesellschaften und der DKG, dem Konsens der medizinischen Fachexperten, Anwender und Patienten sowie auf dem Regelwerk für die Leitlinienerstellung der AWMF und der fachlichen Unterstützung und Finanzierung durch die Deutsche Krebshilfe. Um den aktuellen Stand des medizinischen Wissens abzubilden und den medizinischen Fortschritt zu berücksichtigen, müssen Leitlinien regelmäßig überprüft und fortgeschrieben werden. Die Anwendung des AWMF-Regelwerks soll hierbei Grundlage zur Entwicklung qualitativ hochwertiger onkologischer Leitlinien sein. Da Leitlinien ein wichtiges Instrument der Qualitätssicherung und des Qualitätsmanagements in der Onkologie darstellen, sollten sie gezielt und nachhaltig in den Versorgungsalltag eingebracht werden. So sind aktive Implementierungsmaßnahmen und auch Evaluationsprogramme ein wichtiger Bestandteil der Förderung des Leitlinienprogramms Onkologie. Ziel des Programms ist es, in Deutschland professionelle und mittelfristig finanziell gesicherte Voraussetzungen für die Entwicklung und Bereitstellung hochwertiger Leitlinien zu schaffen. Denn diese hochwertigen Leitlinien dienen nicht nur dem strukturierten Wissenstransfer, sondern können auch in der Gestaltung der Strukturen des Gesundheitssystems ihren Platz finden. Zu erwähnen sind hier evidenzbasierte

Leitlinien als Grundlage zum Erstellen und Aktualisieren von Disease-Management-Programmen oder die Verwendung von aus Leitlinien extrahierten Qualitätsindikatoren im Rahmen der Zertifizierung von Organtumorzentren.

1.8 Weitere Dokumente zu dieser Leitlinie

Bei diesem Dokument handelt es sich um die Langversion der S3-Leitlinie zum Vulvakarzinom. Neben der Langversion wird es folgende ergänzende Dokumente zu dieser Leitlinie geben:

- Evidenzbericht
- Evidenztabellen zu den nach GRADE bewerteten Studien
- Leitlinienreport über das methodische Vorgehen
- Kurzversion der Leitlinie
- Patientinnenleitlinie
- englische Übersetzung

Alle Dokumente zur Leitlinie sind über die folgenden Seiten zugänglich:

- Leitlinienprogramm Onkologie (https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/vulvakarzinom)
- AWMF (http://www.awmf.org/leitlinien/aktuelle-leitlinien.html)
- Guidelines International Network (www.g-i-n.net)

Die Leitlinie ist außerdem in der App und im Leitlinien-Hub des Leitlinienprogramms Onkologie enthalten.

Weitere Informationen unter https://hub.leitlinienprogramm-onkologie.de/ und https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/app.

1.9 Zusammensetzung der Leitliniengruppe

Herausgeber der Leitlinie ist das Leitlinienprogramm Onkologie (OL) der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG). Die federführenden Fachgesellschaften sind die Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) und die Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO), die über die Kommission Vulva/Vagina maßgeblich beteiligt war. Die Leitlinie ist Bestandteil des von der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) gemeinsam mit der Deutschen Krebshilfe (DKH) und der AWMF getragenen Leitlinienprogramms Onkologie (OL). Die Koordinatoren wurden von den federführenden Fachgesellschaften (DGGG und AGO) beauftragt.

1.9.1 Koordination

Koordination

- Prof. Dr. Christian Dannecker - Direktor der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe am Universitätsklinikum Augsburg, Facharzt für Frauenheilkunde
- Prof. Dr. Linn Wölber - Leitung der Dysplasieeinheit am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendrof, Fachärztin für Frauenheilkunde und Geburtshilfe

Steuergruppe:

- Prof. Dr. Christian Dannecker
- Prof. Dr. Linn Wölber
- Dr. Annamarie Strieder

Zu den Aufgaben der Steuergruppe gehörten die Kontaktaufnahme und Rückkoppelung zu den beteiligten Fachgesellschaften und Organisationen, Umsetzung der methodischen Vorgaben, Erstellung eines Projektplanes, Verwaltung der finanziellen Ressourcen, Durchführung der internen systematischen Literaturrecherche, Unterstützung der inhaltlichen Arbeit der Experten, Zusammenführung und redaktionelle Bearbeitung der von den Experten und Arbeitsgruppen vorbereiteten Texte und die Dokumentation des methodischen Vorgehens im Leitlinienreport.

An dieser Stelle möchten wir ganz besonders Prof. Dr. Hans-Georg Schnürch für seine Expertise und unermüdliche Unterstützung bei der inhaltlichen und formellen redaktionellen Überarbeitung vieler Hintergrundtexte danken.

1.9.2 Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen

Tabelle 1: Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen

Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen (alphabetisch)	Personen
AGO-Studiengruppe	Prof. Dr. Sven Mahner
Arbeitsgemeinschaft Bildgebung in der Onkologie der DKG (ABO)	Prof. Dr. Thomas Kröncke Prof. Dr. Constantin Lapa
Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren (ADT)	PD Dr. Elisabeth C. Sturm-Inwald
Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie Österreich (AGO AT)	Prof. Dr. Daniel Reimer Prof. Dr. Christoph Wohlmuth
Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie Arbeitsgruppe (AGO Studiengruppe)	PD Dr. Rüdiger Klapdor Prof. Dr. Philipp Soergel
Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der DKG (AIO)	Dr. Volker Hagen Prof. Dr. Anne Letsch
Arbeitsgemeinschaft onkologische Pathologie in der DKG (AOP)	Prof. Dr. Ramona Erber Prof. Dr. Lars-Christian Horn
Arbeitsgemeinschaft Prävention und integrative Medizin in der Onkologie in der DKG (PRiO)	PD Dr. Lukas Käsmann
Arbeitsgemeinschaft Radiologische Onkologie in der DKG (ARO)	Prof. Dr. Michael Flentje Dr. Marcus H. Zimmermann

Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen (alphabetisch)	Personen
Arbeitsgemeinschaft Soziale Arbeit in der Onkologie (ASO) in DKG	Dipl. Soz. Päd. Marie Rösler
Arbeitsgemeinschaft Supportive Maßnahmen in der Onkologie in der DKG (AGSMO)	Prof. Dr. Dirk Vordermark
Arbeitsgemeinschaft Zervixpathologie und Kolposkopie der DGGG (AG CPC)	Prof. Dr. Julia Gallwas PD Dr. Volkmar Küppers
Arbeitsgemeinschaft zytologisch tätiger Ärzte in Deutschland (AZÄD)	Dr. Birgitta Bartel PD Dr. Volkmar Küppers
Berufsverband der Frauenärzte (BVF)	Dr. Carsten Böing Dr. Carolin Börner
Berufsverband Deutscher Strahlentherapeuten (BVDST)	Dr. Yvonne Goy Prof. Dr. Cordula Petersen
Bundesarbeitsgemeinschaft Leitender Ärztinnen und Ärzte in der Frauenheilkunde und Geburtshilfe (BLFG)	Prof. Dr. Michael Friedrich Dr. Martina Gropp-Meier
Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)	Prof. Dr. Alexander Kreuter
Deutsche Gesellschaft der Plastischen, Rekonstruktiven und Ästhetischen Chirurgen (DGPRÄC)	Prof. Dr. Andreas Arkudas PD Dr. Dr. Christoph Wallner
Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie (DGAV)	Prof. Dr. Tim Vilz PD Dr. Roger Wahba
Deutsche Gesellschaft für Epidemiologie (DGEpi)	Prof. Dr. Stefanie Klug
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)	Prof. Dr. Rolf Ackermann PD Dr. Paul Gaß
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)	Dr. Volker Hagen Prof. Dr. Anne Letsch
Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN)	Prof. Dr. Michael J. Reinhardt
Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin (DGP)	Dr. Johann Ahn Prof. Dr. Anne Letsch
Deutsche Gesellschaft für Pathologie (DGP)	Prof. Dr. Lars-Christian Horn

Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen (alphabetisch)	Personen
Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO)	PD Dr. Nathalie Arians PD Dr. Stefanie Corradini
Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin (DEGUM)	Prof. Dr. Bernhard Krämer Dr. Ernst Oberlechner
Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU)	Prof. Dr. Ricarda M. Bauer
Deutsche Gesellschaft für Virologie (GfV)	Prof. Dr. Thomas Iftner Prof. Dr. Ulrike Wieland
Deutsche Röntgengesellschaft (DRG)	Prof. Dr. Thomas Kröncke Prof. Dr. Constantin Lapa
Deutsche STI-Gesellschaft (DSTIG)	Harriet Langanke
Deutsche Vereinigung für Soziale Arbeit im Gesundheitswesen (DVSG)	Anne Taubert
Eingeladene Fachexperten (ohne Stimmrecht)	Prof. Dr. Tanja Fehm PD Dr. Fabinshy Thangarajah
Frauenselbsthilfe Krebs - Bundesverband (FSH)	Claudia Jasper Sabine Kirton
Kommission Integrative Medizin der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologischer Onkologie AGO (AG IMed)	Prof. Dr. Carolin Hack Dr. Petra Klose Dr. Petra Voiß
Kommission Vulva Vagina der AGO	Dr. Peer Hantschmann Prof. Dr. Hans-Georg Schnürch
Konferenz Onkologischer Kranken- und Kinderkrankenpflege in der DKG (KOK)	Kerstin Paradies
Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie (NOGGO)	Dr. Jana Barinoff
Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (OEGGG)	Prof. Dr. Daniel Reimer Prof. Dr. Christoph Wohlmuth

Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen (alphabetisch)	Personen
Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (SGGG)	Prof. Dr. Viola Heinzelmann-Schwarz
Studiengruppe Kolposkopie	Prof. Dr. Monika Hampl PD Dr. Martin C. Koch

Neben den o.g. Fachgesellschaften war zunächst auch die Deutsche Gesellschaft für Zytologie (DGZ) mit einem Mandatsträger vertreten. Dieser legte dann jedoch bedauerlicherweise sein Mandat nieder, ein Nachfolger konnte bis zuletzt nicht gefunden werden. Die Zytologie wurde jedoch durch die Arbeitsgemeinschaft zytologisch tätiger Ärzte in Deutschland (AZÄD) vertreten.

Weitere eingeladene Fachgesellschaften, die aufgrund fehlender Ressourcen keinen Vertreter benannt haben:

- Deutscher Verband für Physiotherapie (ZVK)
- Arbeitsgemeinschaft für Psychoonkologie in der DKG (PSO)
- European Society of Gynaecological Oncology (ESGO)
- Deutsche Gesellschaft für Psychosomatische Frauenheilkunde und Geburtshilfe (DGPFG)
- Deutschen Gesellschaft für Sexualmedizin und Sexualpsychologie (DGSMP)
- DGf Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie e.V. (GMDS)
- DGf Allgemeinmedizin und Familienmedizin e.V. (DEGAM)
- Berufsverband Niedergelassener Gynäkologischer Onkologen in Deutschland (BNGO)

Außerdem wurde die VulvaKarzinom-Selbsthilfegruppe eingeladen, diese hatte sich jedoch mittlerweile aufgelöst.

1.9.3 Arbeitsgruppen

Tabelle 2: Arbeitsgruppe

Arbeitsgruppe	Mitglieder der Arbeitsgruppe
AG 1: Epidemiologie und Risikofaktoren	**Dr. Jana Barinoff, Prof. Dr. Stefanie Klug** Prof. Dr. Rolf Ackermann, Prof. Dr. Thomas Iftner, Harriet Langanke, Prof. Dr. Ulrike Wieland
AG 2: Prävention und Früherkennung	**Prof. Dr. Christian Dannecker, Prof. Dr. Julia Gallwas** Dr. Birgitta Bartel, Prof. Dr. Monika Hampl, Prof. Dr. Stefanie Klug, PD Dr. Volkmar Küppers, Dr. Annamarie Strieder
AG 3: Versorgungsstrukturen und Diagnostik	**PD Dr. Volkmar Küppers, Prof. Dr. Philipp Soergel** Dr. Carolin Börner, Prof. Dr. Tanja Fehm, Prof. Dr. Thomas

Arbeitsgruppe	Mitglieder der Arbeitsgruppe
	Kröncke, PD Dr. Volkmar Küppers, Prof. Dr. Constantin Lapa, Dr. Ernst Oberlechner
AG 4: Pathologie	**Prof. Dr. Ramona Erber, Prof. Dr. Lars-Christian Horn** Dr. Carsten Böing, PD Dr. Paul Gaß, Dr. Peer Hantschmann, Prof. Dr. Thomas Iftner, Prof. Dr. Hans-Georg Schnürch, Prof. Dr. Ulrike Wieland
AG 5: Therapie der VIN und des M. Paget	**PD Dr. Paul Gaß, PD Dr. Martin C. Koch** Prof. Dr. Andreas Arkudas, Prof. Dr. Ricarda M. Bauer, Prof. Dr. Christian Dannecker, Dr. Martina Gropp-Meier, Dr. Peer Hantschmann, PD Dr. Rüdiger Klapdor, Prof. Dr. Alexander Kreuter, Prof. Dr. Sven Mahner, Dr. Ernst Oberlechner, Prof. Dr. Philipp Soergel, PD Dr. Dr. Christoph Wallner
AG 6: Operative Therapie des Karzinoms	**Prof. Dr. Monika Hampl, Prof. Dr. Christoph Wohlmuth** Prof. Dr. Andreas Arkudas, Prof. Dr. Ricarda M. Bauer, Prof. Dr. Christian Dannecker, Dr. Martina Gropp-Meier, PD Dr. Rüdiger Klapdor, Prof. Dr. Sven Mahner, Prof. Dr. Philipp Soergel, PD Dr. Dr. Christoph Wallner, Prof. Dr. Linn Wölber
AG 7: Operative Therapie der Lymphabflusswege	**Prof. Dr. Hans-Georg Schnürch, Prof. Dr. Linn Wölber** Prof. Dr. Christian Dannecker, Prof. Dr. Michael Flentje, Prof. Dr. Michael Friedrich, Prof. Dr. Viola Heinzelmann-Schwarz, PD Dr. Rüdiger Klapdor, Prof. Dr. Constantin Lapa, Dr. Ernst Oberlechner, Iver Petersen
AG 8: Radiotherapie und Radiochemotherapie	**PD Dr. Stefanie Corradini, Prof. Dr. Cordula Petersen** PD Dr. Nathalie Arians, Prof. Dr. Michael Flentje, Dr. Yvonne Goy, Dr. Volker Hagen, Dr. Peer Hantschmann, Prof. Dr. Linn Wölber, Dr. Marcus H. Zimmermann
AG 9: Patientinnenaufklärung, Supportive Therapie, Psychoonkologie und Lebensqualität, Rehabilitation, Integrative Therapie, Palliativmedizinische Begleitung	**PD Dr. Lukas Käsmann, Prof. Dr. Dirk Vordermark** Dr. Johann Ahn, Prof. Dr. Carolin Hack, Claudia Jasper, Sabine Kirton, Dr. Petra Klose, PD Dr. Martin C. Koch, Prof. Dr. Alexander Kreuter, Kerstin Paradies, PD Dr. Elisabeth C. Sturm-Inwald, Anne Taubert, PD Dr. Fabinshy Thangarajah
AG 10: Systemische Therapie, Nachsorge, lokoregionäre Rezidive und Fernmetastasen	**Prof. Dr. Tanja Fehm, PD Dr. Fabinshy Thangarajah** Dr. Jana Barinoff, Prof. Dr. Ricarda M. Bauer, Dr. Carsten Böing, Dr. Carolin Börner, PD Dr. Paul Gaß, PD Dr. Martin C. Koch, Prof. Dr. Thomas Kröncke, Prof. Dr. Constantin Lapa, Prof. Dr. Anne Letsch, Prof. Dr. Sven Mahner, Prof. Dr. Christoph Wohlmuth

Arbeitsgruppe	Mitglieder der Arbeitsgruppe
AG Qualitätsindikatoren	Dr. Jana Barinoff, PD Dr. Stefanie Corradini, Prof. Dr. Christian Dannecker, Claudia Jasper, Sabine Kirton, Prof. Dr. Sven Mahner, Prof. Dr. Hans-Georg Schnürch, Prof. Dr. Philipp Soergel
AG Patientinnenleitlinie	Dr. Jana Barinoff, Prof. Dr. Christian Dannecker, Claudia Jasper, Sabine Kirton, PD Dr. Martin C. Koch, Prof. Dr. Anne Letsch, Prof. Dr. Linn Wölber
Arbeitsgruppenleiter sind fett markiert.	

1.9.4 Weitere Beteiligte (ohne Stimmrecht)

PD Dr. Fabinshy Thangarajah (Autorin)

Prof. Dr. Tanja Fehm (Autorin)

Prof. Dr. Peter Mallmann (Autor)

Leonie Czisch (wissenschaftliche Mitarbeiterin 09/2022 - 05/2023)

1.9.5 Patientenbeteiligung

An der Erstellung der Leitlinie waren Sabine Kirton und Claudia Jasper als Vertreterinnen der Patientenorganisation Frauenselbsthilfe Krebs e. V. (FSH) beteiligt.

1.9.6 Methodische Begleitung

Die methodische Begleitung erfolgte durch das Leitlinienprogramm Onkologie und die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.:

- Dr. Monika Nothacker, MPH (AWMF-Institut für Medizinisches Wissensmanagement (AWMF-IMWi)
- Dr. Susanne Blödt, MScPH (AWMF-Institut für Medizinisches Wissensmanagement (AWMF-IMWi)
- Dr. Markus Follmann†, MPH, MSc, Office des Leitlinienprogramms Onkologie c/o DKG
- Dipl.-Soz. Wiss. Thomas Langer, Office des Leitlinienprogramms Onkologie c/o DKG
- Dipl. Biologe Gregor Wenzel, Office des Leitlinienprogramms Onkologie c/o DKG

1.9.7 Auftragnehmer der Leitliniengruppe

- Prof. Dr. Nicole Skoetz, Dr. Claire Iannizzi, Nina Kreuzberger (Institut für Öffentliches Gesundheitswesen, Universität zu Köln) für die systematische Literaturrecherche einiger Schlüsselfragen und die anschließende Evidenzbewertung inklusive Erstellung des Evidenzberichts. Auch die Evidenzbewertung einiger durch die Leitliniensteuergruppe systematisch

recherchierten Studien wurde durch Prof. Skoetz und ihr Team vorgenommen. Näheres dazu kann dem Leitlinienreport entnommen werden.
- Annika Oeser, Sarah Messer (Institut für Öffentliches Gesundheitswesen) für die Erstellung der Patientinnenleitlinie
- Dr. Martin Utzig, Dr. Birgit Klages (Deutsche Krebsgesellschaft) für die Erstellung der Qualitätsindikatoren

1.10 Abkürzungsverzeichnis

Tabelle 3: Abkürzungen

Abkürzung	Erläuterung
18-FDG	18-Fluordesoxyglucose
18F-FDG PET-CT	Fluorine-18-Fluordesoxyglucose Positron-Emissionstomographie
95%-KI	95% Konfidenzintervall
ABO	Arbeitsgemeinschaft Bildgebung in der Onkologie (DKG)
ABO	Working Group on Imaging in Oncology (DKG)
ADT	Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren
AG	Arbeitsgruppe
AG CPC	Arbeitsgemeinschaft Zervixpathologie und Kolposkopie (DGGG)
AGO	Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologie in der DKG
AGSMO	Arbeitsgemeinschaft Supportive Maßnahmen in der Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft
AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrome
AIO	Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie der DKG
AOP	Arbeitsgemeinschaft Onkologische Pathologie (DKG)
ARO	Arbeitsgemeinschaft für Radiologie in der DKG
ASMR	altersstandardisierten Mortalitätsrate
ASR	altersstandardisierten Inzidenzrate
AUC	Fläche unter der Kurve (engl.: Area Under the Curve)

Abkürzung	Erläuterung
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V.
AZÄD	Arbeitsgemeinschaf zytologisch tätiger Ärzte in Deutschland
BDP	Bundesverband Deutscher Pathologinnen und Pathologen
BLFG	Bundesarbeitsgemeinschaft Leitender Ärztinnen und Ärzte in der Frauenheilkunde und Geburtshilfe e. V.
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
BMI	Body-Mass-Index
BMI	Body mass index
BNGO	Berufsverband Niedergelassener Gynäkologischer Onkologen in Deutschland
BVDST	Berufsverband Deutscher Strahlentherapeuten e.V.
BVF	Berufsverband der Frauenärzte
bzgl.	bezüglich
bzw.	beziehungsweise
CAM	complementary and alternative medicine, Komplementär- und Alternativmedizin
CAP	College of American Pathologists
cCR	Complete clinical response (vollständige klinische Remission)
CE-MRT	kontrastmittelgestützte Magnetresonanztomographie
CEBM	Centre for Evidence-Based Medicine (Oxford, UK)
CHT	Chemotherapie
CIN	Cervicale Intraepitheliale Neoplasie
CIS	Carcinoma in situ

Abkürzung	Erläuterung
CNB	Core Needle Biopsy
CoI	Conflict of Interest
CSS	krebsspezifisches Überleben (cause specific survival)
CT	Computertomographie
DDG	Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)
DEGRO	Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie
DEGUM	Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin
DELBI	Deutsches Leitlinienbewertungsinstrument
DET	Datensparsame Einheitliche Tumordokumentation
DEVIL	Differentiated Exophytic Vulvar Intraepithelial Lesion
DFS	Krankheitsfreies Überleben (engl. disease-free survival)
DGAV	Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie
DGGG	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DGN	Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin
DGP	Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin e.V.
DGP	Deutsche Gesellschaft für Pathologie
DGU	Deutsche Gesellschaft für Urologie e.V.
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft e.V.
DKH	Deutsche Krebshilfe
DRG	Deutsche Röntgengesellschaft

Abkürzung	Erläuterung
DSS	krankheitsspezifisches Überleben (disease-specific survival)
dVIN	differenzierte Vulväre Intraepitheliale Neoplasie
DVSG	Deutsche Vereinigung für Soziale Arbeit im Gesundheitswesen
DWI	Diffusion-weightend imaging
EBM	Evidenzbasierte Medizin
ECSVD	European College for the Study of Vulval Disease
ED	Einzeldosen
EFC	European Federation for Colposcopy
EK	Expertenkonsens (siehe zur Erläuterung Kapitel "Expertenkonsens" unter "Grundlagen der Methodik")
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EQ-5D	European Quality of Life 5 Dimensions
ESGO	European Society of Gynaecological Oncology
FDG	Fluordesoxyglucose
FDG-PET	Fluorodeoxyglucose positron emission tomography
FIGO	Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique
FNA	Feinnadelaspiration
FNA	Fine-needle aspiration
FNAB	Feinnadelaspirationsbiopsie
FNAC	Feinnadelaspirationszytologie / fine-needle aspiration cytology
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
G-I-N	Guidelines International Network

Abkürzung	Erläuterung
GD	Gesamtdosis
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland
ggf.	gegebenenfalls
GKFP	Gesetzliches Krebsfrüherkennungsprogramm
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GOG	Gynecologic Oncology Group
GoR	Grade of recommendation
Gy	Gray
HDR	High dose rate
HE-Färbung	Hämatoxylin-Eosin-Färbung
HIV	Humanes Immunschwäche-Virus / Human Immunodeficiency Virus
HPV	Humanes Papillomavirus
HR	Hazard Ratio
HR-HPV	Hochrisiko-Genotypen des Humanen Papilloma-Virus
HSIL	High Grade Squamous Intraepithelial Lesion
i.d.R.	In der Regel
i.v.	intravenös
ICCR	International Collaboration on Cancer Reporting
ICD-10	Internationale Klassifikation der Krankheiten, 10. Revision
ICF	International Classification of Functioning, Disability and Health
ICG	Indocyaningrün

Abkürzung	Erläuterung
IHC	Immunhistochemie
IK	Interessenkonflikt
IMRT	intensitätsmodulierte Strahlentherapie (engl.: intensity-modulated radiation therapy)
IORT	Intraoperative Radiotherapie
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ISSVD	International Society for the Study of Vulvovaginal Disease
ITC	Isolierte Tumorzellen
JÜR	Jahresüberlebensrate
k.a.	keine Angaben
KFRG	Krebsfrüherkennungs- und -Registergesetz
KOF	Körperoberfläche
KOK	Konferenz onkologischer Kranken- und Kinderkrankenpflege, AG in der DKG
KPE	komplexe Physikalische Erstauungstherapie
LC	Local control (lokale Kontrolle)
LEEP	Loop Electrical Excision Procedure
LK	Lymphknoten
LL	Leitlinie
LNE	Lymphonodektomie/ Lymphadenektomie
LoE	Level of Evidence
LR	likelihood ratio (dt.: Wahrscheinlichkeitsverhältnis)
LS	Lichen sclerosus

Abkürzung	Erläuterung
LSIL	Low Grade Squamous Intraepithelial Lesion
MBA	morphometrische binäre Bewertung
MD	Medizinischer Dienst
MFS	metastasis-free survival
MIO	Maligne Intestinale Obstruktion
MRT	Magnetresonanztomographie
MUP	morphometrisches Ultraschallmuster
n.s.	not significant
NACT	neoadjuvante Chemotherapie
NAKOS	Nationale Kontakt- und Informationsstelle zur Anregung und Unterstützung von Selbsthilfegruppen
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCDB	National Cancer Database (USA)
NCP	National Cancer Plan
NGC	National Guideline Clearinghouse (USA)
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NIH	National Institutes of Health
NII	Nodi lymphatici
Node-RADS	Node Reporting and Data System
NOS	Not otherwise specified
NPV	negativ prädiktiver Wert / negative predictive value
OEGGG	Österreichischen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe

Abkürzung	Erläuterung
OL	Leitlinienprogramm Onkologie
OMD	Oligometastasierte Erkrankung
OP	Operation
OR	Chancenverhältnis (engl.: odds-ratio)
OS	Gesamtüberleben (engl.: overall survival)
Pap	zytologischer Abstrich nach Papanicolaou
PDT	Photodynamische Therapie
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PET/CT	Positronen-Emissions-Tomographie/Computertomographie
PFS	progressionsfreies Überleben (engl.: progression-free survival)
PICO	Population, Intervention, Comparison, Outcome
PPV	Positiv prädiktiver Wert (engl.: positive predictive value)
PR	Partial remission, partielle Remission
PTV	Planning target volume
QI	Qualitätsindikator
RCHT	Simultane Radiochemotherapie
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Engl.: randomized controlled trial)
RF	Risikofaktor
RFS (eng)	relapse-free survival, recurrence free survival
RKI	Robert Koch-Institut
Rö-Thorax	Röntgenthorax

Abkürzung	Erläuterung
ROC-Kurve	Receiver-Operating-Characteristic Kurve
RR	Relatives Risiko
SAPV	Spezialisierte Ambulante Palliativversorgung
SCC	squamous cell carcinoma
SGB	Sozialgesetzbuch
SGO	Society of Gynecologic Oncology
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SIR	Standardisierte Inzidenzrate
SLN	Sentinel-Lymphknoten
SLN	Sentinel Lymph Node (dt.: Sentinel-Lymphknoten)
SLNB	Sentinel-Lymphknotenbiopsie (sentinel lymph node biopsy)
SNLE/B	Sentiellymphknotenexzision/biopsie
sog.	sogenannt
Sono	Sonographie
SOP	Standard operating procedure
SPECT	Single-Photon-Emissionscomputertomographie
SR	Systematic review
SR	Überlebensrate, Survival Rate
SROC	summarische ROC-Kurve
STD	Sexually transmitted disease
STIKO	ständige Impfkommission des Robert-Koch-Institut

Abkürzung	Erläuterung
TILs	tumorinfiltrierende Lymphozyten
TNM	TNM-Klassifikation
TNM-Klassifikation	Klassifikation nach T=Tumor, N=Nodes, Lymphknoten und M=Metastasen (Tumor-Nodes-Metastases)
TVS	Transvaginalsonographie
u.a.	unter anderem
UICC	Union international contre le cancer
uVIN	usual type vulvar intraepithelial neoplasia
VAAD	Vulvar Acanthosis with Altered Differentiation
VaIN	Vaginal intraepithelial neoplasia
VAM	Vulvar Aberrant Maturation
vaVIN	verruciform acanthotic Vulvar Intraepithelial Neoplasia
VEGF	Vascular endeothelial growth factor
VIN	Vulväre intraepitheliale Neoplasie
VMAT	volumenadaptierte Strahlentherapie (engl.: volumetric modulated arc therapy)
VSCC	vulvar squamous cell carcinoma (Plattenepithelkarzinom der Vulva):
WHO	World Health Organization

2 Einführung

2.1 Geltungsbereich und Zweck

2.1.1 Zielsetzung und Fragestellung

Die nun erstmals vorliegende S3-Leitlinie zielt weiterhin v.a. auf die Unterstützung von Ärzten im medizinischen Entscheidungsprozess durch evidenzbasierte und formal konsentierte Empfehlungen. In erster Linie soll den onkologisch tätigen Berufsgruppen in Praxis und Klinik eine akzeptierte und fundierte Entscheidungshilfe für die Auswahl und Durchführung geeigneter Maßnahmen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Vulvakarzinom und seiner Vorstufen zur Verfügung gestellt werden.

Zugleich soll durch die vorliegende Leitlinie eine aktualisierte Grundlage für die gezielte ärztliche Aus-, Fort- und Weiterbildung unter Berücksichtigung der Leitlinienempfehlungen bereitgestellt werden. So kann die Versorgungssituation von betroffenen Patientinnen auf der Grundlage aktueller Studien und Erkenntnisse der evidenzbasierten Medizin durch die Leitliniendisseminierung weiter verbessert werden.

Ein wichtiges Ziel ist zudem die Aufklärung der betroffenen Patientinnen und ihrer Angehörigen über die Erkrankung. Das Vulvakarzinom ist eine in der Gesellschaft weiterhin recht unbekannte Tumorerkrankung und zudem mit Scham behaftet. Qualitativ hochwertige Informationen sind selten. Deshalb soll insbesondere durch die Patientinnen-Leitlinie aktualisiertes, umfassendes und gut verständliches Informationsmaterial für Betroffene und Angehörige zur Verfügung gestellt und so das Konzept des „shared-decision making“, also eines möglichst gemeinsamen Entscheidungsfindungsprozesses auf Augenhöhe, unterstützt werden. Dies legt die Basis für eine individuell stadienadaptierte, den Patientinnenwunsch respektierende, qualitätsgesicherte Therapie. Die Zielorientierung der S3-Leitlinie zum Vulvakarzinom beinhaltet die Information und Beratung von Frauen über die Diagnostik (klinisch, apparatetechnisch oder operativ), die verschiedenen Therapieoptionen (Operation, Bestrahlung, medikamentöse Behandlung) und insbesondere deren zeitliche und modulare Kombinationen in den verschiedenen Stadien der Erkrankung, d. h. Präkanzerosen, frühe Stadien, fortgeschrittene Stadien und Palliativsituation.

Das soll durch folgende konkrete Zielsetzungen verwirklicht werden durch:

- die Vereinheitlichung von Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientinnen mit Präkanzerosen und die Beratung hierzu insbesondere von Hochrisikogruppen.
- die Optimierung und Vereinheitlichung von Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientinnen mit frühen und fortgeschrittenen invasiven Stadien. Hier wird u.a. großer Wert auf die bildgebende Diagnostik, die Therapieentscheidung bzgl. des Ausmaßes der Lymphonodektomie, den Stellenwert der Strahlentherapie und die Möglichkeiten der rekonstruktiven operativen Therapien gelegt.
- die Erarbeitung eines differenzierten Vorgehens bzgl. der Therapie der Lymphabflussgebiete je nach Ausgangssituation und histologischem Befund.

- die Optimierung der Versorgungssituation und einer interdisziplinären Beratung bezüglich Diagnostik und Therapie in der Rezidivsituation, die den Umgang mit palliativen Krankheitsstadien einschließt.
- die verbesserte psychosoziale und psychoonkologische Betreuung und Rehabilitation in allen Krankheitsstadien, die auf die spezifischen belastenden Aspekte einer Vulvakarzinom-Erkrankung eingehen und sich insbesondere den häufig lebenslangen körperlichen und psychosozialen Einschränkungen der Betroffenen widmet, die aus den verschiedenen Therapien resultieren.
- die Rehabilitationsmaßnahmen, die Nachsorge, die Palliativtherapie und die psychoonkologische Begleitung. Diese ist beim Vulvakarzinom, das das Körperbild, grundlegende Körperfunktionen und das Sexualleben der Frauen in relevantem Ausmaße verändert, von großer Bedeutung.
- die Erstellung von Qualitätsindikatoren und damit die Etablierung eines Qualitätsstandards zur Sicherstellung einer individuell zugeschnittenen Therapie nach aktuellem Stand der Wissenschaft und als fundierte Grundlage für Qualitätsmanagementsysteme und für Zertifizierungsverfahren von Gynäkologischen Krebszentren.
- die Unterstützung klinischer Krebsregister bei der Dokumentation von Epidemiologie und Verlauf der Vulvakarzinom-Erkrankung und seiner Vorstufen.

2.1.2 Adressaten

Die interdisziplinäre Leitlinie zum Vulvakarzinom umfasst die Diagnostik, Therapie und Nachsorge von Patientinnen mit Präkanzerosen und invasiven Karzinomen der Vulva. Der Anwendungsbereich der Leitlinie umfasst den ambulanten und den stationären Versorgungssektor und die Rehabilitation: Die Erkennung von Frühsymptomen und die Nachsorge liegt größtenteils im Arbeitsbereich der niedergelassenen Kollegen, während die operative Behandlung im stationären Bereich stattfindet. Die Strahlentherapie und die medikamentöse Systemtherapie können in beiden Sektoren durchgeführt werden.

Die Leitlinie richtet sich an niedergelassene sowie in der Klinik tätige Gynäkologen in Deutschland, Österreich und der Schweiz, sowie Epidemiologen, Pathologen, Virologen, Zytologen, Urologen, Dermatologen, Allgemein- und Viszeralchirurgen, Plastische Chirurgen, (Hämato-)Onkologen, Gynäkologische Onkologen, Onkologische Krankenpfleger, Radiologen, Radioonkologen, Nuklearmediziner, Strahlentherapeuten, Integrativmediziner und Palliativmediziner und nicht zuletzt an betroffene Patientinnen selbst. Außerdem richtet sich die Leitlinie an Beschäftigte in Deutschen Tumorzentren und im Bereich der Sozialen Arbeit im Gesundheitswesen.

Die Leitlinie dient außerdem zur Information für Psychoonkologen, Physiotherapeuten, Pflegekräfte, gesundheitspolitische Einrichtungen und Entscheidungsträger auf Bundes- und Länderebene, Zertifizierungseinrichtungen (z.B. OnkoZert), Kostenträger, Angehörige von Betroffenen und die Öffentlichkeit zur Information über gute medizinische Vorgehensweise.

2.1.3 Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren

Die S3-Leitlinie in der Version 1.01 befindet sich auf dem Stand vom 01.04.2026 und ist bis zur nächsten Aktualisierung gültig, maximal aber 5 Jahre bis zum 31.03.2031. Vorgesehen sind regelmäßige Aktualisierungen, Bei dringendem Änderungsbedarf werden Aktualisierungen im Rahmen von Amendments umgesetzt. Kommentare und

Hinweise für den Aktualisierungsprozess sind ausdrücklich erwünscht und können an: vulvakarzinom@leitlinienprogramm-onkologie.de adressiert werden.

2.2 Grundlagen der Methodik

Die methodische Vorgehensweise bei der Erstellung der vorliegenden Leitlinie sind im Leitlinienreport und im Evidenzbericht dargelegt. Diese sind im Internet auf den Seiten des Leitlinienprogramms Onkologie und den Seiten der AWMF frei verfügbar.

2.2.1 Schema der Evidenzgraduierung

In dieser Leitlinie wurde zur Klassifikation der Evidenz für die durch das Institut für Öffentliches Gesundheitswesen, Universität zu Köln bewerteten Studien das GRADE Schema verwendet. Näheres hierzu kann dem Leitlinienreport und dem Evidenzbericht sowie den Evidenztabellen entnommen werden.

Für die durch die Leitliniensteuergruppe bewerteten Studien wurde nach dem Schema des Oxford Centre for Evidence-Based Medicine von 2011 bewertet, das methodische Vorgehen kann dem Leitlinienreport entnommen werden.

Zwei evidenzbasierte Empfehlungen wurden der ESGO-Leitlinie "Guidelines for the Management of Patients with Vulvar Cancer" [1] entnommen und sind daher nach dem "Infectious Diseases Society of America-United States Public Health Service Grading System" bewertet. Des weiteren ist eine evidenzbasierte Empfehlung aus der S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom“, Version 2.2, Stand 2022 (AWMF Reg.-Nr. 032-033OL) und weitere zwei aus der S3-Leitlinie „Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht-heilbaren Krebserkrankung“, Version 2.2, Stand 2020 (AWMF Reg.-Nr. 128-001OL) übernommen. Da diese dort noch nach SIGN bewertet wurden, ist auch die Bewertung übernommen worden. Für die adoptierten Empfehlungen wurde eine Prüfung methodischer Mindestkriterien hinsichtlich der Evidenzbasierung der Quell-Leitlinien nach Vorgabe der AWMF durchgeführt (siehe Leitlinienreport).

Tabelle 4: Evidenzbewertung nach GRADE

Bezeichnung	Erläuterung
⊕⊕⊕⊕	Hohe Qualität der Evidenz nach GRADE = Wir sind sehr sicher, dass der wahre Effekt nahe bei dem Effektschätzer liegt.
⊕⊕⊕⊖	Moderate Qualität nach GRADE = Wir haben mäßig viel Vertrauen in den Effektschätzer: Der wahre Effekt ist wahrscheinlich nahe bei dem Effektschätzer, aber es besteht die Möglichkeit, dass er relevant verschieden ist.
⊕⊕⊖⊖	Geringe Qualität nach GRADE = Unser Vertrauen in den Effektschätzer ist begrenzt: Der wahre Effekt kann durchaus relevant verschieden vom Effektschätzer sein.
⊕⊖⊖⊖	Sehr geringe Qualität nach GRADE = Wir haben nur sehr wenig Vertrauen in den Effektschätzer: Der wahre Effekt ist wahrscheinlich relevant verschieden vom Effektschätzer.

2.2.2 Schema der Empfehlungsgraduierung

Die Methodik des Leitlinienprogramms Onkologie sieht eine Vergabe von Empfehlungsgraden durch die Leitlinien-Autoren während eines formalen Konsensusverfahrens vor. Dementsprechend wurden durch die AWMF moderierte strukturierte Konsensuskonferenzen durchgeführt (siehe AWMF-Regelwerk Leitlinien). Im Rahmen dieser Prozesse wurden die Empfehlungen von den stimmberechtigten Mandatsträgern formal abgestimmt. Die Ergebnisse der jeweiligen Abstimmungen (Konsensstärke) sind entsprechend den Kategorien in Tabelle 5 den Empfehlungen zugeordnet.

In der Leitlinie werden zu allen evidenzbasierten Statements und Empfehlungen das Evidenzlevel der zugrundeliegenden Studien sowie bei Empfehlungen zusätzlich die Stärke der Empfehlung (= Empfehlungsgrad) ausgewiesen. Hinsichtlich der Stärke der Empfehlung werden in dieser Leitlinie drei Empfehlungsgrade unterschieden (siehe Tabelle 5), die sich auch in der Formulierung der Empfehlungen jeweils widerspiegeln.

Die Empfehlungsgrade drücken den Grad der Sicherheit aus, dass der erwartbare Nutzen der Intervention den möglichen Schaden aufwiegt (Netto-Nutzen) und die erwartbaren positiven Effekte ein für die Patientinnen relevantes Ausmaß erreichen. Im Fall von Negativempfehlungen (soll nicht) wird entsprechend die Sicherheit über einen fehlenden Nutzen bzw. möglichen Schaden ausgedrückt. Bei der Graduierung der Empfehlungen werden neben den Ergebnissen der zugrunde liegenden Studien – die klinische Relevanz der in den Studien untersuchten Effektivitätsmaße, die beobachteten Effektstärken, die Konsistenz der Studienergebnisse – die Anwendbarkeit der Studienergebnisse auf die Patientenzielgruppe, die Umsetzbarkeit im ärztlichen Alltag oder ethische Verpflichtungen sowie Patientenpräferenzen berücksichtigt, siehe auch AWMF-Regelwerk Leitlinien.

Empfehlungen sind thematisch bezogene handlungsleitende Kernsätze der Leitlinie, die durch die Leitliniengruppe erarbeitet und im Rahmen von formalen Konsensusverfahren abgestimmt werden.

Tabelle 5: Schema der Empfehlungsgraduierung

Bezeichnung	Erläuterung
A	Starke Empfehlung für oder gegen ein Maßnahme - verwendete Ausdrucksweise = soll/soll nicht
B	Empfehlung für oder gegen eine Maßnahme - verwendete Ausdrucksweise = sollte/sollte nicht
0	offene Empfehlung (Option) bzgl. einer Maßnahme - verwendete Ausdrucksweise = kann

Tabelle 6: Festlegungen hinsichtlich der Konsensstärke

Bezeichnung	Erläuterung
Konsens	> 75-95% Zustimmung der Stimmberechtigten
Mehrheitliche Zustimmung	> 50-75% Zustimmung der Stimmberechtigten
Starker Konsens	> 95% Zustimmung der Stimmberechtigten
Keine mehrheitliche Zustimmung	< 50% Zustimmung der Stimmberechtigten

2.2.3 Statements

Als Statements werden Darlegungen oder Erläuterungen von spezifischen Sachverhalten oder Fragestellungen ohne unmittelbare Handlungsaufforderung bezeichnet. Sie werden entsprechend der Vorgehensweise bei den Empfehlungen im Rahmen eines formalen Konsensusverfahrens verabschiedet und können entweder auf Studienergebnissen oder auf Expertenmeinungen beruhen.

2.2.4 Expertenkonsens (EK)

Empfehlungen, zu denen keine systematische Literaturrecherche vorgenommen wurde, werden als Expertenkonsens (EK) bezeichnet. In der Regel adressieren diese Empfehlungen Vorgehensweisen der guten klinischen Praxis. Für diese Empfehlungen wurde keine systematische Literaturrecherche durchgeführt. Die in den Hintergrundtexten ggf. angeführten Studien wurden von den beteiligten Fachexperten ausgewählt. Für die Graduierung des Expertenkonsenses wurden keine Symbole bzw. Buchstaben verwendet, die Stärke des Konsenspunktes ergibt sich aus der verwendeten Formulierung (soll/sollte/kann) entsprechend der Abstufung in Tabelle 4.

2.2.5 Unabhängigkeit und Darlegung möglicher Interessenkonflikte

Die Verwendung der durch die Deutsche Krebshilfe über das Leitlinienprogramm Onkologie (OL) zur Verfügung gestellten Mittel sowie die Einholung, Bewertung und den Umgang mit Interessenkonflikten innerhalb der Leitliniengruppe sind im Leitlinienreport dargelegt.

An dieser Stelle möchten wir allen Autoren für ihre ausschließlich ehrenamtliche Mitarbeit an dem Projekt danken!

3 Epidemiologie und Risikofaktoren

S. Ackermann, **J. Barinoff**, T. Iftner, **S. Klug**, H. Langanke, U. Wieland

3.1 Inzidenz

Im Jahr 2020 wurden weltweit 45.240 neue Fälle des Vulvakarzinoms diagnostiziert. Damit ist das Vulvakarzinom (ICD-10 C51) die vierthäufigste gynäkologische Krebsentität [2], [3]. Der Anteil der Plattenepithelkarzinome liegt bei 90 - 95 %, während nur 5 % Adenokarzinome sind. Im Jahr 2019 sind in Deutschland 3.292 neue Fälle aufgetreten, was zu einer altersstandardisierten Inzidenzrate (ASR) [4] von 3,1 je 100.000 führt, und somit deutlich über der in den USA liegt (2,3 pro 100.000 im Jahr 2020) [5], [6], [7]. Ein auffälliger Anstieg der Inzidenz in Deutschland erfolgte in den Jahren 1999 bis 2009 [8]. Die Joinpoint Regression zeigt eine signifikante durchschnittliche jährliche prozentuale Veränderung von 3,3 %, wobei ein deutlicher Anstieg zwischen 1999 und 2008 zu beobachten war, mit einem jährlichen Anstieg um 7,26 %. Seitdem blieb die Inzidenzrate relativ stabil, was in Abbildung 1 dargestellt ist. Unklar ist dabei, ob der Anstieg auf eine echte Zunahme der Inzidenz oder aber auf ein geändertes Meldeverhalten oder andere dokumentationsbezogene Veränderungen zurückzuführen ist [9].

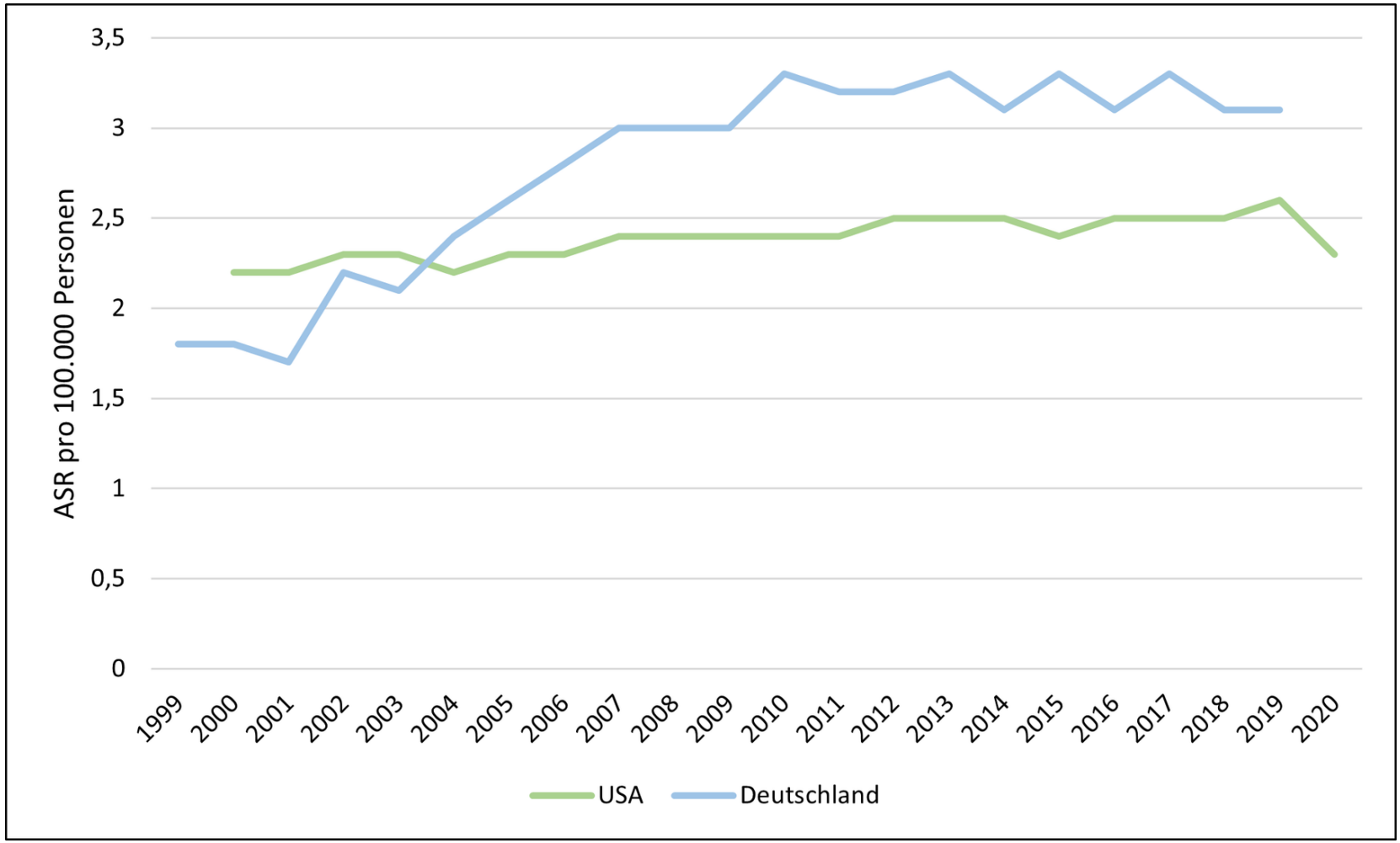


Abbildung 1: Trend der Inzidenz des Vulvakarzinoms in Deutschland und den USA im Zeitverlauf (1999 - 2020); ASR = Altersstandardisierte Inzidenzrate; Datenquelle: Deutschland: Zentrum für Krebsregisterdaten des Robert Koch Institutes; USA: SEER Incidence Data.

Inzidenz nach Altersgruppen

Die größte Krankheitslast liegt sowohl global als auch in Deutschland nach wie vor bei den über 70-Jährigen, wobei der stärkste Anstieg der Inzidenz in den vergangenen Jahren in den jüngeren Altersgruppen verzeichnet wurde [10], [8]. Auf die Altersgruppe der über 70-Jährigen entfallen global knapp 47 % aller Neubildungen der Vulva [3], während es in Deutschland 57 % [7] und in den USA 41 % sind [6]. Abbildung 2 zeigt die Inzidenzraten in Deutschland und den USA nach Altersgruppen.

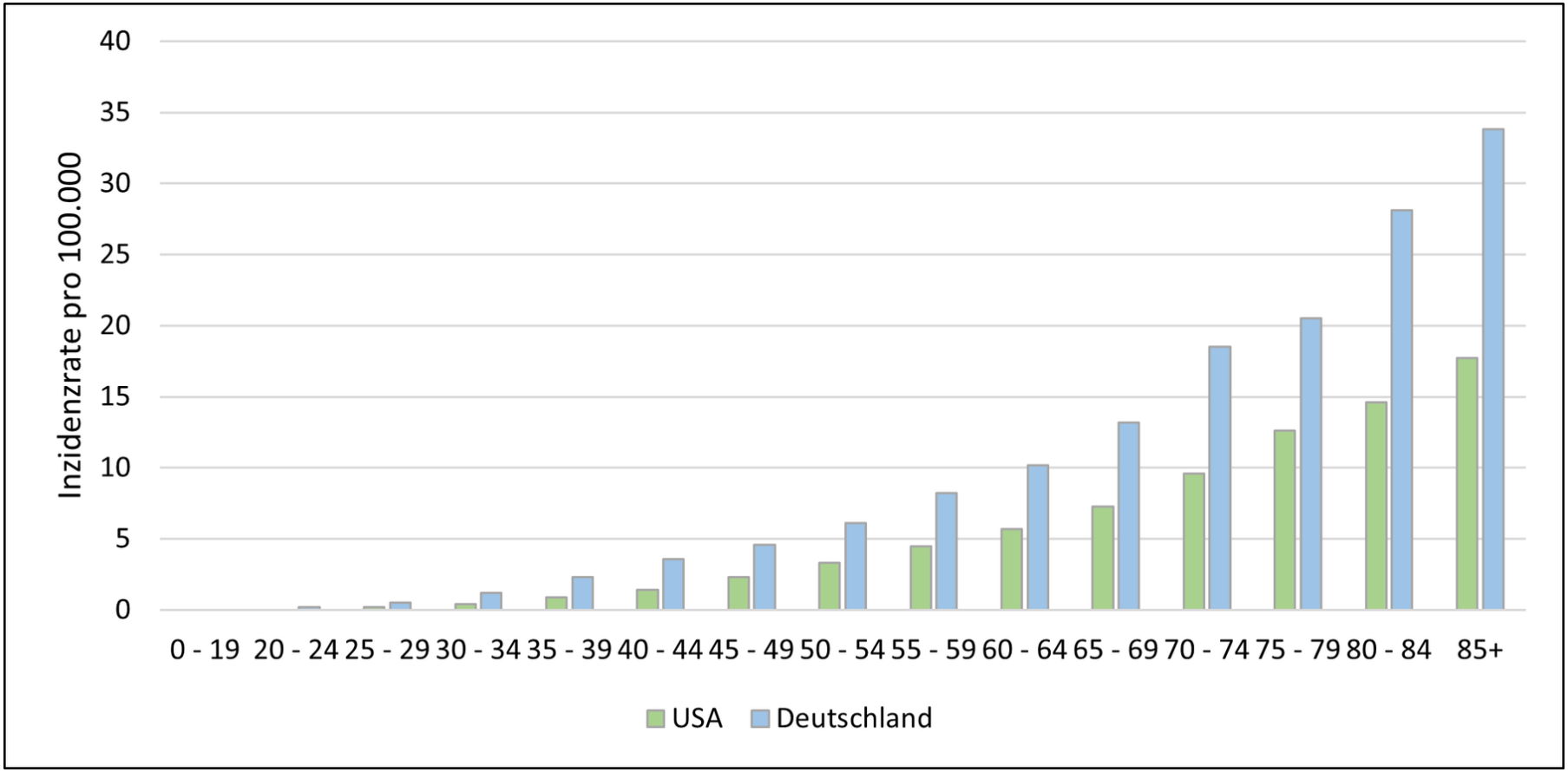


Abbildung 2: Inzidenz des Vulvakarzinoms nach Altersgruppe, Vergleich Deutschland und USA; Datenquelle: Deutschland: Zentrum für Krebsregisterdaten des Robert Koch Institutes; USA: SEER Incidence Data.

3.2 Mortalität

Weltweit verursachte das Vulvakarzinom im Jahr 2020 etwa 17.427 Todesfälle, was einer altersstandardisierten Mortalitätsrate (ASMR) von 0,3 pro 100.000 entspricht [3]. In Deutschland ist diese mit 0,6 pro 100.000 doppelt so hoch [11] und ähnlich wie in den USA [6]. Im Jahr 2020 wurden in Deutschland 973 Todesfälle dokumentiert, wovon etwa 80 % in der Altersgruppe der über 70-Jährigen auftraten [11]. Weltweit entfielen dagegen weniger als 60 % auf diese Altersgruppe [8]. Der Anstieg der Mortalität spiegelt vermutlich den Anstieg der Neuerkrankungen bis zum Jahr 2010 wider. Seit 2011 ist die Mortalität des Vulvakarzinoms in Deutschland unverändert geblieben (siehe Abbildung 3) [9].

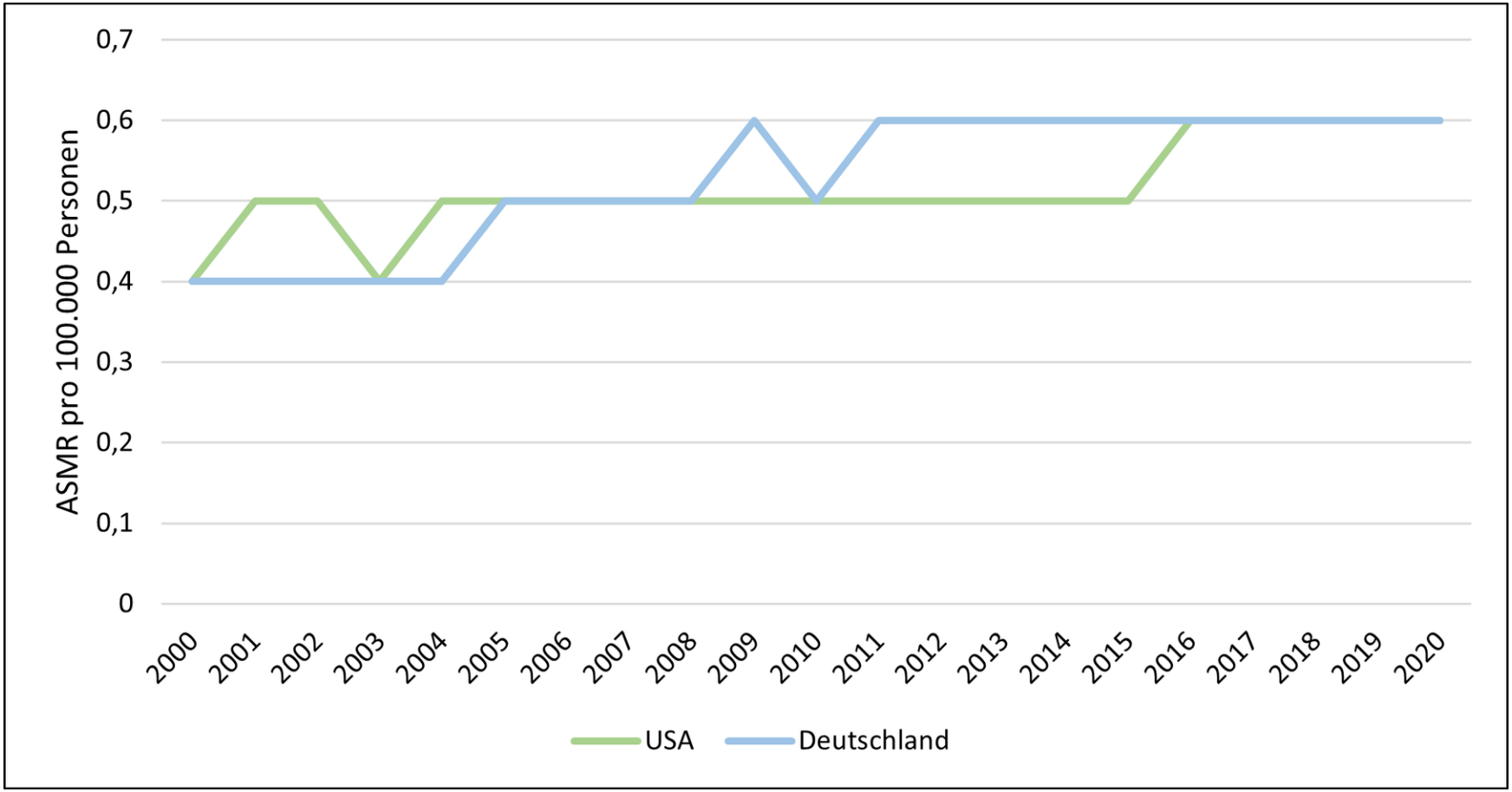


Abbildung 3: Trend der Mortalität des Vulvakarzinoms in Deutschland und den USA von 2000-2020; ASMR: Altersstandardisierte Mortalitätsrate; Datenquelle: Deutschland: Zentrum für Krebsregisterdaten des Robert Koch Institutes; USA: U.S. Mortality Data, National Center for Health Statistics, CDC.

Überlebensrate

Die Überlebensrate hat sich in den letzten Jahrzehnten in den meisten Industrieländer nicht wesentlich verändert [10]. In Deutschland ist die 5-Jahres-Überlebensrate (5-year survival rate) mit 73 % vergleichbar mit denen in den nordeuropäischen Ländern Dänemark (72 %), Finnland (70,6 %), Norwegen (71,5 %) und Schweden (72,9 %), sowie Australien (74 %) und leicht über denen in den USA (69,2 %) [12], [8]. Während in Europa die relative 5-Jahres-Überlebensrate im Zeitraum von 1999 bis 2007 bei 63 % lag, gibt es zwischen den einzelnen Ländern große Unterschiede, von 58 % in Österreich bis 73 % in den Niederlanden [9]. Die Überlebensraten liegen beim Adenokarzinom höher als beim Plattenepithelkarzinom und mit einem Gesamtüberleben (overall survival, OS) von 70 - 93 % nach 5 Jahren bei nicht befallenen Lymphknoten deutlich höher als bei Tumoren mit Lymphknoten-Befall (25 - 41 %) [2].

3.3 Humane Papillomviren

Humane Papillomviren (HPV) sind ursächlich an der Entstehung einer Vielzahl von Krebsarten beteiligt, wobei die aktuell über 200 bekannten Arten grundsätzlich in Hochrisiko-Typen, die hauptsächlich für bösartige Neubildungen verantwortlich sind, und Niedrigrisiko-Typen, die in der Regel nicht maligne Tumoren wie Genitalwarzen, aber auch Hautwarzen an Händen und Füßen verursachen können, klassifiziert werden [2], [13], [14], [14], [15], [16].

Am besten erforscht ist der Zusammenhang von HPV und dem Zervixkarzinom, das in fast allen Fällen durch eine persistierende Infektion mit HPV Hochrisiko-Typen verursacht wird, in rund 70 % der Fälle durch die HPV-Typen 16 und 18 [17].

Der Anteil der Krebsfälle, die auf eine HPV-Infektion zurückgeführt werden können, variiert stark je nach Krebsentität (siehe Abbildung 4).

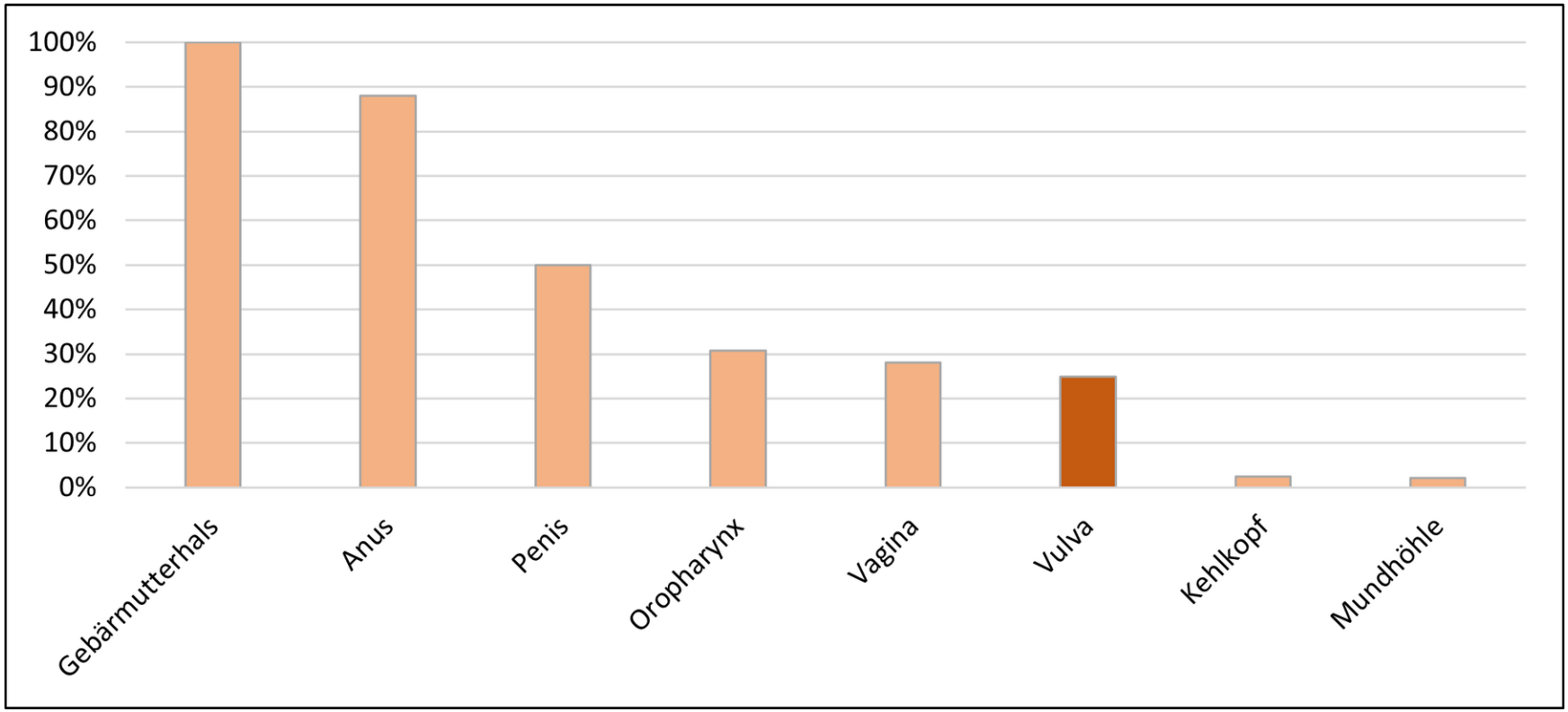


Abbildung 4: Weltweiter Anteil der HPV-assoziierten Krebsfälle nach Lokalisation; Datenquelle: modifiziert nach de Martel et al. 2017.

Beim Vulvakarzinom kommen Studien in verschiedenen Ländern zu unterschiedlichen Ergebnissen bzgl. des Anteils der HPV-assoziierten Krebsfälle. Eine Metaanalyse aus dem Jahr 2023, welche 91 Studien berücksichtigte, ermittelte eine gepoolte Prävalenz von 39,1 % für HPV im Tumorgewebe der Vulva [18], was vergleichbar ist mit den Ergebnissen aus früheren systematischen Übersichtsarbeiten [19], [20]. Bei intraepithelialen Neoplasien betrug der Anteil sogar 76,1 %. Der größte Anteil entfällt hierbei auf HPV 16, welcher in 78,1 % der HPV-assoziierten Fälle vorlag. Es wurden allerdings erhebliche regionale Unterschiede festgestellt. Die höchste Prävalenz von HPV 16 wurde in Ozeanien mit 89 % ermittelt, während in Südamerika 54,3 % festgestellt wurde. In den USA schwankt der Anteil in von HPV-assoziierten Krebsfällen in verschiedenen Untersuchungen zwischen 27 % und 76 % [20]. Auch innerhalb Europas zeigen sich Unterschiede, so wurden in Dänemark und Polen ähnliche Prävalenzen von HPV im Tumorgewebe von Vulvakrebs ermittelt, mit Werten von 42,1 % bzw. 45 % [21], [22]. In den Niederlanden, Österreich und Spanien hingegen waren die festgestellten Prävalenzen etwas geringer und betrugen 34,6 %, 23 % und 18,3 % [23], [24], [25]. In Deutschland wurde auf Basis von Metaanalysen und Fallserien der Anteil der durch HPV verursachten Fälle von Vulvakrebs auf 18 % geschätzt [26]. Dabei ist zu beachten, dass der Anteil HPV-assoziierter Karzinome in jüngeren Altersgruppen deutlich höher ist und diese die Mehrzahl der Fälle in Ländern mit niedrigem und mittlerem Einkommen ausmachen [10].

Die meisten Studien haben ergeben, dass HPV-assoziierte Neoplasien der Vulva, vergleichbar mit Kopf-Hals-Tumoren, eine bessere Prognose aufzeigen als nicht HPV-assoiziierte Tumoren [25], [27], [28], [29], [30], [31].

Allerdings wurden in einzelnen Studien ähnliche Charakteristiken und Überlebensraten bei HPV-unabhängigen Tumoren festgestellt [32], [33], [34]. Ein systematischer Review, der die Ergebnisse von acht Studien überwiegend guter Qualität zur Untersuchung des Zusammenhangs zwischen HPV-Status und Überlebenswahrscheinlichkeit bei Patientinnen mit Vulvakarzinom zusammenfasst, zeigte ein signifikant höheres OS bei HPV-assoziierten Karzinomen (HR = 0,64; 95%-KI: 0,47 - 0,87) [20].

Tabelle 7: Vergleich HPV-assoziierter und HPV-unabhängiger Vulvakarzinome. Datenquelle modifiziert nach Singh & Gilks 2020.

	HPV-assoziiert	HPV-unabhängig
Alter	40 - 60 Jahre	50 - 70 Jahre
Ätiologie	(Hochrisiko-) HPV-Infektion	chronische Entzündungen (Lichen sclerosus, Lichen planus)
Vorstufe	hochgradige intraepitheliale Plattenepithel-Läsion (VIN 2/3) uVIN	differenzierte intraepitheliale Neoplasie der Vulva dVIN
Biomarker Expression	p16	p53 (meistens)
Prognose	generell günstig	weniger günstig

Generell können Karzinome der Vulva sowohl HPV-assoziiert als auch HPV-unabhängig auftreten, wobei letztere häufig mit Lichen sclerosus assoziiert sind und Vorläufer differenzierte vulväre Epithel-Läsionen (dVIN) darstellen (siehe Tabelle 7). Im Gegensatz dazu treten HPV-assoziierte Karzinome häufig als basaloide oder verruköse Neubildungen mit vulvären intraepithelialen Neoplasien (uVIN) als Vorstufe auf [35].

HPV bei Transpersonen

Einige wenige Studien berichten je nach Region, Testverfahren und zytologischem Befund von unterschiedlichen HPV-Prävalenzraten bei Trans-Männern, die bei der Geburt als weiblich eingestuft worden waren [36], [37], [38], [39], [40], [41].

Die Schätzungen der Prävalenz von Hochrisiko-HPV lagen insgesamt zwischen 8,0 % und 18,8 % [36], [37], [38], [39], [41] und bei Personen mit normalem Zytologiebefund zwischen 4,3 % und 16,7 % [36], [38], [39]. Die HPV-Prävalenz bei Personen mit abnormalem Zytologiebefund lag zwischen 0 % und 80 % [36], [38], [39]. Eine Studie berichtete eine fünffach höhere Wahrscheinlichkeit für eine aktuelle Hochrisiko-HPV-Infektion bei Personen, die im letzten Jahr sexuell aktiv waren (rezeptiver penil-vaginaler Sex) [37]. Eine Studie aus El Salvador, in der ein HPV-Selbsttest verwendet wurde, berichtete über eine Hochrisiko-HPV-Rate von 13,0 % [41]. Eine weitere Studie aus Italien, in der der Linear Array Genotypisierungstest verwendet wurde, fand bei Transgender-Männern in einem klinischen Umfeld eine Niedrigrisiko-HPV-Prävalenz von 7,1 % [40]. Insgesamt umfassten die Studien, die zumeist in den USA durchgeführt wurden, zwischen 8 und 132 Teilnehmer [36], [37], [38], [39]. Sie basierten auf klinischen Stichproben, daher ist die Verallgemeinerbarkeit fraglich.

3.4 Modifizierbare und nicht-modifizierbare Risikofaktoren für VIN und Vulvakarzinom

3.1	Evidenzbasiertes Statement	2026
ST	Rauchen erhöht das Risiko für zahlreiche HPV-assoziierte anogenitale Karzinome und deren Vorstufen, darunter auch das Vulvakarzinom und VIN.	
Evidenzlevel **2** Oxford 2011	2: Jamieson et al. 202Systematischer Review mit deutlichem Effekt bzgl. der Entwicklung einer VIN, n = 6.983 Brinton et al. 2017: Prospektive kontrollierte Kohortenstudie mit deutlichem Effekt bzgl. der Entwicklung einer VIN3 oder eines Vulvakarzinoms, n = 201.469 [42], [43]	
	Starker Konsens	

In Ländern mit hoher Prävalenz von Rauchenden steigen die Vulvakarzinom-Inzidenzraten seit dem Jahr 2000 wesentlich stärker an als in Ländern mit niedriger Prävalenz von Rauchenden (Anstieg 3,8 % versus 0,6 % pro Jahr) [44]. Ein systematischer Review von 29 Studien mit insgesamt 6.983 Patientinnen zeigte eine deutliche Risikoerhöhung für die Entwicklung einer VIN bei derzeitigen Raucherinnen (HR 3,88; RR 2,83) [42]. In einer großen prospektiven kontrollierten Kohortenstudie aus den USA mit 201.469 Teilnehmerinnen und 13,8 Jahren Nachverfolgungszeit wurde für derzeitige Raucherinnen sowohl ein erhöhtes Risiko für VIN3 (HR 3,88 (95%-KI 2,64 - 5,72) als auch für das Vulvakarzinom (HR 1,86 (95%-KI 1,21 - 2,87) gezeigt, wobei dies

insbesondere für HPV-assoziierte VIN/Vulvakarzinome galt [43]. Auch in etlichen anderen Studien war ein aktueller Raucherstatus mit einem erhöhten Risiko für VIN/Vulvakarzinom assoziiert, wobei die Odds Ratio (OR) / Hazard Ratio (HR) für VIN zwischen 2,83 und 6,4 lagen, und für das Vulvakarzinom zwischen 1,86 und 4,8 [10], [43], [45], [42], [46]. Mehrere Studien zeigen bei steigender Anzahl gerauchter Zigaretten pro Tag eine Erhöhung des Risikos für hochgradige VIN und Vulvakarzinom (Dosiseffekt) [43], [45], [46]. Einzelne Studien konnten keine Risikoerhöhung für das Vulvakarzinom durch Rauchen finden [10], [47]. Auch frühere Raucherinnen haben ein erhöhtes Risiko für VIN/Vulvakarzinom, wobei der Effekt hier weniger ausgeprägt ist als bei gegenwärtigen Raucherinnen (Vulvakarzinom: OR 1,8 (frühere Raucherinnen) versus 4,8 (gegenwärtige Raucherinnen) [45], VIN3: HR 1,54 versus 3,88 [43]) und in einigen Studien nur für hochgradige VIN und nicht für das Vulvakarzinom nachweisbar war [43], [46]. Zu Rauchen als Risikofaktor für den extramammären M. Paget der Vulva ließen sich in der Literatur keine Daten finden [48], [49], [50].

3.2	Evidenzbasiertes Statement	2026
ST	Mehrere Studien zeigen einen signifikanten positiven Zusammenhang zwischen Raucherstatus und Rezidivhäufigkeit nach VIN-Therapie.	
Evidenzlevel **3** Oxford 2011	3: Jamieson et al. 2022: Systematischer Review ohne dramatischen Effekt [42]	
	Starker Konsens	

Ein systematicher Review von 29 Studien mit insgesamt 6.983 Patientinnen zeigte eine Risikoerhöhung für die Rezidivhäufigkeit von VIN bei Raucherinnen (OR 1,61) [42]. Eine Studie aus der Schweiz mit 411 Patientinnen mit hochgradiger VIN bzw. vaginaler intraepithelialer Neoplasie (VaIN) und einer Rezidivrate von 29,9 % hat gezeigt, dass Rauchen sowohl ein Risikofaktor für ein Rezidiv nach Therapie (OR 1,61, 95%-KI 1,02 - 2,55) als auch für die Progression zum invasiven Karzinom ist (OR 2,97, 95%-KI 1,16 - 7,60) [51]. Eine retrospektive Studie zur Imiquimod-Therapie der VIN mit 46 Patientinnen zeigte für Raucherinnen im Vergleich zu Nichtraucherinnen eine erniedrigte Ansprechrate [52]. In einer Studie aus den USA mit 784 Patientinnen mit hochgradiger VIN, von denen 26,3 % ein Rezidiv nach Therapie hatten, hatte der Raucherstatus allerdings keinen Einfluss auf die Rezidivrate [53].

3.3	Evidenzbasiertes Statement	2026
ST	Frauen mit einem Body-Mass-Index (BMI) ab 30 kgm², bzw. in einigen Studien ab 25 kgm², haben ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Vulvakarzinoms.	
Evidenzlevel **2** Oxford 2011	2: Coffey et al. 2016: Prospektive Kohortenstudie mit deutlichem Effekt [47]	
	Starker Konsens	

In der prospektiven Kohortenstudie von Coffey et al. ("The million women Study") liegt das relative Vulvarkarzinom-Risiko für Frauen mit einem BMI von 25 - 29 bei 1,19 (95%-KI 1,02 - 1,39) und für Frauen mit einem BMI ≥ 30 bei 1,71 (95%-KI 1,44 - 2,04), jeweils im Vergleich zu Frauen mit einem BMI < 25 [47]. Eingeschlossen wurden dabei 1,3 Millionen Frauen, die prospektiv verfolgt wurden, von denen 898 in einem Zeitraum von 14 Jahren (follow up) ein Vulvarkarzinom entwickelten. Nagel et al. beschreiben für Frauen im höchsten BMI-Terzil (BMI-Mittelwert 29,7) im Vergleich zu Frauen im niedrigsten BMI-Terzil (Mittelwert 20,8) eine HR für das Vulvakarzinom von 2,41 (95%-KI 1,23 - 4,77) [54]. Eine prospektive Kohortenstudie von Brinton et al. unter Einschluss von 201.469 Teilnehmerinnen zeigte bei Frauen mit einem BMI ≥ 30 eine statistisch signifikant erhöhte HR für das Vulvakarzinom (HR 1,62; 95%-KI 1,10 - 2,40), aber nicht für VIN3 (HR 1,04; 95%-KI 0,69 - 1,57) [43]. Auch Sherman et al. finden nur einen Einfluss des BMI auf das Vulvakarzinom (OR 2,9; 95%-KI 1,5 - 5,8), aber nicht auf eine höhergradige VIN [55]. In zwei retrospektiven Studien von 303 bzw. 784 Frauen mit hochgradiger VIN wurden keine Unterschiede im BMI bei Patientinnen mit und ohne Rezidiv nach Therapie gefunden [56], [53]. Zum Zusammenhang von BMI und dem Risiko für die Entwicklung eines extramammären M. Paget der Vulva ließen sich in der Literatur keine Daten finden [48], [49], [50].

Bzgl. des Zusammenhanges von Diabetes mellitus und VIN/Vulvakarzinom lässt sich aus der aktuellen Literatur Folgendes ableiten: Frauen mit Diabetes haben im Vergleich zu Frauen ohne Diabetes möglicherweise ein leicht erhöhtes Risiko sowohl für VIN2/3 als auch für die Entwicklung eines Vulvakarzinoms.

Hierzu zeigte eine Register-basierte Kohortenstudie mit über 2,5 Millionen Frauen aus Dänemark bei Frauen mit Diabetes im Vergleich zu Frauen ohne Diabetes ein erhöhtes Risiko für VIN2/3 (IRR 1,63; 95%-KI 1,41 - 1,88) und Vulvakarzinom (IRR 1,6; 95%-KI 1,36 - 1,91) [54]. In einer früheren, prospektiven Kohortenstudie-Studie aus den USA mit über 201.000 Frauen und 170 Vulvakarzinom- sowie 198 VIN3-Diagnosen konnte Diabetes in der Anamnese allerdings nicht als Risikofaktor für VIN3 (HR 1,26; 95%-KI 0,69 - 2,29) oder Vulvakarzinom (HR 1,05; 95%-KI 0,58 - 1,93) identifiziert werden [43]. Eine weitere große Kohorten-Studie aus Großbritannien fand ebenfalls keinen signifikanten Zusammenhang zwischen Diabetes und Vulvakarzinom-Risiko (RR 0,87; 95%-KI 0,58 - 1,30) [47]. Zu Diabetes als Risikofaktor für extramammären vulvären M. Paget ließen sich in der Literatur keine Daten finden [48], [49], [50], [57].

3.4	Evidenzbasiertes Statement	2026
ST	Für die VIN wurde eine Risikoerhöhung durch orale Kontrazeptiva und Hormonersatztherapie in der Menopause beschrieben. Für das Vulvakarzinom wurde weder für die Einnahme oraler Kontrazeptiva noch für die Hormonersatztherapie in der Menopause ein Risiko beschrieben.	
Evidenzlevel **3** Oxford 2011	3: Brinton et al. 2017: Prospektive Kohortenstudie, n = 201.469 [43]	
	Starker Konsens	

Ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer VIN3 - aber nicht für das Vulvakarzinom – wurde in einer prospektiven Kohortenstudie aus den USA mit 201.469 Teilnehmerinnen und 13,8 Jahren Nachverfolgungszeit sowohl für orale Kontrazeptiva als auch für die Hormonersatztherapie in der Menopause beschrieben (orale Kontrazeptiva: HR 1,57 (95%-KI 1,03 - 2,41) bei Einnahme für 5 - 9 Jahre; HR 1,70 (95%-KI 1,08 - 2,67) bei Einnahme ≥ 10 Jahre; Einnahme von Hormonen in der Menopause: HR 1,73 (95%-KI 1,24 - 2,41)) [43].

Allerdings beschreiben Basta et al. ein erhöhtes Risiko für VIN/Vulvakarzinom für Frauen mit einem Alter < 45 Jahren bei Beginn der Menopause (RR 1,84) [58]. Auch Coffey et al. finden ein erhöhtes Vulvakarzinom-Risiko bei einer Menopause < 50 Jahren (RR 1,52; 95%-KI 1,22 - 1,89) [47]. Im Gegensatz dazu sehen Sherman et al. in einer Fall-Kontroll-Studie keinen Unterschied bzgl. des Alters bei der Menopause bei 330 Frauen mit Carcinoma in situ / Vulvakarzinom im Vergleich zu 1.010 Kontrollen [55]. Auch Parazzini et al. beschreiben kein erhöhtes Vulvakarzinom-Risiko bei vorliegendem Postmenopausen-Status und keinen Einfluss des Alters bei der Menopause [57], [59]. Ebenso wurde in einer großen Kohortenstudie aus den USA von Brinton et al. kein Einfluss von Menopausen-Status oder Alter bei Menopause auf das VIN3- oder Vulvakarzinom-Risiko gefunden [43]. Zum Zusammenhang des Menopausenstatus und dem Risiko für die Entwicklung eines extramammärem vulvären M. Paget ließ sich keine Literatur finden, außer dass der M. Paget der Vulva typischerweise bei Frauen über 50 Jahren auftritt und somit vor allem in der Menopause vorkommt [48], [49], [50], [60].

3.5	Evidenzbasiertes Statement	2026
ST	Sowohl Frauen mit HIV-Infektion als auch Frauen nach Organtransplantation sowie aus anderen Gründen iatrogen immunsupprimierte Frauen haben im Vergleich zu immunkompetenten Frauen ein erhöhtes Risiko für VIN und Vulvakarzinom. Dies gilt insbesondere für HPV-induzierte Läsionen.	
Evidenzlevel	: 2 (Oxford 2011) für Organtransplantation und AIDS/HIV: Grulich et al. 2007Metaanalyse mit deutlichem Effekt, n = 444.172 für HIV/AIDS bzw. 31.977 für Organtransplantation, Vulva- und Vaginalkarzinom 3 (Oxford 2011) für iatrogene Immunsuppression aus anderen Gründen: Bucchi et al. 2022: bzgl. Systemischer Lupus erythematodes, lediglich indirekte Evidenz, nicht eindeutig übertragbar, daher downgrading auf Level 3 [10], [61]	
	Starker Konsens	

Sowohl Organtransplantierte als auch Frauen mit HIV (Humanes Immundefizienz-Virus) -Infektion haben ein erhöhtes Risiko für VIN [62], [63], [64]. Bei immunsupprimierten Frauen sind multifokale und multizentrische VIN, rezidivierende Erkrankung, Progression der VIN, sowie ein jüngeres Erkrankungsalter häufiger als bei immunkompetenten Frauen [62].

In einer Metaanalyse mit 444.172 Frauen mit HIV/AIDS (Acquired Immunodeficiency Syndrome) und 31.977 Patientinnen nach Organtransplantation zeigte ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung zahlreicher Karzinome. Für das Vulva- und Vaginalkarzinom (4 Studien), die gemeinsam bewertet wurden, zeigte sich ein erhöhtes Risiko bei HIV-Infizierten (SIR 6,45 (95%-KI 4,07 - 10,2)) und für Organtransplantierte (SIR 22,76 (95%-KI 15,8 - 32,7)) [61]. Eine weitere Metaanalyse aus 10 Studien fand bei Frauen mit HIV-Infektion eine SIR von 21,93 (95%-KI 13,50 - 30,35) für Vulvovaginal-Karzinome [65]. Auch in zahlreichen anderen Studien wurde ein deutlich erhöhtes Vulvakarzinom-Risiko sowohl nach Organtransplantation als auch bei Frauen mit HIV-Infektion gefunden [66], [67], [68], [69], [70], [71], [63], [72], [73]. Auch Frauen, die wegen eines systemischen Lupus erythematodes immunsupprimiert sind, haben ein deutlich erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Vulvakarzinoms (SIR 9,1 (95%-KI 2,3 - 36,5) bzw. RR 3,67 (95%-KI 2,80 - 4,81)) [10], [74], [75], [76]. Im Gegensatz dazu wurde bei Frauen mit entzündlichen Darmerkrankungen kein signifikant erhöhtes Risiko für Vulva-/Vaginalkarzinome gefunden [77]. Ob nach hämatopoetischer Stammzelltransplantation ein erhöhtes Vulvakarzinom-Risiko besteht, ist unklar [78].

3.6	Evidenzbasiertes Statement	2026
ST	Immunsuppression ist ein Risikofaktor sowohl für VIN-Rezidive nach Therapie als auch für die Progression der VIN zum Vulvakarzinom.	
Evidenzlevel **2** Oxford 2011	2: Jamieson et al. 202Systematischer Review mit deutlichem Effekt [42]	
	Starker Konsens	

Ein systematischer Review von 29 Studien mit insgesamt 6.983 Patientinnen zeigte eine Risikoerhöhung für VIN-Rezidive bei immunsupprimierten Patientinnen (OR 2,5) bzw. Patientinnen mit HIV (80 % Rezidivrate). Das Risiko für die Progression zum Karzinom lag bei Immunsupprimierten bei 15 % und bei HIV-positiven Patientinnen bei 36 % [42]. In einer retrospektiven Fall-Kontroll-Studie mit über 400 Patientinnen mit hochgradiger VIN/VaIN war Immunsuppression sowohl ein Risikofaktor für ein Rezidiv nach Therapie (OR 2,51, 95%-KI 1,09 - 5,81), als auch für die Progression zum invasiven Karzinom (OR 4,00, 95%-KI 1,30 - 12,25) [51]. In einer retrospektiven Kohortenstudie mit 784 Patientinnen mit hochgradiger VIN wurde Immunsuppression ebenfalls als Risikofaktor für ein Rezidiv nach Therapie identifiziert (OR 2,08, 95%-KI 1,42 - 3,06) [53].

3.7	Konsensbasiertes Statement	2026
EK	Hochgradige squamöse intraepitheliale Läsion (HSIL) und differenzierte vulväre intraepitheliale Neoplasie (dVIN) sind Präkanzerosen des Vulvakarzinoms. HSIL ist HPV-assoziiert, dVIN kann Lichen-sclerosus-assoziiert sein.	
	Starker Konsens	

3.8	Evidenzbasiertes Statement	2026
ST	Patientinnen mit behandelter HSIL/dVIN zeigen gegenüber Patientinnen mit unbehandelter HSIL/dVIN eine geringere Rezidivrate und ein niedrigeres Risiko für die Entwicklung eines Vulvakarzinoms.	
Evidenzlevel ⊕⊖⊖⊖	⊕⊖⊖⊖: Progression zum invasiven Vulvakarzinom: sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖ [79]	
	Starker Konsens	

HSIL und dVIN sind Präkanzerosen des Vulvakarzinoms. HSIL werden heute mit einer Inzidenz von 2,5 - 8,8 pro 100 000 Frauen/Jahr angegeben [80], [79], [81]. dVIN

werden seltener als HSIL diagnostiziert und stellen weniger als 10 % aller VIN dar [82], sind aber in ihrem Verlauf aggressiver. Thuijs et al. zeigten an 1.100 Patientinnen, bei denen zwischen 1991 und 2011 eine hochgradige VIN festgestellt wurde, eine steigende Inzidenz, sowohl von HSIL als auch von dVIN [82]. Im zeitlichen Verlauf von 1991 - 1995 zu 2006 - 2011 ergab sich eine Zunahme um 36,4 % für HSIL und 300,0 % für dVIN. Dabei sind 75 - 85 % der HSIL mit einer HPV-Infektion assoziiert [19], [25]. Die dVIN dagegen zeigt eine Vergesellschaftung mit Lichen sclerosus [82]. Das 10-Jahres-kumulative Risiko für ein Vulvakarzinom wurde in dieser Arbeit auf 10,3 % geschätzt. Dabei hängt die Progressionsrate mit dem Typ der Läsion zusammen: dVIN geht mit einem Progressions-Risiko von 50,0 % einher, HSIL dagegen führt in 9,7 % zu einer malignen Transformation [82]. Wird eine VIN nicht behandelt, so kann diese persistieren, sich zurückbilden oder in ein invasives Karzinom übergehen. Die Prognose hängt von Risikofaktoren wie HPV-Infektion, Vorhandensein eines Lichen sclerosus oder dem Alter bei Erstdiagnose ab [10], [80], [83], [84]. Ungefähr 6 % von insgesamt 3.322 Patientinnen erlitten nach der Behandlung einer VIN3 eine Progression zu einem invasiven Karzinom [79]. In der gleichen Arbeit gingen ca. 10 % der unbehandelten VIN-Fälle innerhalb von 1 - 8 Jahren in ein invasives Karzinom über. In der Hälfte dieser Fälle lagen zusätzliche Risikofaktoren wie eine pelvine Radiotherapie des unteren Genitales oder eine Immunsuppression vor [79]. Man beobachtet eine Lymphangiogenese bei Expression von VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) bei dieser Präkanzerose und interpretiert dies als Beginn der Karzinogenese [85]. Eine Spontanremission wurde in Fallserien insbesondere bei Patientinnen < 35 Jahren beobachtet [86]. Das Progressions-Risiko ist bei postmenopausalen Frauen 3,2 mal höher als bei prämenopausalen [53], [87]. 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 Therapie einer VIN [53]. Davon unterscheiden sich die Karzinome, die viele Jahre später distinkt zu der Vorbehandlung entstehen und eine neue neoplastische Veränderung in einem Risikoareal darstellen [81], [88].

Die Rolle der Lichen-planus-Diagnose für das Entstehen eines Vulvakarzinoms wird aktuell als „nicht endgültig geklärt“ bzw. unklar gesehen. Der Review von Leis et al. beziffert das absolute Risiko für die Entwicklung eines Vulvakarzinoms bei Patientinnen mit Lichen planus mit 1,16 % (95%-KI 0,1 - 4,1) [89]. Noch weniger lässt sich über den Zusammenhang zwischen Lichen ruber und dem Risiko eines Vulvamalignoms sagen, da Daten hierzu praktisch nicht vorhanden sind. Eine konsequente Diagnostik, ggf. Therapie, aber auch eine Nachsorge dieser vulvären Dermatosen wird in der Literatur empfohlen.

3.9	Evidenzbasiertes Statement	2026
ST	Lichen sclerosus ist ein Risikofaktor für das Entstehen einer dVIN/eines Vulvakarzinoms. Patientinnen mit behandeltem Lichen sclerosus zeigen gegenüber Patientinnen mit unbehandeltem Lichen sclerosus eine geringere Rezidivrate und ein niedrigeres Risiko für die Entwicklung einer VIN/eines Vulvakarzinoms.	
Evidenzlevel ⊕⊖⊖⊖	[90], [91], [92], [93]	
	Starker Konsens	

Lichen sclerosus ist eine autoimmun-bedingte Dermatose [93], [94], [95], [96], [97], [98] und stellt beim chronisch-aktiven Verlauf einen Risikofaktor für das Entstehen einer VIN und/oder eines Vulvakarzinoms dar [53], [99]. Corazza et al. konnten in einer retrospektiven Kohortenstudie eine statistische Assoziation zwischen Lichen sclerosus und Vulvakarzinom zeigen [100]. Das lebenslange Risiko für die Entwicklung eines Vulvakarzinoms bei bestehendem Lichen sclerosus wird heute auf 4 % - 5 % geschätzt [93], [97], das absolute Risiko für ein Vulvakarzinom bei LS liegt bei bis zu 22 % [101], [94], [89]. Dabei spielt die HPV-Infektion eine untergeordnete Rolle [25], [102], [103], während p53-Mutationen und eine chronische entzündliche Reaktion, die mit einer oxidativen DNA-Funktionsstörung einhergeht, relevant sind [95], [104], [105].

Aus der retrospektiven Betrachtung von Fokdal et al. ist bekannt, dass die 5-jährige Rezidivfreiheit bei Vulvakarzinom-Patientinnen mit Lichen sclerosus bei 44 % lag, die Patientinnen ohne Lichen sclerosus zeigten dagegen in 83,6 % einen Rezidiv-freien Verlauf [106]. Im gleichen Kollektiv lag die Rezidivfreiheit nach primärer oder adjuvanter Radio(chemo)therapie eines Vulvakarzinoms bei Patientinnen mit Lichen sclerosus bei 17 % versus 62,6 % bei Patientinnen ohne Lichen sclerousus. Lichen sclerosus wurde als unabhängiger Risikofaktor für ein lokales Rezidiv interpretiert. Allerdings konnte keine Aussage über die stattgefundene Therapie des Lichen sclerousus in der Nachsorgezeit getroffen werden [106].

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die aktuelle Datenlage einen sicheren Hinweis auf eine Assoziation zwischen Lichen sclerosus und HPV-unabhängigem Vulvakarzinom liefert. Einiges spricht dafür, dass die chronisch-aktive Form des Lichen sclerosus im Rahmen der Vorsorge als fakultative Präkanzerose betrachtet werden sollte. Dabei ist der Transformationsverlauf schwer abschätzbar und kann durch schnelle Progression überraschen [107]. Wird eine dVIN/HSIL und/oder ein Vulvakarzinom bei persistierendem Lichen sclerosus nachgewiesen, so soll dies bei der Nachsorge als ein Risikofaktor für die Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs interpretiert werden. Ebenfalls sprechen die publizierten Daten dafür, dass eine konsequente Therapie eines präexistenten Lichen slcerosus (z.B. mit lokalen Kortikosteroiden [91]) einen günstigen Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit eines lokalen Rezidivs nach dVIN/HSIL/Vulvakarzinom nehmen kann [93], [90], [108], [91], [107], [92], [109] (siehe hierzu auch Kapitel 4).

4 Prävention und Früherkennung

C. Dannecker, J. Gallwas, **A. Strieder**

4.1 Primärprävention

4.1	Evidenzbasiertes Statement	2026
ST	Eine Primärprävention der HPV-assoziierten VIN ist durch eine HPV-Impfung möglich. Durch die Primärprävention der Vorstufen ist auch eine Prävention des Vulvakarzinoms zu erwarten.	
Evidenzlevel ⊕⊖⊖⊖	⊕⊖⊖⊖: Rezidiv einer VIN/VaIN1: sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖ Rezidiv einer VIN/VaIN2: sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖ [110], [111]	
	Starker Konsens	

Etwa 85 % der hochgradigen VIN-Läsionen und etwa 40 % aller Vulvakarzinome sind HPV-assoziiert [42], [112], [113]. Zur Primärprävention HPV-assoziierter Neoplasien durch die HPV-Impfung gegen die Hochrisiko-Genotypen finden sich evidenzbasierte Empfehlungen in der S3-Leitlinie „Impfprävention HPV-assoziierter Neoplasien“ (AWMF Reg.-Nr. 082–002) der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie, der Deutschen Gesellschaft zur Förderung der Sexuellen Gesundheit (DSTIG) und der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG).

Die prophylaktische Effektivität der Impfstoffe hinsichtlich impftypspezifischer anogenitaler Erkrankungen sind insbesondere für das Zervixkarzinom und seine Vorstufen gut belegt [114], [19], [115], [116]. Studien, die eine Prävention für das HPV-assoziierte Vulvakarzinom direkt untersuchen, liegen bislang nicht vor. Jedoch gibt es mehrere Arbeiten, die den Effekt der Impfung auf VIN-Läsionen untersuchen [115], [116], [111], [117], [118], [119]. Eine aktuelle Arbeit führte einen systematischen Review zur Rezidivrate von cervikalen intraepithelialen Neoplasien (CIN), vulvären intraepithelialen Neoplasien (VIN) und vaginalen intraepithelialen Neoplasien (VaIN) mit bzw. ohne HPV-Impfung nach vorheriger lokaler Exzision durch und fasste die 18 eingeschlossenen Studien in Abhängigkeit von den Impfzeitpunkten zu zwei Metaanalysen zusammen. Bzgl. des Auftretens von VIN und VaIN wurden eine randomisierte kontrollierte Studie, eine Fall-Kontroll-Studie sowie drei post hoc Analysen von randomisierten kontrollierten Studien eingeschlossen. Lediglich eine Fall-Kontroll-Studie konnte eine Wirksamkeit der HPV-Impfstoffe in Bezug auf die Rezidivrate von hochgradigen squamösen intraepithelialen Läsionen (HSIL) der Vulva und Vagina zeigen [110].

4.2	Evidenzbasiertes Statement	2026
ST	Die konsequente Therapie eines Lichen sclerosus der Vulva kann das Risiko für die Entstehung vulvärer Neoplasien senken.	
Evidenzlevel ⊕⊖⊖⊖	⊕⊖⊖⊖: Auftreten eines Vulvakarzinoms: sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖ [90], [93], [91], [92]	
	Starker Konsens	

4.3	Evidenzbasierte Empfehlung	2026
Empfehlungsgrad **B**	Ein Lichen sclerosus der Vulva sollte auch unter dem Gesichtspunkt der Prävention eines Vulvakarzinoms gemäß den aktuellen Empfehlungen konsequent therapiert werden.	
Evidenzlevel ⊕⊖⊖⊖	⊕⊖⊖⊖: Auftreten eines Vulvakarzinoms: sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖ [90], [93], [91], [92]	
	Starker Konsens	

Patientinnen mit einem Lichen sclerosus der Vulva haben ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung vulvärer Neoplasien im Sinne von dVIN und Vulvakarzinomen [120], [121], [122], siehe auch Kapitel 3.4. Dies scheint insbesondere der Fall zu sein, wenn der Lichen sclerosus bereits längere Zeit besteht, die Patientinnen ein höheres Alter haben und die Therapie nicht konsequent durchgeführt wird [90], [101]. Studien, die explizit eine Risikoreduktion für die Entwicklung vulvärer Neoplasien durch die Therapie eines Lichen sclerosus untersuchen, liegen bislang kaum vor. Eine prospektive Kohortenstudie mit über 500 Patientinnen konnte zeigen, dass eine hohe Compliance bzgl. der lokalen Therapie eines Lichen sclerosus der Vulva das Risiko für die Entstehung einer dVIN bzw. eines Plattenepithelkarzinoms senken kann [93]. Bzgl. der Empfehlungen zur Art und Weise der Therapie des Lichen sclerosus verweisen wir auf die angemeldete S3-Leitlinie „Lichen sclerosus“ (AWMF Reg.-Nr. 013/105) [123]sowie die kürzlich erschienene europäische Leitlinie "EuroGuiderm guideline on lichen sclerosus" [124].

4.2 Sekundärprävention

4.4	Konsensbasierte Empfehlung	2026
EK	Die Untersuchung der gesamten Vulva soll Bestandteil der gynäkologischen Krebsfrüherkennungsuntersuchung sein.	
	Starker Konsens	

4.5	Konsensbasierte Empfehlung	2026
EK	Ein zytologisches Screening der Vulva bei der asymptomatischen Patientin soll nicht durchgeführt werden.	
	Starker Konsens	

4.6	Konsensbasierte Empfehlung	2026
EK	Frauen mit HSIL der Cervix uteri weisen eine erhöhte Rate für intraepitheliale Neoplasien der Vulva auf. Es kann daher eine Vulvoskopie im Rahmen der Abklärungskolposkopie bei auffälligen Befunden der Cervix uteri zur Früherkennung einer VIN durchgeführt werden.	
	Starker Konsens	

Die Krebsfrüherkennungs-Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), schreibt in der Richtlinie zur Früherkennung des Zervixkarzinoms eine gynäkologische Vorsorgeuntersuchung einmal jährlich für Frauen ab 20 Jahren vor. Diese beinhaltet auch die gründliche Inspektion der genitalen Hautregion. Sichtbare vulväre Veränderungen sowie symptomatische Befunde müssen weiter abgeklärt werden, dies ist Inhalt des Kapitel 7.

Evaluierte Tests zur Früherkennung des Vulvakarzinoms im Rahmen eines Screenings bei asymptomatischen Frauen (z.B. zytologische Tests, wie sie für das Zervixkarzinom existieren) sind zum aktuellen Zeitpunkt nicht bekannt. Es gibt derzeit keine Evidenz, dass ein zytologisches Screening der Vulva bei der asymptomatischen Patientin zu einer erhöhten Entdeckungsrate der Krebsvorstufen bzw. zu einer frühzeitigeren Erkennung des Vulvakarzinoms führt. Selbst bei auffälligen Vulvabefunden kann die Zytologie eine VIN bzw. ein Vulvakarzinom nicht zuverlässig detektieren, wie ein retrospektiver Vergleich vulvärer Pap-Abstriche mit korrespondierenden Biopsien zeigt [125].

Es gibt nach systematischer Literaturrecherche derzeit keine Evidenz, dass eine routinemäßige Vulvoskopie bei Patientinnen mit positivem HPV-Abstrich und/oder HSIL/LSIL der Cervix uteri (die sich in Abklärungskolposkopie befinden) zu einer erhöhten Entdeckungsrate der Krebsvorstufen bzw. zu einer frühzeitigeren Erkennung des Vulvakarzinoms führt.

Bei Vorliegen einer HPV-Infektion der Cervix uteri bzw. LSIL/HSIL der Cervix uteri werden auch syn- und metachrone HPV-bedingte Läsionen, wie z.B. VIN, beobachtet [126], [127], [128]. Eine Vulvoskopie zusätzlich zur Kolposkopie kann daher im o.g. Fall eine erhöhte Entdeckungsrate von VIN bzw. Vulvakarzinomen ermöglichen.

5 Versorgungsstrukturen

C. Börner, T. Fehm, V. Heinzelmann-Schwarz, V. Küppers, T. Kröncke, C. Lapa, **P. Soergel**, E. Oberlechner

5.1 Vorbemerkungen

Die Datenlage zu dem Thema „Versorgungsstrukturen der Frau mit Vulvakarzinom" ist spärlich. Eindeutige evidenzbasierte Aussagen zu Effekten von Versorgungsstrukturen auf patientinnenbezogene 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 wie die Verbesserung der Krebsfrüherkennung, Weiterentwicklung der onkologischen Versorgungsstrukturen, Sicherstellung einer effizienten onkologischen Behandlung und Stärkung der Patientinnenorientierung sind in den Nationalen Krebsplan (http://www.bma.bund.de/praevention/nationalerkrebsplan.html) neu aufgenommen worden. Die Notwendigkeit zur Evaluation der Versorgungssituation in Deutschland wurde klar erkannt, sowie die Notwendigkeit von Studien zur Erhebung des Langzeit-Follow-up und der Ausbildungssituation.

5.2 Interdisziplinäre und sektorübergreifende Versorgung

5.2.1 Zertifizierte Krebszentren

5.1	Konsensbasierte Empfehlung	2026
EK	Patientinnen mit einem Vulvakarzinom sollten von einem interdisziplinären und interprofessionellen Team behandelt werden. Dieses Team sollte im sektorübergreifenden Netzwerk alle notwendigen Fachdisziplinen und Berufsgruppen beinhalten. Dies wird am ehesten in einem zertifizierten gynäko-onkologischen Zentrum realisierbar sein.	
	Konsens	

Die Versorgung der Patientin mit Verdacht auf Vulvakarzinom bzw. 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 zusammenarbeiten [129], [130]. 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" [130].

Ergebnisse von Befragungen in zertifizierten Brust-, Darm und Hautkrebszentren 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 [131], [132] und zudem die Patientenzufriedenheit sehr hoch ist [131]. 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 [129]. Diese Daten liegen für das Vulvakarzinom noch nicht in publizierter Form vor, können aber 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 [130], [133].

Seit 2008 werden Gynäkologische Krebszentren von der DKG in Zusammenarbeit mit der DGGG und der AGO zertifiziert. Mit Stand August 2024 bestehen in Deutschland 191 zertifizierte Gynäkologische Krebszentren, in welchen die Versorgung der Patientinnen mit Genitalkarzinomen und damit auch Vulvakarzinomen in qualitätsgesichert zertifizierter, interdisziplinärer und Sektor übergreifender Form stattfindet. Gewisse Mindestfallzahlen sind notwendig, um eine qualitätsgesicherte Versorgung nach derzeitigem Standard zu ermöglichen [130]. Die Versorgung in spezialisierten Einheiten [134], beziehungsweise durch spezialisierte Operateure (Gynäkologische Onkologen) [135]führt zum Beispiel zu einer Reduktion der Rezidivrate und Verbesserung des Überlebens [134], [135]. Untersuchungen mit Zahlen dieser Art gibt es für das Vulvakarzinom zurzeit noch nicht, weil die Tumorzahlen bisher noch relativ gering waren. In den zertifizierten Zentren ist die qualitative und quantitative Expertise der Behandelnden, z.B. über die Schwerpunktbezeichnung Gynäkologische Onkologie [135] 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 in der Behandlung von Vulvakarzinomen aufzeigen und die entsprechenden Kriterien erfüllen [130], [133], [136].

5.2.2 Interdisziplinäre Tumorkonferenz

5.2	Konsensbasierte Empfehlung	2026
EK	Alle Patientinnen mit Vulvakarzinom sollen in einer interdisziplinären Tumorkonferenz vorgestellt werden.	
	Starker Konsens	

Die interdisziplinäre Tumorkonferenz ist das zentrale Element für die erforderliche Koordination der verschiedenen Versorgungsstufen und patientinnenbezogenen

Entscheidungen zu Diagnostik und Therapie, an der alle Behandlungspartner beteiligt sind. Hier werden die Entscheidungen über die diagnostischen und therapeutischen Behandlungsabläufe der Patientinnen getroffen. 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 eines gynäkologischen Krebszentrums. Die interdisziplinäre Tumorkonferenz zur Behandlung von Patientinnen mit gynäkologischen Malignomen, darunter das Vulvakarzinom, besteht mindestens aus einem anwesenden Gynäkologischen Onkologen, Pathologen, Radiologen und Radioonkologen, weitere Disziplinen wie z.B. Nuklearmediziner und Dermatologen werden bei Bedarf hinzugezogen.

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 [133], [136].

5.2.3 Interdisziplinäre Versorgungskette

Das erste Glied in der Versorgungskette ist der niedergelassene Gynäkologe, 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 zertifizierten Gynäkologischen Dysplasie-Sprechstunde/-Einheit weiter histologisch abgeklärt (siehe Abbildung 5)

Hierzu werden derzeit kooperative Strukturmodelle (Gynäkologische Dysplasie-Sprechstunde/-Einheit) der DKG mit der AGO und der DGGG mit der Arbeitsgemeinschaft für Zervixpathologie und Kolposkopie (AG CPC) 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, bzw. nach pathologischer Indikation.

Mit histologischer Bestätigung der Verdachtsdiagnose und Festlegung des klinischen Tumorstadiums erfolgt die Überweisung der Patientin an eine Einheit, die entsprechende Diagnostik und Therapieoptionen gewährleistet. Hierzu sind von der DKG in Zusammenarbeit mit der DGGG und der AGO die zertifizierten Gynäkologischen Krebszentren etabliert worden [129], [130].

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

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

Entscheidend in der gesamten Versorgungskette ist, dass Informationen aus allen Versorgungsbereichen gesammelt und systematisch dokumentiert werden, um versorgungsrelevante Aussagen zur Prozess-, Struktur- und Ergebnisqualität treffen zu können. Diesen Ansatz verfolgt das Krebsfrüherkennungs- und -registergesetz (KFRG), das eine zentrale Zusammenführung der Daten fordert. Dadurch sollen sowohl sektorübergreifende als auch standortübergreifende Datensammlungen entstehen, die zur Darstellung der Ergebnisqualität genutzt werden können. Über die vom Bundesministerium für Gesundheit (BMG) initiierte Arbeitsgruppe „Datensparsame Einheitliche Tumordokumentation“ (DET) wird hierzu ein Basisdatensatz definiert, mit dem die Dokumentation sektorenübergreifend vereinheitlicht werden soll. Allerdings enthält dieser Basisdatensatz derzeit noch nicht alle erforderlichen Datenfelder zur Abbildung der Qualitätsindikatoren, die im Rahmen evidenzbasierter Leitlinien entwickelt wurden, sowie der Qualitätssicherungsmaßnahmen des G-BA oder weiterer Akteure im Gesundheitssystem. Nach der dezentralen Eingabe der Daten durch alle Versorger sollen die Informationen über eine zentrale Datendokumentation und -auswertung wieder den Patienten sowie den behandelnden Ärzten zur Verfügung gestellt werden.

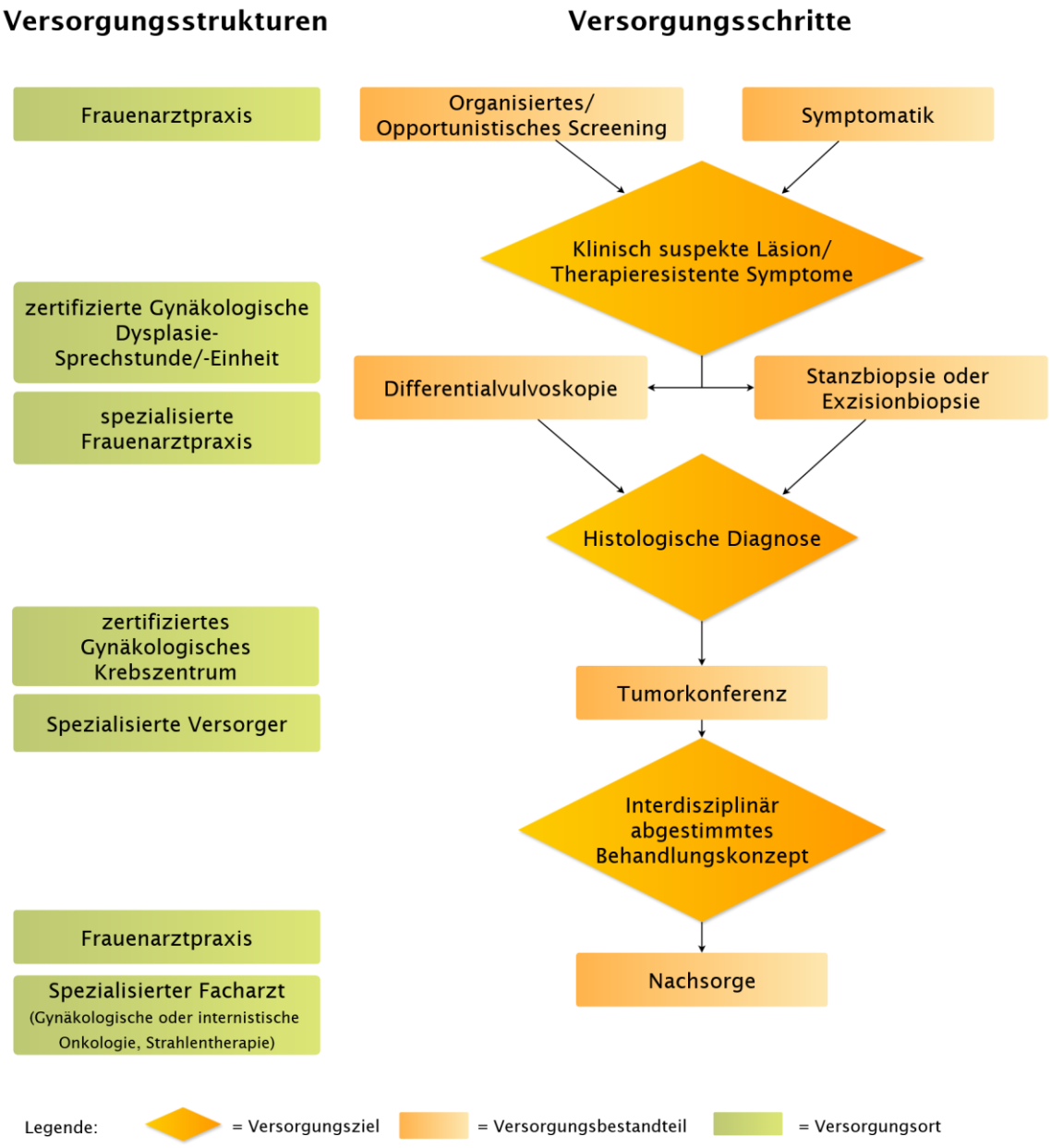


Abbildung 5: Versorgungsstrukturen

5.2.4 Möglichkeit zur Aus- und Weiterbildung

5.3	Konsensbasierte Empfehlung	2026
EK	Die ärztliche Weiterbildung in der Behandlung der Patientin mit Vulvakarzinom sollte in einem zertifizierten gynäko-onkologischen Zentrum erfolgen.	
	Konsens	

Der Leitliniengruppe sind keine Metaanalysen, randomisierten Studien oder Beobachtungstudien zur Ausbildungssituation beim Vulvakarzinom in Deutschland bekannt. Es handelt sich somit um eine Empfehlung 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 [130], [135], [136]. über eine Anzahl an Vulvakarzinom-Patientinnen, die für eine hinreichende Erfahrung und Ausbildung des ärztlichen Personals erforderlich wäre. 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 bzgl. der Zeitabläufe als auch bgzl. der 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 Tumortherapie" können nur dort erbracht werden, wo Patientinnen mit diesem Krankheitsbild durch 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 Schwerpunktinhabern in den verschiedenen Gebieten der Versorgungsbereiche macht gegenwärtig eine flächendeckende Versorgung möglich, die Anzahl der Weiterbildungsberechtigungen stagniert jedoch oder ist über die letzten Jahre leicht rückläufig. Es zeichnet sich ab, dass zukünftig die Anzahl der Personen in der spezialisierten Weiterbildung geringer und damit die zukünftige Versorgung der Patientinnen mit gynäkologischen Karzinomen schwieriger wird [133], [136].

6 Pathologie des Vulvakarzinoms und der vulvären intraepithelialen Neoplasie (VIN)

C. Böing, **R. Erber**, P. Gaß, P. Hantschmann, **L-C. Horn**, T. Iftner, H.-G. Schnürch, U. Wieland

6.1 Klassifikation der Präkanzerosen

In Analogie zum Dysplasie-Konzept bei der Cervix uteri werden die Präkanzerosen der Vulva als vulväre intraepitheliale Neoplasie (VIN) bezeichnet [137], [138], [139]. Die histomorphologische Definition beinhaltet den Nachweis zellulärer Atypien des Plattenepithels mit Störung des geweblichen Aufbaus sowie oft auch Keratinisierungsstörungen.

Entsprechend der aktuellen WHO-Klassifikation und der Änderung von der ehemals rein histomorphologisch basierten hin zu einer pathogenetisch basierten Klassifikation des Vulvakarzinoms [140], [141], [142] (siehe unten und Abbildung 6) erfolgt auch eine Abgrenzung verschiedener Formen der VIN [137], [139], [138]:

Die VIN auf dem Boden einer HPV Hochrisiko-Infektion ist die klassische VIN (usual VIN; uVIN, syn. Vulvar High-grade Squamous Intraepithelial Neoplasia (HSIL)) [35], [143], [137], [138], [142].

Die differenzierte VIN (dVIN) ist die Vorläuferläsion des HPV-unabhängigen Plattenepithelkarzinoms mit TP53-Mutation [35], [143], [137], [138]. Betroffene Frauen weisen oft eine assoziierte Dermatose (zumeist Lichen sclerosus) auf.

Die dVIN ist mit einer signifikant schnelleren und häufigeren Progression zum invasiven Karzinom assoziiert [144], [139]. Das kumulative Progressionsrisiko wird von Thuijs et al. mit 9,7 % für die uVIN und mit 50,0 % für die dVIN angegeben [82].

Die Nomenklatur des dritten derzeit bekannten molekularen Subtyps des HPV-unabhängigen Vulvakarzinoms ohne TP53-Mutation (HPV-I/p53wt), ist teilweise noch in Diskussion. Initial wurde angenommen, dass es sich bei der *Vulvar Acanthosis with Altered Differentiation* (VAAD) und der *Differentiated Exophytic Vulvar Intraepithelial Lesion* (DEVIL) um separate Entitäten handelt. Detaillierte molekularpathologische Untersuchungen haben jedoch gezeigt, dass beide Läsionen identische molekulare Veränderungen mit ähnlicher Frequenz in den Genen HRAS, NOTCH1 sowie PIK3CA aufweisen [145], [143], [146]. Zudem zeigen Beide eine ähnliche Progressionsrate zum invasiven Karzinom (46 % im Median von 63,7 Monaten für die VAAD versus 40 % in 42,5 Monaten für die DEVIL; [147]). Um diese nomenklatorische Unsicherheit zu vermeiden, hat die International Society for the Study of Vulvar Disease (ISSVD) vorgeschlagen, beide Läsionen als *Vulvar Aberrant Maturation* (VAM) zusammenzufassen [148]. Allerdings hat der Terminus der VAM in dem ein Jahr später erschienenen Konsensuspapier der ISSVD, der European Society of Gynaecological Oncology (ESGO), der European College for the Study of Vulval Disease (ECSVD) sowie der European Federation for Colposcopy (EFC) keine Erwähnung mehr gefunden [80]. Basierend auf molekularpathologischen Untersuchungen von Parra-Herran et al. wurde der Terminus *verruciform acanthotic Vulvar Intraepithelial Neoplasia* (vaVIN) vorgeschlagen, der sich bis dato aber nicht etabliert hat [149].

Aufgrund der derzeitigen Evidenzlage zur molekularen Subtypisierung des Plattenepithelkarzinoms der Vulva [150], [151], [137], [138], [150], [152] sowie seiner Präkenzerosen [35], [143], [145], [153], [139] erscheint folgende Nomenklatur am sinnvollsten (die wahrscheinlich auch Eingang in die 6. Auflage der WHO-Klassifikation finden wird; Gilks 2023, persönliche Information):

- HPV-assoziierte VIN ohne TP53-Mutation (klassische bzw. usual VIN; uVIN; syn. HSIL): HPV-A/p53wt,
- HPV-unabhängige (independent) VIN mit TP53-Mutation (differenzierte VIN; dVIN): HPV-I/p53mut,
- HPV-unabhängige (independent) VIN ohne TP53-Mutation: HPV-I/p53wt.

Thuijs et al. geben folgendes Risiko und mediane Zeit des Progresses der jeweiligen VIN in ein invasives Karzinom an [139]:

- HPV-A/p53wt-VIN: 10.6 % innerhalb eines Medians von 6,0 Jahren,
- HPV-I/p53mut,-VIN: 66.7 % innerhalb eines Medians von 1,5 Jahren,
- HPV-I/p53wt-VIN: 31.3 % innerhalb eines Medians von 5,1 Jahren.

Der Nomenklaturverlauf der VIN über die Jahre ist in Tabelle 8 zusammengefasst.

Tabelle 8: Nomenklaturentwicklung vulvärer Präkanzerosen

Quelle	Nomenklatur				
	HPV-Assoziation		**HPV-unabhängig (independent)**		
WHO 2020	Low grade squamous intraepithelial lesion (LSIL) = VIN 1	High grade squamous intraepithelial lesion (HSIL) = VIN 2 & VIN 3 = uVIN (usual type VIN)	Differenzierte VIN (dVIN)		
Watkins et al. [154] Roy et al. [147]	Low grade squamous intraepithelial lesion (LSIL) = VIN 1	uVIN syn. HSIL (high grade squamous intraepithelial lesion) = VIN 2 & VIN 3	Differenzierte VIN (dVIN)	VAAD (vulvar acanthosis with altered differentiation)	DEVIL (differentiated exophytic vulvar intraepithelial lesion)
ISSVD 2021	LSIL	HSIL = uVIN	Differenzierte VIN (dVIN)	VAM (vulvar aberrant maturation)	
Parra-Herran et al. [149]	LSIL	uVIN = HSIL	Differenzierte VIN (dVIN)	vaVIN (verruciform acanthotic VIN)	
Molekulare Klassifikation Sing et al. [35], Carreras-Dieguez et al. [153], Pors et al. [145], Tessier-Cloutier et al. [143], Thuijs et al. [139]	LSIL	HPV-associated/p53wt (= uVIN)	HPV-independent/p53abn (= dVIN)	HPV-independent/p53wt	

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.

6.2 Morphologische Subtypisierung der VIN

Die histopathologische Subtypisierung der VIN erfolgt ebenso wie beim Vulvakarzinom (siehe unten; Abbildung 6) i.d.R. morphomolekular:

- Diagnosestellung/Verdachtsdiagnose am HE-gefärbten Schnitt, gefolgt von
- Immunhistochemischen Untersuchungen zu p16 und p53, ggf. ergänzt durch molekulare in situ-Untersuchungen [141], [155], [139], [152].

Lässt sich die Diagnose einer VIN bzw. deren Subtypisierung am HE-gefärbten Schnitt zweifelsfrei stellen, ist eine diagnostische Immunhistochemie nicht zwingend erforderlich, jedoch zur Subtypisierung der VIN (siehe Tabelle 9) zu empfehlen.

6.1	Konsensbasierte Empfehlung	2026
EK	Der Terminologie und der morphologischen Diagnostik vulvärer Präkanzerosen (vulväre intraepitheliale Neoplasien; VIN) sollen die jeweils aktuelle Auflage der WHO-Klassifikation sowie internationale Empfehlungen (ICCR) zugrunde gelegt werden.	
	Starker Konsens	

6.3 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 [156]. In der Majorität handelt es sich um eine primäre Erkrankung der Vulva [48], [157]. 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; [48]) dar.

In 3 – 20 % kann bereits eine (Mikro-) Invasion im Sinne eines Pagetkarzinoms vorliegen [48], [157], [158], so dass Präparate mit einem vulvären M. Paget in Stufenschnitten untersucht werden sollten. In der Regel sind drei Stufenschnitte in einem Abstand von 200 µm ausreichend.

Immunhistochemisch lassen sich Her2-, Androgenrezeptor und PD-L1 als mögliche therapeutische Ziele im vulvären M. Paget nachweisen [159]. Rund ein Drittel der Fälle weist eine PIK3CA-Mutation intratumoral auf [160].

6.2	Konsensbasierte Empfehlung	2026
EK	Zum Ausschluss bzw. Nachweis eines (mikro-) invasiven Wachstums sollten Biopsien mit dem histologischen Nachweis eines vulvären M. Paget in Stufenschnitten untersucht werden.	
	Starker Konsens	

Bei Nachweis einer Invasion beim vulvären M. Paget (sog. Pagetkarzinom) weisen Patientinnen mit einer Stromainvasion von < 0,1cm eine signifikant geringere Rate an Lymphknotenmetastasen auf [161], [158] 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 gelegenen Epithelpapille bzw. bei Beteiligung der Hautanhangsgebilde von der nächstgelegenen Struktur bis zum tiefsten Punkt der Invasion.

6.3	**Konsensbasierte Empfehlung**	**2026**
EK	Beim histologischen Nachweis einer Invasion beim vulvären M. Paget soll die Ausdehnung und die Invasionstiefe metrisch (Millimeter) angegeben werden.	
	Starker Konsens	

6.4 Morphologie invasiver Vulvakarzinome

6.4.1 Tumortypisierung

Die Majorität aller invasiven Vulvakarzinome sind Plattenepithelkarzinome (> 95 %), gefolgt von den Basalzellkarzinomen (~ 5 %); Adenokarzinome, maligne Melanomen und von den Hautanhangsgebilden ausgehende Karzinome sind Raritäten [35], [137], [162].

Die Tumortypisierung erfolgt nach der WHO-, die Stadieneinteilung nach FIGO- bzw. TNM-Klassifikation [142], [163] und wird von der International Collaboration on Cancer Reporting (ICCR) als core element definiert [141], [140].

6.4.2 Molekulare Subtypisierung

Die molekulare Subtypsierung des (Plattenepithel-) Karzinoms der Vulva basiert auf unterschiedlichen molekularen Pathogenesewegen [137], [139], [138], [153] und unterscheidet derzeit drei Typen [150], [164], [151], [165], [139], [153]:

- das HPV-assoziierte Plattenepithelkarzinom ohne TP53-Mutation (HPV-A/p53wt),
- das HPV-unabhängige (independent) Plattenepithelkarzinom mit TP53-Mutation (HPV-I/p53mut),
- das HPV-unabhängige (independent) Plattenepithelkarzinom ohne TP53-Mutation (HPV-I/p53wt).

Die molekulare Subtypisierung erlaubt, in Analogie zum Endometriumkarzinom (AWMF 2024), eine präzisere Prognoseabschätzung [150], [166], [151], ist prädiktiv für das Ansprechen auf eine Radio(chemo)therapie [109], [167], [168] und kann möglicherweise zukünftig die operative Radikalität beeinflussen [169], [170].

Daher wird eine molekulare Klassifikation des Plattenepithelkarzinoms der Vulva von der WHO [142], der ICCR [141], [171] und der European Society of Gynaecological Oncology for the management of patients with vulvar cancer [155] empfohlen.

Die molekulare Subtypisierung des Vulvakarzinoms erfolgt, wie auch beim Endometriumkarzinom, durch eine morphomolekulare Untersuchung von Tumorgewebe in der Pathologie [164], [151], [141], [152] (siehe Abbildung 6).

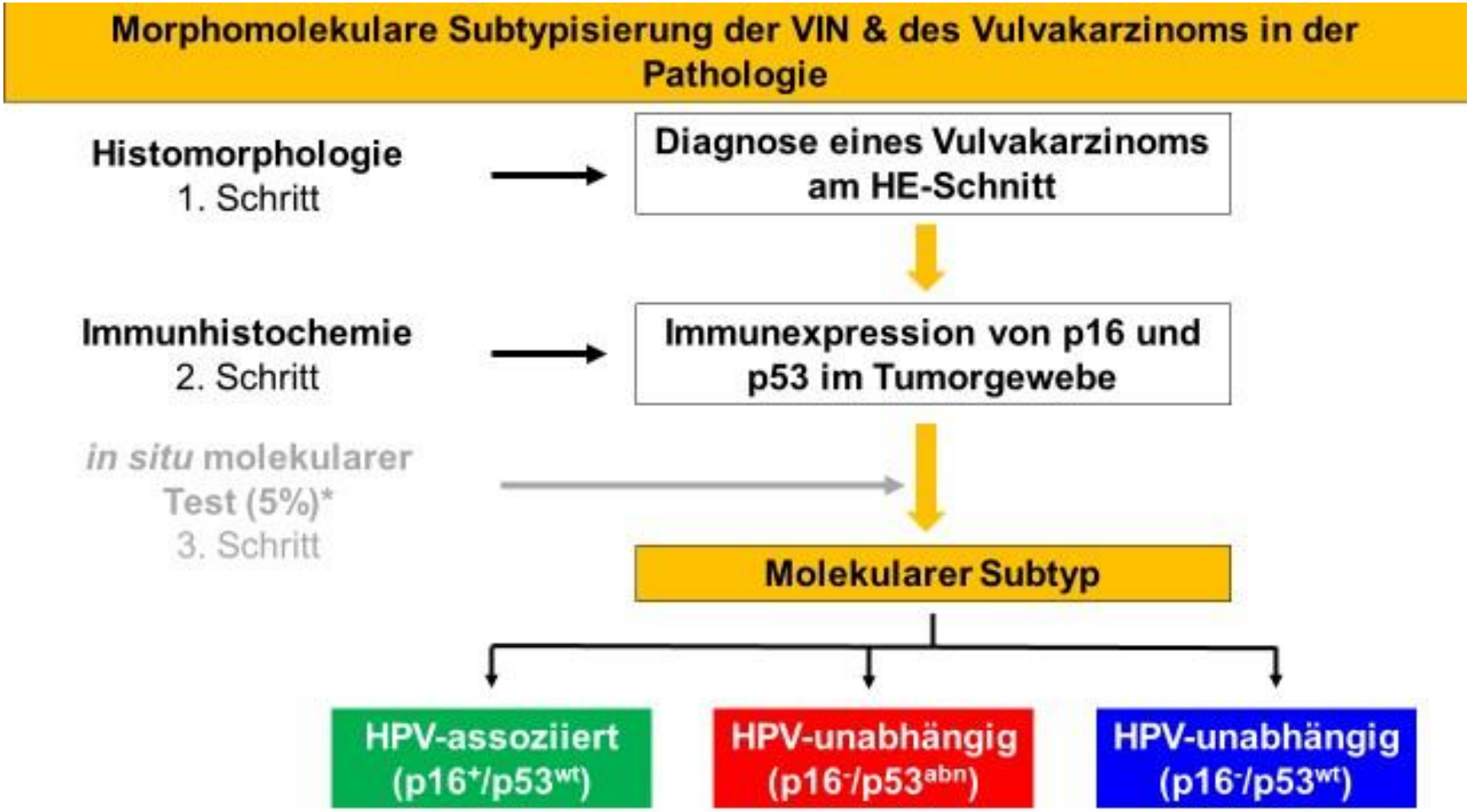


Abbildung 6: Ablauf der molekularen Subtypisierung des Vulvakarzinoms (Höhn et al. 2024a)

Die Immunhistochemie für p16 ist ein von der WHO akzeptierter Surrogatmarker für eine HPV Hochrisiko-Infektion [142], [172]. Bezüglich des Nachweises von HPV Hochrisiko-DNA im Tumorgewebe mittels in situ-Methoden weist die p16-Überexpression eine Sensitivität von 97,4 % - 100 % und eine Spezifität von 96,6 % - 98,7 % auf [34], [138]. Die Auswertung basiert auf Empfehlungen der ICCR [141], der British Association Gynaecological Pathologists [173] sowie der American Society of Clinical Oncology and the College of American Pathologists für Plattenepithelkarzinome des Kopf-Hals-Bereiches [174], [152].

Die Auswertung der p53-Immunhistochemie erfolgt in Form einer Muster-basierten (pattern based) Analyse [164], [175], [139], [152]. Die sogenannte pattern-based Analyse der p53-Immunhistochemie weist eine Konkordanz zur intratumoralen TP53-Mutationsanalyse von 93 % - 97 % auf [164], [175].

6.4	**Konsensbasierte Empfehlung**	**2026**
EK	Zur besseren Prognoseabschätzung sollte eine molekulare Subtypisierung des Vulvakarzinoms mittels immunhistochemischer Untersuchungen von p16 und p53 erfolgen. Bei unklaren Färbeergebnissen sollte eine weitere Analyse des Tumorgewebes zum Nachweis von HPV Hochrisiko-DNA und/oder einer TP53-Mutation erfolgen.	
	Starker Konsens	

Die korrekte Interpretation der Färbeergebnisse von p16 und p53 erlaubt in > 95 % eine korrekte Einordnung in den jeweiligen molekularen Subtyp [138]. Aufgrund unklarer und/oder inkonsistenter Färbeergebnisse in der Immunhistochemie sind in < 5 % der Fälle zusätzliche molekularpathologische Untersuchungen zum Nachweis von HPV-DNA bzw. dem Vorliegen einer TP53-Mutation am Tumorgewebe notwendig [152], [138].

Ist eine molekulare Subtypisierung am Primärtumor erfolgt, ist eine weitere Analyse am Rezidiv bzw. bei (Fern-) Metastasierung nicht notwendig [140], [176]. Beim Vergleich diagnostischer Biopsien zum Vulvektomiepräparat besteht bzgl. der molekularen Subtypisierung eine Konkordanzrate von 91,2 % [152].

Kliniko-pathologische Parameter der molekularen Subtypen des Plattenepithelkarzinoms der Vulva sind in Tabelle 9 zusammengefasst.

Tabelle 9: Kliniko-pathologische Charakteristika in Abhängigkeit vom molekularen Subtyp des Vulvakarzinoms

	HPV-assoziiert	HPV-unabhängig / TP53-Mutation	HPV-unabhängig / TP53-Wildtyp
Akronym	HPV-A/p53^{wt}	HPV-I/p53^{abn}	HPV-I/p53^{wt}
Häufigkeit	15 % - 30 %	30 % - 70 %	10 % - 20 %
Erkrankungsalter	jünger (ca. 50. LJ.)	älter (ca. 70. LJ.)	intermediär (50. - 70. LJ.)
Ätiologie	HPV high-risk Infektion	TP53-Mutation	HRAS-, NOTCH1-, PIK3CA-Mutation
Assoziierte Dermatose	-	Lichen sclerosus	-
Präkanzerose	klassische VIN (uVIN; HSIL)	differenzierte VIN (dVIN; HPV-unabhängig/p53abn)	HPV-unabhängig/p53wt - VIN
Progression VIN -> Karzinom	ca. 10 % / median 6 Jahre	ca. 66 % / median 1,5 Jahre	ca. 33 % / median 5 Jahre
Biomarker-Expression	p16: Überexpression p53: Wildtyp-Pattern	p16: keine Überexpression p53: aberrantes Pattern	p16: keine Überexpression p53: Wildtyp-Pattern
Prognose	günstig(er) langsamere Progression geringe(re) Rezidivrate	schlecht(er) schnell(ere) Progression hohe Rezidivrate	intermediär
Radiosensitivität	hoch	gering(er)	unklar

6.5 Stadieneinteilung des Vulvakarzinoms

Die postoperative Stadieneinteilung erfolgt nach der pTNM-Klassifikation [163]; die Angabe des FIGO-Stadiums [177] ist optional. Das Stadium pT1a wird definiert als ein Tumor mit einer Stromainvasion von ≤ 0,1cm und einer horizontalen Ausdehnung von ≤ 2 cm [163]. Das Stadium pT1b beinhaltet Tumoren mit einer Stromainvasion von > 0,1 cm und/oder einer horizontalen Ausdehnung von > 2 cm [177], [163].

6.6 Definition TNM-relevanter Parameter

Die Invasionstiefe beim Vulvakarzinom ist in Bezug auf die Prognose der Erkrankung, das operative Vorgehen und die Stadieneinteilung sehr bedeutsam. Zur metrischen Bestimmung der Invasionstiefe existieren zwei Methoden (Abbildung 7):

- Die traditionelle Messung ermittelt die Stromainvasion gemessen von der Epithel-Stroma-Grenze der an die Invasion angrenzend oberflächlichsten Epithelpapille bis zum tiefsten Punkt der Invasion [178], [179], [180].
- Die alternative Messung ermittelt die Stromainvasion gemessen von der Basalmembran der nächsten (tiefsten) angrenzenden (tumorfreien) Reteleiste mit VIN bis zum tiefsten Punkt der Invasion [181], [182].

Ungeachtet einer bekannten Interobserver-Variabiltät [183], [184] sowie der für diese Methode auch von der FIGO thematisierten [177] derzeit noch limitierten Evidenz bzgl. der onkologischen Sicherheit, befürwortet die ICCR die alternative Messung [140]. Die ICCR begründet dies mit der Empfehlung der FIGO [177], der Harmonisierung der Invasionstiefenmessung zwischen Vulva- und Zervixkarzinom und der potenziell geringeren Morbidität der Patientinnen aufgrund der Reduktion der Zahl von Eingriffen an der Leiste zur Beurteilung der regionären Lymphknoten (Sentinel- bzw. Lymphonodektomie). Die WHO-Klassifikation von 2020 [142] nimmt zur Invasionstiefenmessung keine Stellung.

Eine retrospektive Analyse am Patientengut der GROINSS-V I und II Studien [185] an 212 Patientinnen ergab ein Downstaging durch die alternative Methode nach FIGO 2021 in 11,3 % (24/212). Unter diesen 24 Patientinnen mit Stadienwechsel von IB nach FIGO 2009 zu IA nach FIGO 2021 befanden sich 4 mit Metastasen in den Sentinel-Lymphknoten und 1 Patientin mit isolierten Leistenrezidiv nach negativem Sentinel-Lymphknoten. Damit wäre in 5/24 (20,8 %) Fällen die Ausbreitung in die Leiste übersehen worden. Die Autoren fordern das FIGO-Komitee dringend auf, die Empfehlung zur alternativen Messmethode zu überdenken.

Eine über die tiefste Stelle der Invasion hinausgehende Lymphgefäßinfiltration geht bei beiden Methoden nicht in die Messung der Invasionstiefe bzw. Tumordicke mit ein, sondern wird als L1 klassifiziert [179], [141], [140].

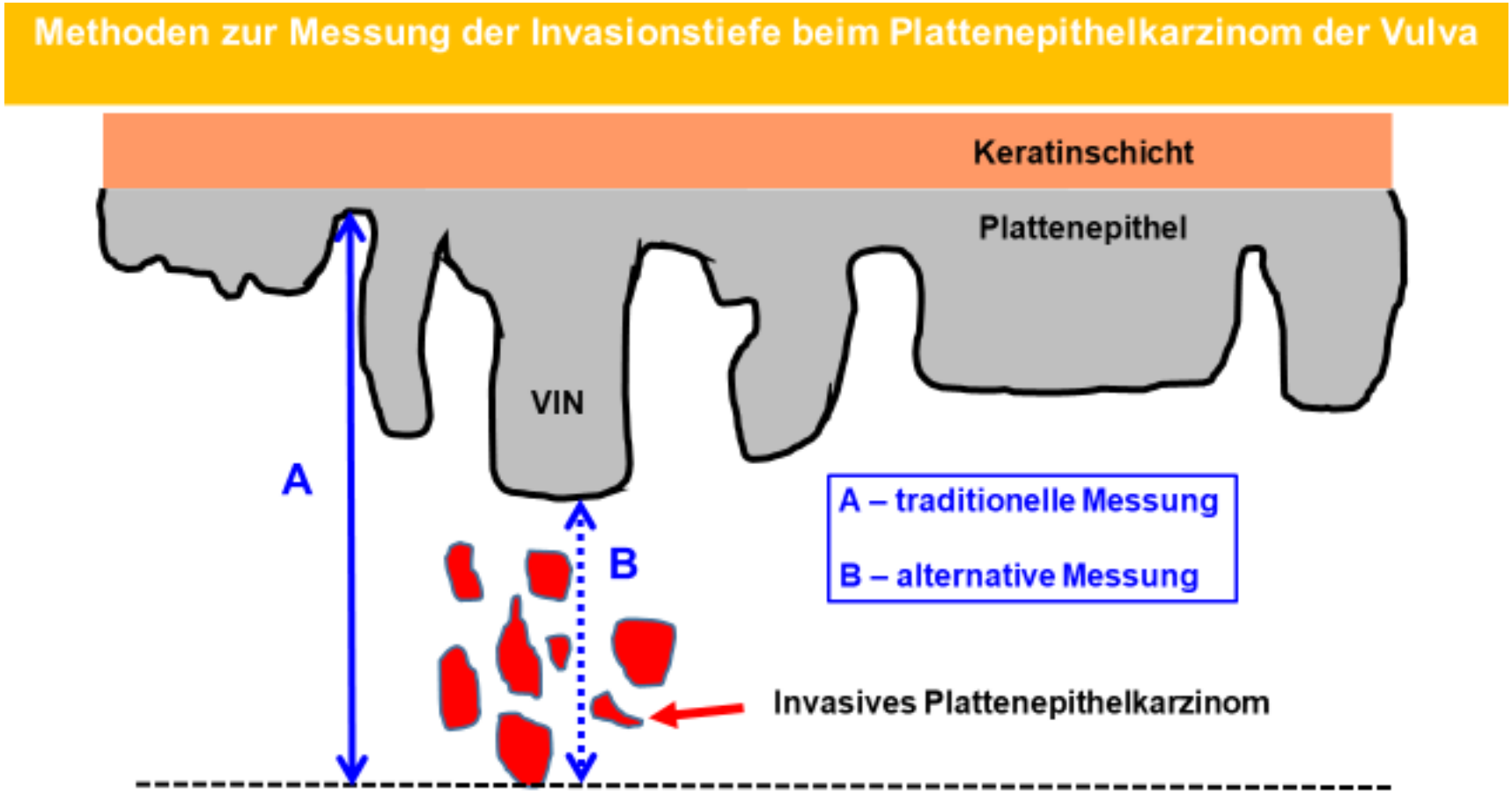


Abbildung 7: Schematische Darstellung der verschiedenen Methoden zur metrischen Bestimmung der Invasionstiefe beim Vulvakarzinom (Pouwer et al. 2019, Hoang et al. 2022, McCluggage et al. 2023).

Die Messung der Invasionstiefe mittels beider Methoden kann im Einzelfall zu unterschiedlichen Tumorstadien führen (pT1b bei traditioneller Messung zu pT1a bei alternativer Messung), was Konsequenzen für das klinische Staging der Leisten-Lymphknoten nach sich zieht. Zudem ist die Datenlage bezüglich des prognostischen Vergleichs beider Messmethoden sehr limitiert. Daher soll bei allen Vulvakarzinomen mit einer Invasionstiefe von bis zu 0,5 cm sowohl mittels der traditionellen Messung (gemessen von der Epithel-Stroma-Grenze der an die Invasion angrenzend oberflächlichsten Epithelpapille bis zum tiefsten Punkt der Invasion als auch mittels der sogenannten alternativen Messung (gemessen von Basalmembran der nächsten (tiefsten) angrenzenden (tumorfreien) Reteleiste mit VIN bis zum tiefsten Punkt der Invasion) erfolgen.

6.5	Konsensbasierte Empfehlung	2026
EK	Bei allen Vulvakarzinomen bis zu einer Invasionstiefe von 0,5 cm (nach traditioneller Messung) soll die Invasionstiefenmessung sowohl mittels der traditionellen Messung (gemessen von der Epithel-Stroma-Grenze der an die Invasion angrenzenden oberflächlichsten Epithelpapille bis zum tiefsten Punkt der Invasion) als auch mittels der sogenannten alternativen Messung (gemessen von Basalmembran der nächsten (tiefsten) angrenzenden (tumorfreien) Reteleiste mit VIN bis zum tiefsten Punkt der Invasion) erfolgen.	
	Starker Konsens	

Die Tumordicke ergibt sich aus der Messung zwischen der Tumoroberfläche, bei (stark) keratinisierenden Plattenepithelkarzinomen von der Oberfläche des Stratum granulare, bis zum tiefsten Punkt der Invasion [179], [180].

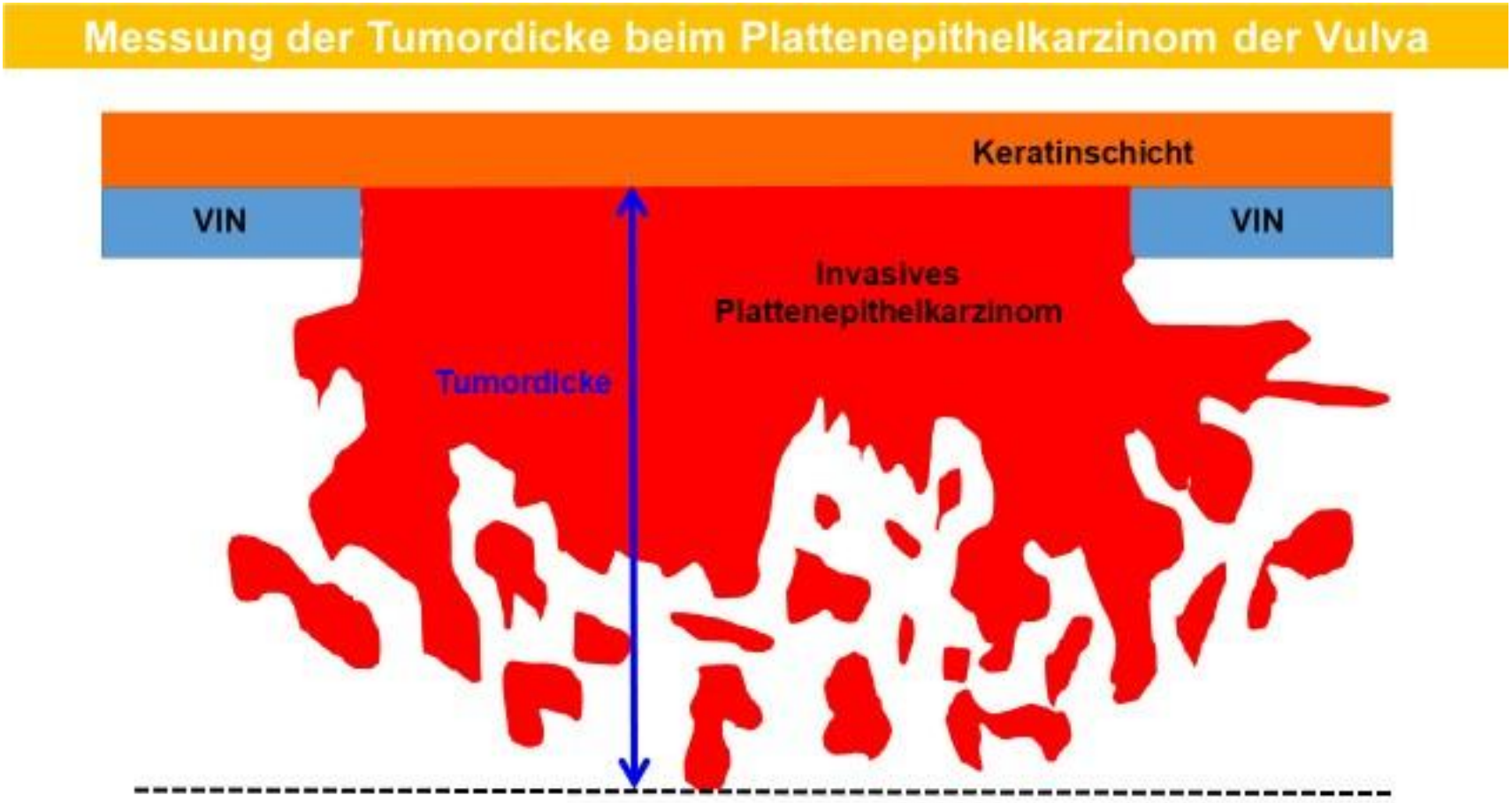


Abbildung 8: Schematische Darstellung Messung der Tumordicke (CAP 2021, Darragh et al. 2013).

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; [186], [187]). Das TNM-Kommittee hat festgelegt, dass beim Nachweis von Tumorzellen innerhalb von Spalträumen ohne eindeutige Endothelauskleidung der Befund als L0 (keine Lymphgefäßinfiltration) zu klassifizieren ist [188], da es sich zumeist um Retraktionsartefakte handelt.

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 [189], [190].

Die Angaben zur Invasionstiefe, der Tumorgröße sowie zur Lymphgefäßinfiltration werden von der ICCR als core elements und die Perineuralscheideninfiltration als non-core element eingestuft [141], [140]. Die Perineuralscheideninfiltration ist jedoch obligater Bestandteil der TNM-Klassifikation [163].

Die Invasion in Venen (V-Kategorie) unterscheidet zwischen einer makroskopisch sichtbaren (V2) und einer histologisch gesicherten Veneninfiltration (V1; [163]). Die makroskopische Veneninfiltration hat beim Vulvakarzinom keine Relevanz [141], [140]. 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 [188]. Die V-Kategorie findet im ICCR-Datensatz keine Erwähnung [140], ist jedoch obligater Bestandteil der TNM-Klassifikation [163].

6.6	**Konsensbasierte Empfehlung**	**2026**
EK	Der Befundbericht zum Vulvakarzinom soll Angaben zur Invasionstiefe, der Tumorgröße, der Lymphgefäß-, Venen- und Perineuralscheideninfiltration sowie zum Grading enthalten.	
	Starker Konsens	

Das Grading für das Plattenepithelkarzinom ist in der WHO-Klassifikation und dem ICCR-Datensatz nicht mehr berücksichtigt [140], [142], ist aber Bestandteil der TNM-Klassifikation, so dass dessen Angabe wie bisher auch aus Gründen der Tumordokumentation in (lokalen) Tumorzentren sinnvoll sein kann.

Die Angabe des R-Status sowie der Abstand des invasiven Karzinoms vom Präparaterand ist relevant für die Prognose und die adjuvante Therapieentscheidung beim Vulvakarzinom [191], [177], [192], [193], [194], [195]. Es besteht Konsens, dass der im Rahmen der histopathologischen Untersuchung des Präparates ermittelte Abstand die meiste Relevanz aufweist [196], [197]. Der laterale/periphere Resektionsrand (zur Vulva, Vagina bzw. Urethra) sowie der tiefe (Weichgewebs-) Resektionsrand sind wie folgt definiert [197], [180], [198]:

- Lateraler/peripherer Resektionsrand zur Vulva bzw. Vagina, ggf. Urethra: nächster invasiv wachsender Tumorzellcluster zum (farbmarkierten) Resektionsrand, unabhängig davon, ob dieser im Epithelniveau liegt, oder im subepithelialen Bindegewebe,

- Tiefer (Weichgewebs-, basaler) Resektionsrand: nächster invasiv wachsender Tumorzellcluster zum (farbmarkierten) tiefen Resektionsrand des vulvären Binde- bzw. Fettgewebes,
- Eine über die tiefste Stelle der Invasion hinausgehende Lymphgefäßinfiltration wird bei beiden Resektionsrändern nicht berücksichtigt [141], [140], bzw. findet keine Erwähnung [197]. Unter tumorbiologischen Gesichtspunkten ist es jedoch sinnvoll, eine über die tiefste Stelle der Invasion hinausgehende Lymphgefäßinfiltration im Befundbericht zu erwähnen. Dies gilt insbesondere für den Nachweis einer Lymphgefäßinfiltration am oder in unmittelbarer Nähe eines Resektionsrandes.

Die minimalen metrischen Abstände zu den lateralen/peripheren Resektionsrändern sowie zum tiefen (Weichgewebs-) Resektionsrand sind unter Berücksichtigung internationaler Empfehlungen wie folgt definiert [197], [198], [180]:

- Abstand zum lateralen/peripheren Resektionsrand: nächster invasiv wachsender Tumorzellcluster zum (farbmarkierten) Resektionsrand, unabhängig davon, ob dieser im Epithelniveau liegt, oder im subepithelialen Bindegewebe, mit geradliniger Messung (d.h. Wellen im Oberflächenepithel werden nicht berücksichtigt),
- Abstand zum tiefen (Weichgewebs-) Resektionsrand: nächster invasiv wachsender Tumorzellcluster zum (farbmarkierten) tiefen Resektionsrand des vulvären Binde- bzw. Fettgewebes.
- Metrische Bestimmung mittels Okularmikrometer oder nach Markierung auf dem Schnitt mittels Lineal,
- Eine über die tiefste Stelle der Invasion hinausgehende Lymphgefäßinfiltration wird bei der Messung nicht mit berücksichtigt.

6.7	**Konsensbasierte Empfehlung**	**2026**
EK	Im Befundbericht zum Tumorresektionspräparat soll zum Status des Resektionsrandes in Bezug zum invasiven Karzinom Stellung genommen werden (R0 versus R1/R2), ebenso soll der minimale Abstand zum lateralen/peripheren und zum tiefen Resektionsrand metrisch angegeben werden.	
	Starker Konsens	

Aufgrund der therapeutischen Relevanz genügt die Angabe des minimalen Abstandes zum nächstgelegenen lateralen/peripheren Resektionsrandes, unabhängig von seiner Lokalisation (Vulva versus Vagina versus Urethra) sowie zum basalen Resektionsrand [141], [197], [140]. Die Angabe des Abstandes zu den lateralen/peripheren Resektionsrändern im Uhrzeigersinn ist optional.

Der Nachweis einer VIN am Resektionsrand eines OP-Präparates korreliert mit der der Rezidivrate [145], [199]. Daher wird empfohlen, den Nachweis einer VIN im Befundbericht zu erwähnen [141], [197], [140], [180], [195].

Ungeachtet der unzureichenden Evidenz bzgl. der prognostischen Relevanz des Abstandes einer VIN zum vulvären Resektionsrand, wird unter

Qualitätssicherungsaspekten und zur Vereinheitlichung der Befunde [197] empfohlen, den metrischen Abstand einer VIN (bzw. koinzidenten VaIN) im Befundbericht zu vermerken.

Bezüglich des Nachweises eines Lichen sclerosus am Resektionsrand und dessen Abstand zum Resektionsrand gilt Gleiches wie für die VIN [191], [53].

Angaben zum Vorliegen einer VIN als auch eines Lichen sclerosus werden von der ICCR als core elements definiert [140].

6.8	**Konsensbasierte Empfehlung**	**2026**
EK	Im Befundbericht soll zum Nachweis einer VIN bzw. eines Lichen sclerosus in Bezug zum vulvären Resektionsrand Stellung genommen werden. Der minimale Abstand einer VIN zum nächstgelegenen Resektionsrand sollte metrisch angegeben werden.	
	Starker Konsens	

Entsprechend der UICC- und TNM-Klassifikation sind Mikrometastasen definiert als der histologische Nachweis von Tumorzellen im Lymphknoten von ≥ 0,2 mm, aber nicht größer als 0,2 cm [140], [163], [200]. Tumorzellen von < 0,2 mm Gesamtausdehnung werden als isolierte Tumorzellen im Lymphknoten definiert [140], [163], [188].

6.9	**Konsensbasiertes Statement**	**2026**
EK	Mikrometastasen sind definiert als der histologische Nachweis von Tumorzellen im Lymphknoten von ≥ 0,2 mm, aber nicht größer als 2 mm.	
	Starker Konsens	

6.7 Aufarbeitung des Gewebes

6.7.1 Diagnostische Biopsien

Das zur histologischen Sicherung einer VIN bzw. eines invasiven Karzinoms entnommene Gewebe soll in Stufenschnitten aufgearbeitet werden [183], [184]. Dies gilt insbesondere für Biopsien, die auf den initialen Schnitten keine Korrelation zum klinischen und/oder vulvoskopischen Befund aufweisen [184], [182]. In der Regel sind 3 Stufenschnitte in einem Abstand von ca. 200 µm ausreichend. Der Befundbericht sollte zum Nachweis einer VIN, virusassoziierten Veränderungen, ggf. einer dermatologischen Erkrankung (inklusive 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 [141], [140], [180], [198], [201].

6.10	Konsensbasierte Empfehlung	2026
EK	Die bei Verdacht auf VIN entnommene Biopsie soll in Stufenschnitten aufgearbeitet werden.	
	Starker Konsens	

6.11	Konsensbasierte Empfehlung	2026
EK	Der Befundbericht bei diagnostischen Biopsien soll zum Nachweis und Art der VIN, zum Vorhandensein einer dermatologischen Erkrankung (insbesondere Lichen sclerosus), von virusassoziierten Veränderungen und einer eventuellen Invasion Stellung nehmen.	
	Starker Konsens	

6.7.2 Präparate nach lokaler (radikaler) Exzision, (radikaler) Vulvektomie und Lymphknotenstatus

Voraussetzung für eine adäquate morphologische Aufarbeitung ist die Übersendung eines intakten und markierten Präparates (z.B. Fadenmarkierung bei 12 Uhr; [141], [140]); 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 [141], [202], [140]. Beide Parameter sind sog. core elements im ICCR data set [140]. Zusätzlich sollten Probenentnahmen aus auffälligen Epithelabschnitten (z.B. Diskoloration, Keratinisierungs- bzw. Pigmentierungsstörungen) zum Ausschluss bzw. Nachweis von Hauterkrankungen und/oder Präkanzerosen erfolgen [141], [140], [180].

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 [201], [180], [203]. Der Befunderstellung soll die WHO-Klassifikation zur Tumortypisierung und die aktuelle pTNM-Klassifikation zur Stadieneinteilung zugrunde gelegt werden.

6.12	Konsensbasierte Empfehlung	2026
EK	Die morphologische Aufarbeitung von Vulvektomiepräparaten 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.	
	Starker Konsens	

Anforderungen an den histologischen Befundbericht beim Vulvektomiepräparat [141], [140], [177], [201], [180], [203] sind:

- Histologischer Typ nach WHO
- 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 Tumorgröße in cm (ab pT1b)
- Metrische Angabe des minimalen Abstandes des Karzinoms bzw. und ggf. der VIN zum jeweils entsprechenden Resektionsrand (Vulva oder Vagina oder Urethra oder basal) und der Angabe zum Vorhandensein von begleitendem Lichen sclerosus
- R-Klassifikation (UICC)

Zur Definition der Bestimmung der Invasionstiefe und der Tumordicke siehe Kapitel 6.6.

Empfehlungen zur Bestimmung des metrischen Abstandes zum Resektionsrand sind ebenfalls im Kapitel 6.6 zusammengefasst.

Finden sich im Bereich des vulvären, vaginalen bzw. am analen Resektionsrand Präkanzerosen (VIN; VaIN; AIN), sollen diese im Befundbericht erwähnt werden [191], [53], [140]. Sinnvoll erscheint die Angabe des metrischen Abstandes der Präkanzerose zum jeweiligen Resektionsrand.

Empfehlenswert ist die Angabe des Vorliegens eines Lichen sclerosus am Resektionsrand [140].

6.13	Konsensbasierte Empfehlung	2026
EK	Der Befundbericht bei Vulvektomiepräparaten wegen eines Vulvakarzinoms soll folgende Angaben beinhalten: • Histologischer Typ nach WHO • 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 • Maximale Tumorgröße in cm (ab pT1b) • Metrische Angabe des minimalen Abstandes des Karzinoms bzw. und ggf. der VIN zum jeweils entsprechenden Resektionsrand (Vulva oder Vagina oder Urethra oder basal) und der Angabe zum Vorhandensein von begleitendem Lichen sclerosus • R-Klassifikation (UICC)	
	Starker Konsens	

Zur Aufarbeitung von Lymphonodektomie-Präparaten wird u.a. von der ICCR empfohlen [204], [141], [140], [205]:

- Untersuchung aller Lymphknoten
- Kompletteinbettung aller Lymphknoten bis ca. 0,3 cm Größe
- Lamellierung größerer Lymphknoten senkrecht zur Längsachse (in ca. 0,2 cm Intervallen) und vollständige Einbettung
- Bei makroskopisch befallenen Lymphknoten repräsentative Einbettung
- Belassen des unmittelbaren perinodalen Fettgewebes zwecks histologischer Beurteilung einer extrakapsulären Ausbreitung
- Anfertigung zumindest eines HE-gefärbten Schnittes
- Ein Ultrastaging von non-Sentinel-Lymphknoten (non-SN) ist außerhalb von Studien nicht indiziert.

Die Anfertigung von Stufenschnitten (mit einem Abstand von ca. 200 µm) erhöht die Chance der Detektierung kleinerer Metastasen bzw. von Mikrometastasen sowie isolierter Tumorzellen [205], [206]. Zur Definition von Mikrometastasen sowie isolierten Tumorzellen siehe Kapitel 6.6.

Die prognostische Bedeutung des Nachweises von HPV-DNA in Lymphknoten ist unklar [33]. Gleiches gilt für den alleinigen Nachweis von Lymphgefäßeinbrüchen im perinodalen Fettgewebe bzw. der Lymphknoten-Kapsel, ohne gleichzeitig vorliegende Lymphknotenmetastasen.

6.14	Konsensbasierte Empfehlung	2026
EK	Bei Lymphonodektomiepräparaten im Rahmen der operativen Therapie beim Vulvakarzinom sollen alle entfernten Lymphknoten histologisch untersucht werden. Lymphknoten bis ca. 0,3 cm Größe sollten komplett eingebettet und größere Lymphknoten senkrecht zur Längsachse lamelliert und ebenfalls komplett eingebettet werden.	
	Starker Konsens	

Anforderungen an den histologischen Befundbericht bei Lymphonodektomie-Präparaten [141], [205], [204], [140] sind:

- Angabe der Zahl der befallenen Lymphknoten im Verhältnis zur Zahl der entfernten/untersuchten Lymphknoten in Zuordnung zur Entnahmelokalisation (z.B. 4/13 Nll. inguinales sinister bzw. 0/15 Nll. inguinales sinister)
- Angabe der maximalen Ausdehnung der größten Lymphknoten-Metastase in mm/cm
- Angabe des Fehlens/Nachweises eines Kapseldurchbruches der Lymphknoten-Metastase
- Angabe des Nachweises isolierter Tumorzellen im Lymphknoten sowie des Nachweises von Lymphgefäßeinbrüchen im perinodalen Fettgewebe und/oder der Lymphknoten-Kapsel.

6.15	Konsensbasierte Empfehlung	2026
EK	Der histologische Befundbericht bei Lymphonodektomiepräparaten soll folgende Angaben beinhalten: • Angabe der Zahl der befallenen Lymphknoten im Verhältnis zur Zahl der entfernten Lymphknoten in Zuordnung zur Entnahmelokalisation (inguinal/pelvin mit Seitigkeit), dabei separate Angabe des Status der inguinalen (pN-Status) und ggf. der pelvinen (pM-Status) Lymphknoten • Angabe des Fehlens/Nachweises eines Kapseldurchbruches der Lymphknotenmetastase • Metrische Angabe der maximalen Ausdehnung der größten Lymphknotenmetastase • Angabe des Nachweises isolierter Tumorzellen im Lymphknoten sowie des Nachweises von Lymphgefäßeinbrüchen im perinodalen Fettgewebe und/oder der Lymphknotenkapsel	
	Starker Konsens	

Prognostisch orientierte Studien weisen darauf hin, dass die Prognose umso günstiger ist, je mehr Lymphknoten inguinal entfernt werden, bei Inkaufnahme einer möglicherweise höheren postoperativen Morbidität [207], [208]. Die TNM-Klassifikation fordert eine Mindestzahl von 6 zu entfernenden inguinalen Lymphknoten pro Leiste an.

6.7.3 Sentinel-Lymphknoten

Zur histopathologischen Untersuchung von Sentinel-Lymphknoten beim Vulvakarzinom gibt es derzeit kein einheitliches Protokoll [209], [210], [141], [205], [211]. In jedem Fall soll ein sog. Ultrastaging erfolgen [209], [205], [206]. Die Aufarbeitung kann, unter Beachtung nachstehend aufgeführter Empfehlungen, entsprechend eines jeweils lokalen Protokolls erfolgen [140]. Aufgrund internationaler Empfehlungen und Studien sowie in Analogie zu den AWMF-S3-Leitlinien zum Zervix- und Endometriumkarzinom wird empfohlen [212], [210], [141], [205], [140], [180], [198], [203], [211], [206]:

- Untersuchung und Kompletteinbettung aller Sentinel-Lymphknoten
- Lamellierung senkrecht zur Längsachse (in ca. 0,2 cm Intervallen)
- Bei makroskopisch befallenen Lymphknoten repräsentative Einbettung
- Belassen des unmittelbaren perinodalen Fettgewebes zwecks histologischer Beurteilung einer extrakapsulären Ausbreitung
- Anfertigung von mindestens drei Stufenschnitte jeweils in einem Abstand von ca. 200 µm
- Immunhistochemische Zusatzuntersuchung bei in den HE-Schnitten tumorfreien Sentinel-Lymphknoten unter Verwendung (zumindest eines) Pan-Zytokeratinantikörpers.

Aufgrund der differenten molekularen Pathogenesewege des Vulvakarzinoms (Tabelle 9; [150], [164], [213], [138]) ist alleinige Verwendung eines Antikörpers gegen p16 im Rahmen des immunhistochemischen Sentinel-Lymphknoten-Ultrastagings nicht sinnvoll, da nicht alle Vulvakarzinome HPV-assoziiert (p16-positiv) sind.

Der immunhistochemische Nachweis Zytokeratin-positiver Strukturen ohne Kern innerhalb eines Sentinel-Lymphknotens scheint keine biologische Relevanz zu besitzen [214], 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.

6.16	Konsensbasierte Empfehlung	2026
EK	Sentinel-Lymphknoten beim Vulvakarzinom sollen mittels Ultrastaging untersucht werden mit: vollständiger Einbettung, Anfertigung von mindestens drei Stufenschnitten in der HE-Färbung. Bei in der HE-Morphologie negativen Sentinel-Lymphknoten sollen immunhistochemische Zusatzuntersuchungen durchgeführt werden.	
	Starker Konsens	

6.8 Morphologische Prognosefaktoren

Etablierte Prognosefaktoren beim Vulvakarzinom sind das Tumorstadium, der Nachweis von inguinalen bzw. pelvinen Lymphknotenmetastasen [108], [194] sowie die Größe der regionalen Lymphknotenmetastasen, der Nachweis einer extrakapsulären Ausbreitung und die Zahl der metastatisch befallenen Lymphknoten [108], [141], [140], [194].

Inkomplett resezierte Tumoren (R1- oder R2-Situation) weisen eine signifikant höhere Lokalrezidivrate auf [141], [140]. Die Größe des Abstands des Tumors zu den vulvären Resektionsrändern wird nach wie vor kontrovers diskutiert [215], [192], [216].

Innerhalb der Gruppe der Patientinnen mit inguinalen Lymphknotenmetastasen etablierte Prognosefaktoren sind: die Größe der regionalen Lymphknotenmetastasen, der Nachweis einer extrakapsulären Ausbreitung und die Zahl der metastatisch befallenen Lymphknoten [217], [191], [194]. Bzgl. anderer morphologischer Parameter der Metastase innerhalb des/der befallenen Lymphknoten, wie Ausmaß der Metastase innerhalb des befallenen Lymphknoten [218], Bilateralität der inguinalen Lymphknoten-Metastasierung [219], [220], Zahl resezierter/untersuchter inguinaler Lymphknoten außerhalb der Sentinel-Lymphonodektomie [221], [222], Mikrometastasen versus Makrometastasen [223], [224], isolierte Tumorzellen (ITC) versus Mikrometastasen [223], [224]ist die Datenlage derzeit als unzureichend einzuschätzen.

Derzeit sind drei molekulare Subtypen des Plattenepithelkarzinoms der Vulva bekannt [150], [213], [151], [141], [137], [152] (s.o.), die in Tabelle 9 zusammengefasst sind.

Der HPV-unabhängige molekulare Subtyp mit TP53-Mutation (HPV-I/p53mut) zeigt im Vergleich zu HPV-assoziierten Tumoren (HPV-A/p53wt) eine höhere Rezidivrate und ein geringeres 5-Jahres-krankheitsfreies Überleben (disease-free survival, DFS) [167], [166] sowie bei Patientinnen mit adjuvanter Radiatio eine geringere Rate an Rezidiven im Bestrahlungsfeld [109], [167] und eine geringere Lokalrezidivrate auf [30].

Kurativ radio-(chemo-) therapierte Patientinnen mit HPV-A/p53wt Tumoren wiesen eine höhere klinische Ansprechrate als TP53-mutierte (HPV-I/p53abn) Vulvakarzinome auf (72,2 % versus 42,9 %; [168]) wobei der Effekt in der Gruppe mit RCHT größer war als in der Gruppe mit alleiniger Radiatio.

Der molekulare Subtyp des Vulvakarzinoms ohne HPV high-risk-Assoziation und ohne TP53-Mutation (HPV-I/p53wt) liegt bezüglich einer Prognose zwischen den HPV-A/p53wt- und HPV-I/p53abn-Vulvakarzinomen [213], [150], [151], [152] (siehe Tabelle 9).

Die Majorität der Studien zur Prognoserelevanz morphologischer Parameter beim Vulvakarzinom beziehen sich auf den Tumortyp des Plattenepithelkarzinoms. Im Vergleich zu diesem zeigt das seltene Basalzellkarzinom eine günstigere Prognose [225]. Die Majorität der Basalzellkarzinome finden sich an den großen Labien. Ungeachtet einer sehr limitierten Zahl untersuchter Basalzellkarzinome der Vulva werden nachstehende Faktoren als Risikofaktoren für ein Rezidiv diskutiert [226]:

- Maximale Tumorgröße > 2 cm,
- Tumordicke > 0,3 cm,
- Abstand zu den Resektionsrändern < 0,3 cm.

Aufgrund der Seltenheit des Adenokarzinoms der Vulva und vulvärer Hautadnextumoren ist die Datenlage bezüglich morphologischer Prognosefaktoren als unzureichend zu bezeichnen [227], [228], [229].

Bzgl. anderer morphologischer Prognosefaktoren wie: Ulzeration des Vulvakarzinoms [230], Multifokalität [108], [145], [194] und die Tumorgröße ab dem Stadium pT1b [177] ist die Datenlage derzeit als unzureichend einzuschätzen. Erste Ergebnisse deuten darauf hin, dass ein hohes Tumor-Budding (knospende aufgesplitterte Tumorfront) mit einer ungünstigen Prognose assoziiert ist [231].

Das Grading für das Plattenepithelkarzinom ist in der WHO-Klassifikation und dem ICCR-Datensatz nicht mehr berücksichtigt [140], [142], da es prognostisch irrelevant ist [194] und zu erwarten ist, dass es durch die molekulare Subtypisierung (s.o.) ersetzt wird [140].

Zur alleinigen prognostischen Bedeutung der Lymphgefäßinfiltration [108], [194] sowie Perineuralscheideninfiltration [232], [233], [234] liegen widersprüchliche Ergebnisse vor. Beide Parameter sind jedoch integraler Bestandteil der TNM-Klassifikation und „core“ bzw. „non-core“ elements der ICCR [141], [140].

Die Veneninfiltration spielt beim Vulvarkarzinom praktisch keine Rolle [108], [141], [194], ist aber ebenso integraler Bestandteil der TNM-Klassifikation.

Die Angabe des Vorhandenseins einer VIN bzw. eines Lichen sclerosus wird von der ICCR als „core element“ definiert [140], da diese Läsionen einen Hinweis auf die mögliche Pathogenese des Vulvakarzinoms geben können und der Nachweis einer VIN am Resektionsrand eines OP-Präparates mit der Rezidivrate korreliert [53], [145], [191], [199]. Bzgl. der prognostischen Relevanz des Abstandes der VIN zum Resektionsrand ist die Datenlage derzeit kontrovers.

Obwohl ein Lichen sclerosus keine Präkanzerose darstellt, ist er eine Risikoläsion [191], [53], [235] im Rahmen der Pathogenese des HPV-unabhängigen, TP53-assoziierten Vulvakarzinoms [138], [137].

Der PD-L1-Status läßt sich immunhistochemisch verlässlich auch an archiviertem Paraffingewebe bestimmen und stellt aufgrund der hohen Zahl positiver Fälle (sowohl Tumorzellen als auch tumorassoziierte Lymphozyten) ein mögliches therapeutisches Ziel dar. Bezüglich der Korrelation zwischen PD-L1-Status und molekularem Subtyp sowie dessen prognostischer Bedeutung liegen widersprüchliche Ergebnisse vor [236], [237], [238].

Molekulare Marker außerhalb der molekularen Subtypisierung des Vulvakarzinoms (s.o.) spielen derzeit bei der Prognoseabschätzung des Vulvakarzinoms eine untergeordnete Rolle [177], [151].

6.8.1 Prognosefaktoren Vulvakarzinom Stadium pT1a

Tabelle 10: Prognosefaktoren Vulvakarzinom Stadium pT1a

Name	Standardfaktor	Risiko/ Prognosefaktor	Therapierelevanz
Perineuralscheiden-infiltration (Pn-Status)	ja	unklar	nein
Lymphgefäß-infiltration (L-Status)	ja	unklar	unklar
Veneninvasion (V-Status)	ja	unklar	nein
Resektionsränder (Residualtumorstatus; R-Klassifikation)	ja	ja	ja
Grading	ja	nein	nein
p16	nein	unklar	nein
Invasionstiefe und Ausdehnung in mm	ja	ja	ja

6.8.2 Prognosefaktoren Vulvakarzinom Stadium > pT1b

Tabelle 11: Prognosefaktoren Vulvakarzinom Stadium > pT1b

Name	Standardfaktor	Risiko/Prognosefaktor	Therapierelevanz
Tumorstadium	ja	ja	ja
Lymphknotenstatus	ja	ja	ja
Größe inguinaler Lymphknoten-metastasen	ja	ja	ja
Zahl metastatisch befallener inguinaler Lymphknoten	ja	ja	ja
Extrakapsuläre Ausbreitung inguinaler Lymphknoten-metastasen	ja	ja	ja
Perineuralscheiden-infiltration (Pn-Status)	ja	unklar	nein
Lymphgefäß-infiltration (L-Status)	ja	unklar	nein
Veneninvasion (V-Status)	ja	unklar	nein

Name	Standardfaktor	Risiko/Prognosefaktor	Therapierelevanz
Residualtumorstatus (R-Klassifikation)	ja	ja	ja
Invasionstiefe in mm	ja	ja	ja (Indikation zum Leistenstaging)
Grading	ja	nein	nein
Dreidimensionale Tumorgröße in cm	ja	unklar	nein
Tumordicke	nein	vermutlich	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)
Molekularer Subtyp	ja	ja	noch nicht
Invasionsmuster	nein	unklar	nein
Ausmaß der Metastase im befallenen Lymphknoten	nein	unklar	nein
Bilateralität inguinaler Lymphknoten-metastasen	ja	nein	ja
Molekulare Marker außerhalb der molekularen Subtypisierung	nein	nein	nein

7 Diagnostik des Vulvakarzinoms und seiner Vorstufen

C. Dannecker, **V. Küppers**, **E. Oberlechner**, L. Wölber

7.1 Diagnostik des Primärtumors

7.1.1 Anamnese

7.1	Konsensbasierte Empfehlung	2026
EK	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.	
	Starker Konsens	

Das häufigste Beschwerdebild pathologischer Vulvaveränderungen ist der Pruritus. Vulväre und perineale Schmerzen, Brennen oder Dysurie sind weitere Symptome. Blutungen oder Fluor treten selten auf. Die Hälfte der Patientinnen ist asymptomatisch. In einer 1999 publizierten Studie von Jones und Joura [239] geben 88 % der Partientinnen mit einem Vulvakarzinom Beschwerden 6 Monate vor der Diagnosestellung an; 28 % der betroffenen Frauen geben sogar Beschwerden 5 Jahre vor der Diagnose an. In einer deutschen Studie wird eine Verzögerung zwischen erster Symptomatik und Diagnosestellung eines Vulvakarzinoms in Abhängigkeit entzündlicher Vorerkrankungen mit einer Schwankung von 186 - 328 Tagen angegeben [240].

7.1.2 Klinische Diagnostik

Da bis zu 50 % der HPV-assoziierten Neoplasien multifokal auftreten und multizentrisches Wachstum häufiger vorkommt, ist eine vollständige Untersuchung des äußeren Genitales, der Vagina und der Cervix erforderlich. Insbesondere bei prämenopausalen Frauen und HPV-assoziierten Veränderungen ist mit multifokalen Läsionen 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, asymmetrisches 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. Nicht untypisch ist auch die Ausdehnung vulvärer Dermatosen und Präkanzerosen auf die anale/perianale Haut, so dass eine kolposkopische Untersuchung der Vulva auch die Inspektion des Anus mit einbeziehen sollte .

7.1.2.1 Vulvoskopie und Applikation von Essigsäure

7.2	Konsensbasierte Empfehlung	2026
EK	Die Diagnostik bei Verdacht auf Vulvakarzinom erfolgt primär klinisch. Die Grundlage der Abklärungsdiagnostik ist die Inspektion, ggf. ergänzt durch eine Kolposkopie der Vulva sowie Palpation einschließlich der Leisten. Bei auffälligen Befunden soll eine Gewebeentnahme erfolgen.	
	Starker Konsens	

7.3	Konsensbasiertes Statement	2026
EK	Bei der kolposkopischen Abklärung der Vulva erfolgt die Untersuchung der gesamten Vulva und des Anus.	
	Starker Konsens	

Mit Hilfe der Vulvoskopie können Läsionen näher charakterisiert werden und makroskopisch unauffällige Veränderungen identifiziert werden. 2012 wurde erstmals eine Nomenklatur bzgl. der klinisch/kolposkopischen Terminologie der Vulva publiziert [241]. Hier wird festgehalten, dass die gesamte Vulva und der Anus bis zur Linea dentata untersucht werden müssen. Es werden normale von abnormalen Befunden unterschieden. Abnormale Befunde werden unterteilt in Läsionstyp, Läsionsfarbe und sekundärer Morphologie. Die Beschreibungen des Läsionstyps entsprechen denen dermatologischer Standards. Es wird werden Fleckchen, Fleck, Papel, Plaque, Knoten, Bläschen, Blase, Pustel unterschieden. Die Läsionsfarben werden unterschieden in: hautfarben, rot, weiß und dunkel. Befunde mit Sekundärmorphologie sind: Ekzem, Lichenifikation, Exkoriation, Erosion Fissur, Ulkus. Zu den abnormalen kolposkopischen Befunden zählen: atypische Gefäße, Unebenheit/Irregularität der Epitheloberfläche der Vulvahaut, essigweißes Epithel, essigweiße irreguläre Punktierung. Es wird wie bei der Kolposkopie der Zervix 3 - 5 %ige Essigsäure verwendet. Bei gut sichtbaren Läsionen an der Vulva ist die Applikation von Essigsäure auf die Vulva nicht obligater Bestandteil der kolposkopischen Untersuchung. Die Essigsäureanwendung ist besonders hilfreich am nicht verhornenden Plattenepithel der Vulva. Auffällige Areale müssen histologisch abgeklärt werden.

7.1.2.2 Toluidinblau-Probe (Collins-Test)

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

7.1.2.3 Zytologischer Abstrich

Der zytologische Abstrich an der Vulva weist eine geringe Spezifität auf. Aus jeder unklaren Läsion soll deshalb eine Biopsie gewonnen werden.

7.1.2.4 Histologische Diagnostik

7.4	Konsensbasierte Empfehlung	2026
EK	Alle suspekten Läsionen sollen histologisch abgeklärt werden.	
	Starker Konsens	

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. In besonderen Situationen, an denen eine primäre diagnostische Exzision schwierig ist, kann auch eine Probebiopsie bzw. Teilexzision durchgeführt werden; mehrere Untersuchungen konnten zeigen, dass sich durch dieses Vorgehen keine Verschlechterung der Prognose für die Patientinnen ergibt [242], [243], [244]
- bei zirkumskripten Herden möglich, die klinisch auf eine VIN hinweisen, wenn kein destruierendes Therapieverfahren vorgesehen ist
- Exzisionsbiopsien sollten aufgespannt werden

7.1.2.5 Tumormarker und PD-L1-Expression

Eine routinemäßige Bestimmung des Tumormarkers SCC (Squamous Cell Carcinoma Antigen) ist nach derzeitiger Studienlage nicht sinnvoll. Bei einem Rezidiv oder im metastasierten Stadium kann SCC in bestimmten Situationen zur Verlaufskontrolle eine Rolle spielen.

Die Testung der PD-L1 (Programmed Cell Death Ligand 1) -Expression am Tumorgewebe kann erfolgen, da sie den Einsatz einer immunmodulatorischen Therapie mit Checkpointinhibitoren im fortgeschrittenen Stadium ggf. beeinflusst. Eine PD-L1-Testung ist auch an archiviertem Tumorgewebe (Formalin-fixiertes, Paraffin-eingebettetes Gewebe (FFPE)) a posteriori möglich.

7.2 Bildgebende Diagnostik

7.2.1 Diagnostik inguinofemoraler Lymphknoten

Tabelle 12: Diagnostik inguinofemoraler Lymphknoten

Studie	Patientinnen / N	Tumorstadium	Bildgebung	Ziel / Bewertung	Sensitivität	Spezifität	PPV	NPV	Accuracy	Studienart	Bemerkungen
CT											
Andersen et al. 2015 [245]	27	IA1-II: 89 %; III-IV: 11 %	CT (Thorax, Abdomen, Becken)	Präop. LK, Zufallsbefunde, OP-Plan	60 %	90 %	37,5 %	95,7 %	n.a.	Prospektive Fallserie	Kein Nutzen bei Patientinnen ohne Indikation; OP-Verzögerung möglich
Bohlin et al. 2021 [246]	134	Primäres VSCC	CT	Nachweis inguinaler Lymphknoten-Metastasen	43 %	96 %	88 %	73 %	76 %	Retrospektive Kohorte	Zufallsbefunde 29 %, meist benign; Tumor <4 cm: CT verzichtbar
Pounds et al. 2020 [247]	225	Frühstadium	CT	Einfluss auf Management / LK	59,1 %	77,8 %	61,9 %	75,7 %	70,7 %	Retrospektive Kohorte	Keine Verbesserung Überleben; 22,2 % falsch-positiv

Studie	Patientinnen / N	Tumorstadium	Bildgebung	Ziel / Bewertung	Sensitivität	Spezifität	PPV	NPV	Accuracy	Studienart	Bemerkungen
Pleunis et al. 2022 [248]	452	Primäres VSCC	CT / Röntgen Thorax	Nachweis pulmonaler Metastasen	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	Retrospektive Kohorte	Metastasen selten bei Tumor <40 mm; viele Zufallsbefunde
Gong et al. 2020 [249]	41 Studien, 1.615 Pat	Gyn. Karzinome	CT	Paraaortale LK	60 %	94 %	n.a.	n.a.	0,90	Systematischer Review + Meta	PET/PET-CT überlegen; CT geeignet zur Bestätigung
MRT											
Sohaib et al. 2002 [250]	22	Vulvakarzinom	MRT	LK-Metastasen Leisten	40–50 %	97–100 %	n.a.	n.a.	n.a.	Retrospektive Studie	Hohe Spezifität, hohe falsch-negativ-Rate
Sakae et al. 2016 [251]	n.a.	Vulvakarzinom	MRT (L/S-Achse)	LK inguinal	87,5 %	41–71 %	41–58 %	87–92 %	56–76 %	Retrospektive Studie	Hohe FP / FN Raten, begrenzte klinische Relevanz
Singh et al. 2006 [252]	n.a.	Vulvakarzinom	MRT	LK inguinofemoral	85,7 %	82,1 %	64,3 %	93,9 %	n.a.	Retrospektive Kohorte	MRT besser als klinische Untersuchung für

Studie	Patientinnen / N	Tumorstadium	Bildgebung	Ziel / Bewertung	Sensitivität	Spezifität	PPV	NPV	Accuracy	Studienart	Bemerkungen
											negatives Lymphknoten-Staging
Kataoka et al. 2010 [253]	49	Vulvakarzinom	MRT / CE-MRI	LK-Metastasen	85–87 %	n.a.	n.a.	n.a.	85 %	Retrospektive Multicenter	CE-MRI verbessert Staginggenauigkeit
Bipat et al. 2006 [254]	119 Leisten	Vulvakarzinom	MRT	LK-Metastasen	52 %	85–89 %	46–52 %	87–89 %	79–82 %	Retrospektive Kohorte	Standard-MRT nicht zuverlässig für LK-Befall
Lu et al. 2025 [255]	1.341	Versch. Karzinome	Node-RADS CT/MRT	LK-Invasion	CT: 74 % MRT: 84 %	CT: 84 % MRT: 88 %	n.a.	n.a.	AUC 0,90	Systematischer Review + Meta	Hohe Spezifität, moderate Sensitivität; Cutoff ≥3 optimal
Zhong et al. 2024 [256]	n.a.	Versch. Karzinome	Node-RADS 1.0	LK-Invasion	n.a.	n.a.	Malignitätsrate 4–100 %	n.a.	AUC 0,91–0,92	Systematischer Review + Meta	Interobserver mäßig bis substantiell
Gong et al. 2017 [257]	80 Studien	Gyn. Karzinome	MRT / DWI	Präop. pelvine LK	MRT: 50 %,	MRT: 95 %,	n.a.	n.a.	0,80–0,95	Systematischer	DWI als erste Wahl; MRT nur Bestätigung

Studie	Patientinnen / N	Tumorstadium	Bildgebung	Ziel / Bewertung	Sensitivität	Spezifität	PPV	NPV	Accuracy	Studienart	Bemerkungen
					DWI: 84 %	DWI: 95 %				Review + Meta	
PET / PET-CT / FDG-PET											
Husain et al. 2007 [258]	20	Fortgeschr./-rezidiv.	^{18}F-FDG-PET	Okkulte Metastasen	100 %	73 %	n.a.	n.a.	n.a.	Prospektive Studie	26 % Metastasen entdeckt; OP-Selektion optimiert
Robertson et al. 2016 [259]	50 (83 Untersuch.)	Vulva/ Vaginal	FDG-PET/CT	Prognose & Management	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	Prospektive + retrospektive Analyse	Prognoseänderung 51 %, Managementänderung 36 %
Rufini et al. 2021 [260]	160	Vulvakarzinom	PET ± Low-dose CT	LK inguinal/pelvin	79–86 %	65–78 %	52–61 %	89–91 %	71–78 %	Retrospektive Kohorte	Hohe NPV; qualitative visuelle Analyse ausreichend
Triumbari et al. 2021 [261]	72–245 LK	Vulvakarzinom	PET/CT	Präop. LK-Staging	0,70–0,76	0,88–0,90	0,70–0,86	0,77–0,92	DOR 10–19	Systematischer Review + Meta	Negativer PET-Befund schließt LK-Metastasen wahrscheinlich aus

Studie	Patientinnen / N	Tumorstadium	Bildgebung	Ziel / Bewertung	Sensitivität	Spezifität	PPV	NPV	Accuracy	Studienart	Bemerkungen
Gong et al. 2017 [257]	80 Studien	Gyn. Karzinome	PET / PET-CT	Präop. pelvine LK	PET: 56 %, PET-CT: 68 %	PET: 97 %, PET-CT: 97 %	n.a.	n.a.	0,93–0,96	Systematischer Review + Meta	Frühstadium: PET/PET-CT bevorzugt
Gong et al. 2020 [249]	41 Studien, 1.615 Pat	Gyn. Karzinome	PET / PET-CT	Paraaortale LK	PET 83 %, PET-CT 66 %	PET 96 %, PET-CT 97 %	n.a.	n.a.	0,94–0,95	Systematischer Review + Meta	PET/PET-CT beste Wahl; MRT nicht empfohlen
SLNB / Ultraschall / sonstige											
Selman et al. 2005 [262]	961 LK (29 Studien)	Vulvakarzinom	SLNB, Ultraschall	LK-Staging	SLNB: 97 % MRT: 86 %	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	Systematischer Review	SLNB genauester Test; MRT unter Bildgebung am besten

AUC: Area Under the Curve, CE-MRI: CT: Computertomographie, DWI: LK: Lymphknoten, Meta: Metaanalyse, MRT: Magnetresonanztomographie, n.a.: nicht angegeben, NPV: negativer prädigtiver Wert, SLNB: Sentinel-Lymphknotenbiopsie, OP: Operation, PET: Positronenemissionstomographie, PPV: positiver prädigtiver Wert, VSCC:

Eine ausführliche Übersicht über die systematischen Reviews und Metaanalysen zur Diagnostik inguinofemoraler Lymphknoten findet sich in Tabelle 23 im Anhang.

7.5	Evidenzbasierte Empfehlung	2026
Empfehlungsgrad **B**	Für das regionale Lymphknoten-Staging sollte ein Ultraschall zur präoperativen Beurteilung der inguinofemoralen Lymphabflussgebiete durchgeführt werden.	
Evidenzlevel **2** Oxford 2011	2: King et al. 2025: systematischer Review und Metaanalyse mit deutlichem Effekt [263]	
	Starker Konsens	

7.6	Evidenzbasierte Empfehlung	2026
Empfehlungsgrad **B**	Verdächtige inguinofemorale Lymphknoten sollten, sofern das Ergebnis die Primärtherapie beeinflussen würde, mittels ultraschallgesteuerter Feinnadelaspiration (FNA) oder Stanzbiopsie (Core Needle Biopsy) abgeklärt werden.	
Evidenzlevel **III**	III: Übernommen aus ESGO-Leitlinie Vulvakarzinom: dort Level of Evidence III [264], [265], [266], [260]	
	Starker Konsens	

Der Lymphknoten-Status ist der zentrale Prognosefaktor beim Vulvakarzinom: In der VULCAN-Studie [267] waren die Anzahl positiver inguinaler Lymphknoten (p=0,025) und das Fehlen einer Lymphonodektomie (p=0,03) oder Radiotherapie (p<0,001) unabhängige Prognosefaktoren beim Plattenepithelkarzinom der Vulva, mit einer Hazard Ratio (HR) von 1,1 (95%-KI 1,2 bis 1,21), 2,9 (95%-KI 1,4 bis 6,1) und 3,1 (95%-KI 1,7 bis 5,7).

In einer retrospektiv/prospektiven Fallanalyse zeigten Land et al. [268], dass eine CT-Untersuchung bei Patientinnen mit primärem Plattenepithelkarzinom der Vulva (VSCC) weder zur Beurteilung des Vulvakarzinoms noch zur Erkennung von Metastasen in den Leisten-Lymphknoten routinemäßig eingesetzt werden sollte. Für die Bewertung der Leisten-Lymphknoten war die Kombination aus Ultraschall und ggf. Feinnadelaspirationszytologie der CT überlegen. Im Gegensatz zur CT wurde die Kombination Ultraschall mit einer Feinnadelaspiration als eine sinnvolle Methode für das Management der Leisten-Lymphknoten beim Vulvakarzinom angesehen.

In einem systematischen Review von Selman et al. [262] mit insgesamt 29 Studien (von 1.154 gescreenten Studien) mit 961 untersuchten Leisten wurden fünf diagnostische Tests identifiziert (Sentinel-Lymphknotenbiopsie mit Technetium- bzw Blaumarkierung; Ultraschall; FNA; MRT; Positronenemmissionstomographie (PET)). Obwohl die meisten Studien klein und methodisch oft unzureichend waren, stellte diese Analyse die damals umfassendste Zusammenfassung der verfügbaren Daten dar. Die Identifikation des Sentinel-Lymphknotens mittels 99mTc erwies sich als der

vielversprechendste Test, um Lymphknotenmetastasen beim Plattenepithelkarzinom der Vulva zuverlässig auszuschließen und möglicherweise die Radikalität des chirurgischen Eingriffs zu verringern. Es wurden lediglich zwei geeignete Studien zur Anwendung der MRT identifiziert, die beide klein und von relativ geringer Qualität waren. Die gepoolte Sensitivität (86 %) und das vergleichsweise hohe negative Likelihood-Ratio (0,17) dieser Studien deuteten darauf hin, dass die MRT für die routinemäßige Beurteilung des Lymphknoten-Status in der Leiste nicht ausreichend präzise ist. Dies wurde zusätzlich durch die in beiden analysierten Studien beobachtete Falsch-Negativ-Rate untermauert. Die Ergebnisse dieses Reviews sprachen gegen den Einsatz von Ultraschall bei Vulvakarzinomen, da eine niedrige Sensitivität sowie vergleichsweise hohe negative Likelihood-Ratios und Falsch-Negativ-Raten festgestellt wurden. Zwei der nicht-invasiven Studien führten anschließend eine Feinnadelaspiration durch, wodurch der Test in ein minimalinvasives Verfahren überführt wurde. Dies führte jedoch weder bei der alleinigen Feinnadelaspiration noch in Kombination mit den Ultraschall-Befunden zu einer verbesserten diagnostischen Genauigkeit. Es wurde auf das Risiko bei der Feinnadelaspiration hingewiesen, dass keine auswertbare Probe gewonnen wird, falsch-negative histologische Ergebnisse auftreten und eine potenzielle Metastasierung begünstigt wird. Die letzte in diesem Review analysierte nicht-invasive Methode war die PET, welche aufgrund ihrer vergleichsweise geringen diagnostischen Genauigkeit als ungeeignet für den routinemäßigen Einsatz bewertet wurde. Als Ursachen wurden eine reduzierte metabolische Aktivität infolge von Tumornekrose diskutiert.

2003 analysierten Hall et al. [269] insgesamt 73 Leisten von 44 Patientinnen mit primärem Vulvakarzinom und nutzten dabei verschiedene Kriterien zur sonographischen Dignitätsbeurteilung der Leisten-Lymphknoten (Verlust des Hilus, eine L/S-Ratio < 2 und eine auffällige Vaskularisation). In ihrer Studie zeigte die Kombination aus Ultraschall und Feinnadelaspirationszytologie eine hohe Sensitivität und Spezifität bei der Erkennung von Lymphknotenmetastasen.

In einer retrospektiven Kohortenstudie von de Gregorio et al. [270] zeigte sich der Leisten-Ultraschall mit einer Sensitivität von 76 % und einer Spezifität von 91 % zwar zuverlässiger in der Beurteilung des Lymphknoten-Status bei Vulvamalignomen als andere nicht-invasive publizierte Verfahren wie MRT, CT oder PET, allerdings bei einer hohen Prävalenz von Leistenmetastasen bei 48,3 % der untersuchten Patientinnen.

In einer aktuellen unizentrischen retrospektiven Beobachtungsstudie von Garganese et al. [271] wurde bei 144 Patientinnen die Genauigkeit (accuracy) der präoperativen inguinalen Lymphknoten-Diagnostik untersucht. Für jede untersuchte Leiste (n = 256) wurden 15 sonomorphologische und sono-metrische Parameter analysiert, die mit dem Verdacht auf Lymphknoten-Befall assoziiert sind. Auf dieser Grundlage wurde ein morphometrisches Ultraschallmuster (MUP) erstellt, das den inguinalen Lymphknoten-Status in fünf Kategorien unterteilte: normal, reaktiv aber negativ, minimal verdächtig/wohl negativ, moderat verdächtig und hochverdächtig/positiv (U1-U5). Diese Einteilung basierte auf subjektiver Beurteilung und wurde anschließend durch eine morphometrische binäre Bewertung (MBA) in positiv oder negativ für Metastasen klassifiziert. Bei positivem MBA-Ergebnis erfolgte eine Feinnadelaspirationszytologie. Durch die Kombination der MUP-Informationen mit den zytologischen Ergebnissen (C1-C5) wurde für jede Leiste eine finale binäre Gesamtbewertung (FOA) vorgenommen. Die endgültige Histologie diente dabei als Referenzstandard. Zum Vergleich wurden Patientinnen mit histologisch negativem und positivem Lymphknoten-Status gegenübergestellt. Zudem wurden Receiver-Operating-Characteristic-(ROC)-Kurven für statistisch signifikante Variablen aus der univariaten Analyse erstellt, um deren diagnostische

Genauigkeit bei der Vorhersage eines negativen Lymphknoten-Status zu bewerten. Die höchste diagnostische Genauigkeit zur Vorhersage eines negativen Lymphknoten-Status wurde durch bestimmte sonografische Parameter erreicht, die eine optimale Balance zwischen Spezifität und Sensitivität zeigten. Bei der sonografischen Untersuchung wurden alle neun bewerteten morphologischen Parameter (lobuläre Form, inhomogene Echostruktur, intranodale Ablagerungen, Hilusanomalien, Kortikaldickenvermehrung, perinodaler hyperechogener Ring, kortikale Unterbrechung, ausgeprägte Vaskularisierung und Lymphknoten-Gruppierung) in der Gruppe mit positivem Lymphknoten-Status häufiger festgestellt als in der Gruppe mit negativem Lymphknoten-Status. Besonders auffällig war das Auftreten eines perinodalen hyperechogenen Rings bei 27,1 % (23/85) und einer kortikalen Unterbrechung bei 17,6 % (15/85) der Patientinnen mit positivem Lymphknoten-Status, während diese Merkmale in der negativ-Lymphknoten-Gruppe nicht vorkamen ($p < 0,0001$ für beide). Besonders aussagekräftig war die Cortex-Dicke des dominanten Lymphknoten mit einem Cut-off von 2,5 mm (Sensitivität: 90,0 %, Spezifität: 77,9 %) sowie die kurze Achse des dominanten Lymphknoten mit einem Cut-off von 8,4 mm (Sensitivität: 63,9 %, Spezifität: 90,6 %). Zudem erwies sich das Verhältnis der Cortexdicke zur Dicke der Medulla mit einem Cut-off von 1,2 mm als zuverlässig (Sensitivität: 70,4 %, Spezifität: 91,5 %). Die Kombination aus kurzer Achse (S; short axis) und C/M-Dickenverhältnis (Cortex/Medulla) erreichte eine Sensitivität von 88,9 % und eine Spezifität von 82,4 %, während die abschließende FOA-Analyse mit einer Sensitivität von 85,9 % und einer Spezifität von 84,2 % ebenfalls eine hohe diagnostische Aussagekraft zeigte. In der Bewertung der Autoren ermöglicht die präoperative Ultraschalluntersuchung, mit oder ohne Zytologie, eine präzise Beurteilung des inguinalen Lymphknoten-Status beim Vulvakarzinom; besonders die Kombination aus Kurzachse (S-Länge) und C/M-Dickenverhältnis zeigte die höchste diagnostische Genauigkeit. Der retrospektive Charakter der Studie, die fehlende Validierung des verwendeten Scores und das Fehlen einer Beurteilung der Interobserver-Übereinstimmung stellen potenzielle Limitationen der Bewertung der Studie dar. Die Studie zeigt, dass die präoperative Ultraschalluntersuchung, mit oder ohne Zytologie, eine hohe Genauigkeit bei der Beurteilung des Lymphknoten-Status beim Vulvakarzinom aufweist. Die Kombination mit Zytologie verbesserte die diagnostische Leistung nicht signifikant, weshalb Ultraschall allein ausreichend sein könnte. Zudem war seine Genauigkeit vergleichbar oder überlegen gegenüber CT und PET/CT. Entscheidend für die hohe Aussagekraft wird jedoch eine spezialisierte Schulung der Untersuchenden (Experten-Ultraschall) angesehen. Die klinische Relevanz der Leistensonographie liege vor allem in der flexiblen, Echtzeit-fähigen Bildgebung mit hoher negativ-prädiktiver Wertigkeit, die hilft, unnötige radikale Eingriffe und damit eine operative Übertherapie zu vermeiden. Eine präzise Lymphknoten-Bewertung könne laut den Autoren die Indikation zur Sentinel-Lymphknotenbiopsie optimieren und Komplikationen reduzieren. Daher sollte die Leistensonographie in die präoperative Diagnostik integriert werden. Insbesondere die Kombination aus zwei Ultraschallparametern (S-Länge und C/M-Dickenverhältnis) zeigte die höchste Genauigkeit in der Unterscheidung zwischen negativen und positiven Lymphknoten. Ob die Kombination mit Histologie mittels Stanzbiopsie statt Zytologie die diagnostische Genauigkeit weiter verbessert, sollte in prospektiven Studien untersucht werden.

Angelico et al. [272] untersuchten den Stellenwert der sonographisch gesteuerten Feinnadelaspiration von klinisch und radiologisch suspekten Leisten-Lymphknoten bei 43 Patientinnen. Die Feinnadelaspirations-Ergebnisse wurden den endgültigen histologischen Diagnosen derselben aspirierten Lymphknoten gegenübergestellt. Zudem erfolgte eine vergleichende Bewertung der Feinnadelaspirations-Ergebnisse im

Verhältnis zum Lymphknoten-Status der Lymphonodektomie-Präparate ($p < 0,05$); dort wurde der Feinnadelaspirations-Befund (positiv/negativ) mit dem Lymphknoten-Status des gesamten Lymphonodektomie-Präparats verglichen. Alle Patientinnen mit positivem Feinnadelaspirations-Befund wiesen auch in anderen chirurgisch entfernten Lymphknoten der inguinofemoralen Lymphonodektomie Metastasen auf. Umgekehrt zeigte sich bei 11 von 29 Patientinnen (37,9 %) mit negativem Feinnadelaspirationszytologie-Ergebnis dennoch eine metastatische Erkrankung in den nachfolgenden Lymphonodektomie-Präparaten.

In einem aktuellen systematischen Review und Metaanalyse von Verri et al. [273] wurden die Ergebnisse des Ultraschalls zur Bestimmung des Status der Leisten-Lymphknoten mit der Histologie verglichen. Die aus den eingeschlossenen Studien gewonnenen Daten wurden in Random-Effects-Metaanalysen gepoolt. Nach dem Screening- und Auswahlprozess wurden acht Artikel als relevant für die Aufnahme in die systematische Übersichtsarbeit und Metaanalyse angesehen. Das Random-Effects-Modell zeigte eine gepoolte Sensitivität von 0,85 (95%-KI: 0,81-0,89), Spezifität von 0,86 (95 %-KI: 0,81-0,91), einen positiven prädiktiven Wert (PPV) von 0,65 (95%-KI: 0,54-0,79) und einen negativen prädiktiven Wert (NPV) von 0,92 (95%-KI: 0,91-0,94). Die gepoolte positive und negative Likelihood-Ratio (LR+ und LR-) betrug 6,44 (95%-KI: 3,72-11,4) bzw. 0,20 (95%-KI: 0,14-0,27). Die gepoolte Genauigkeit lag bei 0,85 (95%-KI: 0,80-0,91). Obwohl die Studien kleine Stichprobengrößen aufwiesen, stellt diese Übersichtsarbeit die bisher beste Zusammenfassung der Daten (Stand 2020) dar. Der Ultraschall zeigte eine hohe Sensitivität und einen hohen NPV bei der Beurteilung des Lymphknoten-Status beim Vulvakarzinom. Zu beachten ist die geringe Spezifität von 86 % und die daraus resultierende falsch-positiv Rate von 14 %; daraus könnte eine operative Übertherapie der Leiste mit einer unnötigen inguinofemoralen Lymphonodektomie resultieren. Die Studienautoren weisen darauf hin, dass die Seltenheit der Erkrankung in Kombination mit dem Fehlen einer standardisierten Ultraschallnomenklatur zur Beschreibung morphologischer Merkmale der Lymphknoten den Vergleich von Ergebnissen unterschiedlicher Studien erschwert.

Borges et al. [274] untersuchten in einem systematischen Review und Meta-Analyse die diagnostische Genauigkeit der transvaginalen Sonographie (TVS) zur Detektion pelviner Lymphknotenmetastasen bei gynäkologischen Malignomen. Die TVS zeigte eine moderate diagnostische Leistung bei der Detektion pelviner Lymphknotenmetastasen bei Frauen mit gynäkologischen Malignomen auf, charakterisiert durch eine niedrige Sensitivität und eine hohe Spezifität. TVS könnte als alternative Bildgebungsmethode zu CT und MRT in der Diagnostik pelviner Lymphknotenmetastasen in Betracht gezogen werden. Insgesamt wurden acht Studien mit 967 Patientinnen eingeschlossen. Die mittlere Prävalenz pelviner Lymphknotenmetastasen betrug 24,2 % (Range: 14,0–65,6 %). Das Risiko für Bias war in den meisten bewerteten Bereichen gering. Die gepoolte Sensitivität, Spezifität und diagnostische OR für TVS betrugen 41 % (95 % KI: 26–58 %), 98 % (95 % KI: 93–99 %) und 32 (95 % KI: 14–72). Eine hohe Heterogenität wurde sowohl für die Sensitivität als auch für die Spezifität beobachtet. TVS zeigt eine hohe gepoolte Spezifität, jedoch eine niedrige gepoolte Sensitivität für die Detektion pelviner Lymphknotenmetastasen bei gynäkologischen Malignomen. Die geringe Sensitivität stellt eine wesentliche Einschränkung für den routinemäßigen Einsatz dar.

In einem aktuellen systematischen Review mit Metaanalyse wurde von Han et al. [275] die Leistungsfähigkeit künstlicher Intelligenz in der ultraschallbasierten Lymphknoten-Diagnostik untersucht. Von 1.355 gescreenten Studien erfüllten 19 Studien die Einschlusskriterien mit insgesamt 2.354 eingeschlossenen Fällen. Die gepoolte

Sensitivität und Spezifität der ultraschallbasierten KI bei der Unterscheidung zwischen benignen und malignen Lymphknoten betrugen 83,6 % bzw. 85,0 %. Ein Publikationsbias konnte nicht nachgewiesen werden (p = 0,12). Die Subgruppenanalysen deuten darauf hin, dass die Lokalisation der Lymphknoten, die verwendeten Validierungsmethoden und die Art des Primärtumors mögliche Quellen der Heterogenität darstellen. Nach Aussage der Autoren kann künstliche Intelligenz benigne von malignen Lymphknoten zuverlässig unterscheiden. Angesichts der weit verbreiteten Nutzung der Sonographie in der Diagnostik maligner Lymphknoten bei Karzinomerkrankungen sehen die Autoren ein großes Potenzial, KI-basierte Entscheidungshilfesysteme in die klinische Praxis zu integrieren, um die diagnostische Genauigkeit weiter zu steigern.

Die niedrige Prävalenz des Vulvakarzinoms sowie das Fehlen einer standardisierten Ultraschallnomenklatur zur Beschreibung morphologischer Lymphknoten-Merkmale stellten Herausforderungen in der Anwendung des Ultraschalls beim inguinalen Lymphknoten-Staging dar und erschweren den Vergleich zwischen verschiedenen Studien erheblich. Eine wesentliche Herausforderung bestand und besteht darin, zuverlässige Ultraschallkriterien zur Identifikation suspekter Lymphknoten festzulegen. Einen wichtigen Fortschritt stellt daher die VITA-Konsensuspublikation dar [276], [276]. In dieser wurden standardisierte Begriffe, Definitionen und Messmethoden zur Beschreibung sonografischer Lymphknoten-Merkmale beim Vulvakarzinom eingeführt, wodurch die bisher fehlende einheitliche Ultraschallnomenklatur weitgehend überwunden wurde. Der Konsensusbericht nimmt ausführlich Stellung zur Anatomie der Lymphknoten, zur Ultraschalltechnik, zur Terminologie der standardisierten Beschreibung der Lymphknoten beim Vulvakarzinom, und zu Ultraschallmerkmalen von infiltrierten und nicht-infiltrierten Lymphknoten. Obwohl sich dieser VITA-Konsensus [276] auf die Beurteilung inguinaler Lymphknoten konzentriert, kann die vorgeschlagene Nomenklatur bei Verwendung einer hochauflösenden Ultraschalltechnik sowohl für oberflächliche als auch tief liegende Lymphknoten verwendet werden [276].

Aktuelle Leitlinien, Konsensus-Empfehlungen und Konsensus-Statements nehmen zur Rolle des Ultraschalls in der Leisten-Lymphknoten-Diagnostik des Vulvakarzinoms Stellung. Der Ultraschall wird sowohl von der American College of Radiology (ACR) [266] als auch von der European Society of Urogenital Radiology (ESUR) [277] als eine geeignete Bildgebungsmethode für das Lymphknoten-Staging anerkannt, wobei er primär als Hilfsmittel zur gezielten zytologischen oder histologischen Probenentnahme genutzt wird.

Die europäischen Leitlinien bestätigen den Ultraschall als eine adäquate Bildgebungstechnik für das Lymphknoten-Staging [155], [278]. Eine einheitliche Terminologie stellt dabei den ersten Schritt dar, um die Vergleichbarkeit von Studien zu verbessern. Darüber hinaus erleichtert sie die Durchführung internationaler Kooperationen und eröffnet neue Perspektiven für die Entwicklung mathematischer Modelle, Radiomics-Analysen sowie translationaler Forschungsansätze.

Mehrere Studien berichteten für die Sentinel-Lymphknotenbiopsie beim Vulvakarzinom eine Sensitivität von etwa 92 % bei einem NPV von 98,2 %, was ihren Nutzen zur Detektion einer Lymphknotenbeteiligung unterstreicht. Allerdings sind lediglich rund 50 % der Patientinnen für eine Sentinel-Lymphknotenbiopsie geeignet; die übrigen Patientinnen benötigen weiterhin eine inguinofemorale Lymphonodektomie und sind damit der damit assoziierten Morbidität ausgesetzt. Vor diesem Hintergrund besteht ein anhaltendes Interesse an nicht-invasiven bildgebenden Verfahren, mit denen das Vorliegen nodaler Metastasen präoperativ zuverlässig identifiziert oder ausgeschlossen werden kann. Der systematische Review mit Metaanalyse von King et al. [263]

stellt ein Update der Untersuchung von Verri et al. [273] dar, die Daten bis einschließlich des Jahres 2019/vor 2020 berücksichtigte. Der vorliegende Bericht bewertet kritisch die Evidenzlage bis 2025 und beschreibt Weiterentwicklungen der diagnostischen Genauigkeit der Sonographie zur Beurteilung inguinaler Lymphknoten bei Patientinnen mit Vulvakarzinom. Die Suchstrategie identifizierte insgesamt 3.840 Publikationen. Nach dem zuvor dargestellten Selektionsprozess wurden 12 Studien als geeignet für die Aufnahme in diese systematische Übersichtsarbeit und Metaanalyse eingestuft. Es wurden Daten aus 12 Studien mit 918 Patientinnen und 1.837 Leistenregionen („groins“) zusammengeführt, um einen Überblick über die aktuelle Evidenz zu geben. Im Vergleich zur Arbeit von Verri et al. [273] zeigt die vorliegende Analyse eine ähnliche, jedoch geringfügig verbesserte diagnostische Leistungsfähigkeit der Sonographie mit höherer Sensitivität (0,88) und Spezifität (0,87). Der NPV stieg ebenfalls von 0,92 auf 0,95 und bestätigt damit die Stärke der Sonographie beim Ausschluss nodaler Metastasen, während PPV und Gesamtgenauigkeit stabil blieben. Diese moderaten Verbesserungen reflektieren vermutlich die Einbeziehung neuerer Studien; aufgrund der begrenzten Evidenzlage nach 2020 sind jedoch weitere Untersuchungen erforderlich, um eine gesteigerte Zuverlässigkeit beim Ausschluss nodaler Metastasen zu bestätigen. Die Ergebnisse unterstützen die Sonographie als kostengünstiges, nicht-invasives Screeningverfahren. In einer Kohorte von 100 Patientinnen ohne Lymphknotenbeteiligung würden 88 korrekt als negativ klassifiziert (richtig negativ), während 12 fälschlicherweise als negativ eingestuft würden (falsch negativ). Umgekehrt würden unter 100 Patientinnen mit Lymphknotenbeteiligung 86 richtig positiv erkannt, bei 12 lägen falsch positive Befunde vor. Negative sonographische Befunde könnten dazu beitragen, Patientinnen invasive Leistendissektionen zu ersparen; bei suspekten Lymphknoten ist jedoch weiterhin eine bestätigende Feinnadelaspiration indiziert. Somit bleibt die Sonographie inguinaler Lymphknoten eine vielversprechende, nicht-invasive Screeningmethode beim Vulvakarzinom, insbesondere zum Ausschluss einer nodalen Beteiligung aufgrund des hohen NPV. Der im Vergleich geringere PPV limitiert hingegen ihre Eignung zur Bestätigung, sodass eine Integration mit der Feinnadelaspiration weiterhin erforderlich ist.

7.2.2 Bildgebende Verfahren zur Beurteilung der Lokalausbreitung und Fernmetastasierung

7.7	Evidenzbasierte Empfehlung	2026
Empfehlungsgrad **B**	Für pT1a-Tumoren (Tumor ≤ 2 cm, begrenzt auf Vulva und/oder Perineum, mit stromaler Invasion ≤ 1 mm) sollte keine weitere Bildgebung zum Staging erfolgen.	
Evidenzlevel **III**	III: Übernommen aus ESGO-Leitlinie Vulvakarzinom: dort Level of Evidence III [246], [248], [247], [279], [185]	
	Starker Konsens	

7.8	Konsensbasierte Empfehlung	2026
EK	Wenn der invasive Tumor klinisch angrenzende Strukturen betrifft (≥ T2 gemäß FIGO-Staging) oder bei unklaren klinischen Befunden, sollte die Beurteilung extravulvärer Strukturen (Urethra, Blase, Vagina, Zervix, Analkanal) mittels weiterer Bildgebung (primär MRT oder Ultraschall) und ggf. ergänzend Zystoskopie, Rektoskopie erfolgen.	
	Starker Konsens	

7.9	Evidenzbasierte Empfehlung	2026
Empfehlungsgrad **A**	Ein erweitertes Staging mittels CT Thorax/Abdomen/Becken mit i.v.-KM-Gabe oder mittels FDG-PET/CT soll bei Verdacht oder histologisch gesicherter inguinofemoraler Lymphknoten-Metastasierung und/oder bei einem fortgeschrittenem Tumorstadium (≥ T3) zum Ausschluss von pelvinen und/oder paraaortalen Lymphknotenmetastasen und zum Ausschluss von Fernmetastasen durchgeführt werden.	
Evidenzlevel **3** Oxford 2011	3: Rufini et al. 2021: retrospektive monozentrische Kohortenstudie, Detektion von Lymphknoten mittels PET und CT beim Vulvakarzinom, n = 160 Gong et al. 2017: systematischer Review mit Metaanalyse, Vergleich verschiedener bildgebender Verfahren bzgl. der Detektion inguinaler Lymphknoten bei gynäkologischen Tumoren Gong et al. 2020: systematischer Review mit Metaanalyse, Vergleich verschiedener bildgebender Verfahren bzgl. der Detektion pelviner Lymphknoten bei gynäkologischen Tumoren Triumbari et al. 2021: systematischer Review mit Metaanalyse zum Stellenwert der FDG-PET/CT beim Vulvakarzinom [257], [249], [261], [260]	
	Konsens	

7.10	Konsensbasierte Empfehlung	2026
EK	Bei Verdacht auf Fernmetastasen sollte eine histologische Sicherung angestrebt werden.	
	Starker Konsens	

Andersen et al. [245] untersuchten in einer prospektiven Fallserie mit 27 Patientinnen mit Vulvakarzinom, ob eine präoperative CT-Untersuchung zu einer Änderung des ursprünglichen chirurgischen Vorgehens führte, z. B. Entscheidung für eine unilaterale oder bilaterale Sentinel-Lymphknotenbiopsie oder, in bestimmten Fällen, für eine Lymphonodektomie; es wurde zudem bewertet, ob durch die CT relevante Zufallsbefunde identifiziert wurden, die den endgültigen Therapieplan beeinflussten, und ob die Durchführung der CT-Untersuchung bei ambulanten Patientinnen zu einer Verzögerung der Operation führte. Ein Lymphknoten wurde in der CT als maligne eingestuft, wenn der minimale kurze Achsendurchmesser in der axialen Ebene > 10 mm

betrug und/oder ein abnormes Kontrastmittelmuster erkennbar war. Zusätzlich wurden potenzielle Metastasen in Lunge, Mediastinum, abdominalen Organen oder im Skelettsystem erfasst. Präoperativ lag ein FIGO-Stadium IA1-II in 89 % bzw. ein FIGO-Stadium III-IV in 11 % vor; postoperativ in 70 % bzw. 30 %. Diese prospektive Studie zur präoperativen ergänzenden CT-Untersuchung von Thorax, Abdomen und Becken zeigte keinen klinischen Nutzen für weiterführende bildgebende Verfahren zusätzlich zur bestehenden Strategie bei Patientinnen ohne klinische Indikation. Es wurde keine unerwartete Tumorausbreitung erkannt, die Lymphknoten-Beurteilung war unzuverlässig, und die Untersuchung führte unter Umständen zu einer Verzögerung der definitiven Operation; in Fällen fortgeschrittener Erkrankung oder bei klinischer Indikation aufgrund histologisch gesicherter Ausbreitung in die inguinalen Lymphknoten kann die CT jedoch relevante Zusatzinformationen liefern.

In einer retrospektiven Kohortenstudie untersuchten Bohlin et al. [246] bei 134 Patientinnen mit primären Vulvakarzinom den Einfluss einer präoperativen CT auf die chirurgische Entscheidungsfindung sowie die Genauigkeit beim Nachweis inguinaler Lymphknotenmetastasen; sekundäres Ziel war die Erhebung der Prävalenz und der Konsequenzen von Zufallsbefunden und Komorbiditäten mittels CT. Bei 62 % der Patientinnen wurde eine inguinale Sentinel-Lymphknotenbiopsie durchgeführt, davon waren 27 % nodal-positiv. Bei 38 % der Patientinnen wurde eine inguinofemorale Lymphonodektomie durchgeführt, der Nodalstatus war positiv. Die diagnostische Genauigkeit (accuracy) der präoperativen CT zum Nachweis von inguinofemoralen Lymphknotenmetastasen lag bei 76 %, die Sensitivität bei 43 % und die Spezifität bei 96 %. Durch die CT wurden in 29 % Zufallsbefunde (incidental findings) entdeckt, davon 80 % benigne Befunde. Es wurden keine Fälle von Fernmetastasen ohne das Vorhandensein von Leistenmetastasen festgestellt. Die Autoren schlussfolgern, dass eine präoperative abdominell-inguinale CT nur einen begrenzten Nutzen für die chirurgische Entscheidungsfindung bei der Behandlung des primären VSCC aufweist; bei Tumoren < 4 cm könne auf sie verzichtet werden, da die diagnostische Genauigkeit gering sei und häufig unnötige Folgeuntersuchungen aufgrund von Zufallsbefunden ausgelöst würden.

In einer retrospektiven Kohortenstudie untersuchten Pounds et al. [247] bei 225 Patientinnen mit frühem Vulvakarzinom den Einfluss einer präoperative CT-Untersuchung auf den Verlauf des Managements. In 43,6 % wurde eine alleinige Sentinel-Lymphknotenbiopsie durchgeführt; eine inguinofemorale Lymphonodektomie erhielten 56,4 % der Patientinnen, davon 13,4 % im Anschluss an eine Sentinel-Lymphknotenbiopsie. Bei 31,1 % der Patientinnen fanden sich histologisch inguinale Lymphknotenmetastasen; bei 68,9 % war der inguinale Nodalstatus tumorfrei. Eine präoperative CT wurde bei 51,6 % (116/225) aller Patientinnen und bei 45,2 % (52/110) der Patientinnen mit Sentinel-Lymphknotenbiopsie durchgeführt. Die diagnostische Treffsicherheit (accuracy) zum Nachweis von inguinalen Lymphknotenmetastasen durch eine präoperative CT lag bei 70,7 %, die Sensitivität bei 59,1%, die Spezifität bei 77,8 %, der PPV bei 61,9 % und der NPV bei 75,7 %. Die Rate von Leistenrezidiven lag bei 2,1 % bei negativer Sentinel-Lymphknotenbiopsie, und bei 10,7 % für die Gesamtkohorte. Die tumorspezifische Mortalität lag bei 14,7 %, die Gesamtmortalität bei 30,2 %. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben (overall survival, OS), krankheitsfreien Überleben (disease-free survival, DFS), krankheitsspezifischen Überleben (disease-specific survival, DSS) und in der Rate an Leistenrezidiven zwischen den Patientinnen, die eine präoperative CT-Untersuchung erhielten, und jenen ohne CT. Die Studie wies für die präoperative CT eine geringe positive und negative prädiktive Aussagekraft beim Nachweis inguinaler Lymphknotenmetastasen beim primären

Vulvakarzinom auf. Nach Aussage der Autoren kann beim Vulvakarzinom im Frühstadium vor dem chirurgischen Staging auf eine präoperative CT-Untersuchung verzichtet werden, da sie weder das Gesamtmanagement noch das operative Ergebnis beeinflusst. Dagegen kann die falsch-positiv-Rate von 22,2 % zu einer substantiellen operativen Übertherapie führen.

Pleunis et al. [248] untersuchten in einer retrospektiven Kohortenstudie 452 konsekutiv behandelten Patientinnen mit primärem VSCC. In 80,8 % der Fälle wurde eine präoperative Thorax-Bildgebung durchgeführt. Nur bei 1,9 % der Patientinnen wurden pulmonale Metastasen nachgewiesen, alle mit einer medianen Tumorgröße von 80 mm. Keine Patientinnen mit frühem Erkrankungsstadium und einer Tumorgrösse < 40 mm, die mittels radikaler lokaler Exzision und Sentinel-Lymphknotenbiopsie behandelt wurden, wiesen pulmonale Metastasen auf. Die Thoraxbildgebung erfolgte mittels Röntgen (58,9 %) oder CT (41,1 %). Zufallsbefunde wurden bei 40,7 % der CT- und bei 15,8 % der Röntgenuntersuchungen beschrieben. Diese führten in 14,7 % (CT) bzw. 19,7 % (Röntgen) zu weiteren diagnostischen Maßnahmen, die jedoch nur in 2,9 % (CT) bzw. 3,3 % (Röntgen) klinisch relevante Konsequenzen hatten. Die Studienergebnisse zeigen eine äußerst geringe Inzidenz pulmonaler Metastasen bei Patientinnen mit primärem VSCC; bei Patientinnen im Frühstadium, die einer Sentinel-Lymphknoten-Prozedur zugeführt wurden, wurden keine pulmonalen Metastasen festgestellt. Obwohl die Mehrzahl der Patientinnen einer Thoraxbildgebung unterzogen wurde, waren zufällige, klinisch meist irrelevante Befunde häufig und führten zu zusätzlichen, nicht selten unnötigen Diagnostikmaßnahmen. Daher wird von den Studienautoren empfohlen, bei Patientinnen mit frühem Erkrankungsstadium und Tumoren < 40 mm auf eine präoperative Thoraxbildgebung zu verzichten. Eine Thorax-CT sollte nur bei großen Tumoren und/oder fortgeschrittener Erkrankung in Erwägung gezogen werden.

Während der zweijährigen Nachbeobachtung traten in keiner Gruppe isolierte pulmonale Metastasen auf. In der Gruppe der Patientinnen mit präoperativer Thoraxbildgebung entwickelten 85 von 365 Patientinnen (23,3 %) ein lokoregionäres Rezidiv. Von diesen 85 Patientinnen wiesen 6 (7,1 %) pulmonale Metastasen auf, und bei 20 wurden Fernmetastasen an anderen Lokalisationen festgestellt.

Prieske et al. [280] analysierten in einer retrospektiven unizentrischen Kohortenstudie Muster und Verlauf der Fernmetastasen bei 391 Patientinnen mit primärem Plattenepithelkarzinom der Vulva im Stadium pT1-4, M0. Bei Diagnosestellung waren 28,6 % (112/391) inguinal nodal-positiv. Innerhalb des Follow-up-Kollektivs entwickelten 1,0 % (4/385) eine unifokale Erstmetastasierung mit isoliertem Lungenbefall nach einem mittleren Intervall von 12,3 Monaten (Bereich 9-21 Monate) bei einem primären Tumorstadium pT1b-pT2, einem inguinalen Lymphknoten-Befall in 2 von 4 und einem lokoregionärem Rezidiv in 3 von 4 Fällen. Eine isolierte initiale Lebermetastasierung entstand in 0,3 % (1/385) nach einem Intervall von 35 Monaten bei einem pT1b-Stadium und wiederholter lokoregionärer Rezidive. Der Metastasennachweis erfolgte überwiegend mittels CT.

Sohaib et al. [250] untersuchten die Detektionsraten von inguinalen Lymphknotenmetastasen mittels MRT. Wenn oberflächliche inguinale Lymphknoten mit einem kurzen Achsendurchmesser von ≥ 10 mm als pathologisch angesehen werden, betrug die Sensitivität für den Nachweis maligner Lymphknoten 40 % und die Spezifität 97 %. Wurden tiefe inguinale Lymphknoten mit einem kurzen Achsendurchmesser von ≥ 8 mm als pathologisch bewertet, lag die Sensitivität bei 50 % und die Spezifität bei 100 %. Nach Bewertung der Autoren weist die MRT eine hohe Spezifität für den

Nachweis eines Lymphknoten-Befalls bei Patientinnen mit Vulvakarzinom auf, allerdings mit einer hohen falsch-negativ-Rate von 50 - 60 %.

Studienziel der retrospektiven Studie von Sakae et al. [251] war die Identifikation geeigneter diagnostischer Verfahren und Bewertung der Wirksamkeit der Sentinel-Lymphknotenbiopsie zum Nachweis inguinaler Lymphknotenmetastasen beim Vulvakarzinom. Untersucht wurden die langen (L) und kurzen (S) Durchmesser der inguinalen Lymphknoten bei Patientinnen mit und ohne histologisch gesicherte Metastasen. Für die L-Achse mit einem cut-off von 10 mm ergeben sich für Sensitivität, Spezifität, accuracy, PPV; NPV; FP; FN die Werte 87,5 %; 70,6 %; 76,0 %; 58,3 %; 92,3 %; 29,4 %; 12,5 %. Für die S-Achse mit einem cut-off von 5,8 mm lagen die entsprechenden Werte bei 87,5 %; 41,2 %; 56,0 %; 41,2 %; 87,5 %; 58,8 %; 12,5 %. Die hohen falsch-positiv- und falsch-negativ-Raten limitieren die klinische Relevanz dieser Studie.

Singh et al. [252] untersuchten in einer retrospektiven Kohortenstudie die Genauigkeit der MRT gegenüber der klinischen Untersuchung bei der Vorhersage inguinofemoraler Lymphknotenmetastasen bei Patientinnen mit Vulvakarzinom. Die MRT wies eine positive Likelihood-Ratio (LR+) von 4,8 und eine negative Likelihood-Ratio (LR−) von 0,17 auf. Die Sensitivität betrug 85,7 %, die Spezifität 82,1 %, der PPV 64,3 % und der NPV 93,9 %. Die klinische Untersuchung ergab eine LR+ von 6,1 und eine LR− von 0,69 mit einer Sensitivität von 35 %, Spezifität von 94,3 %, einem PPV von 70 % (34,7–93,3) und einem NPV von 79,4 %. Die Kappa-Werte für die Übereinstimmung zwischen den Untersuchern und innerhalb eines Untersuchers lagen bei 0,9091 bzw. 0,8475. Die MRT zeigte eine hohe Genauigkeit bei der Vorhersage eines negativen Lymphknoten-Status, was klinisch bedeutsam ist zur Identifikation von Patientinnen, bei denen auf eine primäre inguinofemorale Lymphonodektomie verzichtet werden kann.

In einer retrospektiven Multicenterstudie von Kataoka et al. [253] bei 49 Patientinnen mit Vulvakarzinom wurden Lymphknoten mit einem kurzen Achsendurchmesser von > 5 mm hinsichtlich Kontur, Nekrose, Verlust des fettigen Hilus, Signalintensität relativ zur Vulvaläsion sowie hinsichtlich einer Lymphknoten-Metastasierung bewertet. Diese Analyse wurde sowohl für die native MRT als auch für die kontrastverstärkte MRT (CE-MRI) durchgeführt. Die Histopathologie diente als Referenzstandard. Die Größe der Vulvaläsion wurde in 83 % der Fälle mittels MRT korrekt bestimmt. Die Genauigkeit (accuracy) des Primärtumor-Stagings betrug bei nativer MRT 69,4 % (n = 36). Durch die zusätzliche Anwendung von CE-MRI konnte die Läsionsdetektion verbessert und die Staginggenauigkeit von 75 % auf 85 % (n = 20) erhöht werden. Für die Vorhersage inguinaler Lymphknotenmetastasen zeigten das Verhältnis von Kurz- zu Langachse sowie die Befunderdiagnose eine Genauigkeit von 85 % bzw. 87 % in der Lymphknoten-Analyse. Die Autoren bewerten, die MRT sei eine zuverlässige Methode zur präzisen Bestimmung der Tumorgröße sowie zur Detektion inguinaler Lymphknotenmetastasen beim Vulvakarzinom; der Einsatz von CE-MRI kann die lokale Staginggenauigkeit weiter verbessern.

Bipat et al. [254] untersuchten in einer retrospektiven Kohortenstudie die Genauigkeit der MRT beim Nachweis von Lymphknotenmetastasen bei Patientinnen mit Vulvakarzinom. MRT-Bilder wurden unabhängig und retrospektiv von zwei Radiologen ausgewertet, die keine Kenntnis über die Ergebnisse der klinischen Untersuchung oder der Operation hatten. Folgende Merkmale wurden für jeden Lymphknoten mit einem kurzen Achsendurchmesser von ≥ 8 mm dokumentiert: Größe (axial, sagittal, koronar); Beschaffenheit (homogen, mit fettreichem Zentrum oder teilweiser Fettkomponente); Ränder (glatt, gelappt/spikuliert oder unscharf begrenzt); Form (rund, oval oder

länglich) Auf Basis dieser Merkmale wurden die Lymphknoten als benigne oder maligne klassifiziert und anschließend jede Leiste als tumorpositiv oder tumorfrei eingestuft. Als Referenzstandard diente der histopathologische Befund nach Sentinel-Lymphknotenbiopsie oder inguinofemoraler Lymphonodektomie. Für jede Leiste wurden Sensitivität, Spezifität, PPV und NPV berechnet. Zusätzlich wurde die Interobserver-Übereinstimmung mittels Kappa-Statistik auf Leistenniveau bestimmt. Insgesamt wurden 119 Leisten entweder mittels Sentinel-Verfahren oder durch Operation untersucht, davon waren 23 Leisten histologisch maligne. Beobachter 1: Sensitivität 52 %, Spezifität 85 %, PPV 46 %, NPV 87 %; falsch-positiv 14,6 %; falsch-negativ 47,8 %; Accuracy 79,0 %. Beobachter 2: Sensitivität 52 %, Spezifität 89 %, PPV 52 %, NPV 89 %; falsch-positiv 11,5 %; falsch-negativ 47,8 %; Accuracy 81,5 %. Die Interobserver-Übereinstimmung lag bei 104 von 119 Fällen (Kappa = 0,62), was eine gute Übereinstimmung darstellt. Die Autoren schlussfolgern, dass zum Zeitpunkt der Studie die Standard-MRT keine zuverlässige Rolle bei der Beurteilung des Lymphknoten-Befalls bei Patientinnen mit Vulvakarzinom spielt.

Ramirez et al. [281] bestimmten in einer prospektiven Fallserie die maximale Grösse pelviner Lymphknoten bei bei 36 gesunden Probanden, davon 22 weiblich und 14 männlich, im mitleren Alter von 25 Jahre (Bereich 21 - 41 Jahre). Ziel dieser Studie war es, mit einer 1,5-Tesla-MRT die normale Größe pelviner Lymphknoten zu bestimmen und die oberen Grenzwerte des Normbereichs festzulegen. Die kurzen Achsendurchmesser der pelvinen und inguinalen Lymphknoten wurden in den anatomischen Regionen interne, externe und gemeinsame Iliakalregion, Mesorektum und Inguinalregion gemessen und die oberen Grenzwerte (95. Perzentil) berechnet. Insgesamt wurden 1.147 Lymphknoten vermessen. Alter, Geschlecht und Seite hatten keinen signifikanten Einfluss auf die Lymphknoten-Größe. Die oberen Grenzwerte des Normbereichs betrugen 5,3 mm für den Bereich iliakal extern; 4,4 mm für iliakal commun; 6,3 mm für iliakal intern; 9 mm für Mesorektum und 6–7 mm für Inguinalregion. Mesorektale Lymphknoten sollten als auffällig angesehen werden, wenn sie im kurzen Durchmesser mehr als 4 mm messen. Für die übrigen Regionen gelten als obere Grenzwerte (kurze Achse) 6 mm für iliakal extern externe und iliakal commun; 5 mm für iliakal intern; 7 mm für inguinale Lymphknoten.

Fortuin et al. [282] bestimmten in einer prospektiven Fallserie Anzahl, Größe und Verteilung pelviner Lymphknoten bei 11 gesunden Probanden mit einer 7-Tesla-MRT. Insgesamt wurden 564 Lymphknoten in sechs Beckenregionen nachgewiesen. Die durchschnittliche Anzahl betrug 51,3 Lymphknoten (range 19-91 Lymphknoten) pro Person. Der mittlere Durchmesser lag bei 2,3 mm (range 1-7 mm). 69 % der Lymphknoten waren ≤ 2 mm groß. Die Anzahl der in vivo sichtbaren Lymphknoten variiert stark zwischen Individuen, während die normalisierte Größenverteilung konstant bleibt. Das Vorhandensein zahlreicher sehr kleiner Lymphknoten (≤ 2 mm) macht eine repräsentative oder vollständige Entfernung pelviner Lymphknoten äußerst schwierig.

In einem systematischen Review von Selman et al. [262] mit insgesamt 29 Studien (von 1.154 gescreenten Studien) mit 961 untersuchten Leisten wurden fünf diagnostische Tests identifiziert (Sentinel-Lymphknotenbiopsie mit Technetium- bzw Blaumarkierung; Ultraschall; FNA; MRT; PET). Die Sentinel-Lymphknotenbiopsie unter Verwendung von 99mTc zur Identifikation des Sentinel-Lymphknotens war der genaueste Test zur Beurteilung der Leisten-Lymphknoten. Dieser Test wies eine gepoolte Sensitivität von 97 % und eine negative Likelihood-Ratio (LR–) von 0,12 auf. Die alleinige Anwendung von Blaufärbung zur Identifikation des Sentinel-Lymphknotens zeigte eine gepoolte Sensitivität von 95 % und eine gepoolte LR– von 0,16. Nicht-invasive Tests waren insgesamt weniger genau als invasive Verfahren bei der Vorhersage des

Lymphknoten-Status in der Leiste. Unter den bildgebenden Verfahren war die MRT am genauesten, mit einer Sensitivität von 86 % und einer LR- von 0,4. Die PET-Bildgebung wies eine gepoolte Sensitivität von 71 % und eine LR- von 0,9 auf. Für den Ultraschall war aufgrund der Unterschiede in den angewandten Techniken zur Unterscheidung zwischen positiven und negativen Leisten-Lymphknoten keine Metaanalyse möglich. Unabhängig von den verwendeten Testparametern zeigte sich, dass der Ultraschall weniger genau war, mit einer Sensitivität zwischen 45 % und 86 % und negativen Likelihood-Ratios (LR-) zwischen 0,12 und 0,6.

Ziel der retrospektiven Fallserie von Zhou et al. [283] war die präoperative Vorhersage inguinaler Lymphknotenmetastasen bei Patientinnen mit Vulvakarzinom mittels eines Machine-Learning-Modells basierend auf Bildgebungsmerkmalen und klinischen Daten aus der Becken-MRT. 52 Patientinnen mit Vulvakarzinom wurden in ein Trainingsset (n = 37) und ein Validierungsset (n = 15) unterteilt. Das kombinierte Modell zeigte eine exzellente Diskriminierung mit AUC-Werten von 0,941 (Training) und 0,933 (Validierung).

Lu et al. [255] führten einen systematischen Review und Metaanalyse zur Bewertung der diagnostischen Leistungsfähigkeit des Node Reporting and Data System (Node-RADS) beim Nachweis von Lymphknoten-Invasion (LNI) durch. Die gepoolten Schätzergebnisse für Sensitivität, Spezifität und Fläche unter der HSROC-Kurve (AUC) betrugen 79 % für die Sensitivität und 86 % für die Spezifität; die AUC lag bei 0,90. In der Subgruppenanalyse ergaben sich für die MRT eine Sensitivität und Spezifität von 84 % bzw 88 %. Für die CT lagen Sensitivität und Spezifität 74 % bzw 84 %. Node-RADS hat eine hohe Spezifität bei moderater Sensitivität für die Vorhersage einer Lymphknoten-Invasion, insbesondere bei einem optimalen Cutoff-Wert von ≥ 3. Indirekte Vergleiche zeigten keinen signifikanten Unterschied zwischen CT und MRT hinsichtlich der diagnostischen Gesamtgenauigkeit.

Zhong et al. [256] führten einen systematischen Review und Metaanalyse zur Abschätzung der diagnostischen Leistungsfähigkeit, der kategoriebezogenen Malignitätsraten und der Interobserver-Reliabilität des Node Reporting and Data System 1.0 (Node-RADS) durch. Die AUC betrug 0,92 bei positiver Bewertung ab Node-RADS ≥ 3 bzw 0,91 bei positiver Bewertung ab Node-RADS ≥ 4. Die gepoolten Malignitätsraten für die Node-RADS Kategorien 1 bis 5 waren 4 % bei Node-RADS-1; 31 % bei Node-RADS-2; 55 % bei Node-RADS-3; 89 % bei Node-RADS-4; und 100 % bei Node-RADS-5. Die Interobserver-Reliabilität wurde in fünf Studien untersucht und als mäßig bis substantiell interpretiert. Node-RADS dient der strukturierten Beruteilung eines möglichen Tumorbefalls von Lymphknoten; die Evidenzlage zur Bewertungssicherheit bleibt jedoch begrenzt. Node-RADS zeigt eine substanzielle diagnostische Genauigkeit (AUC 0.92), wobei die Malignitätswahrscheinlichkeit mit steigender Kategorie konsistent zunimmt.

A. Husain et al. [258] untersuchten in einer prospektiven Studie mit 23 Patientinnen mit fortgeschrittenen oder rezidivierenden gynäkologischen Tumorentitäten die Sensitivität und Spezifität der ^{18}FDG-PET zur Identifizierung okkulter Metastasen vor einer geplanten Beckenexenteration, um unnötige Operationen zu vermeiden. Bei 6 von 23 Patientinnen (26 %) wurden mittels ^{18}FDG-PET zusätzliche Metastasen identifiziert. Die Autoren schlussfolgerten, dass die ^{18}FDG-PET ein nützliches bildgebendes Verfahren darstellt, um okkulte Metastasen zu entdecken und die Patientinnenselektion für radikale Operationen zu optimieren.

Robertson et al. [259] analysierten prospektiv und retrospektiv erhobene Daten von 50 konsekutiven Patientinnen, die eine ^{18}FDG-PET/CT zur Abklärung eines Verdachts oder eines bekannten primären bzw. rezidivierenden Vulva- oder Vaginalkarzinoms erhielten. Von den 83 eingeschlossenen Untersuchungen wurde in 54 Fällen (65 %) ein Vulvakarzinom und in 29 Fällen (35 %) ein Vaginalkarzinom diagnostiziert. Analysiert wurden Veränderungen in der prognostischen Einschätzung und im Patientinnenmanagement nach der Durchführung einer PET/CT bei Patientinnen mit Vulva- und Vaginalkarzinom sowie Vergleich der PET/CT-Befunde mit konventionellen bildgebenden Verfahren. Dabei wurde in 51 % der Fälle eine Veränderung der prognostischen Einschätzung und in 36 % der Fälle eine Änderung der geplanten Patientinnenbehandlung festgestellt, die in der Mehrzahl der Patientinnen tatsächlich umgesetzt wurde. Eine wesentliche Einschränkung der Studie besteht darin, dass nicht in allen Fällen vergleichende bildgebende Verfahren durchgeführt wurden. Für einen idealen Vergleich hätten alle Patientinnen sowohl eine ^{18}FDG-PET/CT als auch eine konventionelle Ganzkörper-CT ± MRT erhalten müssen, wobei die histopathologischen Befunde als Referenzstandard dienten. Erst unter diesen Bedingungen könnten Sensitivität, Spezifität, PPV und NPV der PET/CT in der Beurteilung des Primärtumors, der Lymphknoten-Metastasierung und von Fernmetastasen valide ermittelt werden.

In einer retrospektiven monozentrische Kohortenstudie von Rufini et al. [260] wurden 160 konsekutiv erfasste Patientinnen mit Vulvakarzinom der Status inguinaler und pelviner Lymphknoten untersucht. Die Lymphknoten-Bewertung erfolgte mittels zweier qualitativer Methoden: einer visuellen Beurteilung der PET-Daten sowie einer kombinierten Auswertung der PET- und Low-dose-CT-Daten (definiert als Gesamtbewertung). Alle Patientinnen wurden vulvär sowie inguinofemoral chirurgisch behandelt; bei 35 Patientinnen erfolgte zusätzlich eine pelvine Lymphonodektomie. Insgesamt wurden 338 Lymphknoten-Regionen (296 inguinale, 42 pelvine) histologisch untersucht. Die Prävalenz metastatischer Lymphknoten lag bei 30,4 % in der Leiste und bei 28,6 % im Becken. Für die Gesamtpopulation ergaben sich für die visuelle Bewertung in der Leiste folgende Werte: Sensitivität 85,6 %, Spezifität 65,5 %, Genauigkeit (accuracy) 71,6 %, PPV 52,0 % und NPV 91,2 %. Die Gesamtbewertung erzielte eine Sensitivität von 78,9 %, Spezifität 78,2 %, Genauigkeit 78,4 %, PPV 61,2 % und NPV 89,4 %. Ergebnisse wurden für die pelvine Lymphknoten-Analyse beobachtet. Die Studienergebnisse zeigen eine gute Sensitivität und einen hohen NPV bei der Differenzierung zwischen metastatisch und nicht-metastatisch befallenen Lymphknoten. Nach Aussage der Autoren stellt die qualitative Analyse in der klinischen Routine ein zuverlässiges Auswertungskriterium dar und macht den Einsatz semi-quantitativer Methoden wie SUVmax weitgehend entbehrlich.

Triumbari et al. [261] führten einen systematischen Review mit Metaanalyse zum Stellenwert der ^{18}FDG-PET/CT beim Vulvakarzinom als primäres Studienziel durch. Sekundäres Studienziel war die Ermittlung gepoolter Schätzwerte zur diagnostischen Genauigkeit der PET/CT im Rahmen des präoperativen Lymphknoten-Stagings bei Patientinnen mit Vulvakarzinom. Die qualitative per-patient-Analyse (72 Patientinnen aus 4 Studien) ergab Werte für Sensitivität, Spezifität, PPV, NPV und die diagnostische Odds Ratio (DOR) von 0,70 (95 %-KI: 0,44–0,95), 0,90 (95 %-KI: 0,76–1,04), 0,86 (95 %-KI: 0,66–1,06), 0,77 (95 %-KI: 0,56–0,97) und 10,49 (95 %-KI: 1,68–65,50). Die qualitative per-groin-Analyse (245 Leisten aus 5 Studien) zeigte geschätzte gepoolte Werte von: Sensitivität: 0,76 (95 %-KI: 0,57–0,94), Spezifität: 0,88 (95 %-KI: 0,82–0,94), PPV: 0,70 (95 %-KI: 0,55–0,85), NPV: 0,92 (95 %-KI: 0,86–0,97) und DOR: 19,43 (95 %-KI: 6,40–58,95). Trotz begrenzter Literaturdaten zeigt diese systematische Übersichtsarbeit mit Metaanalyse, dass ein negativer präoperativer PET/CT-Befund bei Patientinnen mit

Vulvakarzinom im Frühstadium, die nicht für eine Sentinel-Lymphknotenbiopsie geeignet sind, eine Leistenmetastasierung mit hoher Wahrscheinlichkeit ausschließen kann und somit die Selektion für weniger invasive operative Verfahren ermöglichen könnte. Limitiert wird die Aussagekraft dieser Metaanalyse durch die begrenzte Anzahl verfügbarer Originalstudien, was vermutlich auf die Seltenheit der Erkrankung zurückzuführen ist. Darüber hinaus erschwerte die Heterogenität der eingeschlossenen Studien, insbesondere im Hinblick auf Histologie, Krankheitsstadium sowie technische Unterschiede (z.B. in den Akquisitionsparametern), einen direkten Vergleich der Einzelergebnisse. Diese Variabilität schränkte zudem die Übertragbarkeit der geschätzten diagnostischen Genauigkeit der PET/CT auf die lokale Patientinnenpopulation ein.

Gong et al. [257] untersuchten in einem systematischen Review mit Metaanalyse die diagnostische Leistungsfähigkeit verschiedener bildgebender Verfahren sowie der zugehörigen diagnostischen Kriterien zur präoperativen Erkennung pelviner Lymphknotenmetastasen bei gynäkologischen Karzinomen. Insgesamt wurden 80 geeignete Studien eingeschlossen. Die gepoolten Werte für Sensitivität, Spezifität und AUC betrugen für die CT: 47 %, 93 %, 0,74; für die MRT: 50 %, 95 %, 0,80; für DWI: 84 %, 95 %, 0,95. Für PET, PET-CT und Ultraschall lagen die gepoolten Werte für Sensitivität, Spezifität und AUC bei PET: 56 %, 97 %, 0,959 PET-CT: 68 %, 97 %, 0,93; Ultraschall: 71 %, 99 %, 0,90. Die summarische ROC-Kurve (SROC) zeigte, dass PET, PET-CT und DWI im Vergleich zu anderen Bildgebungsverfahren eine überlegene diagnostische Gesamtleistung aufwiesen. Die Autoren schlussfolgern, dass DWI, PET und PET-CT die bevorzugten bildgebenden Verfahren zur Detektion pelviner Lymphknotenmetastasen bei gynäkologischen Karzinomen darstellen. DWI wird als erste Wahl zur Ausschlussdiagnostik von Metastasen empfohlen, während alle anderen Verfahren, einschließlich CT und MRT, für die Bestätigung von Metastasen geeignet sind. Bei Lymphknotenmetastasen im Frühstadium könnten PET oder PET-CT jedoch eine bessere Option darstellen.

In einem weiteren systematischen Review mit Metaanalyse untersuchten Gong et al. [249] die diagnostische Leistungsfähigkeit verschiedener bildgebender Verfahren beim Nachweis paraaortaler Lymphknotenmetastasen bei gynäkologischen Malignomen. Insgesamt wurden 41 geeignete Studien mit 1.615 Patientinnen eingeschlossen. Die gepoolten Werte für Sensitivität, Spezifität und AUC betrugen für die MRT: 25 %, 93 %, 0,76; für die CT: 60 %, 94 %, 0,90; für die PET: 83 %, 96 %, 0,94; für die PET-CT: 66 %, 97 %, 0,95; und für die Lymphangiographie: 77 %, 75 %, 0,83. Die summarischen ROC-Kurven zeigten, dass PET und PET-CT anderen bildgebenden Verfahren überlegen waren. Nach Bewertung der Autoren sollten PET und PET-CT als bildgebende Verfahren der ersten Wahl für den Nachweis paraaortaler Lymphknotenmetastasen bei gynäkologischen Malignomen empfohlen werden sollten; die CT sei ebenfalls zur Bestätigung geeignet; die MRT wird hingegen nicht empfohlen.

7.2.3 Europäische Konsensus-Statements zur bildgebenden Diagnostik beim Vulvakarzinom

Ein aktualisiertes Europäisches Konsensus-Statement (European joint consensus statements) [284] nimmt Stellung zum bildgebenden Staging bei gynäkologischen Krebserkrankungen – im Besonderen beim Vulvakarzinom - und zur Rolle des Ultraschalls. Die Statements enthalten folgende Aussagen: Die bildgebende Diagnostik ist essenziell für die Beurteilung der Tumorausdehnung, lokaler Infiltration sowie lymphatischer und hämatogener Metastasierung. Die MRT ist das Verfahren der Wahl zur lokalen

Stadieneinteilung, während hochauflösender Ultraschall bevorzugt für die Beurteilung der inguinofemoralen Lymphknoten eingesetzt wird (Sensitivität: 76 – 90 %, Spezifität: 60 – 96 %). Die ultraschallgestützte FNA oder Kernbiopsie (Core Needle Biopsy, CNB) verbessert die Detektion metastatischer Lymphknoten, wobei die CNB bevorzugt wird. Die MRT zeigt eine variable Sensitivität (40 – 89 %) zur Lymphknoten-Bewertung, moderne Techniken wie DWI, DCE-MRT und hochauflösendes T2WI verbessern die Genauigkeit. Eine strukturierte Bildgebung mit präzisem Befundbericht ist essenziell. Patientinnen, die nicht für eine Sentinel-Lymphknotenbiopsie infrage kommen bzw. die lokal fortgeschrittene Tumoren aufweisen, sollten weiterführend mittels kontrastverstärkter CT (CECT) von Thorax / Abdomen / Becken oder ^{18}FDG-PET-CT auf Fernmetastasen untersucht werden. Neuere MRT-Sequenzen (ultrafast T2WI, Ganzkörper-DWI) könnten die Beurteilung pelviner und distanter Metastasen weiter optimieren. Die Tumor- und Metastasenlokalisation sollte systematisch dokumentiert und in einer standardisierten Checkliste erfasst werden.

Die Konsensempfehlung der VITA-group [276] zu Begriffen, Definitionen und Messmethoden kann zur Beschreibung inguinaler Lymphknoten in der B-Bild-Sonografie und Farbdoppler-/Power-Doppler-Sonografie verwendet werden. In Zentren mit Zugang zu hochmodernen Ultraschallgeräten und erfahrenen sonologischen Untersuchern wird der Ultraschall zur Erkennung von Metastasen in regionären Lymphknoten beim Mammakarzinom, Melanom und Vulvakarzinom eingesetzt. Es bestand jedoch bislang kein internationaler Konsens zur sonographischen Beurteilung von Lymphknoten bei irgendeiner Erkrankung oder medizinischen Indikation. Das Fehlen einer standardisierten Ultraschall-Nomenklatur zur Beschreibung von Lymphknoten erschwert den Vergleich von Ergebnissen verschiedener Ultraschallstudien sowie die Identifikation verlässlicher sonographischer Merkmale zur Unterscheidung von nicht-infiltrierten Lymphknoten und solchen, die durch Tumor- oder Lymphomzellen infiltriert sind. Die vorgeschlagene Nomenklatur ist nicht auf die Beschreibung inguinaler Lymphknoten im Rahmen der Stadieneinteilung des Vulvakarzinoms beschränkt, sondern kann auch zur Charakterisierung peripherer Lymphknoten allgemein sowie nicht-peripherer (z.B. retroperitonealer oder viszeraler) Lymphknoten verwendet werden, sofern diese eindeutig darstellbar sind. Die VITA-Begriffe und -Definitionen könnten die Grundlage darstellen für zukünftige prospektive Studien, welche typische sonographische Merkmale von Metastasen und anderen pathologischen Veränderungen in Lymphknoten identifizieren sollen, ebenso wie Studien zur Rolle des Ultraschalls im Staging des Vulvakarzinoms und anderer Malignome.

Das Konsensusstatement zur Terminologie und Untersuchungstechnik [285] legt den Schwerpunkt auf die Ultraschallbeurteilung von Lymphknoten im Staging gynäkologischer Tumoren. Die bei gynäkologischen Malignomen am häufigsten betroffenen Lymphknoten-Regionen (mit Ausnahme des Vulvakarzinoms) sind parietale (retroperitoneale) und viszerale abdominopelvine Lymphknoten. Bei fortgeschrittener Erkrankung können auch weiter entfernte Lymphknoten-Regionen wie die inguinalen, axillären und supraklavikulären Lymphknoten betroffen sein. Eine standardisierte Beschreibung von Lymphknoten wurde zuvor durch die Vulvar International Tumor Analysis VITA-Arbeitsgruppe veröffentlicht. Im vorliegenden Statement stellt eine Gruppe aus Gynäkologen und Gynäkologinnen mit umfassender Ultraschallerfahrung eine systematische Methodik zur sonografischen Lymphknoten-Beurteilung vor, die im Rahmen des lokoregionären und systemischen Stagings zur Abschätzung der Tumorausbreitung bei gynäkologischen Malignomen angewendet wird. Ziel dieser Konsens-Empfehlung war die Darstellung einer systematischen Methodik zur sonographischen Lymphknoten-Beurteilung, die Darstellung einer anatomischen Klassifikation sowie die

Beschreibung der Drainagewege des Lymphsystems in Bezug auf die gynäkologischen Organe.

Mit einem methodologischen Konsensus-Statement stellen Fischerova et al. eine systematische Methodik zur sonografischen Beurteilung der Strukturen innerhalb der lateralen Beckenwand vor [286]. Es werden fünf Kategorien anatomischer Strukturen beschrieben: Muskeln, Gefäße, Lymphknoten, Nerven und Harnleiter. Für jede dieser Kategorien wird ein Schritt-für-Schritt-Vorgehen mittels transvaginaelm Ultraschall (bzw. transrektalem Ultraschall, falls eine transvaginale Untersuchung nicht möglich ist) dargelegt, um die relevanten anatomischen Landmarken systematisch zu erfassen. Ziel ist die präzise Beurteilung der lateralen Beckenwand mit einer standardisierten Methode zum Staging gynäkologischer Malignome sowie zur Verbesserung der Detektion und Diagnostik nicht-gynäkologischer Pathologien, die gynäkologische Tumoren imitieren können, mit dem Ziel, unnötige oder sogar schädliche Eingriffe zu vermeiden. Der transvaginale oder transrektaler Ultraschall stellt daher bei vorhandener sonographischer Expertise eine valide Alternative zur MRT in der präoperativen Beurteilung von Läsionen an der lateralen Beckenwand dar.

7.2.4 Internationale Leitlinien zur bildgebenden Diagnostik beim Vulvakarzinom

Gemäß den aktualisierten ESGO-Leitlinien von 2023 zur Behandlung von Patientinnen mit Vulvakarzinom [155] umfasst die präoperative Abklärung eine ausführliche Anamnese, eine allgemeine Einschätzung der Komorbiditäten und Gebrechlichkeit, eine klinische Untersuchung, eine Biopsie aller suspekten Areale mit anschließender pathologischer Beurteilung sowie die indizierte Bildgebung. Bei pT1a-Tumoren, die auf die Vulva und/oder das Perineum begrenzt sind, eine Größe von ≤ 2 cm aufweisen und eine Stromainvasion von ≤ 1 mm haben, ist keine weiterführende Bildgebung erforderlich. Für Patientinnen, die für eine Sentinel-Lymphknotenbiopsie in Betracht kommen, wird eine bildgebende Untersuchung der inguinofemoralen Lymphknoten mittels hochauflösendem Ultraschall oder MRT empfohlen. Falls bildgebend suspekte inguinofemorale Lymphknoten festgestellt werden, sollte eine ultraschallgestützte FNA oder CNB durchgeführt werden, sofern dies die primäre Behandlungsstrategie beeinflussen könnte. In allen anderen Fällen wird eine systemische Bildgebung zur Stadienbestimmung (einschließlich pelviner Lymphknoten und Fernmetastasen) mittels CECT oder ^{18}FDG-PET-CT empfohlen. Falls der invasive Tumor klinisch benachbarte Gewebe (≥ T2, FIGO-Stadium) infiltriert oder die klinischen Befunde nicht eindeutig sind, sollte eine weiterführende MRT-Untersuchung zur Beurteilung extravulvärer Strukturen wie Urethra, Blase, Vagina, Cervix oder Analkanal erfolgen. In spezialisierten Zentren mit verfügbaren, geschulten Untersuchern kann auch eine transvaginale, transrektale oder perineale Ultraschalluntersuchung zur lokalen Stadieneinteilung herangezogen werden. Bei V.a. Fernmetastasen sollte eine Biopsie durchgeführt werden, sofern dies möglich ist, um eine inadäquate oder nicht indizierte Therapie zu vermeiden.
Eine aktuelle systematische Übersichtsarbeit vergleicht die unterschiedlichen nationalen und internationalen Leitlinien zum Management des Vulvakarzinoms (2024 NCCN; 2024 ASCO [287]; 2023 ESGO [155]; 2023 BGCS [278]; 2022 IGCS; 2021 FIGO; 2021 [276] consensus; 2021 ESUR-MRI; 2019 French; 2014 RCOG) [288].

Die VITA-Konsensempfehlungen werden abgesehen von der ESGO nur von den IGCS-Leitlinien für ressourcenlimitierte Settings erwähnt, in denen Ultraschall als breit verfügbar und kosteneffizienter im Vergleich zu anderen bildgebenden Verfahren für das

Vulvakarzinom-Staging angesehen wird [276]. Alle weiteren Leitliniendokumente wissenschaftlicher Fachgesellschaften, die nach 2021 publiziert wurden, beziehen sich nicht auf den Ultraschall als präoperatives Staging-Instrument. Die NCCN-Leitlinien (2024) schließen Ultraschall aus der Basisdiagnostik aus und listen stattdessen CT, PET/CT und MRT als bildgebende Optionen für das Staging, ohne eine explizite organspezifische Zielsetzung anzugeben.

Das diagnostische Vorgehen gemäß ASCO [287] umfasst die gynäkologische Untersuchung, das Screening auf weitere HPV-assoziierte Tumoren, HIV-Testung, MRT, CT von Thorax und Abdomen sowie ^{18}FDG-PET/CT bei positivem Lymphknoten-Befund; eine ultraschallgesteuerte FNA wird bei T3/T4-Stadien mit vergrößerten inguinalen Lymphknoten empfohlen. Die BGCS [278] empfiehlt, analog zur ESGO, keine PET-CT für das routinemäßige Staging von Vulvakarzinomen, da die Methode eine begrenzte Sensitivität beim Nachweis kleiner oder nekrotischer Lymphknoten-Metastasen aufweist und falsch-positive Befunde bei inflammatorischen Lymphknoten möglich sind; obwohl der Ultraschall eine bessere Sensitivität und Spezifität gezeigt hat, ist seine Aussagekraft stark abhängig von der Erfahrung des Untersuchers; die BGCS verweist nicht auf die europäische VITA-Konsensusdefinition. Sowohl die BGCS- als auch die französischen Leitlinien empfehlen eine klinische Untersuchung sowie radiologisches Staging zum Ausschluss makroskopisch suspekter LLymphknoten, was als Standardversorgung gilt; bei geplanter Sentinel-Lymphknotenbiopsie wird eine Bildgebung der Leiste – mittels Ultraschall, MRT oder CT – als essenziell angesehen, um potenzielle Lymphknoten-Metastasen zu erkennen [177], [278]. Auch wird die Durchführung einer FNA oder einer Stanzbiopsie bei suspekten Lymphknoten empfohlen, sofern deren Befund Einfluss auf die Primärtherapie hat, wie etwa bei der Sentinel-Lymphknotenbiospie. Ein erweitertes Staging mittels CT bzw. PET/CT ist bei nachgewiesener Metastasierung (z.B. positive Lymphknoten) und/oder fortgeschrittener Erkrankung vor einer radikalen Operation indiziert [278]. Im Gegensatz dazu betont die FIGO, dass die PET-CT sensitiver als die CT im Nachweis eines inguinofemoralen Lymphknoten-Befalls ist. Diese Eigenschaft hat direkten Einfluss auf die Planung der Operation des Primärtumors und der inguinalen Lymphonodektomie und kann möglicherweise eine präzisere chirurgische Ausdehnung ermöglichen, ohne dass eine Sentinel-Lymphknotenbiopsie oder Schnellschnitt notwendig sind [261], [260], [289].

7.3 Staging

Das Staging (Tabelle 13) erfolgt entsprechend der FIGO und der TNM-Klassifikation [290]. Maßgeblich sind die Operationsbefunde und das Ergebnis der histopathologischen Untersuchung der Operationspräparate.

Tabelle 13: Stadieneinteilung nach TNM und modifizierter revidierter FIGO-Klassifikation

TNM-Stadium	FIGO-Stadium	Charakteristika
T1	**I**	Tumor auf die Vulva begrenzt **IA** - Tumorgröße ≤ 2 cm und Stromainvasion ≤ 1 mm * **IB** - Tumorgröße > 2 cm oder stromale Invasion > 1 mm *
T2	**II**	Tumor beliebiger Größe mit Ausdehnung auf das untere Drittel der Harnröhre, das untere Drittel der Vagina, das untere Drittel des Anus mit negativen Lymphknoten
T3	**III**	Tumoren beliebiger Größe mit Ausdehnung auf das obere Perineum oder mit beliebig vielen nicht fixierten, nicht ulzerierten Lymphknoten **IIIA** – Tumor beliebiger Größe mit Ausdehnung auf die oberen zwei Drittel der Harnröhre, obere zwei Drittel der Vagina, der Blasenschleimhaut, der Rektumschleimhaut oder regionaler Lymphknotenmetastasen ≤ 5 mm **IIIB** - Regionale ** Lymphknotenmetastasen > 5 mm **IIIC** - Regionale ** Lymphknotenmetastasen mit extrakapsulärer Ausbreitung
T4 **M1**	**IV**	Tumoren beliebiger Größe, mit knöcherner Fixierung oder fixierte, ulzerierte Lymphknotenmetastasen, oder Fernmetastasen **IVA** - Tumor, fixiert am Beckenknochen oder fixierte oder ulzerierte regionale ** Lymphknotenmetastasen **IVB** - Fernmetastasen

* Die Invasionstiefe wird von der Basalmembran der tiefsten, benachbarten, dysplastischen, tumorfreien Reteleiste bis zum tiefsten Punkt der Invasion gemessen [182], [181].

** Regional bezieht sich auf die inguinalen und femoralen Lymphknoten

8 Therapie der VIN

C. Dannecker, P. Gaß, **M. C. Koch**, **F. Thangarajah**

Die vulväre intraepitheliale Neoplasie (VIN) stellt eine prämaligne Veränderung und somit eine potenzielle Vorstufe des Vulvakarzinoms dar. Die VIN wird in zwei Haupttypen unterteilt: HSIL (High-grade Squamous Intraepithelial Lesion, vormals uVIN 2/3) und dVIN (differenzierte vulväre intraepitheliale Neoplasie). Beide haben unterschiedliche Ätiologien, Pathogenesen und therapeutische Ansätze. Dieses Kapitel gibt eine Übersicht über die aktuellen Leitlinien zur Therapie der VIN.

8.1 LSIL (uVIN1)

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 [291].

8.2 HSIL (uVIN2/3) und dVIN (nach WHO 2014)

Die Behandlung der HSIL und dVIN muss befundadaptiert durchgeführt werden. Gerade bei der Lichen sclerosus-assoziierten dVIN ist die konsequente Behandlung der Grunderkrankung wichtig. Hier wird auf die Empfehlungen im Kapitel 3 verwiesen.

Ziele der Therapie sind:

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

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

8.2.1 Chirurgische Verfahren

8.1	Konsensbasierte Empfehlung	2026
EK	HPV-assoziierte HSIL sollten mit der Laservaporisation entfernt werden. dVIN-Läsionen sollten zum sicheren (mikro)invasiven Karzinomausschluss exzidiert werden.	
	Starker Konsens	

8.2	Konsensbasiertes Statement	2026
EK	Bezüglich der Breite des gesunden Resektionsrandes bei HSIL (VIN2/3), einschließlich multifokaler HSIL und dVIN, gibt es keine belastbaren Daten.	
	Starker Konsens	

Wide Excision

Bei der *wide excision* mittels Skalpell oder Laser 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 2 mm (unbehaarte Haut) bis 4 mm (behaarte Haut) betragen [292]. Dieses Behandlungsverfahren soll bei der dVIN bevorzugt werden.

CO2-Laser

Als Alternative zur Exzision hat sich insbesondere bei multifokalen Läsionen die ablative 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 mit therapiert werden sollten. Im Bereich der unbehaarten Haut sollten 2 mm, im Bereich der behaarten Haut 4 mm erreicht werden [293], [294]. Dieses Behandlungsverfahren sollte bei der uVIN bevorzugt werden.

Skinning Vulvektomie

In seltenen Fällen kann eine großflächige Hautentfernung an der Vulva (sog. *skinning Vulvektomie*) erforderlich sein [295], [296].

8.2.2 Imiquimod

8.3	Evidenzbasierte Empfehlung	2026
Empfehlungsgrad **0**	Zur Therapie einer HSIL (VIN2/3) kann auch Imiquimod 5% topisch eingesetzt werden.	
Evidenzlevel ⊕⊖⊖⊖	⊕⊖⊖⊖: Rezidiv oder teilweises Ansprechen (Imiquimod vs. Operation): sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖ Rate invasiver Karzinome (Imiquimod vs. Operation): sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖ [297]	
	Starker Konsens	

In einer multizentrischen, randomisierten Phase-III-Nichtunterlegenheitsstudie, veröffentlicht im Lancet 2022, verglichen Trutnovsky et al. die Wirksamkeit von topischem Imiquimod mit chirurgischen Eingriffen bei Frauen mit HSIL (VIN2/3) [297]. Die Studie umfasste 110 Patientinnen im Alter von 18 bis 90 Jahren mit histologisch gesicherter

HSIL, die entweder mit Imiquimod oder durch chirurgische Exzision behandelt wurden. Nach sechs Monaten zeigte die Imiquimod-Gruppe eine klinische Komplettremission von 80 %, die chirurgische Gruppe eine Rate von 79 %. Es gab keine signifikanten Unterschiede in der HPV-Clearance, den Nebenwirkungen oder der Patientenzufriedenheit zwischen den beiden Gruppen.

8.2.3 Adjuvante Therapieoptionen nach operativer Sanierung

Die operative Sanierung einer VIN3/HSIL stellt einen entscheidenden Schritt in der Behandlung dar, um das Risiko eines Fortschreitens zu invasivem Karzinom zu minimieren. Dennoch besteht lebenslang gerade nach Behandlung einer VIN3/HSIL das Risiko eines Rezidivs, weshalb adjuvante Therapien in Erwägung gezogen werden können.

Topische Immunmodulatoren

Imiquimod: Ein Topikum, dass das Immunsystem stimuliert, um HPV-infizierte Zellen zu bekämpfen. Wird manchmal als adjuvante Therapie zur Reduzierung des Rezidivrisikos eingesetzt. Die Anwendung erfolgt typischerweise lokal auf die behandelten Areale. Van Seters et al. zeigten unter anderem, dass Patientinnen mit vorheriger Operation, die anschließend mit Imiquimod behandelt wurden, vergleichbare klinische und histologische Ansprechraten aufzeigten wie primär mit Imiquimod behandelte Patientinnen [298].

Cidofovir: Ein antivirales Mittel, das in einigen Fällen als Adjuvans verwendet wird, um HPV-Viren zu bekämpfen. Die Anwendung erfolgt in der Regel nach der chirurgischen Therapie und sollte auf Basis der spezifischen Patientensituation erwogen werden. Cidofovir konnte in Studien eine gute Wirksamkeit in der Therapie von HSIL zeigen und eine langanhaltende Remission erzielen [299], [300].

Veregen (Sinecatechine): Ein pflanzliches Medikament, das aus grünen Teeblättern gewonnen wird. Es enthält eine Mischung von Polyphenolen, die antivirale und immunmodulierende Eigenschaften besitzen. Veregen wird als topische Behandlung für HPV-assoziierte Läsionen eingesetzt und kann zur adjuvanten Therapie nach operativer Sanierung von VIN III/HSIL verwendet werden. In einer Phase-II-Studie wurden Teilnehmende wurden 1:1 randomisiert für Sinecatechinen-Salbe oder Placebo.Die Sinecatechinen-Gruppe zeigte eine statistisch signifikant höhere klinische Ansprechrate verglichen mit Placebo (P = 0,002) [301].

Chemoprävention

5-Fluorouracil (5-FU): Ein weiteres Medikament, das topisch angewendet werden kann. Es hat sich gezeigt, dass es bei der Behandlung von VIN und HSIL hilfreich sein kann [302], besonders bei residuellen Läsionen oder um das Risiko eines Rezidivs zu senken.

Photodynamische Therapie (PDT)

Eine Methode, bei der ein photosensibilisierendes Mittel auf die betroffenen Stellen aufgetragen wird, gefolgt von einer Lichtbehandlung. Diese Technik versteht sich als experimenteller Ansatz und kann in der Rezidivsituation nach Erschöpfung der Standardmaßnahmen in Betracht gezogen werden [303], [304], [305].

Laserablation

Kann als adjuvante Therapie in Erwägung gezogen werden, um verbleibende Läsionen oder Residuen nach einer primären chirurgischen Behandlung zu entfernen. Besonders nützlich bei der Behandlung von multifokalen oder nicht vollständig entfernten Läsionen [306], [307].

8.2.4 HPV-Impfung als sekundäre Prävention

Prävention von HPV-assoziierten Rezidiven: Die HPV-Impfung hat sich als eine vielversprechende Maßnahme zur Verringerung des Risikos von Rezidiven bei Patientinnen mit VIN3/HSIL erwiesen. Studien zeigen, dass die Impfung insbesondere gegen Hochrisikotypen wie HPV 16 und 18 wirksam ist, die oft mit der Entstehung von VIN und dem Fortschreiten zu Karzinomen in Verbindung stehen.

Evidenzbasis:

Neuere Studien haben gezeigt, dass die HPV-Impfung die Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs bei Patienten mit VIN3/HSIL signifikant senken kann [308]. In einer Fall-Kontroll-Studie von Ghelardi et al. wurde die Rezidivrate nach Vakzinierung mit einem quadrivalenten Impfstoff gegen die HPV-Typen 6, 11, 16 und 18 nach einer operativen Therapie aufgrund einer vulvären HSIL untersucht [308]. Insgesamt wurden 146 Patientinnen eingeschlossen, davon konnten 76 Fälle aus der Nichtvakzinierungsgruppe sowie 42 Patientinnen aus der Vakzinierungsgruppe final analysiert werden. 24 Rezidive gab es in der Nichtvakzinierungsgruppe, wohin gegen in der Vakzinierungsgruppe 8 Rezidive festgestellt wurden (p = n.s.). Somit konnte ein Trend (p = 0,19) zugunsten der Vakzinierungsgruppe gezeigt werden. Die HPV-Prävalenz nach 3 Monaten betrug nach durchgeführter chirurgischer Intervention in der Nichtvakzinierungsgruppe 34,2 % und in der Vakzinierungsgruppe nur 26,2 % (p = 0,41). HPV 16 war hierbei der häufigste nachgewiesene Subtyp.

9 Therapie des M. Paget der Vulva

C. Dannecker, **J. Gallwas**, P. Hantschmann, M. C. Koch, A. Kreuter

Die WHO definiert den M. Paget der Vulva als intraepitheliale Neoplasie und obligate Präkanzerose, die von pluripotenten Stammzellen der interfollikulären Epidermis bzw. der follikulo-apokrinen Einheiten der Schweißdrüsen der Vulva ausgeht. Die Ätiologie der meist postmenopausal auftretenden Erkrankung ist unklar, spezielle Risikofaktoren sind nicht bekannt.

In der aktuellen Literatur wird in der Regel auf die Klassifikation von Wilkinson und Brown aus dem Jahr 2002 verwiesen, die wesentlich auf histopathologischen Merkmalen beruht [309]. Sie unterscheidet zwischen einem primären, kutanen M. Paget und einer sekundären Form, dem nicht kutanen M. Paget. Letzterer tritt im Rahmen von Adenokarzinomen des anorektalen, urothelialen, endozervikalen oder mammären Ursprungs auf. Der kutane M. Paget wird nach Vorhandensein oder Nichtvorhandensein einer dermalen Invasion weiter unterteilt in intraepitheliale Formen ohne Stromainvasion (Typ 1a), mit Stromainvasion (Typ 1b) und Manifestationen eines darunterliegenden Adenokarzinoms von Hautanhangsorganen (Typ 1c).

Für die Diagnose des vulvären Morbus Paget ist mindestens eine tiefe Hautbiopsie erforderlich, besser ist jedoch ein „Mapping“, wobei systematisch aus verschiedenen Arealen Biopsien entnommen werden. Histologisch ist der Morbus Paget durch das Vorhandensein großovaler oder polyedrischer intraepithelialer Zellen gekennzeichnet, die ein helles Zytoplasma und große Zellkerne mit auffälligen Nukleoli aufweisen, sog. Paget-Zellen. Bei der histopathologischen Beurteilung ist es wichtig, ein invasives Wachstum auszuschließen. Die Invasion ist durch das Eindringen neoplastischer Paget-Zellen in die Dermis oder Submukosa gekennzeichnet. Im Falle einer Invasion muss der Pathologe/die Pathologin die Tiefe der Invasion angeben, da diese nachweislich prognostische Bedeutung hat und die Art der Behandlung bestimmt [310], [311], [312]. Etwa 70 % der Erkrankungen sind auf die Epidermis beschränkt, ca. 5 % sind mikroinvasiv, überschreiten also die Basalmembran um weniger als 1 mm, und ausgedehntere Befunde, z.B. auch mit assoziierten Karzinomen, findet man in ca. 25 % der Fälle [313].

Nach histologischer Sicherung muss ein sekundärer Morbus Paget in Betracht gezogen und evtl. eine weiterführende Diagnostik veranlasst werden. Die Diagnosestellung eines sekundären M. Paget erfolgt heute in erster Linie immunhistochemisch. Bspw. exprimieren Urothelkarzinome häufig Cytokeratin 20, Uroplakin-III und GATA-3, während eine Cytokeratin 20-, CDX2- und MUC2- Positivität hinweisend für ein anorektales Adenokarzinom sein kann. Paget-Zellen sind in der Regel positiv für Cytokeratin 7 und Carcinoembryonales Antigen. Sie exprimieren keine Marker der Plattenepithelzelldifferenzierung wie p63 und p40, und diese Marker können daher zum Ausschluss von intraepithelialen Plattenepithel-Läsionen wie einer VIN verwendet werden [314], [315], [316].

9.1 Operative Therapie

9.1	Evidenzbasiertes Statement	2026
ST	Der beste primäre Therapieansatz (medikamentös/chirurgisch) beim nicht-invasiven M. Paget ist unklar.	
Evidenzlevel ⊕⊖⊖⊖	⊕⊖⊖⊖: Überleben: sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖ [317]	
	Starker Konsens	

9.2	Konsensbasiertes Statement	2026
EK	Die topische Therapie mit Imiquimod stellt eine alternative Behandlungsweise für die nicht-invasive vulväre Form des M. Paget im Vergleich zur chirurgischen Exzision dar.	
	Starker Konsens	

9.3	Evidenzbasierte Empfehlung	2026
Empfehlungsgrad **B**	Bei der operativen Therapie des extramammären M. Paget sollte eine Exzision im Gesunden angestrebt werden. In Abhängigkeit von der Lokalisation und Größe des Defekts ist eine plastische Deckung unter Beachtung von Komorbiditäten in Erwägung zu ziehen.	
Evidenzlevel ⊕⊖⊖⊖	⊕⊖⊖⊖: Rate Lokalrezidiv nach 5 Jahren: sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖ Rate Fernrezidiv: sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖ 3-Jahres Rezidivfreies Überleben (RFS): sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖ Rezidivfreies Überleben (RFS) Operation vs. Laser oder andere: sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖ 5-Jahres Gesamtüberleben (OS): sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖ [318]	
	Starker Konsens	

Die chirurgische Exzision *(wide local excision)* stellt nach wie vor die Standardbehandlung des vulvären M. Paget dar. Einerseits gelingt nur so eine definitive histologische Einordnung und andererseits kann dadurch am besten die Radikalität des Eingriffs bestimmt werden. Es besteht kein allgemeingültiger Konsens über die notwendigen Sicherheitsabstände, generell werden in einer ersten Operation 1-2 cm in vivo als ausreichend angesehen [310], [318]. Die Rezidivhäufigkeit ist jedoch beträchtlich. Sie beträgt bei nicht freien Resektionsrändern bis zu 50 % und trotz freier Resektionsränder bis zu 20 % [314], [319], [320]. Neuere Arbeiten zeigen, dass mikrografische Operationsverfahren mit intraoperativen Schnellschnittuntersuchungen und entsprechenden Nachresektionen zu niedrigeren Rezidivraten führen können [321], [322], [323].

Es gilt weiterhin Folgendes zu beachten:

- Die klinischen Begrenzungen entsprechen nicht den histologischen Grenzen, die sich meist als deutlich ausgedehnter erweisen.
- Histologisch befallene Schnittränder sind aufgrund des diskontinuierlichen Ausbreitungsmusters des M. Paget häufig.
- Negative Schnittränder und selbst beträchtliche Sicherheitsabstände bewahren bei dieser Erkrankung aufgrund der mikroskopisch feinen Ausbreitung jenseits der klinisch auffälligen Zonen nicht vor Lokalrezidiven.
- Zur Indikation einer Sentinel-Lymphonodektomie oder inguinofemoralen Lymphonodektomie beim nicht epidermal begrenzten Morbus Paget liegen kaum belastbare Daten vor. Es besteht ein gewisser Konsens, dass eine Leistensdissektion bei einem makroinvasiven primären oder sekundären Morbus Paget gerechtfertigt ist [324], [325], [326].
- Um funktionell und ästhetisch akzeptable Ergebnisse zu erzielen, sollten ähnlich wie bei der Therapie des Vulvakarzinoms plastische Rekonstuktionsverfahren Anwendung finden.

9.2 Topische Therapie mit Imiquimod

Unter den nicht-operativen Verfahren stellt Imiquimod derzeit den interessantesten Therapieansatz dar. Es handelt sich um einen synthetischen Liganden des Toll-like-Rezeptors 7 mit nachweislich antitumoraler Wirkung. In der Literatur finden sich einige vielversprechende, wenn auch kleine, Fallserien. Sawada et al. berichten in ihrer Serie von einem vollständigen Ansprechen (complete response, CR) von 56 %, Marchitelli et al. sogar von 90 % [327], [328]. In einer Literaturrecherche aus dem Jahr 2015 unter Einschluss von 63 Patientinnen fanden Machida et al. eine CR in 73 % der Fälle [329]. Borella et al. beschreiben in einer retrospektiven Analyse unter Einschluss von 51 Patientinnen und einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 66 Monaten eine CR mit Rezidivfreiheit in 22 Fällen (43 %) [330]. In einer holländischen prospektiven multizentrischen Studie unter Einschluss von 23 Patientinnen mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 31 Monaten zeigte sich in 12 Fällen (52 %) eine CR und in 7 Fällen (30.4 %) eine partielle Remission (partial response, PR). Es kam zu 6 Rezidiven. In den beiden letztgenannten Studien wurde Imiquimod 5 % Creme für 16 Wochen dreimal pro Woche lokal appliziert [331].

9.3 Photodynamische Therapie (PDT)

Bei der photodynamischen Therapie werden photosensibilisierende Medikamente wie 5-Aminolävulinsäure oder Methyl-Aminolävulinsäure auf die Paget Läsion aufgetragen und nach mehrstündiger Inkubationszeit mit Licht der entsprechenden Wellenlänge bestrahlt. Proliferierende Tumorzellen, die den Photosensibilisator absorbiert haben, werden dadurch zerstört. Auch für dieses Verfahren gibt es kaum repräsentative Daten, da nur kleine Fallserien existieren. Die Rezidivrate liegt zwischen 56 - 100 % [332], [333], [334].

9.4 Strahlentherapie

Eine Strahlentherapie kann indiziert sein, wenn eine Operation oder die Therapie mit Imiquimod nicht in Frage kommen. Um die subklinische Ausbreitung des M. Paget zu berücksichtigen, sollte das Bestrahlungsfeld 2-5 cm über die klinischen Ränder hinausreichen, insbesondere wenn die Behandlung in kurativer Absicht erfolgt. Im Fall

einer Lymphknoten-Beteiligung kann auch eine Bestrahlung der Leisten- und Beckenregion in Betracht gezogen werden. Die Gesamtstrahlendosis beträgt etwa 60 Gy, die fraktioniert in 30 Einzeldosen appliziert werden. Beschrieben wird ein Gesamtüberleben (overall survival, OS) von 100 % nach 2 Jahren und von 53 % nach 5 Jahren [335], [336].

9.5 Chemotherapie

Zur Chemotherapie beim vulvären M. Paget existieren nur Fallberichte und kleine Serien, belastbare Daten liegen nicht vor. Indikationen bestehen am ehesten in einer metastasierten Situation als Individualentscheidung. Als in Betracht kommende Chemotherapeutika werden 5-Fluoruracil (5FU), Mitomycin C, Cisplatin und Docetaxel genannt [337], [338], [339].

9.6 Genetisches Profil und resultierende Therapieoptionen

Die HER2/Neu-Amplifikation ist die am meisten untersuchte genetische Veränderung beim vulvären M. Paget. Während jedoch beim mammären M. Paget eine Überexpression in 70 - 100 % der Fälle beobachtet wird, variiert diese an der Vulva erheblich und wird mit 10 – 83 % beschrieben. Für HER2-positive Fälle konnte in wenigen ersten Untersuchungen unter Monotherapie mit Trastuzumab oder Kombinationstherapie von Trastuzumab mit Paclitaxel ein Ansprechen beobachtet werden. Bei sehr niedriger Östrogenrezeptorpositivität ist der extramammäre M. Paget in 54 - 90 % der Fälle Androgenrezeptor (AR)-positiv. Damit könnte die Blockade der AR-Signalübertragung eine weitere Therapieoption darstellen. Die Expression von PD-L1 ist mit 14 - 28 % sehr niedrig, und es gibt nur einzelne Berichte über Therapieversuche mit Checkpoint-Inhibitoren. Des Weiteren wurden Veränderungen der Methylierung, Polymorphismen und verschiedene onkogene Mutationen, etwa in den PIK3CA- und AKT1, 6-11- Genen, untersucht, wobei deren klinische Relevanz nach wie vor unklar bleibt [50], [159], [340].

10 Operatives Management des Primärtumors

A. Arkudas, R. Bauer, C. Dannecker, M. Gropp-Meier, **M. Hampl**, R. Klapdor, S. Mahner, H.-G. Schnürch, P. Soergel, C. Wallner, **C. Wohlmuth**, L. Wölber

10.1	Evidenzbasierte Empfehlung	2026
Empfehlungsgrad **A**	Die lokal-radikale Exzision soll als operative Methode der Wahl durchgeführt werden, dabei soll die Exzision allseits im Gesunden erfolgen. Der Sicherheitsabstand zum Tumor kann basierend auf der derzeitigen Datenlage nicht festgesetzt werden.	
Evidenzlevel ⊕⊖⊖⊖	⊕⊖⊖⊖: Lokalrezidiv: sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖ [215], [192], [341], [216], [342], [343], [344], [345], [346], [191], [347], [318], [348], [349], [232], [350], [351], [352]	
	Starker Konsens	

Wenngleich randomisierte Studien fehlen, hat ein systematischer Cochrane Review basierend auf Beobachtungsstudien gezeigt, dass es zwischen lokal-radikaler Exzision und radikaler Vulvektomie keinen Unterschied hinsichtlich der onkologischen Sicherheit gibt, sodass die lokal-radikale Exzision als operative Methode der Wahl erfolgen soll [353]. Bei multifokalen Karzinomen sollte zwischen lokal-radikaler Exzision der einzelnen Läsionen und Vulvektomie abgewogen werden.

Die Datenlage hinsichtlich des optimalen tumorfreien Sicherheitsabstands bleibt widersprüchlich und publizierte Studien spiegeln oft heterogene Kohorten und Therapiemodalitäten wider [215]. Traditionell wurde im Rahmen der Exzision ein tumorfreier Sicherheitsabstand von 8 mm gefordert. Dies ist auf einzelne Beobachtungsstudien zurückzuführen [354], [355], [342].

In einer großen retrospektiven Studie aus Australien mit 345 Patientinnen, davon 30 % im Stadium 3, entwickelten 22,6 % der Frauen ein Lokalrezidiv. In der multivariaten Analyse war das Risiko (Hazard Ratio, HR 2,29) eines Lokalrezidives oder Zweittumors an der Vulva erhöht, wenn der operative Randabstand < 5 mm betrug. Eine Re-Exzision senkte dieses Risiko deutlich [347]. Der Randabstand von >/< 5 mm als prognostisch wichtiger Faktor für das krankheitsfreie Überleben (disease-free survival, DFS) und das Gesamtüberleben (overall survival, OS) wurde auch in einer weiteren Studie aus Italien bei 114 Patientinnen im Stadium FIGO IB/II ermittelt [345].

Dagegen konnte eine große retrospektive multizentrische Analyse der AGO von 289 Patientinnen mit nodal negativem Vulvakarzinom (pT1b - pT3, alle Patientinnen hatten ein operatives inguinales Staging) keine signifikante Assoziation zwischen minimalem Resektionsrand und Lokalrezidivrate zeigen [192]. Auch die Auswertung von 128 Patientinnen mit nodal negativem Vulvakarzinom ohne adjuvante Therapie bestätigt die Ergebnisse von Wölber et al. [192]: die Größe des Randabstands hatte dabei keinen Einfluss auf das Rezidivrisiko oder das Überleben der Frauen [356].

Dies wurde durch mehrere rezente Beobachtungsstudien bestätigt [215], [192], [357], [341], [216], [358], [359], so dass die Expertenkommission an kritischen Stellen (z.B. Klitoris oder Urethra) einen geringeren Sicherheitsabstand von > 3 mm für ausreichend hält.

Wenn ohne Einschränkung des funktionellen und ästhetischen Outcomes größere Randabstände (5 - 8 mm) möglich sind, scheint dies ggf. vorteilhaft zu sein.

10.2	Konsensbasierte Empfehlung	2026
EK	Nach lokaler Exzision sollte die Wunde unabhängig von ihrer Ausdehnung primär spannungsfrei und unter bestmöglichem Erhalt der Funktion und des weiblichen Erscheinungbildes verschlossen werden. Dazu sollten bei Bedarf auch plastische Rekonstruktionsverfahren eingesetzt werden.	
	Starker Konsens	

Plastisch-rekonstruktive Maßnahmen sollten im Hinblick auf Erhalt von Funktionalität und Körperbild unabhängig von der Ausdehnung der Resektion angestrebt werden [360]. Eine Rekonstruktion kann mit verschiedenen Verfahren der plastischen Rekonstruktion entsprechend der Defektgröße, Hautzustand und Beteiligung umliegender Strukturen gewählt werden [361], [362]. Sowohl regionale als auch freie lappenplastische Deckungsmethoden können dazu angewendet werden [363], [364]. Bei den regionalen Lappenplastiken sind bei größeren Defekten gestielte Lappenplastiken aus der Umgebung (z.B. ALT Lappen, DIEP Lappen, M. Rectus abdominis Lappen, M. gracilis Lappen, M. Tensor fasciae latae Lappen) einsetzbar [365], [366], [367], bei kleineren Defekten können auch lokale Haut-/Fettlappenplastiken entweder mit einer random pattern Durchblutung ohne ein definiertes Blutgefäß oder an Perforatoren gestielt verwendet werden (z.B. Lotusblüten-Lappenplastik, VY-Lappenplastik, Limberg-Lappenplastik, Pudendal Thigh Lappen) [368], [363], [369], [370], [371], [372].

10.3	Evidenzbasiertes Statement	2026
ST	Bei lokal fortgeschrittenem Vulvakarzinom im Stadium T2 und T3 gibt es keine ausreichende Datenlage, welche die Überlegenheit eines bestimmten therapeutischen Vorgehens zeigt.	
Evidenzlevel ⊕⊖⊖⊖	⊕⊖⊖⊖: Leistenrezidiv: sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖ Rezidiv insgesamt: sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖ Mortalität insgesamt: sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖ [373]	
	Konsens	

Zur optimalen Behandlungsstrategie beim lokal fortgeschrittenen Vulvakarzinom im Stadium T2 und T3 liegen keine hinreichenden Daten vor. Die Therapie sollte in diesen Fällen hinsichtlich des sexuellen Funktionserhalts, des Kontinenzerhalts und

der Morbidität abhängig von der Tumorausdehnung individuell mit der Patientin festgelegt werden:

Stadium T2

Stadium T2 bedeutet ein Übergreifen des Tumors auf das distale Drittel der 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, Radiatio, primäre Radio(chemo)therapie oder potentiell auch Immuntherapie Rechnung getragen werden muss.

Im Fall einer Mitbeteiligung von Urethra und/oder Anus ist in ausgewählten Fällen – basierend auf retrospektiven Daten – eine Teilresektion unter Erhalt der Kontinenz möglich: In einer retrospektiven Kohortenstudie von 40 Patientinnen mit Vulvakarzinom, die primär operiert wurden, wurde die Auswirkungen einer partiellen Urethraresektion hinsichtlich der postoperativen Rate an Harninkontinenz untersucht. Von 19 Patientinnen mit partieller Urethraresektion bis zu 15 mm hatte keine Patientin eine Stressinkontinenz und eine Patientin (mit postoperativer Strahlentherapie) eine Dranginkontinenz [374].

In einer prospektiven Fallserie mit 31 Patientinnen mit präinvasiver und invasiver Neoplasie und perianaler Beteiligung, bei denen bis zu einem Drittel des M. sphintcter ani externus reseziert wurden, waren postoperativ 28/31 kontinent, wobei 2/3 der Patientinnen mit postoperativer Inkontinenz die Beschwerden bereits präoperativ hatten [375].

Stadium T3

Das Stadium T3 definiert Karzinome, die unabhängig von der Größe die proximalen zwei Drittel der Urethra und/oder Vagina befallen oder Karzinome, die die Mucosa der Harnblase und/oder des Rektums infiltrieren oder am Beckenknochen fixiert sind.

Wenngleich bei Blasen- und/oder Rektuminfiltration eine Vulvektomie mit vorderer und/oder hinterer Exenteration in Zentren durchgeführt werden kann, in denen eine interdisziplinäre Erfahrung der Operateure (Gynäkologen/Chirurgen/Urologen) mit diesen Techniken und den operativen Verfahren zur Wiederherstellung der jeweiligen Reservoirfunktion vorliegt, bietet sich die primäre Radio(chemo)therapie an, da dadurch optional die Kontinenz erhalten werden kann. Eine sekundäre Tumorresektion im Gesunden ist bei inkompletter Remission angezeigt. Die geplante Kombination einer neoadjuvanten tumroreduzierenden Radio(chemo)therapie mit einer nachgeschalteten Operation kann in Einzelfällen Vorteile bringen, ist aber im allgemeinen Vergleich gegenüber der primären Radio(chemo)therapie mit einer höheren Rate an schweren Komplikationen versehen (siehe auch Kapitel 12.2.2).

Bei Übergreifen auf den Knochen muss im Einzelfall entschieden werden, ob eine Radio(chemo)therapie, Immuntherapie oder eine Operation oder eine Kombination der Therapiemodalitäten gewählt wird.

10.4	Evidenzbasiertes Statement	2026
ST	Es gibt keine Daten dazu, dass eine Exenteration bei Patientinnen mit Vulvakarzinom in einem palliativen Stadium mit Kloakenbildung, Fistelbildung oder starken Schmerzen die Lebensqualität oder das Gesamtüberleben verbessert.	
Evidenzlevel **4** Oxford 2011	4: Ang et al. 201Cochrane-Analyse ohne eingeschlossene Literatur [376]	
	Starker Konsens	

Die Frage, ob eine Exenteration bei Patientinnen im palliativen Stadium mit Fistelbildung, Kloakenbildung oder starken Schmerzen die Lebensqualität, Nebenwirkungsrate oder Schmerzen verbessert, muss individuell beantwortet werden, da es keine Studie gibt, die spezifisch Frauen mit Vulvakarzinom im palliativen Stadium untersucht und dieser Frage nachgeht. Auch eine Cochrane Analyse aus dem Jahr 2014, die untersucht, ob eine Exenteration besser, schlechter oder äquivalent zu einer nicht-operativen Behandlung von fortgeschrittenen gynäkologischen Krebserkrankung ist, konnte keine Aussage bzgl. der Fragestellung treffen [376]. Keine der 1.311 Literaturstellen, die untersucht wurden, hat den Anforderungen des Reviews genüge getan. Seit Publikation der Cochrane Analyse wurde keine randomisiert-kontrollierte Studie oder eine andere aussagekräftige Studie veröffentlicht.

Die Therapie sollte in diesen Fällen daher individuell mit der Patientin festgelegt werden.

11 Operative Therapie der Lymphabflusswege

C. Dannecker, R. Klapdor, E. Oberlechner, C. Petersen, **H.-G. Schnürch**, **L. Wölber**

11.1 Lymphabfluss der Vulva

Die Lymphe der Vulva fließt über die inguinofemoralen Lymphknoten ab. Dazu gehören die oberflächlich im Trigonum femorale auf der Fascia femoralis gelegenen Lymphknoten (sog. inguinale Lymphknoten) und die unter der Fascia cribrosa liegenden Lymphknoten medial der Femoralgefäße (sog. femorale Lymphknoten). Ein direkter Lymphabfluss von der Vulva, speziell von der periklitoridalen Region, zu den pelvinen Lymphknoten unter Umgehung der inguinofemoralen Gruppe besteht nicht [377], so dass keine Skip-Metastasen zu befürchten sind und bei negativen inguinofemoralen Lymphknoten keine Therapie der Becken-Lymphknoten erforderlich ist [378], [379], [380]. Die Lymphe aus der Klitoris-Region fließt beidseitig in die Leisten ab [377].

11.2 Indikation zur Lymphknoten-Behandlung

11.1	**Konsensbasierte Empfehlung**	**2026**
EK	Bei Plattenepithelkarzinomen mit einer Infiltrationstiefe von > 1 mm (nach traditioneller Messung; Wilkinson 1982) soll ein operatives Staging der inguinofemoralen Lymphknoten durchgeführt werden. Bei geringerer Infiltrationstiefe soll dieses operative Staging aufgrund des geringen Metastasierungsrisikos unterbleiben.	
	Starker Konsens	

11.2	**Konsensbasiertes Statement**	**2026**
EK	Bei Basalzellkarzinomen und verrukösen Karzinomen ist ein operatives Lymphknoten-Staging nicht indiziert.	
	Starker Konsens	

11.3	**Konsensbasierte Empfehlung**	**2026**
EK	Zur Planung der operativen Therapie ist die präzise Messung der Infiltrationstiefe der Plattenepithelkarzinome essentiell. Für die Planung der operativen Therapie soll die Messung nach der traditionellen Methode nach Wilkinson (1982) erfolgen.	
	Starker Konsens	

Unter den Tumorparametern zeigt nur die Infiltrationstiefe eine klare Korrelation zur Wahrscheinlichkeit einer Lymphknoten-Metastasierung. Plattenepithelkarzinome der Vulva mit einer Infiltrationstiefe von ≤ 1 mm nach Wilkinson [178] weisen nur in sehr seltenen Ausnahmefällen Lymphknotenmetastasen auf (siehe Tabelle 14). Aufgrund erster Angaben zu einer alternativen Messung der Infiltrationstiefe [182], [181] mit der Option auf eine weitergehende Rücknahme der Indikation zum Leistenstaging soll diese für eine Absicherung durch umfangreichere Studien parallel erhoben werden (siehe Kapitel 6.6).

Tabelle 14: Metastasierungswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit von der Infiltrationstiefe des Primärtumors

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

* gemessen nach der traditionellen Methode (Wilkinson 1982)

N+ = positive/befallene Lymphknoten
Quellen: [178], [381], [382], [383], [384], [385], [386], [387], [388], [389]

Neben den Plattenepithelkarzinomen mit einer Infiltrationstiefe ≤ 1 mm erfordern auch Basalzellkarzinome und verruköse Karzinome der Vulva kein Staging der Leisten-Lymphknoten, weil sie nicht metastasieren [390], [391].

Die Infiltrationstiefe der Plattenepithelkarzinome wird traditionell als Distanz zwischen dem Punkt der tiefsten Infiltration und der höchsten benachbarten Rete-Leiste definiert [178] (Empfehlung durch die ISSVD und die ISGYP 1984, FIGO seit 1994). In einer retrospektiven Untersuchung [181] wird darauf hingewiesen, dass eine alternative Messmethode zusätzliche Patientinnen vor einem operativen Leisten-Staging bewahren kann. Bei dieser alternativen Messmethode wird die Distanz vom Punkt der tiefsten Infiltration bis zur tiefsten benachbarten Papille mit dysplastischem Epithel gemessen. Dabei wurden 14 von 69 Patientinnen vom Stadium FIGO IB in IA überführt. Allerdings wurde dabei in einem von 14 Fällen mit Downstaging ein falsch negativer Befund erhoben (7 %). Eine weitere Analyse [182] konnte mit der gleichen alternativen Messmethode retrospektiv 18 Patientinnen aus dem Stadium FIGO IB in IA überführen. Keine dieser Patientinnen hatte Leistenmetastasen.

Die FIGO hat 2021 daraufhin die Empfehlung ausgesprochen, die Infiltrationstiefe nach der sogenannten „alternativen“ Methode zu messen [290]. Siehe hierzu auch Kapitel 6.6.

Die geringe Fallzahl (n = 32 aus beiden Publikationen) und der falsch negative Befund in der Arbeit von van den Einden et al. [181] sprechen aktuell gegen eine allgemeine Empfehlung zum Wechsel der Messmethode, bevor nicht Studien mit wesentlich höheren Fallzahlen publiziert werden. Dabei ist nachdrücklich darauf hinzuweisen, dass durch diese Messung die Frage entschieden wird, ob ein Staging der Leisten erforderlich wird oder nicht. Ein fehlerhaft unterbliebenes Staging führt in Abhängigkeit von der tatsächlichen individuellen Infiltrationstiefe mit einer 7 - 27%-igen Wahrscheinlichkeit zu einem Leistenrezidiv/-progress und dies wiederum bei knapp 80 % der Betroffenen zum Tod an der Vulvakarzinomerkrankung. Dem steht die geringe postoperative Morbidität des Sentinelverfahrens gegenüber [392].

11.3 Umfang der Lymphknoten-Behandlung

11.4	Konsensbasiertes Statement	2026
EK	Leistenrezidive sind beim Vulvakarzinom mit einer hohen Mortalität belastet.	
	Starker Konsens	

11.5	Evidenzbasierte Empfehlung	2026
Empfehlungsgrad **A**	Bei einer systematischen Lymphonodektomie der Leisten sollen sowohl die oberflächlichen (inguinalen) als auch die tiefen (femoralen) Lymphknoten unter der Fascia cribrosa entfernt werden.	
Evidenzlevel **4** Oxford 2011	4: Woolderink et al. 2006: retrospektiv, keine direkt vergleichenden Daten, n = 125 [393]	
	Starker Konsens	

11.6	Evidenzbasiertes Statement	2026
ST	Es gibt zur Anzahl zu entfernender Lymphknoten aus der Leiste anlässlich einer systematischen inguinofemoralen Lymphonodektomie keinen evidenzbasierten Cut-off-Wert.	
Evidenzlevel ⊕⊖⊖⊖	⊕⊖⊖⊖: Leistenrezidiv: sehr gering ⊕⊖⊖⊖ Gesamtüberleben (OS): sehr gering ⊕⊖⊖⊖ [207], [394], [395], [396], [208]	
	Starker Konsens	

Vulvakarzinom-Patientinnen mit primär nicht ausreichend behandelten Leisten können dort Lymphknoten-Rezidive entwickeln, die in bis zu 78 % der betroffenen Patientinnen zum Tode an der Vulvakarzinomerkrankung führen (siehe Tabelle 15) [382], [397], [398], [399], [392], [400].

Tabelle 15: Sterblichkeit bei Leistenrezidiven in primär nicht dissezierten Leisten (Literaturzusammenstellung modifiziert nach Hacker 2021)

Autor	Jahr	Leistenrezidive	Tod am Rezidiv
Rutledge [401]	1970	4	3
Magrina [386]	1979	4	1
Hoffman [381]	1983	5	5
Hacker [382]	1984	3	3
Monaghan [402]	1984	8	4
Lingard [397]	1992	7	7
Stehman [398]	1992	5	5
Burke [399]	1995	4	3
Van der Zee [392]	2008	8	6
Klapdor [400]	2017	2	2
Total		**50**	**39 (78 %)**

Damit besteht eine dringliche Aufgabe der Behandlung darin, Leistenrezidive zu verhindern. Dies gelingt recht zuverlässig mit der systematischen inguinofemoralen

Lymphonodektomie, für die eine Leisten-Rezidivrate von 0,6 % (5/832) angegeben wird, wenn initial keine Lymphknotenmetastasen nachgewiesen wurden [403], [404], [405], [355], [406], [407], [408]. Es liegen zu der Fragestellung oberflächliche versus umfassende (+ tiefe inguinale) Lymphonodektomie keine direkt vergleichenden Studien vor. Modifikationen der systematischen Lymphonodektomie wie die Beschränkung auf die Entfernung der inguinalen Lymphknoten zeigten aber in Fallserien deutlich höhere Rezidivraten in der Leiste (27/543 = 5 %) gegenüber der Leistenrezidivrate bei Entfernung der inguinalen und femoralen Lymphknoten (< 1 % bei pN0) [409], [410], [407], [411], [393], [412].

Als Richtwert für die Anzahl der in einer Leiste mindestens zu entfernenden Lymphknoten wird in einzelnen retrospektiven Untersuchungen [396] der Cut-off-Wert von ≥ 6 genannt, so auch in der deutschen Fassung der TNM-Klassifikation [163] („Regionäre Lymphadenektomie und histologische Untersuchung üblicherweise von 6 oder mehr Lymphknoten“). Eine retrospektive Studie von Daten der SEER Datenbank [208] kommt zu dem Resultat, dass die Entfernung von > 6 Leisten-Lymphknoten das Gesamtüberleben (overall survival, OS) von Patientinnen mit Lymphknotenmetastasen signifikant verbessert. Allerdings wird in der angegebenen Arbeit nicht klar, ob es sich um die entfernte Anzahl pro Leiste oder pro Patientin handelt. Andere retrospektive Analysen können diesen Cut-off nicht bestätigen [395] oder stellen die Anzahl von < 9 / ≥ 9 entfernte Lymphknoten als prognostisch relevant für Leistenrezidive dar [413]. Bei fortgeschrittenen Tumorstadien ergeben sich in retrospektiven Analysen signifikante Unterschiede bei Cut-off-Werten von < 12 / ≥ 12 entfernten Lymphknoten in beiden Leisten [207] oder < 11 / ≥ 11 entfernten Lymphknoten [394]. Andere Untersucher können keine signifikante Beziehung zwischen der Anzahl der entfernten Lymphknoten und der Rezidiverwartung festellen [414]. Es gibt daher aktuell keinen evidenzbasierten Cut-off Wert für die Anzahl zu entfernender Lymphknoten im Rahmen einer systematischen inguinofemoralen Lymphonodektomie der Leisten.

11.4 Behandlung der kontralateralen Lymphknoten bei lateralem T1b-Primärtumor

11.7	Konsensbasierte Empfehlung	2026
EK	Bei lateralen (> 1 cm von der Mittellinie entfernten) unifokalen Primärtumoren ≤ 2 cm und geringer Infiltration ≤ 5 mm sowie kontralateral bildgebend unauffälligen Lymphknoten kann auch bei ipsilateraler Lymphknoten-Metastase auf ein operatives Staging der kontralateralen Leiste verzichtet werden.	
	Starker Konsens	

Eine Zusammenstellung retrospektiver Daten von kontralateralen Rezidiven bei lateral gelegenen (> 1 cm von der Mittellinie entfernten) T1-Karzinomen mit ≤ 2 cm Durchmesser und negativen ipsilateralen Lymphknoten zeigt 2 Rezidive in der kontralateralen Leiste unter 537 Fällen (0,37 %) [382], [412], [381], [385], [387], [415].

Wenn bei lateralen T1-Tumoren ≤ 2 cm primär nur die ipsilaterale Leiste operiert wurde und die Lymphknoten tumorfrei waren, zeigen sich jedoch kontralateral gemäß

einer anderen Literaturzusammenstellung spätere Leistenrezidive in 2,6 % (5/192) [416], [417], [398], [418], [419], [399], [420].

Eine Cochrane-Analyse konnte aufgrund methodischer Mängel nur wenige Studien einschließen und kam zu der Aussage, dass die alleinige ipsilaterale Lymphonodektomie ein sicheres Verfahren für lateral gelegene T1N0M0-Tumoren (≤ 2 cm) sei [353].

Wenn aber ipsilaterale Metastasen nachgewiesen werden, steigt das Risiko für kontralaterale Metastasen auf bis zu 18 %. Dies scheint allerdings nicht für kleine Primärtumoren ≤ 2 cm im Durchmesser, die nur eine geringe Infiltrationstiefe ≤ 5 mm aufweisen, zu gelten [421]. In einer Publikation von Gonzalez Bosquet et al. werden 163 unilaterale Primärtumoren mit beidseitiger Lymphonodektomie ausgewertet. Davon zeigten 48 Leistenmetastasen: 37 ipsilateral, 8 bilateral, 3 nur kontralateral (1,8 %). Die Rate an kontralateraler Metastasierung insgesamt betrug 11/163 = 6,8 %. Die Tumoren mit bilateraler Metastasierung waren immer > 2 cm im Durchmesser und > 5 mm tief infiltrierend (traditionelle Messmethode nach Wilkinson 1982). Eine Analyse gepoolter GROINSS-V Daten zeigt in einer Untergruppe von 49 Patientinnen mit unilateral positiver Sentinel-Lymphonodektomie bei einseitigem oder beidseitigem Abfluss und Verzicht auf weitere Behandlung der kontralateralen Leiste in 2 Fällen ein kontralaterales Rezidiv innerhalb eines Jahres (4,1 %; beide nach bilateraler Sentinel-Lymphonodektomie mit Invasionstiefe von 6 mm). Bei 1/37 Patientinnen mit streng lateralem Tumor und einseitig positivem Sentinel-Lymphknoten nach einseitigem oder beidseitigem Abfluss wurde eine beidseitige Lymphonodektomie mit dem Ergebnis einer kontralateralen non-Sentinel Metastase durchgeführt wurde (2,7 %; Invasion 3 mm, Tumorgröße 30 mm) [422].

11.5 Lymphknoten Debulking

11.8	Evidenzbasiertes Statement	2026
ST	Bei klinisch vergrößerten metastatisch befallenen Leisten-Lymphknoten kann eine isolierte operative Entfernung dieser Lymphknoten (Debulking) anstelle einer systematischen Lymphonodektomie vor der Radio(chemo)therapie die Morbidität der Gesamtbehandlung senken und die Zeit bis zum Beginn der Radio(chemo)therapie verkürzen.	
Evidenzlevel ⊕⊖⊖⊖	⊕⊖⊖⊖: Leistenrezidiv: sehr gering ⊕⊖⊖⊖ Krankheitsfreies Überleben (DFS): sehr gering ⊕⊖⊖⊖ Gesamtüberleben (OS): sehr gering ⊕⊖⊖⊖ [423], [424], [217]	
	Starker Konsens	

Bei deutlich vergrößerten metastatisch befallenen Lymphknoten in der Leiste sollte eine operative Entfernung erfolgen. Dabei ist unklar, ob ein Dekulking oder eine systematische inguinofemorale Lymphonodektomie vor der anschließenden Radio(chemo)therapie bessere Ergebnisse erreichen [423]. Hyde berichtet von 40 Patientinnen, die bei vergrößerten befallenen Leisten-Lymphknoten entweder einem Debulking oder einer Lymphonodektomie vor der Radio(chemo)therapie unterzogen wurden. Das krankheitsfreie Überleben (disease-free survival, DFS) und das OS war in der univariaten Analyse besser in der Debulking-Gruppe, in der multivariaten Analyse war

der operative Eingriff aber keine unabhängige Variable. In einer prospektiven Studie über 68 Patientinnen mit positiven Leisten-Lymphknoten [424] wurden Debulking, Lymphonodektomie und Sentinel-Lymphonodektomie als Varianten der Vorbereitung zur Radio(chemo)therapie miteinander verglichen. Die Leisten-Rezidivraten waren 16 %, 13 % und 25 %. Die Gruppe mit dem Debulking hatte darüberhinaus signifikant weniger Komplikationen als die Gruppe mit der Lymphonodektomie.

In einer retrospektiven Kohortenstudie wurden 40 Patientinnen mit klinisch auffälligen Leisten-Lymphknoten einem Debulking vor Strahlentherapie unterzogen und mit einer Gruppe von 37 Patientinnen verglichen, die bei vergleichbarem klinischen Befund eine systematische Lymphonodektomie vor Strahlentherapie erhielten.
Das DFS und das OS zeigten keinen signifikanten Unterschied [217].

Ein weiterer Aspekt spricht für ein Debulking bei großen metastatisch befallenen Lymphknoten: Die perioperative Morbidität bei der systematischen inguinofemoralen Lymphonodektomie ist auch bei Anwendung der Dreischnitt-Technik noch erheblich [425], dadurch kann die sich obligat anschließende Radio(chemo)therapie verzögert und ihre antitumorale Wirkung beeinträchtigt werden. Es gibt somit Hinweise, dass ein Debulking bessere Gesamtergebnisse zeigt als eine systematische Lymphonodektomie oder der Verzicht auf eine Operation vor der Radio(chemo)therapie.

11.6 Komplikationen der systematischen inguinofemoralen Lymphonodektomie (LNE) – Ansätze zur Vermeidung

Die systematische inguinofemorale Lymphonodektomie führt zu erheblicher Früh- und Spätmorbidität [417], [425], [426], [427], [428], [429], [430].

Die Angaben in retrospektiven Auswertungen reichen von 14 - 44 % für Wundheilungsstörungen, 13 – 40 % für Lymphozelen und 20 – 35 % für therapiepflichtige Lymphödeme der Beine. Operationstechnische Ansätze zur Verminderung der Morbidität wurden untersucht. In einem systematischen Review [431] wurde herausgearbeitet, dass die getrennten Inzisionen für den Primärtumor und die Leisten-Lymphknoten, der Erhalt der Vena saphena magna, der Erhalt der Fascia lata und der Wundverschluss mit einer kontinuierlichen Naht die Komplikationsraten zu senken scheinen [405], [432], [425], [433], [434], [428], [435]. Demgegenüber wird der Einsatz von Fibrinklebern, von künstlicher Dura mater zur Gefäßabdeckung und eine en-bloc-Resektion bei lateralem Tumorsitz als eher steigernd für die perioperative Morbidität geschildert. Aufwändige Verfahren wie die Transposition des Musculus sartorius über die Leistenwundhöhle, besondere Schnittführungen in der Leiste oder der Einsatz von Kadaver-Dura mater beeinflussen die Komplikationsraten nicht und sollten nicht zum Einsatz kommen [436], [437]. Der minimal invasive Zugang (Video Endoscopic Inguinofemoral Lymphonodectomy = VEIL) scheint die Möglichkeit geringerer Komplikationsraten mit sich zu bringen, allerdings ist die onkologische Sicherheit des Verfahrens noch nicht geklärt [431]. Der Einsatz von speziellen elektrochirurgischen Instrumenten zur Gewebedissektion in der Leiste hat in einer kleinen randomisierten kontrollierten Studie ein positives Resultat erbracht [438], das durch eine umfangreichere Studie bestätigt werden sollte.

Die Vermeidung postoperativer Morbidität wurde auch durch eine Eingrenzung des Resektionsfeldes in der Leiste nach anatomischen Studien angeregt [439], [440]. Bisher fehlen für solche chirurgischen Modifikationen vergleichende Studien.

Die Ableitung der Lymphflüssigkeit aus der Leistenwunde durch die Einlage einer inguinoperitonealen Drainage über 3 Monate wurde als machbar und effektiv beschrieben, eine prospektive multizentrische Studie sei erforderlich [441]. In einer multizentrischen prospektiven Beobachtungsstudie wurde ein Vergleich zwischen einer Kurzzeit-Drainage (max. 5 Tage) und einer volumengesteuerten Drainage durchgeführt. Es zeigte sich eine deutlich geringere Morbidität bei der Letzteren [442].

11.7 Sentinel-Lymphonodektomie (SLNE)

11.7.1 Indikation

11.9	Evidenzbasiertes Statement	2026
ST	Die beste Methode der postoperativen Komplikationsverminderung bei indiziertem operativem Leistenstaging und fehlenden Kontraindikationen ist die Anwendung des Sentinel-Verfahrens.	
Evidenzlevel **2** Oxford 2011	2: Covens et al. 2015: Systematischer Review und Metaanalyse mit deutlichem Effekt Van der Zee et al. 2008: prospektive multizentrische Observationsstudie mit deutlichem Effekt [392], [443]	
	Starker Konsens	

11.10	Evidenzbasierte Empfehlung	2026
Empfehlungsgrad **A**	Bei unifokalem Primärtumor mit < 4 cm Durchmesser und klinisch und bildgebend negativen Leisten-Lymphknoten soll die Sentinel-Lymphonodektomie für das operative Staging der Leisten-Lymphknoten eingesetzt werden, unter Beachtung der unter Empfehlung 11.11 genannten Voraussetzungen. Kann keine Sentinel-Lymphonodektomie durchgeführt werden oder gelingt keine Darstellung, soll eine systematische inguinofemorale Lymphonodektomie erfolgen.	
Evidenzlevel **2** Oxford 2011	2: Van der Zee et al. 2008: prospektive multizentrische Observationsstudie mit deutlichem Effekt Covens et al. 2015: Systematischer Review und Metaanalyse mit deutlichem Effekt [392], [443]	
	Starker Konsens	

11.11	Konsensbasierte Empfehlung	2026
EK	**Als Voraussetzungen für eine Sentinel-Lymphonodektomie sollen vorliegen:** • Unifokaler Tumor • Max. Tumordurchmesser in der Hautebene < 4 cm • Klinisch und sonographisch unauffällige Leisten-Lymphknoten • Erfahrung im Team mit dem Sentinel-Markierungsverfahren • Verwendung von Technetium Nanokolloid zur Markierung, die ergänzende Verwendung von Farbstoffen (ICG, Patentblau) kann die Detektionsrate erhöhen • Ultrastaging der Lymphknoten mit immunhistochemischen Zusatzuntersuchungen der in der HE-Färbung unauffälligen Lymphknoten durch die Pathologie • Eingehende Aufklärung der Patientin über Vorteile und mögliche onkologische Risiken der Methode • Compliance der Patientin für eine regelmäßige Nachsorge	
	Starker Konsens	

Die Gesamthäufigkeit einer Leistenmetastasierung bei primär operablen Vulvakarzinomen liegt in der Größenordnung von 25 - 30 % [177], damit stellt bei > 70 % der Patientinnen eine Behandlung der Leisten eine Übertherapie dar. Mittels klinischer Untersuchung und/oder bildgebender Verfahren sind diese Patientinnen nicht eindeutig identifizierbar (siehe Kapitel 7). Bei der klinischen Untersuchung der Leisten wird eine Beteiligung der Lymphknoten in bis zu 30 % über- oder unterschätzt [444], [273], [445]. Die Sensitivität und Spezifität der bildgebenden Verfahren schwankt je nach Ansatz zwischen 70 und 90 % (siehe auch Kapitel 7.2) [273]. Damit ist ein operatives Staging der Leiste auch bei klinisch und bildgebend unauffällig eingestuften Lymphknoten unabdingbar, um Leistenrezidive zu vermeiden, wenn eine Invasionstiefe > 1 mm nach Wilkinson vorliegt. Gleichzeitig geht die systematische inguinofemorale Lymphonodektomie mit hohen Morbiditätsraten einher. Wann immer indiziert und onkologisch vertretbar, soll daher die Sentinel-Lymphonodektomie als Stagingverfahren für die Leisten-Lymphknoten zum Einsatz kommen.

In den Studien zur Sentinel-Lymphonodektomie sind Risikofaktoren für falsch negative Resultate identifiziert worden, die zu Ausschlusskriterien für die Sentinel-Lymphonodektomie geführt haben. Dazu gehören:

- Multifokale Primärtumoren [392]
- Primärtumoren ≥ 4 cm Durchmesser [446], [447], [443]
- Klinisch und/oder sonographisch auffällige Leisten-Lymphknoten [447], [443]
- Eingeschränkte patho-histologische Untersuchungsmöglichkeiten der Sentinel-Lymphknoten (Ultrastaging, Immunhistochemie) [392]

Eine Schnellschnittdiagnostik am Sentinel-Lymphknoten ist möglich, die Aussage ist relativ sicher. Zu bedenken ist aber die Einbuße an diagnostischer Präzision für die Gesamtaufarbeitung der Sentinel-Lymphknoten, weil geringe Teile der Sentinel-Lymphknoten dem Ultrastaging und der Immunhistochemie (IHC) vorenthalten bleiben. Dies ist abzuwägen mit der ggf. eingesparten Belastung durch eine erneute Operation. Wenige der Publikationen zum Thema [448], [202], [449] beschäftigen sich überhaupt mit Leistenrezidiven nach intraoperativem Schnellschnitt mit negativem

Sentinel-Lymphknoten. In einer größeren Serie zum Thema von Swift at al. über 173 Patientinnen unterschied sich das berichtete 3-Jahres-Leistenrezidivfreie Überleben bei pN0 Patientinnen nach intraoperativer Schnellschnittdiagnostik mit 91,6 % nicht von pN0 Patientinnen ohne Schnellschnittdiagnostik (91,7 %) [448].

11.7.2 Detektionsrate und –verfahren der Sentinel-Lymphonodektomie (SLNE)

11.12	Konsensbasierte Empfehlung	2026
EK	Bei Tumoren mit Mittellinienbeteiligung ist bei Durchführung einer Sentinel-Lymphonodektomie eine bilaterale Detektion Voraussetzung. Bei nur einseitiger Darstellung soll kontralateral eine systematische inguinofemorale Lymphonodektomie erfolgen.	
	Starker Konsens	

Die Tracerinjektion erfolgt an 4 Punkten peritumoral intradermal. Bei lateralem Tumorsitz kann zusätzlich eine kontralaterale Markierung des Abflusses erfolgen, hierzu liegen aber keine Daten vor. Eine präoperative Szintigraphie erfolgt, um Lage und Zahl der markierten Sentinel-Lymphknoten zu beurteilen [443].

In einer großen Metaanalyse von Hassanzade et al. [447] mit 1.948 Patientinnen aus 47 Studien werden Sentinel-Detektionsraten von 94.4 % bezogen auf Patientinnen und von 84,6 % bezogen auf Leisten für die inguinale Sentinel-Lymphonodektomie angegeben. Diese Detektionsrate beruht im Wesentlichen auf der Technetiumdarstellung (99mTc). Die besten Detektionsraten erreicht die Kombination von mehreren Detektionsmethoden (Technetium/Patentblau oder Technetium/Indocyanin Grün (ICG)). ICG scheint hierbei dem Patentblau überlegen, es besteht aber kein einheitliches Protokoll bzgl. der Injektionsmenge und Technik. Deken et al. [450] konnten in einer randomisierten Studie eine Detektionsrate von 97 % bei der Kombination von 99mTc/ICG verglichen mit 92,7 % bei Markierung mit 99mTc/Patentblau zeigen, allerdings ohne statistisch signifikanten Unterschied. In einem systematischen Review von 13 Studien zwischen 2011 und 2020 zeigen sich analoge Detektionsraten der beiden Kombinationsverfahren [451]. In einer kürzlich publizierten Metaanalyse von Donna et al. [452] ergibt sich eine sehr hohe Detektionsrate bei Sentinel-Markierung mit ICG alleine (91,9 % / Leiste und 94,8 % / Patientin) analog zu der bei Technetium-Markierung alleine. Bei heterogenen Protokollen bleibt aber aktuell die Technetium-Markierung bzw. eine Doppelmarkierung der Goldstandard. SPIO (Superparamagnetische Eisenoxid-Darstellung im MRT) stellt ein neues nicht-radioaktives Verfahren zur Sentinel-Lymphknoten-Detektion dar. Aufgrund der bislang kleinen und überwiegend nicht randomisierten Studien kann SPIO außerhalb klinischer Studien derzeit nicht als gleichwertiger Ersatz für Tc-99m empfohlen werden [453].

Die Detektionsraten verschlechtern sich bei Vorliegen einer Metastasierung oder bestehender Adipositas [392], [454].

Bei Tumoren mit Mittellinienbeteiligung sollte immer ein beidseitiger Abfluss vorliegen, da das Risiko kontralateraler Metastasen bei einseitigem Abfluss erhöht ist

[455], [422]. Wenn in diesen Fällen kein beidseitiger Abfluss nachweisbar ist, muss die nicht dargestellte Leiste systematisch lymphonodektomiert werden.

In > 80 % der Fälle findet sich der Sentinel-Lymphknoten im Bereich der oberflächlichen medialen Leisten-Lymphknoten, die femoralen Lymphknoten sind in etwa 15 % primär drainierend [456].

11.7.3 Vorteile und Risiken

11.13	Konsensbasiertes Statement	2026
EK	Die Sentinel-Lymphonodektomie senkt gegenüber der systematischen inguinofemoralen Lymphonodektomie die Früh- und Spätmorbidität signifikant, erhöht aber gleichzeitig in geringem Maße das Risiko eines Leistenrezidivs.	
	Starker Konsens	

Die Raten an frühen und späten postoperativen Komplikationen in den Leisten und die Beine betreffend sind signifikant geringer nach Sentinel-Lymphonodektomie als nach systematischer inguinofemoraler Lymphonodektomie (siehe Tabelle 16) [392], [426], [447], [443].

Tabelle 16: Vergleich der Früh- und Spätmorbidität von SLNE und systematischer LNE in einer prospektiven Beobachtungsstudie (GROINS-V-I)
[426], [392]

Morbidität	SLNE in %	SLNE + systemat. LNE in %	p-Wert
Frühmorbidität			
Wundheiltungsstörungen Leiste	11,7	34,0	0,001
Entzündungen	4,5	21,3	0,001
Stationärer Aufenthalt	8,4	13,7	0,001
Spätmorbidität			
Lymphödem	1,9	25,2	0,001
Rezidivierendes Erysipel	0,4	16,2	0,001
SLNE: Sentinel-Lymphonodektomie, LNE: Lymphonodektomie			

Bei Einhaltung der Selektionskriterien aus Empfehlung 11.11 für die Durchführung der Sentinel-Lymphonodektomie ist die Methode beim frühen Vulvakarzinom sicher einsetzbar mit einer isolierten Leistenrezidivrate von 2,5 % nach 5 Jahren bei negativen Sentinel-Lymphknoten [457].

Andererseits bringt die Sentinel-Lymphonodektomie onkologische Risiken mit sich: jede falsch negativ diagnostizierte Leiste führt potentiell zu einem Leistenrezidiv, das eine schlechte Prognose mit sich bringt. Das 2-Jahres OS für Patientinnen mit inguinalem Rezidiv in einer zuvor negativen Leiste nach kompletter Lymphonodektomie beträgt knapp über 20 % [458], [386], [381], [382], [397], [399], [392], [400], [401], [402]. Allerdings ist die Datenlage zur Prognose nach Leistenrezidiv aufgrund alleiniger falsch negativer Sentinel-Lymphonodektomie sehr begrenzt. In neueren Fallserien [459], [460] scheint die Prognose nach multimodaler Therapie des Rezidivs (z.B. inguinofemorale Lymphonodektomie und anschließende Radiotherapie) in diesen Fällen besser (2-Jahres OS 80 %) als bei Patientinnen nach alleiniger inguinofemoraler Lymphonodektomie. Es handelt sich aber um sehr begrenzte Fallzahlen.

Regelmäßige Ultraschalluntersuchungen der Leisten innerhalb der ersten 2 Jahre nach Erstdiagnose im Rahmen der Nachsorge führen zu einer früheren Detektion von asymptomatischen Leistenrezidiven (siehe Kapitel 0) [460].

Die vorliegenden Metaanalysen der Studien zur Sentinel-Lymphonodektomie berichten einhellig von Falsch-Negativ-Raten (FNR) in der Größenordnung von 6,6 – 10 % je nach Tracerverfahren [447], [461], [443]. Die wesentlichen Studien zur Durchführung der Sentinel-Lymphonodektomie, auf deren Basis die Empfehlung zur Anwendung erfolgt, zeigen eine Metastasierungshäufigkeit in die Leisten-Lymphknoten von insgesamt 30 % bei Beachtung der unter Empfehlung 11.11 gegebenen Kriterien [392], [446]. Das individuelle Risiko kann durch die Berücksichtigung der jeweiligen Infiltrationstiefe noch genauer abgeschätzt werden (siehe Tabelle 14), denn diese Metastasierungswahrscheinlichkeit ergibt multipliziert mit der FNR von ca. 10 % das individuelle Risiko der Patientin dafür, dass bei ihr durch die Sentinel-Lymphonodektomie eine Metastase in den Leisten übersehen wird, die bei einer systematischen Lymphonodektomie erkannt und entfernt werden könnte.

Die Abwägung der Vorteile und Risiken der Sentinel-Lymphonodektomie im Vergleich zur systematischen Lymphonodektomie ist Gegenstand der Patientinnenaufklärung und der Therapie-Entscheidung.

11.7.4 Beurteilung der Sentinel-Lymphonodektomie (SLNE) durch Patientinnen und Behandler

Rezidivfreie Patientinnen nach systematischer Lymphonodektomie mit entsprechend hohen Morbiditätsraten wurden nach einem mittleren Follow-up von 10 Jahren befragt, ob sie nach ihren Erfahrungen das Sentinel-Lymphonodektomie-Verfahren mit einer FNR von 5 % akzeptieren würden. 66 % der Patientinnen gaben an, wieder die systematische Lymphonodektomie wählen zu wollen. Eine gleiche Frage an Gynäkologen ergab, dass 60 % von ihnen eine 5 - 20%-ige FNR für akzeptabel halten [462]. Eine ähnliche Studie bei 60 Patientinnen mit systematischer Lymphonodektomie ergab eine Quote von 80 %, die wieder eine Lymphonodektomie wählen würden bei einer 5 %igen FNR der Sentinel-Lymphonodektomie. Dazu gaben 53 % der Patientinnen an, überhaupt kein zusätzliches Risiko für ein Leistenrezidiv akzeptieren zu wollen [463]. Eine Umfrage unter GROINSS-V-Patientinnen im Vergleich von Sentinel-Lymphonodektomie (n = 35) versus Sentinel-Lymphonodektomie + systematische

Lymphonodektomie wegen positiver Lymphknoten (n = 27) ergab nach im Mittel 33 Monaten Intervall zwischen Operation und Befragung in diesem kleinen Kollektiv bei den Fragen zur allgemeinen Lebensqualität keinen Unterschied [426]. Der Grund dafür könnte darin liegen, dass die Belastung durch die Morbidität kompensiert wird durch die erlebte Sicherheit in einem rezidivfreien Überleben. Diese Resultate unterstreichen die Bedeutung einer sorgfältigen Aufklärung und Abwägung zwischen der geringeren Morbidität und den onkologischen Risiken.

11.7.5 Weiterbehandlung bei Sentinel-positiven Befunden

11.14	Konsensbasierte Empfehlung	2026
EK	Bei Nachweis jeglicher Tumorabsiedelung im Sentinel-Lymphknoten soll eine weitere Therapie der betroffenen Leiste erfolgen.	
	Starker Konsens	

11.15	Evidenzbasierte Empfehlung	2026
Empfehlungsgrad **B**	Bei Nachweis minimaler Metastasierung in den Sentinel-Lymphknoten (≤ 2 mm / isolierte Tumorzellen) sollte auf eine systematische inguinofemorale Lymphonodektomie zugunsten einer alleinigen Radiotherapie der betroffenen Leiste verzichtet werden.	
Evidenzlevel **⊕⊕⊖⊖ bis ⊕⊖⊖⊖**	⊕⊕⊖⊖ bis ⊕⊖⊖⊖: Morbidität (Lymphödem): sehr gering ⊕⊖⊖⊖ Morbidität (lebensbedrohliche kardiovaskuläre Komplikationen): sehr gering ⊕⊖⊖⊖ Morbidität (Länge der Hospitalisierung): gering ⊕⊕⊖⊖ Leistenrezidiv (unklar, ob damit Lymphknoten-Rezdiv gemeint ist): sehr gering ⊕⊖⊖⊖ Gesamtüberleben (OS): sehr gering ⊕⊖⊖⊖ [353], [464], [465]	
	Konsens	

11.16	Evidenzbasierte Empfehlung	2026
Empfehlungsgrad **A**	Wird im Sentinel-Lymphknoten eine Makrometastase nachgewiesen (> 2 mm), soll auf der betroffenen Seite eine systematische inguinofemorale Lymphonodektomie erfolgen.	
Evidenzlevel **⊕⊖⊖⊖**	⊕⊖⊖⊖: Ipsilaterales Leistenrezidiv: sehr gering ⊕⊖⊖⊖ [353], [464], [392], [465], [398]	
	Starker Konsens	

In allen Fällen, in denen die Sentinel-Lymphknoten auch nach Durchführung eines histopathologischen Ultrastagings metastasenfrei sind, ist eine weitere Behandlung der Leisten nicht erforderlich.

Die sorgfältige Aufarbeitung der Lymphknoten in der GROINSS-V-Studie hat ergeben, dass in allen Fällen eines Nachweises von Tumorzellen in den Sentinel-Lymphknoten das Risiko einer Ausbreitung auch in non-Sentinel-Lymphknoten der gleichen Leiste erhöht ist [464]. Dieses Risiko steigt mit der Größe und Zahl der Sentinel-Metastasen (siehe Tabelle 17).

Tabelle 17: Inzidenz metastatisch befallener non-Sentinel-Lymphknoten in Abhängigkeit von der Größe der Sentinel-Lymphknoten-Metastase
[464]

Tumornachweis im Sentinel-Lymphknoten	Anz. Leisten mit pos. LK	Anz. LNE bei pos. SN	Anz. Leisten mit pos. non-SN	non-SN-Metastasen in % der Leisten
ITC	51	24	1	4,2
<= 1 mm	13	10	1	10
> 1 - 2 mm	12	9	1	11,1
> 2 - 5 mm	15	15	2	13,3
> 5 - 10 mm	9	8	5	38,5
> 10 mm	9	8	5	62,5
Summe	116	79	15	19,0

SN: sentinel node / Sentinel-Lymphknoten, LK: Lymphknoten, LNE: Lymphonodektomie

Das bei der Sentinel-Lymphknotenbiopsie routinemäßig durchgeführte Ultrastaging der Sentinel-Lymphknoten in Schnittstufen und unter Einsatz der Immunhistochemie führt auch zur Aufdeckung von sehr kleinen Metastasen (Mikrometastasen ≤ 2 mm und ITC (isolierte Tumorzellen), die bei der üblichen Aufarbeitung eines Lymphonodektomie-Präparates nicht immer entdeckt werden. In der GROINSS-V-I-Studie wurden 55 % der positiven Sentinel-Lymphknoten in der Routine-Histologie diagnostiziert und 45 % erst mittels Ultrastaging [392], [464].

Bei Nachweis geringer Metastasierung im Sentinel-Lymphknoten (Tumormanifestation ≤ 2 mm Durchmesser) ergibt sich aus den Daten der GROINSS-V-II Studie, dass eine inguinale Radiatio mit 50 Gy das Risiko eines Leistenrezidivs hinreichend senkt (isolierte 2-Jahres-Leistenrezidivrate 1,6 % nach alleiniger Radiotherapie) bei gleichzeitig signifikant geringerer Morbidität. Eine alleinige Nachbestrahlung bei Metastasen > 2 mm im Sentinel-Lymphknoten ist dagegen nicht ausreichend im Vergleich zu einer

kompletten inguinofemoralen Lymphonodektomie +/- Radiotherapie. Die 2-Jahres-Rezidivrate lag in diesen Fällen bei 22 % im Falle einer alleinigen Radiotherapie verglichen mit 6,8 % nach inguinofemoraler Lymphonodektomie +/- Radiotherapie [465].

11.7.6 Kontralaterales Vorgehen bei einseitig positivem Sentinel-Lymphknoten

11.17	Evidenzbasierte Empfehlung	2026
Empfehlungsgrad **0**	Bei nur einseitig positivem Sentinel-Lymphknoten nach bilateraler Sentinel-Lymphonodektomie kann auf die systematische inguinofemorale Lymphonodektomie der kontralateralen Seite in Abwägung mit der individuellen Risikosituation der Patientin unter Berücksichtigung evtl. Komorbiditäten und des leicht erhöhten kontralateralen Leistenrezidivrisikos verzichtet werden.	
Evidenzlevel **3** Oxford 2011	3: Van der Kolk et al. 2022: gepoolte Analyse, retrospektive Studie aus prospektiven Kohorten, heterogen, nicht randomisiert [353], [421], [466], [422], [467], [468], [469]	
	Starker Konsens	

Die Daten zur Rate kontralateral falsch-negativer Sentinel-Lymphknoten bzw. kontralateraler Leistenrezidive nach nicht erfolgter kontralateraler systematischer Lymphonodektomie bei einseitig positiver Sentinel-Lymphonodektomie sind widersprüchlich. Retrospektive Studien zu dieser Sachlage ergaben heterogene Ergebnisse zur Frage der Sicherheit einer alleinigen ipsilateralen systematischen Lymphonodektomie bei nur einseitig positiven Sentinel-Lymphknoten. Woelber et al. und Ignatov et al. [468], [466] detektierten niedrige Raten kontralateraler non-Sentinel Metastasen mit 0 % (0/28), 5.3 % (1/19) und 0 % (0/62). Im Gegensatz dazu berichteten Winarno at al. [467] über kontralaterale non-Sentinel Metastasen in 22 % (4/18) der Patientinnen. In der Studie zeigte sich die Invasionstiefe eng korreliert mit dem Risiko einer kontralateralen inguinalen Metastasierung. Nach unveröffentlichten Daten aus der GROINSS-V-I-Studie war die Leistenrezidivrate nach beidseitiger Sentinel-Lymphonodektomie und einseitig positiven Sentinel-Lymphknoten in der nicht lymphonodektomierten kontralateralen Leiste nach 3 Jahren leicht erhöht gegenüber Patientinnen mit beidseitig negativem Sentinel (2,9 % gegenüber 2,5 %). Bei Patientinnen mit beidseitiger kompletter Lymphonodektomie trotz nur einseitig positivem Sentinel zeigten sich auf der Seite mit negativem Sentinel-Lymphknoten in 4,3 % der Fälle non-Sentinel Metastasen (oral communication Arte van der Zee 10-2014). Zu Bedenken ist hier, dass die Behandlung der kontralateralen Leiste im Protokoll der Studie nicht festgelegt wurde, so dass ein erheblicher Selektionsbias vorliegen könnte.

Gepoolte Daten aus der GROINSS-V Studienserie über alle Patientinnen mit nur einseitiger Behandlung der Leiste - sei es nach beidseitiger Sentinel-Lymphonodektomie mit nur einseitig metastatischem Befund oder bei nur einseitigem Abfluss mit positivem Sentinel im Falle von lateralen Tumoren zeigen eine kontralaterale Metastasierung (Rezidiv bei unbehandelter Leiste/non-Sentinel Metastase bei Lymphonodektomie) in 3.3 % (8/244) [422]. Allerdings variiert das Risiko einer kontralateralen Metastasierung je nach betrachteter Subgruppe erheblich (0-6,1 % Risiko für kontralaterale

Metastasierung trotz negativem Sentinel). Bei 49 von 181 Patientinnen mit einseitig positivem Sentinel und bilateralem Abfluss mit bilateraler Sentinel-Lymphonodektomie, erfolgte eine bilaterale systematische Lymphonodektomie mit Nachweis einer kontralateralen non-Sentinel Metastase in 3 Fällen, also in 6,1 %. Die Sicherheit eines nur einseitig negativen Sentinel-Lymphknotens entspricht damit vermutlich nicht der bei beidseitig negativem Befund (2,5 % isolierte Leistenrezidive). Dieser Effekt entsteht am ehesten durch das erhöhte Baseline-Risiko für eine nodale Beteiligung bei bekannter FNR des Sentinelverfahrens generell von 6,6 – 10 %. Steigt das Baseline-Risiko der Patientinnen für eine Streuung in die Lymphknoten an (z.B. bei hoher Invasionstiefe), steigt auch das individuelle Risiko für einen falsch negativen Sentinel. Morbidität und onkologische Sicherheit müssen hier sorgfältig abgewogen werden (siehe Kapitel 11.7.3).

11.7.7 Sekundäre/erneute Sentinel-Lymphonodektomie (SLNE)

Die Morbiditätsverminderung durch die Sentinel-Lymphonodektomie führt zur Ausweitung der Indikationskriterien im klinischen Alltag. Diesbezüglich zeigen mehrere retrospektive Untersuchungen, dass die nicht zeitgleich mit der Operation des Primärtumors durchgeführte Sentinel-Lymphonodektomie die Ergebnisse des Verfahrens nicht verändert [470], [471], [469], [472] und auch noch mehrere Wochen nach einer Primärtumoroperation an der Vulva mittels Umspritzung des Narbenbereichs durchgeführt werden kann.

Bzgl. der Durchführung einer Sentinel-Lymphonodektomie in der Rezidivsituation liegt keine ausreichende Evidenz vor. Eine kleine Serie zu dieser Frage zeigt eine gute Durchführbarkeit bei allerdings geringeren Detektionsraten und atypischen Abflussmustern verglichen mit der Durchführung in der Primärsituation [473], [474]. Das Risko einer nodalen Beteiligung in der Leiste nach initial erfolgter Sentinel-Lymphonodektomie entspricht bei Lokalrezidiv etwa dem bei der Primärdiagnose (siehe Kapitel 15.4) [475].

11.8 Pelvine Lymphknoten

11.8.1 Indikation zur Behandlung

11.18	Evidenzbasierte Empfehlung	2026
Empfehlungsgrad **A**	Finden sich in der Leiste ≥ 3 Lymphknotenmetastasen oder ≥ 2 Lymphknotenmetastasen ≥ 5 mm, dann sollen die pelvinen Lymphknoten dieser Seite einem operativen Staging unterzogen oder in die adjuvante Radio(chemo)therapie einbezogen werden. Bei Patientinnen, bei denen in der Leiste eine große Einzelmetastase (in der Regel ≥ 10 mm) und/oder ein extrakapsuläres Tumorwachstum der Lymphknotenmetastasen vorliegt, sollten die pelvinen Lymphknoten dieser Seite einem operativen Staging unterzogen oder in die adjuvante Radio(chemo)therapie einbezogen werden.	
Evidenzlevel ⊕⊖⊖⊖	⊕⊖⊖⊖: Leistenrezidiv: sehr gering ⊕⊖⊖⊖ Gesamtüberleben (OS): sehr gering ⊕⊖⊖⊖ [421], [476], [380], [477], [218], [478], [479], [480], [481], [482]	
	Starker Konsens	

Grundsätzlich ist eine pelvine Metastasierung bei Erstdiagnose eines Vulvakarzinoms selten, die Rate wird auf weniger als 10 % aller primären Karzinome geschätzt. Pelvine Lymphknotenmetastasen treten nur bei Patientinnen auf, die ipsilateral befallene Leisten-Lymphknoten aufweisen [403], [377], [379], [380], [482], [476]. Liegt eine lymphogene Metastasierung in die Leiste vor, wird das Risiko für pelvine Lymphknotenmetastasen in älteren Serien mit ca. 30 % angegeben [379], [380], [478], [476], Bei Patientinnen mit Leistenmetastasen besteht eine Korrelation zwischen der Anzahl befallener Leisten-Lymphknoten und der Wahrscheinlichkeit eines pelvinen Befalls. In der retrospektiven multizentrischen AGO-VOP.2 QS Vulva Studie wurden 306 Patientinnen mit primär nodal-positivem Vulvakarzinom bzgl. der pelvinen Therapie und Beteiligung analysiert [482]. Insgesamt wurde ein Lymphknoten-Befall bei 18,5 % der nodal-positiven Patientinnen beobachtet – dieser trat erst bei Patientinnen mit ≥ 3 Lymphknotenmetastasen < 5 mm oder ≥ 2 Lymphknotenmetastasen ≥ 5 mm auf und wurde dann in 25 % nachgewiesen. Das Risiko einer pelvinen Metastasierung liegt in der vorgestellten Arbeit mit < 20 % deutlich unter den zuvor berichteten 30 %. Diese Abweichung ist vermutlich eine Folge der Negativselektion in den retrospektiven Kohorten. Ähnliche Zahlen finden sich aber auch in einer retrospektiven Analyse von Gonzales-Bosquet et al. [421]: Von 108 Patientinnen mit pelviner Lymphonodektomie bei positiven inguinalen Lymphknoten zeigten nur 13 % eine pelvine Beteiligung, davon hatte keine Patientin < 3 positive Leisten-Lymphknoten. Die Durchführung einer pelvinen Therapie – welcher Art auch immer - bei ≤ 2 intrakapsulären Metastasen mit < 5 mm Metastasendurchmesser und unauffälligen pelvinen Lymphknoten in den Staginguntersuchungen ist damit nicht indiziert. Dies gilt vermutlich nicht bei extrakapsulärem Wachstum einer Metastase, da hier das Risiko für eine weitere Lymphknoten-Beteiligung deutlich erhöht ist [477], [218], [480]. Auch bei großen Einzelmetastasen oder bei > 50 % Replacement des Lymphknoten-Gewebes durch die Metastase steigt das Risiko für eine weitere Lymphknoten-Beteiligung und die Prognose

verschlechtert sich. In einer Arbeit von Origoni et al. [480] werden 38 Patientinnen mit Leistenmetastasen analysiert, dabei zeigt sich die absolute Metastasengröße im Lymphknoten hochgradig relevant für die Prognose: 5-Jahres OS bei ≤ 5 mm: 91 %, bei 5-15 mm: 42 %, bei ≥ 15 mm: 20 %. p = 0,001. Auch bei nur einem befallenen Lymphknoten bleibt dieser Zusammenhang bestehen: ≤ 5 mm: 90 %, 5-15 mm: 38 %, ≥ 15 mm: 100 % (1 Fall), p = 0,046). Informationen über eine pelvine Beteiligung in diesen Fällen werden aber nicht gegeben [480]. In einer weiteren Arbeit von Raspagliesi et al. werden von den Leisten-Lymphknoten die Eigenschaften „nodal replacement by metastasis < 50 %/>50 %“ und extrakapsuläres Metastasenwachstum als prognostisch signifikant ermittelt. Die pelvine Lymphonodektomie bei Leistenmetastasen zeigte keinen Einfluss auf das OS [483].

11.8.2 Art der Behandlung

Bei Indikation zur Therapie der pelvinen Lymphabflussgebiete bleibt die optimale Strategie weiterhin unklar. Die prospektiv randomisierte GOG-37-Studie [476], [481] der Gynecologic Oncology Group (GOG) untersuchte bei Patientinnen mit mindestens einem positiven inguinalen Lymphknoten nach Tumorresektion und systematischer inguinofemoraler Lymphonodektomie die Frage, welche Methode zur Behandlung der pelvinen Lymphknoten besser sei: Operation oder Radiotherapie. Die Studie wurde wegen der deutlichen Unterlegenheit des operativen Armes abgebrochen (2-Jahres und 6-Jahres OS 68 % und 36 % für die bestrahlte Gruppe, versus 54 % und 13 % für die nicht bestrahlte Gruppe). Problematisch ist, dass im operativen Arm auch keine adjuvante Therapie der Inguinalregion erfolgte, so dass die Rate an inguinalen Rezidiven in der operierten Gruppe mit 23,8 % sehr hoch ausfiel, mit entsprechend schlechter Prognose. Interessanterweise traten im operativen Arm nur in 1,8 % später pelvine Rezidive gegenüber 6,8 % im Bestrahlungsarm auf.

Die Art des therapeutischen Vorgehens bei bestehender Indikation ist bisher nicht durch Studienergebnisse abgesichert. Ein operatives Staging im Sinne einer systematischen pelvinen Lymphonodektomie auf der inguinal betroffenen Seite mit negativem Ergebnis kann der Patientin die weitere Strahlentherapie des kleinen Becken ersparen [478]. Dies ist vor allem bei Patientinnen mit nicht abgeschlossener Familienplanung relevant. Das Staging kann bei einzeitigem Vorgehen offen chirurgisch von der Leistenwunde aus als extraperitoneale Resektion der iliakalen und obturatorischen Lymphknoten durchgeführt werden. Im zweizeitigen Verfahren bietet sich der laparoskopische Weg an. Finden sich positive pelvine Lymphknoten, so ist eine pelvine Radiatio indiziert.

Wird kein operatives Staging der Becken-Lymphknoten durchgeführt, so ist eine Strahlentherapie des kleinen Beckens zusammen mit der betroffenen Leiste indiziert. Generell ist eine Verzögerung des Beginns der Bestrahlung durch die pelvine Lymphonodektomie zu vermeiden, da diese mit einer Prognoseverschlechterung einhergehen kann [484]. Finden sich deutlich vergrößerte metastatisch befallene Becken-Lymphknoten, so sind die Ausführungen zum Debulking bei Leisten-Lymphknoten (siehe Kapitel 11.5) auch auf die pelvine Behandlung anzuwenden.

12 Strahlentherapie

N. Arians, **S. Corradini**, Y. Goy, V. Hagen, P. Hantschmann, **C. Petersen**, L. Wölber, M. H. Zimmermann

12.1 Postoperative adjuvante Strahlentherapie

12.1.1 Postoperative adjuvante Strahlentherapie des Tumorbettes

12.1	Evidenzbasierte Empfehlung	2026
Empfehlungsgrad **A**	Eine postoperative Strahlentherapie des Tumorbettes soll bei positiven Resektionsrändern (R1/R2) durchgeführt werden, wenn eine Nachresektion nicht möglich ist.	
Evidenzlevel **3** Oxford 2011	3: Chapman et al. 2017: retrospektive Interventionsstudie aus National Cancer Database, nicht randomisiert, n = 3075 [485], [486], [487], [488]	
	Starker Konsens	

Bis zu 40 % der Patientinnen erleiden nach Resektion eines frühen Vulvakarzinoms ein lokales Rezidiv oder ein erneutes primäres Vulvakarzinom innerhalb von 10 Jahren [489], [457]. Eine systematische Übersichtsarbeit von 22 Studien durch Te Grootenhuis et al. ergab eine jährliche Lokalrezidivrate von 4 % ohne Plateau [108].

Das Hauptziel der adjuvanten Bestrahlung des Tumorbettes besteht darin, das Risiko von lokalen Rezidiven im Bereich der Vulva zu verringern. Lokalrezidive sind mit einer signifikant schlechteren Prognose verbunden. Die Langzeitergebnisse der GROINSS-V I Studie konnten zeigen, dass das krankheitsspezifische 10-Jahres Überleben (disease-specific survival, DSS) im Falle eines Lokalrezidivs signifikant von 90 % auf 69 % ($p < 0,0001$) sinkt. Ebenso fand eine Subgruppenanalyse der retrospektiven AGO-CaRE-1 Studie, dass bei Patientinnen mit einem isoliertem Lokalrezidiv der Vulva das 5-Jahres Gesamtüberleben (overall survival, OS) mit 66.9 % signifikant eingeschränkt ist im Vergleich zu Patientinnen ohne Lokalrezidiv (HR für OS: 5,9: 95%-KI: 4,3-8,2). Ein positiver Lymphknoten-Status sowie positive Resektionsränder waren prognostische Faktoren für das Auftreten eines Lokalrezidivs der Vulva. Außerdem entwickelten 30 % der Patientinnen der Kohorte im Verlauf ein weiteres Lokalrezidiv [489].

Bei positiven Resektionsrändern (R1/R2) verbessert die postoperative Strahlentherapie in retrospektiven Kohorten die Prognose. In einer retrospektiven Kohorte von 62 Patientinnen mit Vulvakarzinom im Stadium I-IV nach chirurgischer Resektion mit positiven Resektionsrändern reduzierte die postoperative Strahlentherapie im Vergleich zur alleinigen Resektion signifikant das Lokalrezidivrisiko ($p = 0,0048$) und verbesserte das OS ($p = 0,0016$) [485]. In einer anderen retrospektiven Studie mit 205 Patientinnen wurde ebenso festgestellt, dass bei positiven Resektionsrändern ein deutlich höheres Lokalrezidivrisiko vorlag (HR = 7,02; 95%-KI: 2,66-18,54). Von diesen Patientinnen wiesen 56 % ein Lokalrezidiv nach alleiniger Resektion auf - im Vergleich zu 0 % nach zusätzlicher adjuvanter Strahlentherapie [486].

Eine größere multizentrische retrospektive Kohortenstudie mit 257 Patientinnen zeigte, dass bei Patientinnen mit positiven/knappen Resektionsrändern (definiert als ≤ 10 mm) das 5-Jahres OS durch eine adjuvante Strahlentherapie signifikant länger war als nach alleiniger Resektion (67,6 % versus 29 %, p < 0,001) [487]. Ebenso konnte eine retrospektive Registerauswertung der National Cancer Data Base aus den USA mit 3.075 Patientinnen mit reseziertem Vulvakarzinom und positiven Resektionsrändern zeigen, dass die adjuvante Radiatio das 3-Jahres OS von 58,5 % auf 67,4 % (p < 0,001) signifikant verbessern konnte [488].

12.2	**Konsensbasiertes Statement**	**2026**
EK	Es gibt keinen evidenzbasierten Cut-off-Wert für den optimalen Resektionsrand zur Indikationsstellung einer postoperativen Strahlentherapie des Tumorbetts nach R0-Resektion.	
	Starker Konsens	

12.3	**Konsensbasierte Empfehlung**	**2026**
EK	Eine postoperative Strahlentherapie des Tumorbettes kann insbesondere bei nodal positiven Patientinnen (pN+) nach R0-Resektion bei Vorliegen einer oder mehrerer folgender Risikofaktoren nach individueller Nutzen/Risiko Abwägung durchgeführt werden: • knapper Resektionsrand • Invasionstiefe > 5 mm • Tumorgröße > 4 cm • Lymphgefäßinvasion (L1) • Perineuralscheideninvasion (Pn1)	
	Starker Konsens	

Die Notwendigkeit einer postoperativen Strahlentherapie bei tumorfreien Resektionsrändern (R0) wird kontrovers diskutiert, insbesondere hinsichtlich des optimalen tumorfreien Abstands, ab dem eine adjuvante Strahlentherapie empfohlen wird.

Obwohl retrospektive Studien oft einen Cut-off-Wert von 8 mm für den pathologischen Resektionsrand als prognostischen Faktor für Lokalrezidive bei Vulvakarzinomen nutzen, sind die Ergebnisse nicht einheitlich. Die systematische Übersichtsarbeit von 22 Studien von Te Grootenhuis [108] fand, dass 11 Studien den Endpunkt Lokalrezidiv in Bezug auf den pathologischen Resektionsrand betrachteten. Bis auf eine Studie verwendeten alle einen Cut-off-Wert von 8 mm. Während sechs Studien ein geringeres Lokalrezidivrisiko bei einem tumorfreien Resektionsrand von ≥ 8 mm feststellten, sahen fünf Studien keinen signifikanten Unterschied zu einem Resektionsrand von < 8 mm. Die meisten Studien berücksichtigten jedoch weder den Einfluss der Tumorbiologie (HPV unabhängig/abhängig) noch den Effekt der postoperativen Strahlentherapie und daher bleibt es ungewiss, ob das Risiko für ein Lokalrezidiv bei

einem Cut-off-Wert < 8 mm signifikant ansteigt. Nur zwei Studien prüften verschiedene Cut-off-Werte ohne signifikante Unterschiede festzustellen.

In der multizentrischen retrospektiven AGO-CaRE-1-Studie war die Rate der Lokalrezidive in einer gut selektionierten Kohorte von Patientinnen mit nodal negativen Tumoren 12,6 % mit einem freien Resektionsrand < 8 mm und 10,2 % bei Patientinnen mit einem Resektionsrand von ≥ 8 mm, wobei in der multivariaten Analyse kein signifikanter Zusammenhang zwischen Resektionsrand in mm und Lokalrezidiv bestand [192]. Es wurden mehrere Cut-off-Werte von 2-12 mm untersucht und kein signifikanter Unterschied für das Auftreten eines Lokalrezidivs gezeigt. Te Grootenhuis konnte ebenfalls in einer Kohorte von 287 Patientinnen keinen Einfluss des histopathologisch tumorfreien Resektionsrandes auf die Lokalrezidivrate zeigen (kontinuierliche HR 1,03 (95%-KI: 0,98-1,06)). Es wurden keine Unterschiede zwischen den Cut-off-Werten von ≥ 8 mm versus < 8 mm, noch für andere Cut-off-Werte (3-8 mm) gefunden (p = 0,308) [191]. Die adjuvante Therapie stellt jedoch einen wichtigen Störfaktor bei der Bewertung des Rezidivrisikos dar, da eine Reexzision und/oder Strahlentherapie das Risiko für das Auftreten eines Lokalrezidivs beeinflussen können und die meisten Studien diese Effekte nicht dezidiert analysiert haben.

In einer Subgruppe der AGO-CaRE-1-Studie konnte bei 360 Patientinnen mit nodalpositiven Tumoren der Benefit der adjuvanten Bestrahlung des Tumorbettes gezeigt werden: 57/360 (15,8 %) nodal-positive Patientinnen erhielten eine adjuvante Bestrahlung inguinal/pelvin und 146/360 (40,5 %) zusätzlich eine adjuvante Bestrahlung der Vulva. Insgesamt 157/360 (43,6 %) erhielten keine adjuvante Strahlentherapie. Im Rahmen der medianen Nachbeobachtungszeit von 17,2 Monaten trat bei 25,5 % der Patientinnen ohne adjuvante Bestrahlung ein Lokalrezidiv an der Vulva auf, bei 22,8 % der Patientinnen mit adjuvanter Bestrahlung im Bereich der Lymphabflussgebiete (inguinal/pelvin) und nur bei 15,8 % der Patientinnen nach adjuvanter Bestrahlung sowohl im Bereich der Vulva als auch der Lymphabflussgebiete. Die risikoreduzierende Wirkung der lokalen Bestrahlung war unabhängig vom Status des Resektionsrandes [479]. Außerdem war das DSS nach adjuvanter Radiatio der Lymphabflusswege und der Vulva signifikant besser als ohne adjuvante Therapie (HR 1,53, 95%-KI: 1,10-2,13; p = 0,010). Darüber hinaus gab es eine deutlich höhere Wirksamkeit der adjuvanten Strahlentherapie bei HPV-positiven Tumoren im Vergleich zu HPV-unabhängigen Tumoren.

Andere Risikofaktoren des Primärtumors für das Auftreten eines Lokalrezidivs sind die Invasion des lymphatischen Raums (L1), die Invasionstiefe und die Tumorgröße. Die historische Studie von Heaps et al. zeigte bei 135 Patientinnen mit Vulvakarzinom, welche chirurgisch und ohne adjuvante Strahlentherapie behandelt wurden, dass neben dem Ausmaß des tumorfreien Resektionsrands am Gewebeschnitt auch eine positive Lymphgefäßinfiltration (L1) und eine Invasionstiefe von > 5 mm mit einem höheren Lokalrezidivrisiko korrelierten [354]. Eine vergleichbare Analyse von prognostischen Faktoren bei 194 Patientinnen mit Vulvakarzinom identifizierte eine Kombination aus Tumorgröße und Invasionstiefe ebenfalls als signifikanten prognostischen Faktor und fand das höchste Risiko für ein lokales Rezidiv bei Patientinnen mit einer Tumorgröße von ≥ 6 cm und einer Invasionstiefe von > 4 mm oder ab einer Tumorgröße von ≥ 8 cm, unabhängig von der Invasionstiefe [219]. Andere Studien haben in ähnlicher Weise ein erhöhtes Lokalrezidivrisiko bei Tumoren ab einer Größe von > 4 cm beschrieben [191]. Woelber et al. [490] konnten bestätigen, dass das rezidivfreie Überleben (recurrence-free survival, RFS) und das OS mit zunehmender Tumorgröße und Invasionstiefe abnehmen. In einer weiteren Studie von Baiocchi et

al. [358] korrelierte das Vorhandensein einer Perineuralscheideninvasion (Pn1) mit einem verkürzten DSS.

Abgesehen vom positiven Nodalstatus liegen jedoch keine genauen Daten über den Vorteil einer postoperativen lokalen Strahlentherapie bei alleinigem Vorliegen von Risikofaktoren für das Auftreten eines Lokalrezidivs vor. Die Durchführung einer postoperativen Bestrahlung des Tumorbettes bei Vorliegen von Risikofaktoren sollte deshalb unter Abwägung/Einbeziehung des Lokalrezidivrisikos und den zu erwartenden Nebenwirkungen der Strahlentherapie individuell getroffen werden.

12.1.2 Postoperative adjuvante Strahlentherapie der inguinalen Lymphabflusswege

12.4	Evidenzbasierte Empfehlung	2026
Empfehlungsgrad **A**	Die postoperative Strahlentherapie der befallenen Leiste(n) nach systematischer inguinofemoraler Lymphonodektomie soll bei ≥ 2 befallenen inguinofemoralen Lymphknoten unabhängig von der Größe der Metastasen durchgeführt werden.	
Evidenzlevel ⊕⊖⊖⊖	⊕⊖⊖⊖: Progressionsfreies Überleben (PFS): sehr gering ⊕⊖⊖⊖ Gesamtüberleben (OS): sehr gering ⊕⊖⊖⊖ [491], [221], [492]	
	Starker Konsens	

12.5	Evidenzbasierte Empfehlung	2026
Empfehlungsgrad **A**	Die postoperative Strahlentherapie der befallenen Leiste(n) soll bei Nachweis einer extrakapsulären Extension (ECE) und/oder fixierter bzw. exulzerierter inguinaler Lymphknotenmetastasen unabhängig von der Anzahl der Lymphknoten durchgeführt werden.	
Evidenzlevel ⊕⊖⊖⊖	⊕⊖⊖⊖: Progressionsfreies Überleben (PFS): sehr gering ⊕⊖⊖⊖ Gesamtüberleben (OS): sehr gering ⊕⊖⊖⊖ [221], [491], [492]	
	Starker Konsens	

12.6	Evidenzbasierte Empfehlung	2026
Empfehlungsgrad **0**	Die postoperative Strahlentherapie der befallenen Leiste(n) kann bereits ab 1 befallenen Lymphknoten nach inguinofemoraler Lymphonodektomie erwogen werden.	
Evidenzlevel ⊕⊖⊖⊖	⊕⊖⊖⊖: Rezidiv: sehr gering ⊕⊖⊖⊖ Krankheitsfreies Überleben (DFS): sehr gering ⊕⊖⊖⊖ Progressionsfreies Überleben (PFS): sehr gering ⊕⊖⊖⊖ Gesamtüberleben (OS): sehr gering ⊕⊖⊖⊖ [221], [491], [492]	
	Starker Konsens	

Der Lymphknoten-Status ist der wichtigste prognostische Parameter für das OS sowie für das RFS [489], [493], [479]. Die 3-Jahres-RFS und -OS Raten von nodal-positiven Patientinnen liegen bei 35 % bzw. 56 % im Vergleich zu 75 % bzw. 90 % für nodal-negative Patientinnen [493]. Neben der Anzahl der metastatisch befallenen Lymphknoten und der Größe der metastatischen Läsionen ist der Nachweis einer extrakapsulären Ausbreitung (extrakapsuläre Extension, ECE) der Lymphknotenmetastasen von erheblicher Bedeutung für den Krankheitsverlauf [218], [494], [495].

Die Bestrahlung der Lymphabflussgebiete (Leisten und Becken) kann die Prognose von Hochrisikopatientinnen mit nodal-positivem Vulvakarzinom verbessern [476], [481], [496]. Die randomisierte GOG 37-Studie zeigte ein besseres OS bei nodal-positiven Patientinnen, die eine adjuvante Bestrahlung der Leisten und des Beckens erhielten [476] und Langzeitergebnisse bestätigten diesen Vorteil bei Patientinnen mit ≥ 2 positiven Lymphknoten und/oder ECE [481]. In der GOG 37 Studie wurden 114 Patientinnen mit Vulvakarzinom und positivem Lymphknoten-Status nach radikaler Vulvektomie und bilateraler inguinofemoraler Lymphonodektmoie intraoperativ randomisiert zwischen zusätzlicher ipsilateraler pelviner Lymphonodektomie oder adjuvanter Strahlentherapie mit einer Dosis von 45 - 50 Gy sowohl des Beckens als auch beider Leisten (selbst bei ausschließlich ipsilateralem Befall). Die 2-Jahres OS Raten für die gesamte Kohorte waren im adjuvanten Bestrahlungsarm im Vergleich zum operativen Vorgehen signifikant besser (68 % versus 54 %, p = 0,03) [476], der Vorteil war nach 6 Jahren jedoch statistisch nicht mehr signifikant unterschiedlich (51 % versus 41 %, p = 0,18) [481]. Dennoch blieb die krebsbedingte Sterblichkeit bei bestrahlten Patientinnen signifikant niedriger (29 % versus 51 %, p = 0,015) und der Gesamtüberlebensvorteil durch die Bestrahlung sowohl für Patientinnen mit fixierten/ulzerierten Leisten-Lymphknoten (p = 0,004) als auch bei ≥ 2 positiven Leisten-Lymphknoten (p < 0,001) bestehen. Einer der Hauptkritikpunkte an der Studie aus heutiger Sicht ist, dass in der Gruppe der resezierten Patientinnen keine Leistenbestrahlung erfolgte, unabhängig vom Nodalbefall der Leiste. Dies ging mit einer deutlich höheren Lokalrezidivrate in den Leisten einher und erklärt somit das schlechte Abschneiden dieser Gruppe im Vergleich zum Bestrahlungsarm. Die pelvine Rezidivrate war für operierte Patientinnen sogar geringer als nach Beckenbestrahlung.

In der multizentrischen retrospektiven AGO-Care-1 Studie [493] betrug das 3-Jahres RFS bei nodal-positiven Patientinnen, die eine adjuvante Behandlung (alleinige perkutane Bestrahlung oder Radiochemotherapie) erhielten, 39,6 % gegenüber 25,9 % bei Patientinnen, die keine adjuvante Therapie erhielten. Der Nutzen der adjuvanten Therapie war für Patientinnen mit ≥ 2 positiven Lymphknoten größer; dennoch waren die

OS-Raten nach 3 Jahren bei nodal-positiven Patientinnen (56,2 %) im Vergleich zu nodal-negativen Patientinnen (90,2 %) immer noch stark reduziert. Angesichts der Diskrepanz im OS zwischen diesen beiden Gruppen schlugen die Autoren vor, dass die Hinzunahme einer simultanen Chemotherapie zur adjuvanten Bestrahlung (in Analogie zu randomisierten Daten beim Zervixkarzinom) die Ergebnisse möglicherweise verbessern könnte.

In einer weiteren Arbeit von Raspagliesi et al. [483] erwiesen sich pathomorphologische Eigenschaften wie „nodal replacement by metastasis < 50 % / > 50 %“ und ECE der Leistenmetastasen als prognostisch signifikant in der multivariaten Analyse, allerdings wurden diese Parameter nicht kohärent untersucht.

Die retrospektive AGO-CaRE-1 Studie untersuchte die Rolle der adjuvanten Bestrahlung bei Patientinnen mit nodal-positivem Vulvakarzinom. Insgesamt wurden 1.249 Patientinnen eingeschlossen, von denen 447 Patientinnen eine nodal-positive Erkrankung hatten, wobei 38,5 % der Patientinnen 1 Lymphknotenmetastase, 22,8 % 2 Lymphknotenmetastasen, 33,3 % ≥ 3 positive Lymphknoten und 5,4 % eine unbekannte Anzahl positiver Lymphknoten hatte. Unter den nodal-positiven Patientinnen erhielten 54,6 % eine adjuvante Therapie: 183 erhielten eine Bestrahlung der inguinalen Lymphknoten und 117 Patientinnen eine Bestrahlung der inguinalen und pelvinen Lymphknoten. Für alle nodal-positiven Patientinnen betrug die Dosis im Mittel 50,4 Gy. Nach einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 39,4 Monaten verbesserte die adjuvante Bestrahlung bei nodal-positiven Patientinnen das RFS im Vergleich zur reinen Nachbeobachtung signifikant (39,6 % versus 25,9 %, p = 0,004). Bei der multivariaten Analyse war die adjuvante Bestrahlung bei Patientinnen mit 2 oder 3 positiven Lymphknoten signifikant mit einem besseren RFS verbunden. Obwohl sich auch das OS verbesserte, war der Unterschied statistisch nicht signifikant (57,7 % versus 51,4 %, p = 0,17).

Schließlich untermauert auch eine Studie von van der Velden et al. [218] die Rolle der adjuvanten Bestrahlung nicht nur bei Patientinnen mit 2 oder mehr positiven Lymphknoten, sondern auch bei Patientinnen mit Lymphknotenmetastasen mit ECE. Konkret wurden 71 Patientinnen mit Plattenepithelkarzinom der Vulva untersucht, bei denen eine ECE, ≥ 2 positive Lymphknoten oder ein > 50 %iger Ersatz der Lymphknoten durch den Tumor vorlagen, wobei dies nicht standardisiert im histopathologischen Befund dokumentiert wurde. Diese Faktoren erwiesen sich als unabhängige Prädiktoren für ein reduziertes Überleben (p = 0,00, p = 0,02 bzw. p = 0,03). Darüber hinaus erwies sich die ECE als der signifikanteste unabhängige Prädiktor für das Überleben, was den potenziellen Nutzen einer adjuvanten Bestrahlung bei diesen Patientinnen unterstreicht.

Während die Rolle der Bestrahlung bei Patientinnen mit 2 oder mehr positiven Lymphknoten durch die Literatur gut belegt ist, bleibt die Rolle der Bestrahlung bei Patientinnen mit einem einzigen positiven Lymphknoten umstritten. In einer kleinen retrospektiven Übersichtsarbeit wurden 75 Vulvakarzinom-Patientinnen mit Lymphknotenmetastasen einer radikalen Vulvektomie und einer inguinofemoralen Lymphonodektomie unterzogen, von denen 31 Patientinnen mit einer adjuvanten Strahlentherapie in einer Dosis von 46 Gy behandelt wurden. Es gab keinen signifikanten Unterschied im 5-Jahres DFS und im DSS (63 % versus 69 %, p = 0,97 und 62 % versus 68 %, p = 0,96) [220]. Van der Velden et al. [497] befürworteten darüber hinaus den Verzicht auf die Strahlentherapie bei Patientinnen mit Vulvakarzinom mit einem einzigen intrakapsulären positiven Lymphknoten nach Lymphonodektomie. Insgesamt wurden 96 Patientinnen mit Vulvakarzinom mit einem einzigen positiven intrakapsulären Lymphknoten

untersucht, die keine adjuvante Strahlentherapie erhielten. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 64 Monaten hatte nur eine Patientin (1 %) ein isoliertes Leistenrezidiv in der kontralateralen Leiste, die zum Zeitpunkt der Operation als nodal-negativ beurteilt worden war, und zwei Patientinnen (2,1 %) hatten sowohl ein Lokal- als auch ein Leistenrezidiv. Das 5-Jahres DSS, das OS und das PFS betrugen 79 %, 62,5 % bzw. 97 %. Angesichts des geringen Risikos für ein Wiederauftreten des Vulvakarzinoms in der Leistengegend kamen die Autoren zu dem Schluss, dass auf die Strahlentherapie in diesem Patientinnenkollektiv verzichtet werden könnte.

Im Gegensatz dazu formulierten Parthasarathy et al. einen potenziellen Nutzen der adjuvanten Bestrahlung bei Patientinnen mit Vulvakarzinom mit einem einzigen positiven Lymphknoten [221]. In dieser Studie wurden 490 Patientinnen mit nodal-positivem Vulvakarzinom untersucht, von denen 208 Patientinnen lediglich einen einzigen positiven Lymphknoten aufwiesen. Die Strahlentherapie verbesserte das Überleben in der Untergruppe der Patientinnen mit Entfernung von ≤ 12 Lymphknoten signifikant (76,6 % versus 55,1 %, p = 0,035), aber die Verbesserung des Überlebens erreichte bei Patientinnen mit >12 entfernten Lymphknoten keine Signifikanz (77,3 % versus 66,7 %, p = 0,23). Eine wichtige Einschränkung dieser Studie war jedoch, dass die Größe und die Eigenschaften der Lymphknotenmetastasen nicht berichtet wurden.

Schließlich wurden in einer multizentrischen Studie [498] 176 Patientinnen mit Vulvakarzinom und einem positiven Lymphknoten untersucht. Während es signifikante Unterschiede im 5-Jahres OS zwischen Frauen ohne Lymphknotenmetastasen und Frauen mit einer intrakapsulären Metastase (p < 0,0001), einer extrakapsulären Metastase (p = 0,0006) und mit 3 Lymphknotenmetastasen (p < 0,0001) gab, ergaben sich keine signifikanten Unterschiede im Überleben zwischen Frauen mit einer intrakapsulären, einer extrakapsulären oder 2 Lymphknotenmetastasen. Darüber hinaus war die lymphovaskuläre Invasion ein negativer Prädiktor für das RFS, während die adjuvante Bestrahlung ein positiver Prädiktor für das RFS war (HR 0,10, VB: 0,01 bis 0,90, p = 0,04 und HR 5,87, VB: 1,21 bis 28,5, p = 0,02). Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass eine adjuvante Bestrahlung unabhängig von der Anzahl der positiven Lymphknoten von Vorteil sein könnte, insbesondere wenn negative Risikofaktoren wie eine lymphovaskuläre Invasion vorhanden sind. Daher soll eine adjuvante Bestrahlung bei Patientinnen mit ≥ 2 positiven Lymphknoten und bei Patientinnen mit ECE empfohlen werden und kann bei Patientinnen mit 1 positiven Lymphknoten bei Vorliegen zusätzlicher negativer Risikofaktoren (Einzelmetastase >10 mm und/oder ECE) erwogen werden.

12.7	**Evidenzbasierte Empfehlung**	**2026**
Empfehlungsgrad **B**	Bei Nachweis minimaler Metastasierung in den Sentinel-Lymphknoten (≤ 2 mm / isolierte Tumorzellen) sollte auf eine Lymphonodektomie zugunsten einer alleinigen Bestrahlung der betroffenen Leiste verzichtet werden.	
Evidenzlevel ⊕⊖⊖⊖	⊕⊖⊖⊖: Leistenrezidiv: sehr gering ⊕⊖⊖⊖ Gesamtüberleben (OS): sehr gering ⊕⊖⊖⊖ [481]	
	Starker Konsens	

Die Sentinel-Lymphonodektomie gilt heute als Standardverfahren beim Vulvakarzinom. Bei negativem Sentinel-Lymphknoten wird keine weitere inguinofemorale Lymphonodektomie durchgeführt, was die operativ bedingte Morbidität signifikant reduziert und gleichzeitig ein hohes Maß an onkologischer Sicherheit gewährleistet (isolierte Leistenrezidivrate nach 10 Jahren: 2,5 %) [457]. Im Falle eines positiven Sentinel-Lymphknotens wurde bisher eine inguinofemorale Lymphonodektomie, zumindest der betroffenen Leiste durchgeführt, um Leistenrezidive möglichst effektiv zu verhindern. Dieses Vorgehen ist nach wie vor die Behandlung der Wahl für Patientinnen mit Makrometastasen im Sentinel. Bei Vorliegen einer Mikrometastasierung (≤ 2 mm / isolierte Tumorzellen (ITC)) im Sentinel-Lymphknoten, haben die Ergebnisse der Niederländischen GROningen INternational Study on Sentinel nodes in Vulvar cancer GROINSS-V-II Studie zeigen können [465], dass bei isoliertem Nachweis einer Mikrometastase oder ITC eine alleinige Strahlentherapie der Leiste(n) ebenfalls eine sehr geringe Leistenrezidivrate aufweist und in diesem Fall auf eine ingunifemorale Lymphonodektomie verzichtet werden kann. Das Zielvolumen schloss die Leiste(n) und den distalen Anteil des Iliaca Externa Stromgebietes ein. Die prospektive Phase-II-Studie GROINSS-V II untersuchte die alleinige Radiatio des inguinofemoralen, sowie des distalen iliakal externen Lymphabflussgebietes als Alternative zur inguinofemoralen Lymphonodektomie bei positivem Sentinel. Appliziert wurde eine Gesamtdosis von 50 Gy ohne simultane Chemotherapie. Bei Patientinnen mit einer Mikrometastase (≤ 2 mm / ITC) im Sentinel-Lymphknoten lag die Rückfallrate im Bereich der Leiste nach Bestrahlung bei 1,6 % nach 2 Jahren, sodass die alleinige Radiatio hier eine sichere Alternative zum operativen Vorgehen darstellt [465].

Die Frage, inwieweit bei einseitig Sentinel-positivem Vulvakarzinom im Frühstadium auf ein kontralaterales Leistenmanagement verzichtet werden kann, wurde in einer Folgeauswertung der GROINSS-V I und II Daten untersucht [422]. Die Autoren berichten über eine Kohorte von 366 Patientinnen mit Primärtumorgröße < 4 cm und klinischem N0 Status, bei denen ein positiver unilateraler Sentinel-Lymphknoten festgestellt wurde. Von diesen Patientinnen erhielten 105 eine kontralaterale inguinofemorale Lymphonodektomie (28,7 %), 122 eine kontralaterale Strahlentherapie (33,3 %) und 139 Patientinnen keine kontralaterale Therapie (38 %). Bei den chirurgisch behandelten Patientinnen mit kontralateraler inguinofemoraler Lymphonodektomie betrug die Rate kontralateraler non-Sentinel Metastasen 5,7 % (n = 6), wobei alle, bis auf einen Fall, einen Primärtumor > 3 cm aufwiesen. Bei den bestrahlten Patientinnen betrug die Rate des kontralateralen Rezidivs lediglich 0,8 % bzw. 1,4 % bei denen, die keinerlei spezielle kontralaterale Leistentherapie erhielten. Das Risiko für eine non-Sentinel Metastase bei negativem kontralateralen Sentinel-Lymphknoten schwankt somit zwischen 0 - 6 % abhängig vom Primärtumor. Ein möglicher Verzicht auf eine (Strahlen-) Therapie der kontralateralen Leiste muss daher u.a. von Risikofaktoren des Primärtumors hinsichtlich Größe, Abstand von der Mittellinie und Infiltrationstiefe abhängig gemacht werden.

12.1.3 Postoperative adjuvante Strahlentherapie der pelvinen Lymphabflusswege

12.8	Evidenzbasierte Empfehlung	2026
Empfehlungsgrad **A**	Die postoperative pelvine Strahlentherapie soll bei histologisch gesicherter pelviner Metastasierung oder in Ausnahmefällen bei klinisch/bildgebend pelvinen Lymphknotenmetastasen durchgeführt werden.	
Evidenzlevel ⊕⊖⊖⊖	⊕⊖⊖⊖: Leistenrezidiv: sehr gering ⊕⊖⊖⊖ Gesamtüberleben (OS): sehr gering ⊕⊖⊖⊖ [398], [481]	
	Starker Konsens	

12.9	Evidenzbasierte Empfehlung	2026
Empfehlungsgrad **A**	Finden sich in der Leiste ≥ 3 Lymphknotenmetastasen oder ≥ 2 Lymphknotenmetastasen ≥ 5 mm, dann soll die pelvine Strahlentherapie durchgeführt werden, auch wenn kein operatives pelvines Staging erfolgt.	
Evidenzlevel ⊕⊖⊖⊖	⊕⊖⊖⊖: Leistenrezidiv: sehr gering ⊕⊖⊖⊖ Gesamtüberleben (OS): sehr gering ⊕⊖⊖⊖ [380], [379], [482], [481]	
	Starker Konsens	

Daten zur pelvinen Metastasierung und zur Therapie des Lymphabflussgebietes im Becken bei Patientinnen mit Vulvakarzinom sind begrenzt. Es wird geschätzt, dass weniger als 10 % aller Fälle mit primärem Plattenepithelkarzinom der Vulva und weniger als 2 % der Fälle mit Vulvakarzinom im Frühstadium eine lymphogene Metastasierung aufweisen, die sich über die Leistenregion hinaus in das Becken erstreckt. Das Gesamtrisiko einer Beteiligung der Becken-Lymphknoten bei Patientinnen mit nodal-positivem Vulvakarzinom wird auf 20 - 35 % geschätzt. Trotzdem wird seit Jahrzehnten überwiegend eine adjuvante Strahlentherapie der Leisten inklusive des Beckens bei Patienten mit > 1 Lymphknotenmetastase in der Leiste durchgeführt auf Basis der Erstpublikation von Homesley 1986. Die Nebenwirkungen der Beckenbestrahlung können durch die Anwendung der intensitätsmodulierten Strahlentherapie (IMRT) im Vergleich zu älteren Bestrahlungstechniken signifikant reduziert werden, dennoch muss kritisch hinterfragt werden, inwieweit die Datenlage die Indikation zur Beckenbestrahlung rechtfertigt.

Die Frage, ob bei Patientinnen mit Vulvakarzinom eine pelvine Lymphonodektomie durchgeführt werden soll, ist seit den 1980er Jahren Gegenstand klinisch-wissenschaftlicher Diskussionen. Die American Gynecologic Oncology Group (GOG) versuchte, die Frage auf der Grundlage der Ergebnisse einer randomisierten Studie zu beantworten [476]. In der Studie wurden Patientinnen, die nach einer inguinofemoralen Lymphonodektomie als nodal-positiv befunden wurden, entweder mit einer Leisten- und Beckenbestrahlung mit 45-50 Gy behandelt oder erhielten eine pelvine

Lymphonodektomie ohne jegliche adjuvante Strahlentherapie (auch nicht der Leisten). Becken-Lymphknotenmetastasen wurden bei 15/53 Patientinnen (28,3 %) in der pelvinen Lymphonodektomie-Gruppe diagnostiziert. Die Studie wurde aufgrund der statistisch signifikant höheren Überlebensrate in der Strahlentherapiegruppe vorzeitig abgebrochen. Seit der Veröffentlichung der Studienergebnisse ist die adjuvante Bestrahlung der Leisten- inklusive Beckenregion die Standardtherapie zur Behandlung von Patientinnen mit Vulvakarzinom und mehr als einer Leisten-Lymphknotenmetastase. Aufgrund des Studiendesigns war und ist die Interpretation der Ergebnisse jedoch schwierig. Ziel der Studie war es letztlich nicht, festzustellen, welche Patientinnen eine Beckenbehandlung (Lymphonodektomie oder Strahlentherapie) erhalten sollten. Die 2-Jahres OS-Rate in der Strahlentherapie-Gruppe war besser als die der pelvinen Lymphonodektomie-Gruppe (68 % versus 54 %); Die Strahlentherapie-Gruppe wies jedoch auch eine höhere Rate an Beckenrezidiven auf als die Lymphonodektomie-Gruppe (6 % versus 2 %). Die vergleichsweise schlechteren Ergebnisse der pelvinen Lymphonodektomie-Gruppe waren vor allem auf das Fehlen einer adjuvanten Bestrahlung der Leistenregion zurückzuführen, was letztlich zu einer Leistenrezidivrate von 23,6 % und einer entsprechenden Verschlechterung der Prognose im Vergleich zu nur 5,1 % in der Strahlentherapiegruppe führte. Die Frage, welche Patienten mit inguinalen Lymphknotenmetastasen sich einem Beckenstaging unterziehen sollten, um eine Beteiligung des Beckens auszuschließen oder eine Beckenstrahlentherapie zu erhalten, bleibt somit nach wie vor unbeantwortet.

In den letzten Jahren wurden durch die AGO zwei retrospektive Analysen zum Risiko der Beckenmetastasierung und Rolle der pelvinen Lymphonodektomie publiziert [379], [479]. In einer retrospektiven, multizentrischen Analyse der AGO-CaRE Studie wurden 306 Patientinnen mit primär nodal-positivem Vulvakarzinom analysiert, die zwischen 2017 und 2019 an 33 gynäko-onkologischen Zentren in Deutschland behandelt wurden. Alle Patientinnen erhielten ein chirurgisches Staging der Leiste; der Lymphknoten-Status war wie folgt: 23,9 % (73/306) pN1a, 23,5 % (72/306) pN1b, 20,4 % (62/306) pN2a/b und 31,9 % (97/306) pN2c/pN3. Insgesamt erhielten 35,6 % (109/306) eine pelvine Lymphonodektomie; Eine Beteiligung der Becken-Lymphknoten wurde bei 18,5 % beobachtet. Keine der Patientinnen mit Status pN1a oder pN1b und pelviner Lymphonodektomie zeigte eine Beteiligung der Becken-Lymphknoten. Berücksichtigt man nur Patientinnen mit Status ≥ pN2a, lag die Rate der Beckenbeteiligung bei 25 %. Insgesamt wurde die adjuvante Strahlentherapie in 64,4 % (197/306) appliziert. Nur die Hälfte der pelvin-positiven Patientinnen erhielt eine adjuvante Bestrahlung des Beckens (50 %, 10/20 Patientinnen); 41,9 % (122/291) Patientinnen erlitten ein Rezidiv oder starben. Die Autoren schlussfolgerten, dass ein relevantes Risiko für die Beteiligung von Becken-Lymphknoten erst ab dem Lymphknoten-Status pN2a und höher beobachtet wird. Dies würde den Verzicht auf eine Beckenbestrahlung bei Patientinnen mit Lymphknoten-Status pN1a und pN1b erlauben.

In einer Subgruppenanalyse der AGO-CaRE-1 Studie wurden 70 Patientinnen mit pelviner Lymphonodektomie hinsichtlich Prognose und Korrelation zwischen inguinaler und pelviner Lymphknoten-Beteiligung analysiert [379]. Die Mehrzahl der Patientinnen hatte T1b/T2-Tumoren (n = 47; 67,1 %) mit einem medianen Tumordurchmesser von 40 mm (2-240 mm). Insgesamt wiesen 54/70 Patienten (77,1 %), die eine pelvine Lymphonodektomie erhielten positive Leisten-Lymphknoten auf. Bei 42 dieser 54 Patientinnen wurde die Anzahl der betroffenen Leisten-Lymphknoten mit einem Median von 3 Lymphknoten dokumentiert; 14/42 (33,3 %) dieser Patientinnen wiesen histologisch bestätigte Becken-Lymphknotenmetastasen auf (mediane Anzahl der betroffenen Becken-Lymphknoten 3) [489]. Bei diesen 14 Patientinnen betrug die mediane Anzahl

der betroffenen Leisten-Lymphknoten 7 (1-30), mit einem medianen maximalen Durchmesser der Leisten-Lymphknotenmetastasen von 42,5 mm (12-50 mm). Es wurden keine Fälle von pelviner Lymphknoten-Metastasierung ohne inguinale Lymphknotenmetastasen beobachtet. Die Prognose bei pelvinen Lymphknotenmetastasen war schlecht, mit einem medianen PFS von nur 12,5 Monaten. Für die Mehrzahl der nodal-positiven Patientinnen mit Vulvakarzinom erscheint daher ein Becken-Lymphknoten-Staging unnötig, da ein relevantes Risiko für eine Beteiligung der Becken-Lymphknoten nur bei hochgradig nodal-positiver Erkrankung (≥ pN2a) zu bestehen scheint.

In der Publikation von Jaeger et al. [380] wurden aus einer Gesamtkohorte von 514 Patientinnen mit Vulvakarzinom 21 Patientinnen mit pelviner Lymphonodektomie hinsichtlich Prognose und Zusammenhang zwischen Leisten- und Becken-Lymphknoten-Beteiligung analysiert. Die Mehrzahl hatte T1b/T2-Tumoren (n = 15, 78,9 %) mit einem medianen Tumordurchmesser von 40 mm (11-110 mm). 17/21 Patientinnen zeigten positive Leistelymphknoten. Eine Beteiligung der Becken-Lymphknoten ohne Leistenmetastasen wurde auch hier nicht beobachtet. 6/17 nodal-positive Patientinnen mit positiven Leisten-Lymphknoten wiesen zusätzlich Becken-Lymphknoten-Metastasen auf (35,3 %; mediane Anzahl der betroffenen Becken-Lymphknoten 2,5 (1-8 Lymphknoten)). Diese 6 Patientinnen waren hochgradig inguinal nodal-positiv mit im Median 4,5 (2-9 Lymphknoten) betroffenen Leisten-Lymphknoten. Hinsichtlich der Metastasierung zwischen Leisten und Becken wurde keine kontralaterale Ausbreitung beobachtet. Fünf Rezidive wurden nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 33,5 Monaten beobachtet. In der pelvin nodal-positiven Gruppe wurden keine Beckenrezidive beobachtet nach adjuvanter Therapie. Patientinnen mit Beckenmetastasen hatten bei der Erstdiagnose ein medianes PFS von nur 9,9 Monaten und ein OS von 31,1 Monaten. Auch in dieser Analyse scheint ein relevantes Risiko für eine Beteiligung der Becken-Lymphknoten nur bei einer hochgradig nodal-positiven Erkrankung der Leiste zu bestehen, daher ist ein Beckenstaging (und eine Strahlentherapie) bei der Mehrzahl der Patientinnen mit nodal-positivem Vulvakarzinom wahrscheinlich nicht gerechtfertigt.

Der potentielle Nutzen einer Beckenbestrahlung muss letztlich individuell unter Berücksichtigung der Toxizität abgewogen werden.

12.2 Simultane Radiochemotherapie

12.2.1 Primäre Radiochemotherapie

12.10	Evidenzbasiertes Statement	2026
ST	Die primäre Radiochemotherapie stellt beim lokal fortgeschrittenen Vulvakarzinom eine gleichwertige Alternative zur Operation dar.	
Evidenzlevel ⊕⊖⊖⊖	⊕⊖⊖⊖: Leistenrezidiv: sehr gering ⊕⊖⊖⊖ Rezidiv insgesamt: sehr gering ⊕⊖⊖⊖ Mortalität insgesamt: sehr gering ⊕⊖⊖⊖ Gesamtüberleben (OS): sehr gering ⊕⊖⊖⊖ [373]	
	Starker Konsens	

Die primäre Radiochemotherapie stellt eine Alternative zum operativen Vorgehen dar, z.B. bei Patientinnenwunsch oder Inoperabilität. In einem Cochrane Review von 2011, welches 3 Studien mit insgesamt 141 Patientinnen einschloss, darunter eine randomisierte Studie, konnte kein Unterschied im onkologischen Outcome oder der Nebenwirkungsrate zwischen einer primären Radiochemotherapie oder einer Operation gezeigt werden [499]. Allerdings wiesen die Patientinnen in den beiden retrospektiven Studien von Landrum et al. und Mulayim et al. im Radiochemotherapie-Arm ungünstigere Tumorcharakteristika auf [500], [501]. Insbesondere stellt die primäre Radiochemotherapie eine Alternative zum operativen Vorgehen dar, wenn bereits prätherapeutisch klar ist, dass in jedem Fall eine Indikation zur postoperativen Radiatio besteht.

12.11	Konsensbasierte Empfehlung	2026
EK	Bei Indikation zur primären Strahlentherapie soll diese in Kombination mit einer simultanen Chemotherapie erfolgen.	
	Starker Konsens	

Wenn möglich, soll eine simultane Chemotherapie zur primären Radiatio durchgeführt werden, um die Wahrscheinlichkeit eines Tumoransprechens zu erhöhen. Mögliche Chemotherapeutika sind hierbei Cisplatin weekly, Mitomycin C/5FU oder Cisplatin/5FU [502]. Es existieren zwei prospektive Phase-II-Studien zum Einsatz der simultanen Radiochemotherapie, welche bei lokal fortgeschrittenen Tumorstadien eine Radiochemotherapie mit Dosen von 57,6 Gy in 1,8 Gy Einzeldosen bzw. 64,8 Gy und Cisplatin weekly bzw. Capecitabine eingesetzt haben [503], [504]. Klinische Komplettremissionen (clinical complete response, cCR) wurden in bis zu 64 % beobachtet, welche nach 2 Jahren noch bei 42 % persistierten. Das PFS und OS nach 1, 2 und 5 Jahren lagen in der Studie von van Triest et al bei 58 %, 51 % und 45 % bzw. 76 %, 66 % und 52 %. Eine Analyse der NCDB unterstreicht den Stellenwert der simultanen Chemotherapie im Rahmen der primären Strahlentherapie. Hier konnte an 1.352 Patientinnen ein verbessertes OS durch die simultane Radiochemotherapie im Vergleich zur alleinigen Bestrahlung gezeigt werden: 49,9 % versus 27,4 %, obwohl die Patientinnen in der Radiochemotherapie-Gruppe fortgeschrittenere Tumorstadien aufwiesen .

12.2.2 Neoadjuvante Radiochemotherapie

12.12	Konsensbasierte Empfehlung	2026
EK	Bei fortgeschrittenen Tumoren, die nicht funktionserhaltend operabel sind, sollte eine alleinige primäre Radiochemotherapie gegenüber einer neoadjuvanten Radiochemotherapie gefolgt von einer Operation favorisiert werden.	
	Starker Konsens	

Durch eine neoadjuvante Radiochemotherapie können bei lokal fortgeschrittenen Tumoren die funktionserhaltende Operation ermöglicht und ultraradikale Eingriffe wie eine Exenteratio pelvis vermieden werden. Eine prospektive Phase-II-Studie [505] konnte bei lokal fortgeschrittenen Tumoren eine cCR-Rate von 46,5 % zeigen, bei lediglich 3 von 73 Patientinnen war es nicht möglich, kontinenzerhaltend zu operieren. Eine weitere, ältere Analyse zum Einsatz der neoadjuvanten Radiochemotherapie bei Patientinnen, die alternativ eine Exenteratio erhalten hätten, zeigte bei 47 % eine cCR und bei 34 % eine partielle Remission (partial remission, PR) [506]. Auch für Patientinnen mit ausgedehntem Nodalbefall (N2/3) konnten in einer prospektiven Studie sehr gute Kontrollraten sowohl lokal als auch lymphonodal durch den Einsatz der neoadjuvanten Radiochemotherapie nachgewiesen werden [507]. Die verwendeten Chemotherapie-Regime waren Mitomycin C/5FU oder Cisplatin/5FU [505], [506], [507], [508]. Das Erreichen einer pathologischen Komplettremission (pathological complete response, pCR) scheint prognostisch relevant zu sein. In einer Analyse von Beriwal et al. [509] zeigte lediglich 1 von 16 Patientinnen ein Lokalrezidiv nach pCR, wohingegen 8 von 17 Patentinnen mit einer PR ein Lokalrezidiv entwickelten. Ein Cochraine Review von 2006, welches 5 Studien einschloss, konnte ebenfalls zeigen, dass durch den Einsatz der neoadjuvanten Radiochemotherapie eine Tumorreduktion erreicht und die Operabilität verbessert werden kann, allerdings unter Inkaufnahme eines erhöhten Toxizitätsprofils. Allerdings waren sowohl die verwendeten Fraktionierungsschemata als auch die verwendeten Chemotherapie-Regime in den eingeschlossenen Studien sehr heterogen und damit die Daten nur schlecht vergleichbar [510].

Es existieren keine randomisierten Studien zum Vergleich einer neoadjuvanten Radio(chemo)therapie mit anschließender ausgedehnter Operation versus einer höher dosierten primären Radio(chemo)therapie. In einer Populations-basierten Analyse der NCDB aus dem Jahr 2016 konnte allerdings gezeigt werden, dass bei Verwendung von Bestrahlungsdosen > 55 Gy und simultaner Chemotherapie die primär definitive Radiochemotherapie einer neoadjuvanten Radiochemotherapie mit anschließendem operativem Vorgehen nicht unterlegen ist [511]. Das im Kapitel primäre Radiochemotherapie bereits zitierte Cochrane Review von 2011 schloss drei Studien ein, welche den Einsatz der Radiochemotherapie sowohl im definitiven als auch im neoadjuvanten Setting untersucht haben. Hier konnte kein Unterschied im onkologischen Outcome im Vergleich zur primären Operation gezeigt werden [499]. Aufgrund der vergleichbar guten Daten einer primären Radio(chemo)therapie und einer primären Operation und der zu erwartenden höheren Toxizität bei einem bimodalen Vorgehen (neoadjuvante Radiochemotherapie + Operation), sollte eine primäre Radiochemotherapie gegenüber einer neoadjuvanten Radiochemotherapie mit anschließender geplanter Operation favorisiert werden. In der Studie von Beriwal beispielsweise entwickelten 27,3 % der operierten Patientinnen nach einer neoadjuvanten Bestrahlung Komplikationen, welche einer invasiven Therapie bedurften, 8 davon hatten eine Wundinfektion und benötigten ein Debridement [504]. Die Option einer Salvage Operation bei Tumorpersistenz nach primärer Radiochemotherapie bleibt davon unberührt.

12.2.3 Adjuvante Radiochemotherapie

12.13	Evidenzbasierte Empfehlung	2026
Empfehlungsgrad **0**	Bei Indikation zur adjuvanten Strahlentherapie kann diese in Kombination mit einer simultanen Chemotherapie erfolgen, insbesondere bei nodal-positiven Patientinnen. Als Ausnahme gilt die Indikation zur Bestrahlung der inguinalen Lymphabflusswege aufgrund einer Metastase im Sentinel-Lymphknoten von ≤ 2 mm und nicht erfolgter inguinofemoraler Lymphonodektomie. Hier soll keine simultane Chemotherapie sondern eine alleinige Radiatio analog der GROINSS-V II Studie erfolgen.	
Evidenzlevel **⊕⊕⊖⊖ bis ⊕⊖⊖⊖**	⊕⊕⊖⊖ bis ⊕⊖⊖⊖: Rezidiv: gering ⊕⊕⊖⊖ 5-Jahres Gesamtüberleben (OS): sehr gering ⊕⊖⊖⊖ 6-Jahres Gesamtüberleben (OS): gering ⊕⊕⊖⊖ [481]	
	Starker Konsens	

Bei Nodalbefall zeigen zwei Populations-basierte Analysen der NCDB einen Vorteil durch eine adjuvante Radiochemotherapie im Vergleich zur alleinigen adjuvanten Strahlentherapie [512]. In einer der beiden Analysen konnte bei Patientinnen mit nodal-positiven Vulvakarzinomen eine 38 %ige Reduktion des Risikos zu versterben durch eine zusätzliche adjuvante Chemotherapie gezeigt werden [512]. Es wurden 1797 Patientinnen identifiziert, wovon 76,6 % 1-3 befallene Lymphknoten aufwiesen. Hiervon erhielten 26,3 % eine zusätzliche Chemotherapie. 78,5 % erhielten dabei eine simultane Radiochemotherapie, nur 9,1 % starteten die Chemotherapie spät im Verlauf oder nach Abschluss der Strahlentherapie. Die mediane Bestrahlungsdosis lag bei 54 Gy (interquartile [IQ] range 50,4–59,4 Gy). Das unadjustierte mediane Überleben lag bei 44 Monaten mit Chemotherapie im Vergleich zu 29,7 Monaten ohne Chemotherapie [512]. Eine weitere Analyse konnte dabei lediglich einen Vorteil durch die zusätzliche Chemotherapie bei Befall von > 1 Lymphknoten zeigen [513]. Die Datenlage zum Einsatz der adjuvanten Radiochemotherapie ist sehr dünn, in Analogie zu anderen anogenitalen Plattenepithelkarzinomen bzw. zum definitiven und neoadjuvanten Setting können Cisplatin weekly oder 5FU-basierte Regime eingesetzt werden.

Als Ausnahme gilt die Indikation zur Bestrahlung der inguinalen Lymphabflusswege analog GROINSS-V II Studie. Die prospektive Phase-II-Studie untersuchte die alleinige Radiatio des inguinofemoralen, sowie distalen iliacal externen Lymphabflussgebietes als Alternative zur inguinofemoralen Lymphonodektomie bei positivem Sentinel. Appliziert wurde eine Gesamtdosis von 50 Gy ohne simultane Chemotherapie. Bei einer Metastase im Sentinel-Lymphknoten von ≤ 2 mm zeigte sich eine Radiatio der Leiste als gleichwertige Alternative zur inguinofemoralen Lymphonodektomie. Eine simultane Chemotherapie wurde nicht appliziert [465].

12.3 Strahlentherapietechniken

12.3.1 Bestrahlungsplanung und Technik

12.14	Konsensbasierte Empfehlung	2026
EK	Die Strahlentherapie zur Behandlung der Vulvakarzinome soll zur Risikoorganschonung in intensitätsmodulierter Technik (IMRT/VMAT) erfolgen, insbesondere bei Mitbehandlung der Lymphabflusswege.	
	Starker Konsens	

12.15	Konsensbasierte Empfehlung	2026
EK	Bei der primären Radio(chemo)therapie eines Vulvakarzinoms kann eine Brachytherapie als Boost zum Einsatz kommen.	
	Starker Konsens	

Einen Überblick über die Bestrahlungsplanung bei Vulvakarzinomen gibt ein Survey von Gaffney et al. [514]. Hier werden Empfehlungen zur Lagerung der Patientin, Organfüllung, Verwendung von Bolusmaterial und Drahtmarkierungen sowie Zielvolumendefinition gegeben. Auch die Einbeziehung der MRT-Bildgebung in die Bestrahlungsplanung wird als hilfreich erachtet. In prospektiven Studien der Gynecologic Oncology Group (GOG) wurde für konventionelle Bestrahlungstechniken die Durchführbarkeit der Strahlentherapie mit akzeptabler Toxizität belegt [505], [507]. Die früher angewandten 2D-Bestrahlungstechniken mit Dosisverschreibungen auf festgelegte Gewebetiefen im Bereich der inguinofemoralen Lymphknoten, können zu deutlichen Unterdosierungen bei Patientinnen mit anatomisch bedingt tiefer liegenden Lymphabflusswegen führen und sollten daher vermieden werden [515], [398]. Durch den Einsatz von modernen Techniken der Radioonkologie wie die intensitätsmodulierte Strahlentherapie (IMRT) oder volumetrische Arc-Therapie (VMAT) können pelvine Risikoorgane wie Rektum, Dünndarm, Blase und Hüftköpfe signifikant besser geschont werden. Hieraus kann sich eine Reduktion der Akut- und Spättoxizitäten ergeben. Eine CT-gestützte Bestrahlungsplanung ist zwingend erforderlich. In einer Planungsstudie von Bloermes et al. [516] wurden IMRT-Pläne mit konventionellen 3D-Bestrahlungsplänen für die adjuvante und primäre Bestrahlung von Vulvakarzinom-Patientinnen verglichen. Hier zeigte sich für die adjuvante Bestrahlung eine signifikante Reduktion der mittleren Dosis (Dmean) und der Hochdosisvolumina (V30 Gy und V40 Gy) für alle untersuchten Risikoorgane (Blase, Dünndarm, Rektum und Hüftköpfe). Für die primäre Bestrahlung konnte der Effekt der IMRT auf die Risikoorganschonung bestätigt werden [516]. In einer retrospektiven Kohortenstudie erhielten 32 Patientinnen eine Bestrahlung in IMRT-Technik (n = 17) oder konventioneller Technik (n = 15). Das Zielvolumen umfasste die Vulva sowie die inguinofemoralen und pelvinen Lymphabflussgebiete, falls indiziert. Die Dosis lag bei 45 - 50,4 Gy bei der adjuvanten und bei 45 - 50,4 Gy gefolgt von einem Boost mit 16 - 20 Gy auf den makroskopischen Tumor bei der primären Bestrahlung. Eine akute kutane Toxizität Grad 2 bis 3 trat bei der

konventionellen Bestrahlung (86,6 %) signifikant häufiger auf als bei der IMRT-Technik (23,5 %) (p = 0,002). Die Compliance war gemessen an Behandlungspausen (1 versus 8 Patientinnen) signifikant besser in der IMRT-Gruppe. Das 2-Jahres DFS unterschied sich nicht für beide Techniken (p = 0,56) [517]. Lalisca et al. berichteten in einer retrospektiven Studie von einer Verdopplung von Grad 1 und 2 Toxizitäten unter adjuvanter 3D-konfomaler Bestrahlung im Vergleich zu VMAT-Technik [518]. Ebenso in der retrospektiven Analyse von Rao et al. [519] traten keine akuten oder späten gastrointestinalen und genitourethralen Toxizitäten Grad 3 und 4 auf. 35 der 39 behandelten Patientinnen erhielten eine Bestrahlung der Vulva sowie der inguinofemoralen und pelvinen Lymphabflusswege in IMRT-Technik. Bei den 21 adjuvant behandelten Patientinnen war die lokoregionäre Kontrolle nach 3 Jahren hoch bei 89 % [520]. Auch in einer Fallserie von Beriwal et al. [509] trat nur eine akute Grad 3 Toxizität und keine gastrointestinalen und genitourethralen Spättoxizitäten Grad 3 nach neoadjuvanter Radiochemotherapie bei 42 Patientinnen in IMRT-Technik (Vulva, pelvine und inguinofemorale Lymphabflusswege) auf. Eine Datenbankanalyse für ältere Patientinnen mit nodal-positivem Vulvakarzinom ergab, dass die adjuvante Bestrahlung als IMRT die stärkste prädiktive Kovariable für das Erreichen der geplanten Fraktionszahl, eine Behandlungsdauer kürzer 8 Wochen und Behandlungspausen kleiner 1 Woche war (p = 0,002) [521].

Der Einsatz der Brachytherapie ist in der primären sowie in der adjuvanten Therapie der Vulvakarzinome in der Literatur beschrieben. Dabei wurden interstitielle und intrakavitäre Techniken sowie Oberflächenapplikationen angewandt. Die Brachytherapie erfolgte als Boost oder Primärtherapie. Die Ergebnisse wurden u.a. gemeinsam mit perkutan bestrahlten Patientinnen ausgewertet [485], [487], [522], [523], [524], [525], [526]. In einer SEER-Datenbankanalyse wurde untersucht, welche Patientinnen, die eine primäre Bestrahlung erhielten (keine Information zur simultanen Chemotherapie in der Datenbank verfügbar), von einer zusätzlichen Brachytherapie profitieren. Es konnten 32 Patientinnen aus der Gesamtkohorte (n = 649) identifiziert werden, die eine perkutane Bestrahlung und Brachytherapie erhielten. Zwar unterschieden sich DSS und OS nicht, jedoch profitierten in einer gemischten Post-hoc-Subgruppenanalyse Patientinnen im Stadium IVa mit Tumoren > 4 cm oder positiven Lymphknoten von der zusätzlichen Brachytherapie [527]. Ergebnisse der Brachytherapie als Boost oder Monotherapie wurden für die Primär- und Rezidivtherapie in einem systematischen Review zusammengefasst. In der Primärsituation waren die mediane 5-Jahres lokale Kontrolle (local control, LC), DFS und OS bei 43,5 % (range 19 - 68 %), 44,5 % (range 56 - 72 %) und 50,5 % (range 27 - 85 %). In der Rezidivsituation konnte ebenfalls ein vergleichbares Outcome erzielt werden [528].

12.3.2 Dosis und Fraktionierung

12.3.2.1 Vulva

12.16	Konsensbasierte Empfehlung	2026
EK	Die adjuvante Bestrahlung der Vulva sollte normofraktioniert bei R0-Resektion mit einer Dosis von 45 - 50 Gy erfolgen, nach R1-Resektion oder knappem Resektionsrand mit 54 - 60 Gy.	
	Starker Konsens	

12.17	Konsensbasierte Empfehlung	2026
EK	Die primäre Radio(chemo)therapie sollte normofraktioniert mit einer Dosis im Bereich des Primärtumors von 64 - 70 Gy erfolgen.	
	Starker Konsens	

Die empfohlene Dosis der adjuvanten Bestrahlung im Bereich der Vulva geht vor allem aus Daten retrospektiver Studien hervor. Die medianen Gesamtdosen lagen dabei zwischen 50 und 57 Gy. Sofern angegeben, lag die Einzeldosis bei 1,8 Gy. Daten zur Hypofraktionierung liegen nicht vor, daher kann alleinig eine Empfehlung zur normofraktionierten Bestrahlung gegeben werden [485], [486], [487], [488], [479], [529]. Es wurden teilweise Patientinnen mit knappen (u.a. bis < 10 mm) und positiven Resektionsrändern gemeinsam ausgewertet. Die adjuvante Bestrahlung erfolgte nach R0-Resektion mit Gesamtdosen von 47,4 - 50,4 Gy. Die lokale Tumorkontrolle und das Überleben konnten verbessert werden [485], [486], [487], [530]. Eine Auswertung aus der AGO-Care 1 Studie zeigte, dass die Bestrahlung der Vulva mit einer medianen Gesamtdosis von 50,4 Gy in der nodal-positiven Situation unabhängig vom Ausmaß der Resektionsränder die Lokalrezidivrate signifikant senkt (15,8 % versus 25,5 %, p = 0,019) [479]. Für die R1-Situation kann eine höhere Dosis im Bereich der Vulva von 54 - 60 Gy empfohlen werden. Die retrospektive Datenbankanalyse von Chapman et al. zeigte neben einer signifikanten Verbesserung des 3-Jahres OS (Radiotherapie versus keine Radiotherapie, 67,4 % versus 58,5 %, p < 0,001) auch, dass die größte Reduktion der Mortalität bei Dosen ≥ 54 Gy erreicht wurde. Jedoch erbrachte eine Dosis von ≥ 60 Gy im Vergleich zu Dosen zwischen 54 - 59,9 Gy keinen Überlebensvorteil (HR 0,95, p = 0,779) [488]. Dieser Überlebensvorteil wurde schon in einer weiteren Studie bei einer medianen Gesamtdosis von 56,2 Gy nachgewiesen [485]. Eine Übersicht über die Bestrahlungsdosen und das Outcome der adjuvanten Bestrahlung der Vulva gibt Tabelle 18.

Tabelle 18: Dosis und Fraktionierung bei adjuvanter Bestrahlung der Vulva

Referenz	Design	Patientinnen und Behandlung	Dosis	Outcome
Viswanathan et al. 2013 [486]	Retrospektiv	**n = 205** • R0 n = 69 (34 %), • R0 knapp < 1 cm n = 116 (56 %) • R1 n = 20 (10 %) adj. RT n = 40 (20 %) vs. adj. RChT n = 21 (10 %) adj. ChT n = 3 (1 %) vs. keine adj. Therapie n = 141 (69 %)	• R0: Med. 50,4 Gy • R0 < 1 cm: Med. 47,4 Gy • R1: Med. 47,6 Gy	Med. follow-up 49 Mo • Rezidive im Bereich der Vulva: 21 % bei ≥ 56 Gy vs. 34 % bei ≤ 50,4 Gy • sign. schlechtere lokale Kontrolle < 56 Gy p = 0,046 • Pat. mit R1/R0 < 1 cm: Med. Dosis 45 Gy bei Rez. vs. 50,4 Gy ohne Rez.

Referenz	Design	Patientinnen und Behandlung	Dosis	Outcome
Ignatov et al. 2016 [487]	Retrospektiv	**n = 257** • R0 n = 192 (57,6 %) • R0 ≤ 10 mm / R1 n = 65 (25,3 %) Pat. mit R0 ≤ 10 mm / R1: adj. RT d. Vulva n = 34 vs. keine adj. RT n = 31	Med. 50 Gy (range 6-70 Gy) Brachytherapie	Med. follow-up 39,8 Mo R0 ≤ 10 mm / R1: Sign. besseres 5-Jahres-OS nach adj. RT 67,6 % vs. 29 % (p < 0001)
Faul et al. 1997 [485]	Retrospektiv	**N = 62** R1 n = 28 oder knapp R0 (< 8 mm) n = 34 adj. RT n = 31 vs. keine adjuvante RT n = 31	• R1: Vulva Med. 56,5 Gy, ED 1,8 Gy, (range 45 - 84 Gy) n = 12 • R0: Vulva Med. 48,7 Gy, ED 1,8 Gy, (range 32 - 65 Gy), n = 19	Med. follow-up 3,16 Jahre • Sign. niedrigere LRR nach adj. RT für R1/R0 < 8 mm (16 vs. 58 %), R1 p = 0,0048, R0 < 8 mm p = 0,036 • Sign. besseres Überleben durch adj. RT bei R1 (p = 0,001)
Laliscia et al. 2017 [518]	Retrospektiv	**n = 51** • R0 n = 34 (67 %) • R0 knapp / R1 n = 17 (33 %) adj. RT n = 51 (100 %) +/- ChT n = 17 (33,3 %)	• 45 - 50 Gy n = 24 • 45 - 50 Gy + Boost 4 - 10 Gy n = 27 • Vulva und/oder Lymphabfluss	Med. follow-up 31 Mo Sign. besseres 5-Jahres-DFS und OS mit adj. RT > 54 Gy (p = 0,012 und p = 0,015)
Woelber et al. 2022 [479] **AGO-CaRE-1**	Retrospektiv, multizentrisch	**n = 360** • pN+ n = 360 (100 %) • R0 n = 276 (76,7 %) • R1 n = 51 (14,1 %) RT Vulva/Leiste/Becken n = 157 vs. RT Leiste/Becken n = 5 vs. keine RT	Med. 50,4 Gy	Med. follow-up 17,2 Mo • Lokalrezidiv Vulva 15,8 % vs. 22,8 % vs. 25,5 % unabhängig vom Resektionsrand • Sign. besseres LRFS mit RT Vulva/Leiste/Becken vs. keine RT HR 1,79 (95%-KI: 1,09; 2,91) p = 0,019 • V.a. für HPV+

Referenz	Design	Patientinnen und Behandlung	Dosis	Outcome
Chapman et al. 2017 [488]	Retrospektiv NCDB-Datenbankanalyse	**n = 3075** R1 n = 3075 (100 %) adj. RT n = 1085 (35,3 %) vs. keine adj RT n = 1990 (64,7 %)	• 30 - 45 Gy (17,8 %) • 45,1 - 53,9 Gy (18,7 %) • 54 - 59,9 Gy (30,6 %) • ≥ 60 Gy (32,9 %)	Med. follow-up 36,4 Mo • Sign. besseres 3-Jahres-OS mit adj. RT 67,4 % vs. 58,5 %, p < 0,001 • Höchste Reduktion d. Mortalität ≥ 54 Gy: Gy 54 - 59,9 Gy (HR 0,75, p = 0,024), ≥ 60 Gy (HR 0,71, p=0,015) • Kein Überlebensvorteil ≥ 60 Gy vs. 54 - 59,9 Gy (HR 0,95, p=0,779)

adj. = adjuvant, Med. = Median, RT = Radiotherapie, LRR = Lokalrezidivrate, LRFS = lokalrezidivfreies Überleben, pN+ = positive/befallene Lymphknoten, RChT = Radiochemotherapie, ChT = Chemotherapie, OS = Overall Survival, NCDB = National Cancer Database, Gy = Gray, HR = Hazard Ratio, DFS = Krankheitsfreies Überleben, LRR = Lokalrezidivrate

Ebenso lässt sich die Dosis für die definitive Radio(chemo)therapie aus Daten retrospektiver, aber auch prospektiver Studien ableiten. In den retrospektiven Analysen lagen die medianen Bestrahlungsdosen im Bereich der Vulva zwischen 45 - 70 Gy. Hierbei waren die Patientinnenkollektive, applizierte Gesamtdosen, Bestrahlungstechniken und Chemotherapiekonzepte inhomogen verteilt. Die Bestrahlung erfolgte mit Einzeldosen von 1,6 - 2 Gy. Daten zur Hypofraktionierung liegen nicht vor. Unterschiedliche Parameter für das onkologische Outcome wurden untersucht. Das 5-Jahres OS lag zwischen 42 % und 57 % [500], [520], [523], [531], [168], [532], [533], [534]. Die Abhängigkeit des Tumoransprechens von der Bestrahlungsdosis kann aus den prospektiven Studien GOG 101 und GOG 205 abgeleitet werden. Nach definitiver bzw. neoadjuvanter Radiochemotherapie lag die cCR und pCR bei 64 % und 50 % bei einer Dosis von 57,6 Gy (GOG 205) im Vergleich zu 48 % und 30 % bei einer Dosis von 47,6 Gy (GOG 101) [503], [505]. Für die primäre Radio(chemo)therapie können Bestrahlungsdosen von 64 - 70 Gy im Bereich des Primärtumors empfohlen werden. Retrospektive Studien und eine prospektive Studie zu den lokal fortgeschrittenen Vulvakarzinomen (teilweise neoadjuvant behandelte Patientinnen miteingeschlossen) zeigten vergleichbare oder höhere cCR-Raten [504], [520], [534]. Die cCR war dabei prädiktiv für das DFS und OS [534]. Das OS der definitiv bestrahlten Patientinnen lag nach 2 Jahren bei 63 % und 66 % bzw. nach 3 Jahren bei 49 % [504], [520], [534]. Ein signifikant höheres 3-Jahres OS konnten Natesan et al. bei Bestrahlung mit einer Gesamtdosis >55 Gy zeigen [511]. Eine Übersicht über die Bestrahlungsdosen und das Outcome für die primäre Radio(chemo)therapie gibt Tabelle 19.

Tabelle 19: Dosis und Fraktionierung bei primärer Radio(chemo)therapie der Vulva

Referenz	Design	Patientinnen und Behandlung	Dosis	Outcome
Richman et al. 2020 [534]	Retrospektiv	**n = 49** • definitive RChT n = 25 (51 %) • neoadj. RChT n = 24 (49 %)	definitive RChT: • Vulva: Med. 66 Gy (IQR: 66 - 68 Gy) • bef. LK: Med. 60,6 Gy (IQR 55,9 - 62,6 Gy) (EQD2) neoadj. RChT: Med. 59,4 Gy (IQR: 58 - 59,4 Gy) (SIB)	definitive RChT: • cCR 88 % • 2-Jahres-DFS 81 % • 2-Jahres-OS 63 % • pCR 70 % (gesamte Kohorte) • cCR und pCR prädiktiv für DFS und OS
Rao et al. 2017 [535]	Retrospektiv	**n = 39** • definitive R(Ch)T n=13 (33%) • neoadj. R(Ch)T n=5 (13%) • adj. R(Ch)T n=21 (54%) • IMRT + Brachytherapie (nur definitive R(Ch)T)	definitive RChT: • Vulva: Med. 70 Gy (range 50,4 - 75,2 Gy) IMRT +/- Brachy • bef. LK: 60 - 66 Gy (SIB) neoadj./adj. RChT: Med. 50,4 (range 50,4 - 60,8 Gy)	Med. follow-up 34 Mo • definitive R(Ch)T: 3-a-LRC 42% • 3-a-OS 49% • definitive/ neoadj. R(Ch)T: • cCR 69%
Natesan et al. 2017 [511]	Retrospektiv NCDB-Datenbankanalyse	**n = 2046** definitive R(Ch)T n = 1407 (69 %)	definitive R(Ch)T: Med. 45 Gy (IQR 42,2-50,4 Gy) + Boost Med. 16 Gy (IQR 10-20 Gy) n = 753 (53 %)	Med. follow-up 21.9 Mo • 3-Jahres-OS 41,7 % • Sign. besseres 3-Jahres-OS bei GD > 55 Gy vs. ≤ 55 Gy (50,3 % vs. 33 %, p < 0,001)
Van Triest et al. 2017 [504]	Prospektiv Phase-II	**n = 52** Definitive RChT 3D-CRT/IMRT	• 64 Gy ED 1,8 Gy auf das GTV • 50,4 Gy auf den elektiven Lymphabfluss	Med. follow-up 35 Mo • 12-Wo-/5-Jahres-cCR 62 % / 42 % • 2-Jahres-LRC 58 % • 5-Jahres-PFS 45 % • 5-Jahres-OS 52 % • Salvage-OP 33 %
Stecklein et al. 2018 [536]	Retrospektiv	**n = 33** mit klinisch befallenen LK Definitive R(Ch)T 3D-CRT/IMRT	Med. Dosis betroffene LK 66 Gy (range 60 - 70 Gy)	Med. follow-up 28 Mo • 3-Jahres-Rezidivrate Vulva/Leiste 24,2 % / 17,7 % • 3-Jahres-OS 51 %

adj. = adjuvant, neoadj. = neoadjuvant, Med. = Median, RT = Radiotherapie, LK = Lymphknoten, LRC = Langzeit-Rezidiv-Wahrscheinlichkeit, Mo = Monate, ED = Einzeldosen, GD = Gesamtdosis, RChT = Radiochemotherapie, ChT = Chemotherapie, cCR = klinische Komplettremission

12.3.2.2 Lymphabflusswege

12.18	Konsensbasierte Empfehlung	2026
EK	Bei Indikation zur adjuvanten Bestrahlung der Lymphabflusswege sollte diese mit einer Dosis von 45 - 50 Gy erfolgen. Bei Risikofaktoren (Extrakapsuläre Extension (ECE), Lymphkontenkonglomerat) sollte eine lokale Dosiserhöhung durchgeführt werden.	
	Starker Konsens	

12.19	Evidenzbasierte Empfehlung	2026
Empfehlungsgrad **B**	Bei einer Metastase im Sentinel-Lymphknoten (≤ 2 mm / isolierte Tumorzellen, ITC) und nicht erfolgter inguinofemoraler Lymphonodektomie sollte die adjuvante Bestrahlung der betroffenen Leiste mit 50 Gy normofraktioniert erfolgen.	
Evidenzlevel **2** Oxford 2011	2: Oonk et al. 2021: Prospektive, multizentrische, einarmige Phase-II Studie [465]	
	Starker Konsens	

12.20	Konsensbasierte Empfehlung	2026
EK	Bei der primären Radio(chemo)therapie sollte die Gesamtdosis im Bereich der makroskopischen Lymphknotenmetastasen zwischen 60 und 66 Gy liegen.	
	Starker Konsens	

Die empfohlene Dosis für die adjuvante Bestrahlung der Lymphabflusswege geht aus einer randomisierten Studie sowie prospektiven und retrospektiven Studien und Datenbankanalysen hervor. Die Gesamtdosen lagen zwischen 45 - 50 Gy bzw. im Median zwischen 50,4 - 54 Gy [493], [479], [476], [481], [512]. Eine Übersicht über die Studien, Dosierungen und das Outcome gibt Tabelle 20. Die Bestrahlung des elektiven (nicht betroffenen) Lymphabflussgebietes bei der primären Radiochemotherapie erfolgte in retrospektiven Auswertungen zur primären Radiochemotherapie ebenfalls mit Dosen von 45 - 50 Gy [525], [533]. Dabei kam es in der Studie von Mukai et al. zu keinem Rezidiv [537]. In der randomisierten GOG 37 Studie war das Überleben abhängig vom Ausmaß der der inguinofemoralen Lymphknotenmetastasierung (Anzahl der betroffenen Lymphknoten, fixierte/exulzerierte Lymphknoten) [476]. Lalisca et al. konnten für eine adjuvante Dosis > 54 Gy im Bereich der Vulva und/oder der Lymphabflusswege eine signifikant besseres DFS und OS zeigen [518]. Die ECE ist ein Prädiktor für ein verkürztes Überleben [218]. Jedoch kann aus den vorliegenden Daten bezogen auf das Ausmaß des Lymphknoten-Befalls (Anzahl, ECE) keine Dosis-

Wirkungs-Beziehung abgeleitet werden. Dennoch liegt eine Dosiserhöhung bei ECE nahe und wird in anderen Tumorentitäten empfohlen. Daten zur Hypofraktionierung liegen nicht vor.

Im Falle einer Mikrometastase (≤ 2 mm) oder ITC im Sentinel und nicht erfolgter inguinofemoraler Lymphonodektomie sollte die Bestrahlung analog der Groins V II Studie erfolgen. In dieser prospektiven Phase-II-Studie lag die Rückfallrate im Bereich der Leiste nach adjuvanter Bestrahlung des inguinofemoralen sowie distalen iliakal externen Lymphabflussgebietes mit einer Gesamtdosis von 50 Gy bei Patientinnen mit einer Mikrometastase (≤ 2 mm / ITC) im SEntinel ohne Lymphonodektomie bei 1,6 % nach 2 Jahren [465].

Tabelle 20: Dosis und Fraktionierung bei adjuvanter Bestrahlung der Lymphabflusswege

Referenz	Design	Patientinnen und Behandlung	Dosis	Outcome
Homesley et al. 1986 [476] **Kunos et al. 2009** [481] **GOG 37**	Prospektiv, randomisiert	**n = 114**, pN+ • Inguinale LNE • adj. RT inguinal und pelvin (n = 59) vs. pelvine LNE (n = 55)	45 - 50 Gy, ED 1,8 - 2 Gy	Med. follow-up 74 Mo • 2-Jahres-OS 68 % vs. 54 % (p = 0,03) • 6-Jahres-OS 51 % vs. 41 % (p = 0,18) • 6-Jahres-OS für fixierte/exulcerierte LK und ≥ 2 pos. LK sign. besser nach RT (p = 0,004 und p < 0,001)
Mahner et al. 2015 [492] **AGO-CaRE 1**	Retrospektiv, multizentrisch	**n = 447**, pN+ • adj. Therapie n = 244 (54,2 %) • davon adj. RT der Leisten +/- Becken +/- Vulva n = 183 (40,9 %)	Med. 50,4 Gy (IQR 50,4 - 56,4 Gy)	Med. follow-up 39,4 Mo Sign. besseres 3-Jahres-PFS mit adj. Th. vs. ohne adj. Th. (39,6 vs. 25,2 %, HR 0,67, p = 0,004)
Woelber et al. 2022 [479] **AGO-CaRE 1**	Retrospektiv, multizentrsich	**n = 360**, pN+ • adj. RT Leiste/Becken n = 57 (15,8 %) • adj. RT Vulva/Leiste/Becken n = 146 (40,5 %)	Med. 50,4 Gy	Med. follow-up 17,2 Mo Sign. besseres med. DFS mit adj. RT Vulva/Leiste/Becken vs. keine adj. RT (18,3 vs. 12,7 Mo, HR 1,53; 95%-KI: 1,10 - 2,13, p = 0,010)
Gill et al. 2015 [512]	Retrospektiv NCDB-Datenbankanalyse	**n = 1797**, pN+ • adj. RT n = 1324 • adj. RChT n = 473	Med. 54 Gy (IQR 50,4 - 59,4 Gy)	Med. follow-up 28,3 Mo • Sign. besseres med. Überleben mit ChT 44 vs. 29,7 Mo (p = 0,001) • Sign. besseres 3-Jahres-OS mit ChT 53,9 % vs. 46,9 % (p = 0,001)

adj. = adjuvant, neoadj. = neoadjuvant, Med. = Median, RT = Radiotherapie, LK = Lymphknoten, Th = Therapie, Mo = Monate, ED = Einzeldosen, GD = Gesamtdosis, RChT = Radiochemotherapie, ChT = Chemotherapie, LNE = Lymphonodektomie, DFS: krankheitsfreies Überleben, PFS: progressionsfreies Überleben

Eine Empfehlung zur Dosierung im Bereich der betroffenen Lymphknoten im Rahmen der definitiven Radio(chemo)therapie ergibt sich aus retrospektiven Studien. Dabei wurde die Dosis an den klinisch befallenen Lymphknoten teilweise gut beschrieben. Die Gesamtdosis lag im Median bzw. absolut zwischen 60 - 66 Gy. Eine Übersicht hierüber und das onkologische Outcome gibt u.a. Tabelle 20. Das inguinale Rezidivrisiko nach 3 Jahren wurde ausgewertet und lag bei 8 % bzw. 17 % [520], [536]. Hingegen konnten Pirtoli et al. bei nur 1 von 5 Patientinnen mit palpatorisch befallenen inguinofemoralen Lymphknoten eine komplette Remission mit einer Dosisrange von 45 - 55 Gy erreichen [532]. In einer retrospektiven Studie von Richman et al., die Patientinnen mit präoperativer und definitiver Radiochemotherapie einschloss, wurde zumindest für die präoperativ bestrahlten Patientinnen eine Dosiserhöhung der klinisch betroffenen Lymphknoten mittels simultan integriertem Boost beschrieben (55 - 58,8 Gy in 25 - 28 Fraktionen) [534]. Daten zur hypofraktionierten Bestrahlung der Lymphabflusswege bei Vulvakarzinomen liegen nicht vor, daher kann hierzu keine Empfehlung gegeben werden.

12.3.2.3 Behandlungszeitraum

12.21	Konsensbasierte Empfehlung	2026
EK	Die adjuvante Radio(chemo)therapie sollte spätestens 6 - 8 Wochen postoperativ beginnen.	
	Starker Konsens	

12.22	Konsensbasierte Empfehlung	2026
EK	Die Radio(chemo)therapie sollte ohne Unterbrechungen durchgeführt werden.	
	Starker Konsens	

Die adjuvante Bestrahlung in der randomisierten GOG 37 Studie und der prospektiven einarmigen GROINS-V-II Studie sollte 6 Wochen nach der Resektion begonnen werden [481], [465]. Hinweise über den Stellenwert des Zeitintervalls zwischen Resektion und Bestrahlungsbeginn beim Vulvakarzinom geben retrospektive Studien und Datenbankanalysen. Hierbei sind die Therapieergebnisse in Abhängigkeit vom zeitlichen Abstand der Bestrahlung von der Operation uneinheitlich. In der Studie von Katz et al. erhielten 40 von 227 ausgewerteten Patientinnen eine adjuvante Bestrahlung der Lymphabflusswege nach vorangegangener inguinofemoraler Lymphonodektomie. Die inguinofemorale Lymphknoten-Rezidivrate war mit 4 % bei einem Intervall bis zum Bestrahlungsbeginn < 50 Tagen signifikant niedriger als 28 % bei einem Intervall bis zum Bestrahlungsbeginn > 50 Tagen (p = 0,03) [538]. Nach R1-Resektion konnte in einer Datenbankanalyse bei 1085 adjuvant bestrahlten Patientinnen in der univariaten Analyse ein schlechteres OS bei längerer strahlentherapeutischer Behandlungszeit und Zeit von der Diagnose bis Bestrahlungsbeginn beobachtet werden [488]. In einer weiteren NCDB Datenbankanalyse wurden 1500 Patientinnen mit reseziertem und

adjuvant bestrahlten nodal-positiven Vulvakarzinomen bezüglich der Gesamtbehandlungszeit ausgewertet. Das OS war zwar unabhängig vom Zeitintervall von der Resektion bis zur Bestrahlung, jedoch signifikant besser bei einer medianen Bestrahlungszeit < 44 Tagen und bei einer Gesamtbehandlungszeit ≤ 104 Tagen [539]. Die Datenbankanalyse von Swanick et al. zeigte keinen Unterschied für das DSS und das OS bei einem postoperativen Bestrahlungsbeginn < 8 Wochen im Vergleich einem Bestrahlungsbeginn > 8 Wochen [521]. In der retrospektiven OLDLADY-1.2 Studie erhielten 181 Patientinnen eine adjuvante Radio(chemo)therapie. Das mediane Zeitintervall zwischen OP und Bestrahlungsbeginn lag bei 3 Monaten. In der univariaten und multivariaten Analyse konnten keine Unterschiede in der lokalen Kontrolle, im metastasenfreien Überleben und im OS bei einem Bestrahlungsbeginn < versus > 3 Monate postoperativ beobachtet werden [540]. Jedoch erscheint dieser cut-off-Wert für das Zeitintervall bis zum Beginn einer adjuvanten Behandlung zu lange, sodass hierdurch bedingt kein Unterschied im Outcome gesehen werden kann. Zusammengefasst aus diesen Daten und unter der Annahme einer Bestrahlungsdauer von ca. 5 - 6 Wochen in der adjuvanten Situation kann man, sofern es die Wundheilung zulässt, einen Bestrahlungsbeginn spätestens 6 - 8 Wochen postoperativ und eine Vermeidung von Bestrahlungspausen empfehlen. Für die Behandlungsdauer der primären Radio(chemo)therapie liegen nur Daten von zwei retrospektiven Studien vor. Kim et al. konnten keinen signifikanten Unterschied auf das OS und das DFS bei einer Behandlungszeit < 60 versus ≥ 60 Tagen nachweisen [523]. In einer kleinen retrospektiven Auswertung von Rao et al. zur IMRT-Technik hatten 2 von 13 primär bestrahlten Patientinnen eine prolongierte Behandlungsdauer ≥ 50 Tage. Beide entwickelten im Verlauf ein Lokalrezidiv [520]. Eine Verschlechterung des onkologischen Ergebnisses durch eine verlängerte Behandlungsdauer bei einer definitiven Radiochemotherapie konnte für Plattenepithelkarzinome anderen Ursprungs belegt werden [541].

13 Patientinnenbetreuung im Krankheitsverlauf

13.1 Patientinnenaufklärung

C. Hack, E. C. Sturm-Inwald, **L. Käsmann**, S. Kirton, P. Klose, **M. C. Koch**, A. Kreuter, **P. Mallmann**, K. Paradies, A. Taubert, F. Thangarajah, D. Vordermark

Dieses Kapitel wurde in enger Anlehung an die bereits bestehenden S3-Leitlinien „Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom(AWMF Reg.-Nr. 032/033OL) [542], „Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms“(AWMF Reg.-Nr. 032/045OL) [543] und „Diagnostik, Therapie und Nachsorge Maligner Ovarialtumoren“(AWMF Reg.-Nr. 032/035OL) [544] erstellt.

Die auch dort auf Expertenkonsensniveau verabschiedeten Empfehlungen wurden von der Leitliniengruppe als übertragbar angesehen und wo notwendig an die Besonderheiten der Vulvakarzinomerkrankung angepasst.

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.

Folgende Aspekte sind Gegenstand des Gesetzes: Die Informationspflichten zwischen Behandlungsteam und Patientin, 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.

13.1	Konsensbasierte Empfehlung	2026
EK	Frauen mit Vulvakarzinom sind in ihrem Recht auf Selbstbestimmung zu bestärken und durch praktische Hilfestellungen zu unterstützen. Es liegt im Ermessen der Betroffenen, ob Selbsthilfevertreter in medizinische Beratungen und Aufklärungsgespräche einbezogen werden. Über Kontaktmöglichkeiten zu Selbsthilfeanbietern soll informiert werden. Informationsmaterialien sollen von den Leistungsanbietern vorgehalten werden.	
	Starker Konsens	

Durch die Nutzung neuer Informationstechnologien wie bspw. das Internet und durch das zunehmende Bedürfnis von Patientinnen nach Informationen über 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-Patientinnen-Beziehung, den Krankheitsverlauf und die Erreichung des Therapieziels ist durch zahlreiche Studien belegt [545], [546], [547]. Eine ergebnisoffene Patientinnenaufklärung in

Kombination mit einer gemeinsamen (partizipativen) Entscheidungsfindung ermöglicht eine vertrauensvolle Zusammenarbeit.

Nach dem etablierten Modell von Beauchamps und 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 [548].

Zwei dieser Prinzipien stehen dabei zueinander häufig in einem Spannungsverhältnis: die Selbstbestimmung/Autonomie der Patientin und die ärztliche Fürsorge [548].

Die weitestmögliche Achtung der Autonomie der Patientin ist das zentrale Ziel und begründet sich 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 das Behandlungsteam ggf. unter Einbeziehung weiterer Berufsgruppen auszugleichen. Dem persönlichen Gespräch zwischen der Patientin und dem Behandlungsteam kommt als Grundlage für eine vertrauensvolle und respektvolle Verständigung eine besondere Bedeutung zu. Die partizipative Entscheidungsfindung hat dabei einen hohen Stellenwert („shared decision making“) [543]. Voraussetzung hierfür ist das patientinnenzentrierte Gespräch. Die Aufklärung durch den Arzt/die Ärztin sollte umfassend, wahrheitsgemäß und vollständig hinsichtlich Maßnahme, Zweck, Nutzen und Risiken und insbesondere verständlich (u.a. Angaben von Häufigkeiten pro Jahr statt Relativprozenten) erfolgen.

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 sowie die spezifische Belastungssituation, insbesondere jedoch auch der Informationsbedarf der Patientin, ihre Behandlungserwartungen und ihre Präferenzen vom Behandlungsteam direkt anzusprechen [549], [550], [551], [552], [543].

Die ärztliche Aufklärung der Patientin sollte dabei Informationen über die Krankheit, die erhobenen Untersuchungsergebnisse, den bisherigen Behandlungsverlauf, Diagnose- und Therapieoptionen einschließlich der zu erwartenden Nebenwirkungen sowie die Einschätzungen über die damit verbundenen Prognose der Patientin beinhalten [553], [554], [543].

Ergänzend sollten der Patientin hilfreiche und unterstützende Informationsquellen für eine Entscheidungsfindung bereitgestellt werden [555]. Es sollte hierbei auf fach- und sachkompetente, verständlich aufbereitete und qualitätsgesicherte Informationsmaterialien geachtet werden [553], [554], [543].

13.1.1 Diagnosemitteilung

13.2	Konsensbasierte Empfehlung	2026
EK	Der Patientin soll angeboten werden, den Partner/die Partnerin oder Angehörige in das Gespräch beziehungsweise die Gespräche mit einzubeziehen.	
	Starker Konsens	

Die Aufklärung der Patientin ist eine interdisziplinäre Aufgabe aller an der onkologischen Versorgung beteiligten Berufsgruppen. Wenngleich die medizinische Aufklärung der Patientin primär ärztliche Aufgabe ist, sollte sie bei spezifischen Themen durch andere Berufsgruppen wie die onkologische Fachpflege, die Psychoonkologie etc. unterstützt werden und in einem angemessenen zeitlichen Rahmen erfolgen [543].

13.3	Konsensbasierte Empfehlung	2026
EK	Die Wünsche der Patientin hinsichtlich der Einbeziehung in die medizinische Entscheidungsfindung sollen berücksichtigt werden.	
	Starker Konsens	

13.4	Konsensbasierte Empfehlung	2026
EK	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.	
	Starker Konsens	

Als wegweisendes Beispiel kann die klinische Praxis des Dartmouth-Hitchcock Medical Centers in New Hampshire, USA gesehen werden, die die Aufklärung als interdisziplinäre Aufgabe umgesetzt hat. Im Rahmen eines Decision Coaching werden Entscheidungshilfen bereitgestellt, die ein Shared Decision Making und informierte Entscheidungen ermöglichen. Die Rolle der Decision Coaches wird dabei insbesondere von Pflegenden übernommen [556]. In Deutschland wurden entsprechende Curricula für die Qualifizierung zum Decision Coach bereits für die Bereiche Brustkrebs [557] und Multiple Sklerose entwickelt [558]. Flankierend, unterstützend und hilfreich für eine Entscheidungsfindung der Patientin sind die Bereitstellung und der Zugang zu schriftlichen Informationen [559], [560], [561]. Hierzu zählen fach- und sachkompetente, verständlich aufbereitete und qualitätsgesicherte Informationsmaterialien [543].

13.5	Konsensbasierte Empfehlung	2026
EK	Die Art der Vermittlung von Informationen und der Aufklärung der Patientin soll möglichst frühzeitig nach folgenden Grundprinzipien einer Patientinnen-zentrierten Kommunikation, die eine partizipative Entscheidungsfindung ermöglicht, erfolgen: • Ausdruck von Empathie und aktives Zuhören • direktes und einfühlsames Ansprechen schwieriger Themen • Vermeidung von medizinischem Fachvokabular, ggf. Erklärung von Fachbegriffen • Strategien, um das Verständnis zu verbessern (Wiederholung, Zusammenfassung wichtiger Informationen, Nutzung von Graphiken u.a.) • Ermutigung, Fragen zu stellen • Erlaubnis und Ermutigung, Gefühle auszudrücken • weiterführende Hilfe anbieten	
	Starker Konsens	

13.6	Konsensbasierte Empfehlung	2026
EK	Der Patientin mit Vulvakarzinom soll eine psychosoziale und psychoonkologische Unterstützung bei psychischen, sexuellen oder partnerschaftlichen Problemen angeboten werden.	
	Starker Konsens	

13.7	Konsensbasierte Empfehlung	2026
EK	Die Patientin soll auf die Patientinnen-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Vulvakrebs hingewiesen werden.	
	Starker Konsens	

Sobald die histopathologische Diagnose des Vulvakarzinoms gesichert ist, soll die Patientin durch das Behandlungsteam nach den oben beschriebenen Kriterien aufgeklärt werden [542]. Eine grundlegende Patientinnenaufklärung erfolgt normalerweise bereits beim niedergelassenen Arzt bzw. dem Arzt, der die Erstdiagnose gestellt hat oder bei dem ein Rezidiv oder eine Metastasierung festgestellt wurde. Da der Zeitraum zwischen und während der Diagnosestellung und dem 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 erwachsenen

Krebspatient*innen"(AWMF Reg.-Nr. 032/051OL) [562]). Kontaktdaten zu Selbsthilfegruppe in der Umgebung können hier erfragt werden:

Nationale Kontakt- und Informationsstelle zur Anregung und Unterstützung von Selbsthilfegruppen (NAKOS)

Otto-Suhr-Allee 115; 10585 Berlin

Telefon: 030 / 31 01 89 60 Telefax: 030 / 31 01 89 70

E-Mail: selbsthilfe@nakos.de Internet: www.nakos.de

Die Aufklärung über die letztendliche Therapieempfehlung, deren Alternativen und die jeweiligen Auswirkungen erfolgt dann ggf. in einem erneuten Gespräch durch das Behandlungsteam (z.B. Behandlung im Rahmen von Studien, ist eine Operation möglich, 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/die Partnerin 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 [563]. Das Behandlungsteam muss seine Patientin wahrheitsgemäß informieren, ohne Inhalte zu verharmlosen; trotzdem soll die Hoffnung auf Heilung oder Linderung, abhängig vom Stadium der Erkrankung, nicht genommen werden. Das Behandlungsteam hat darauf zu achten, dass seine Aufklärung entsprechend dem derzeitigen Behandlungsstand erfolgt [543], [542]. Als Patientinnenaufklärung ist das Gespräch über die Erkrankung und die dokumentierten Therapieoptionen zu verstehen. Die Unterschrift stellt das vorläufige Ende des Aufklärungsprozesses dar.

Patientinnen sind im Wunsch nach weiteren Informationen und in ihren Beteiligungswünschen zu bestärken und sollen durch direkte und praktische Hilfestellungen unterstützt werden [559], [560], [561]. Hierzu zählen Hinweise auf schriftliche Informationen (insbesondere Patientinnenleitlinien und Entscheidungshilfen), Adressen von Selbsthilfegruppen, Hotline, Internetadressen und der Hinweis, eine eigene Patientinnenakte/Krankengeschichte zu führen. Der Wunsch nach Information und die Einbeziehung in medizinische Entscheidungen sind bei betroffenen Patientinnen sehr unterschiedlich und können sich über die Zeit verändern [564], [565].

Daher ist der Wunsch und der Umfang der Informationsvermittlung sowie die Einbeziehung in medizinische Entscheidungen während der gesamten Diagnose-, Behandlungs- und Versorgungskette am Bedürfnis der Patientin auszurichten (in Anlehnung an die S3-Leitlinie "Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms" (AWMF Reg.-Nr. 032/045OL) [543], Kapitel: Kommunikation). Ein unabhängiges Patienteninformationsportal https://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.

13.1.2 Aufklärung über die Behandlung

13.8	Konsensbasierte Empfehlung	2026
EK	Gemäß des „Gesetzes zur Verbesserung der Rechte von Patientinnen und Patienten“ soll die Patientin 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 Aspekte des weiblichen Selbstverständnisses (Selbstbild, Fertilität) eingegangen werden.	
	Starker Konsens	

Über die Behandlungsempfehlungen der fallbezogenen interdisziplinären Tumorkonferenz soll eingehend aufgeklärt und Prinzipien der Behandlung, Nutzen und Risiken dargestellt werden. Es finden sich Hinweise darauf, dass die wiederholte Erfassung der Wünsche der Patientin (Entscheidungspräferenzen) im Behandlungsprozess erforderlich ist, um die Patientin angemessen in den Entscheidungsprozess einzubinden [543].
Das Behandlungsteam ist neben seiner Informationspflicht (§ 630c) nach §630d „des Gesetzes zur Verbesserung der Rechte von Patientinnen und Patienten“ (PatRechteG) verpflichtet, mündlich, persönlich und rechtzeitig „… die Patientin 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.

Bei der Aufklärung prämenopausaler Frauen sind der Einfluss der Therapie auf die Fertilität sowie Fragen der Antikonzeption Bestandteil der Aufklärung. Darüber hinaus sollten Fragen der Behandlung einer therapiebedingten Ovarialinsuffizienz, ihrer Symptome und Behandlungsmöglichkeiten besprochen werden. Ebenso sollten die Frauen über die Möglichkeiten fertilitätserhaltender Maßnahmen informiert und bei Bedarf an entsprechende Experten zur Beratung weitervermittelt werden [566].

Aufgrund der Bedeutung der tumorassoziierten Fatigue als Folgewirkungen der adjuvanten Therapie sowie der vorliegenden Evidenz für präventive Strategien wie körperliche Aktivität und edukative Maßnahmen sollten die Patientinnen frühzeitig über die Möglichkeiten der Prävention informiert werden [567].

Die Patientin muss über Maßnahmen zur Vermeidung eines Lymphödems, über die Notwendigkeit der onkologischen Nachsorge, über Rehabilitation (s. u.), soziale, finanzielle und psychoonkologische Unterstützung informiert werden [568].

Für die oben genannten Bereiche (Rehabilitation, Sozialberatung, 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 (adaptiert in Anlehnung an die S3-Leitlinie "Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms" (AWMF Reg.-Nr. 032/045OL) [543].

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. Der Patientin sollte zu jedem Zeitpunkt ausreichend Zeit für ihre Entscheidungsprozesse und deren spezifische Situation und Patientinnenwünsche eingeräumt werden.

Inhalte des Aufklärungsgesprächs können ohne Anspruch auf Vollständigkeit und Erfassung aller spezifischen Situationen und Patientinnenwünsche im Sinne eines Orientierungsleitfadens der Tabelle 21 entnommen werden. Wichtig ist hier, 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, zu unterscheiden. Für die besondere Situation des Aufklärungsgesprächs in der Palliativsituation wurde eine gesonderte Empfehlung formuliert (siehe Empfehlung 13.9), 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.

Tabelle 21: Aufklärungsinhalte für die Patientin mit primärem Vulvakarzinom

Inhalte des Aufklärungsgesprächs:
Prinzipien, angestrebte Behandlungsziele, Dauer und 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 plastische Rekonstruktion • Damit einhergehende weitere Maßnahmen ab Tumorstadium pT1b • Formen der Lymphadenektomie • Verschiedene Sentinelmarkierungsverfahren **Strahlentherapie:** • Definitive Radio(chemo)therapie • Adjuvante Radio(chemo)therapie • Strahlentherapie im Rezidivfall • Kombinierte Radiochemotherapie **Systemische Therapie:** • Neoadjuvante/adjuvante Chemotherapie • Palliative Chemotherapie • Immuntherapie Nebenwirkungen der Therapie und ihre Behandlungsmöglichkeiten Spätfolgen der Erkrankung und der Therapie und ihre Behandlungsmöglichkeiten Komplementäre Verfahren 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:** • Gemeinsame Entscheidungsfindung • Hinweis auf das Fehlen aussagekräftiger vergleichender Studien (randomisierte Phase-III-Studien) • Möglichkeiten der individualisierten Tumorentfernung unter Schonung wichtiger Nachbarstrukturen • Ggf. Hinweis auf bestehende Therapiealternativen • Psychoonkologische Unterstützung sowie Leistungen der Selbsthilfegruppen • Möglichkeiten der Rehabilitation • Notwendigkeit der Nachsorge unter Angabe der Nachsorgeintervalle • Aspekte der Eigenverantwortung und Mitwirkung (z.B. Mitteilung von Symptomen und Problemen, Therapiecompliance)

Ein weiterer wichtiger Punkt ist, auf Nebenwirkungen und Interaktionen von Medikamenten sowie Komplementärmedizin einzugehen. 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 (siehe S3-Leitlinie "Komplementärmedizin in der Behandlung von onkologischen PatientInnen", AWMF Reg.-Nr. 032/055OL [569]).

Die Patientin muss über die Notwendigkeit der onkologischen Nachsorge (siehe Kapitel 14), über die Möglichkeiten der Rehabilitation (siehe Kapitel 13.3), soziale, finanzielle und psychoonkologische Unterstützung (siehe Kapitel 13.4) 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 [543].

13.1.3 Aufklärung bei der Patientin mit metastasiertem bzw. rezidiviertem Vulvakarzinom

13.9	Konsensbasierte Empfehlung	2026
EK	Als Inhalte eines Gesprächs in der Palliativsituation können folgende Punkte angesprochen werden: **Ziele der palliativmedizinischen Therapie** (Symptomkontrolle – oberstes Ziel ist die größtmögliche Lebensqualität der Patientin): • Ängste und Befürchtungen der Patientin mit Einbeziehung von Partner/Partnerin und Angehörigen • Palliative medikamentöse Behandlung • Radio(chemo)therapie, Dauer und damit angestrebtes Ziel • Palliative operative Behandlung • Individuelle Therapieentscheidungen abhängig von der persönlichen Lebensplanung der Patientin • Nebenwirkungen und Interaktionen von Medikamenten und Verweis auf die S3-Leitlinie „Komplementärmedizin in der Behandlung von onkologischen PatientInnen“, [569] • Bei eingeschränkten Therapieeffekten kann das Ergebnis der Entscheidungsfindung der bewusste Verzicht auf palliative Tumortherapie sein • Verweis auf Palliativkapitel (Rehabilitation, Psychosoziale Medizin, Psychoonkologie) • Hinzuziehen palliativmedizinisch spezialisierter Ärzte und Pflegedienste • Einbinden der lokalen Hospizinitiative **Problemsituationen im Krankheitsverlauf:** • Nachhaltige postoperative Wundheilungsstörungen • Ausgeprägte Ödeme der Beine • Schmerzen • Ureterstenosen mit konsekutivem Nierenversagen • Fisteln • Fötider Ausfluss • Blutungen • Paralytischer oder mechanischer Ileus • Thrombose, Lungenembolien **Symptomatische, supportive Therapie:** (siehe S3-Leitlinie "Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen" , [570]) • Behandlung von Lymphödemen der unteren Extremitäten • Schmerztherapie • Behandlung von Diarrhoe/Obstipation • Behandlung von Dysurie/Blasenspasmen • Psychosoziale und religiöse/spirituelle Begleitung der Patientin sowie ihrer Angehörigen. • Hilfsmittel	
	Starker Konsens	

Die genannten Empfehlungen basieren auf dem Konsens der beteiligten Fachexperten. Weiterhin verweist die Leitliniengruppe auf die übergeordneten fachübergreifenden S3-Querschnittsleitlinien "Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht-heilbaren Krebserkrankung" (AWMF Reg.-Nr. 128/001OL) [571], „Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen" (AWMF Reg.-Nr 032/054OL) [570], „Komplementärmedizin in der Behandlung von onkologischen PatientInnen" (AWMF Reg.-Nr. 032/055OL) [569] und „Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von Krebspatienten" (AWMF Reg.-Nr. 032/051OL) [562] sowie die entsprechenden Kapitel in der vorliegenden Leitlinie. Auch hier sollte die besondere Gesprächs- und Belastungssituation für die Patientin (und ggf. auch deren Angehörige) durch den Arzt berücksichtigt werden.

13.2 Integrative Medizin

C. C. Hack

13.2.1 Einführung

Der Einsatz von komplementären Therapieverfahren im Rahmen der Integrativen Medizin hat besonders in der Onkologie zugenommen und ist in die Versorgung von onkologischen Patienten integriert [572], [573], [574], [575], [576], [577], [578], [579]. Zur Komplementärmedizin in der Behandlung onkologischer Patienten gibt es eine S3-Leitlinie des Leitlinienprogramms Onkologie, die auch für Patientinnen mit Vulvakarzinom gültig ist (S3-Leitlinie "Komplementärmedizin in der Behandlung von onkologischen PatientInnen"(AWMF Reg.-Nr. 032/055OL) [569]).

Integrative Therapieverfahren können die Nebenwirkungen der modernen Krebstherapien bzw. der Krebserkrankung reduzieren [580], [581], [582] und die Lebensqualität steigern [583], [584], [585].

Häufig eingesetzte Methoden der Integrativen Medizin stammen aus verschiedenen Systemen und beinhalten klassische Naturheilverfahren, Phytotherapie, Traditionelle Chinesische Medizin (TCM) inklusive Akupunktur, Homöopathie, Anthroposophische Medizin, darunter insbesondere die Misteltherapie, Sport, Ernährungskonzepte, Vitaminpräparate, Mineralstoffe, Nahrungsergänzungsmittel und Entspannungstherapien [575], [583], [573], [586], [587], [588].

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 [587], [589], [590], [575], [591], [592].

Der Einsatz von Methoden der Integrativen Medizin ist nicht standardisiert und sehr heterogen [588]. Die Datenlage zur Arzneitherapiesicherheit und Interaktionen der Komplementären Medizin ist fehlend bis mangelhaft. 2021 ist die S3-Leitlinie "Komplementärmedizin in der Behandlung von onkologischen PatientInnen", [569] erschienen und 2023 überarbeitet bzw. erweitert worden. Hierbei zeigte sich für einige Kernfragen keine ausreichende Evidenz aufgrund von mangelnder Forschung, insbesondere ausreichend Daten aus randomisierten klinischen Studien fehlen meist. Dennoch werden in dieser Leitlinie Empfehlungen auf höchst möglichem Evidenzniveau formuliert, die die Patientensicherheit und die Behandlungsqualität steigern.

13.2.2 Begriffsdefinition

Integrative Medizin ist ein übergeordneter Begriff, unter dem das Zusammenspiel von wissenschaftlicher, evidenzbegründeter Medizin („Schulmedizin“) und komplementärer, erfahrungsbezogener Medizin („Komplementärmedizin“) verstanden wird. Hierbei werden komplementäre Methoden, die zur ganzheitlichen Betreuung beitragen sollen, in die gegenwärtig praktizierten Medizinkonzepte integriert [572].

Die Komplementärmedizin ist klar von der alternativen Medizin, die anstatt (alternativ) einer Standardbehandlung durchgeführt wird, abzugrenzen [593].

Unter CAM (im Englischen: Complementary and Alternative Medicine) werden alle komplementären und alternativen Heilmethoden zusammengefasst.

13.2.3 Beratung zum Bereich integrative Medizin

13.10	Konsensbasierte Empfehlung	2026
EK	Eine Beratung zu Komplementären und Alternativen Methoden (CAM) sollte erfolgen. Wenn Patientinnen entsprechende Methoden anwenden, sollte dies erfasst werden.	
	Starker Konsens	

Patienten haben den Wunsch, objektive Informationen zur Integrativen Medizin zu erhalten, insbesondere solche, die durch ärztliches Personal zur Verfügung gestellt wurden [594]. Aufgrund der weiten Verbreitung von integrativen Therapiemethoden und des möglichen Interaktionspotentials zwischen integrativen Methoden und onkologischen Therapien bzw. medikamentösen Begleitmedikamenten sollten Patienten mit einer Karzinomerkrankung eine ausführliche Beratung zur Integrativen Medizin erhalten. Sie sollten insbesondere über Nutzen, Risiken, Möglichkeiten, Grenzen und Interaktionen aufgeklärt werden. Ziel ist es, Patienten die größtmögliche Sicherheit und Wirksamkeit der integrativen Therapiemethoden zu bieten und auf diese Weise Nebenwirkungen, Toxizitäten und Wirkungsabschwächungen der Therapien zu vermeiden.

13.2.4 Bedeutung alternativmedizinischer Methoden

13.11	Konsensbasierte Empfehlung	2026
EK	Alternativmedizinische Behandlungsoptionen, d.h. Maßnahmen, die unter Verzicht auf Methoden der konventionellen Medizin versuchen, Frauen mit Vulvakarzinom zu behandeln, sollen abgelehnt werden.	
	Starker Konsens	

Es liegen keine Untersuchungen zu alternativen Behandlungsmethoden beim Vulvakarzinom vor. Alternative Therapieverfahren, die anstelle der konventionellen Medizin erfolgen und bezüglich Nebenwirkungen, Interaktionen und

Prognoseverschlechterung als bedenklich und nicht geeignet eingestuft werden, sind von den Behandlern abzulehnen [595], [596], [597], [598].

13.2.5 Bedeutung komplementärmedizinischer Methoden

Aktuell gibt es kaum Publikationen zu Integrativer Medizin bei Vulvakarzinompatientinnen, die auf evidenten Daten beruhen. Es können keine Empfehlungen, die spezifisch für das Vulvakarzinom sind, befürwortet werden.

Aus diesem Grund wird auf allgemeine Empfehlungen zur Integrativen Medizin, die für alle gynäkologischen Tumoren gleichermaßen gültig sind, verwiesen. Dies sind insbesondere Empfehlungen zur Ernährungstherapie, körperlichen Aktivität und Sport sowie Vitamin D. Weiterführende Hinweise zur Integrativen Medizin sind der S3-Leitlinie "Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom" [Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF) et al. 2022]" (AWMF Reg.-Nr. 032/033OL), der S3-Leitlinie "Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms"(AWMF Reg.-Nr. 032/045OL) [543] und der S3-Leitlinie "Komplementärmedizin in der Behandlung von onkologischen PatientInnen"(AWMF Reg.-Nr. 032/055OL) [569]zu entnehmen.

Da die zellulären Eigenschaften der Plattenepithelkarzinome der Zervix uteri und der Vulva sehr ähnlich sind und die Tumoren anatomisch benachbart 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.

13.2.6 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 beim Vulvakarzinom 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, Vitamin D und körperlicher Aktivität, die für alle gynäkologischen Tumoren gleichermaßen gültig sind, können jedoch sinnvolle integrativmedizinische Maßnahmen sein. Entsprechend der S3-Leitlinie "Komplementärmedizin in der Behandlung von onkologischen PatientInnen" (AWMF Reg.-Nr. 032/055OL) [569] kann die komplementärmedizinische Beratung der Vulvakarzinompatientin sinnvoll sein, um die Behandlungsqualität und -sicherheit insgesamt zu erhöhen. Weiterführende Studien zur Wirkung einzelner integrativer Substanzen und Methoden auf das Vulvakarzinom erscheinen sinnvoll und notwendig.

13.3 Rehabilitation

E. C. Sturm-Inwald

Diesem Kapitel liegen die Ausführungen zum selben Thema in der S3-Leitlinie "Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom" (AWMF Reg.-Nr. 032/033OL), Kapitel 15 [542] zugrunde. Die nachfolgenden Hintergrundtexte und Empfehlungen wurden aufgrund derselben Thematik der genannten Leitlinie entlehnt.

13.3.1 Beratung zur Rehabilitation

Alle Patientinnen sind über die gesetzlichen Möglichkeiten zu Anschlussrehabilitation (AHB), Heilbehandlung und ambulanten Rehabilitationsangeboten eingehend zu informieren und zu beraten. Hierzu sollen die jeweils behandelnden Ärzte und Sozialarbeiter zusammenarbeiten. Die Rehabilitationsfähigkeit ergibt sich aus einer positiven Motivation der Patientin und der körperlichen und psychischen Fähigkeit, die angebotenen Reha-Programme zielorientiert zu nutzen.

Um den Effekt (definierte Reha-Ziele) der medizinischen Rehabilitation optimal zu erreichen, empfiehlt es sich, die Patientin über das Wunsch- und Wahlrecht und über spezialisierte Rehakliniken zu informieren (siehe Suchfunktion der Deutschen Rentenversicherung: https://meine-rehabilitation.de/pr-web/). Bei der seltenen Diagnose "Vulvakarzinom", mit recht spezifischen Krankheitsfolgen (exemplarisch - Wundheilung im Genitalbereich mit allen dazu gehörigen potenziellen Komplikationen), profitiert die Patientin am meisten von einer Rehaklinik, die entsprechende Expertise in der Gynäkologischen Onkologie hat. Das Wunsch- und Wahlrecht steuert das Auswahlverfahren der Reha-Klinik und wird von der Antragstellerin (Patientin) ausgeübt. Der Sozialdienst der zuletzt behandelnder Einrichtung übernimmt die primäre Beratung.

Der Rehabilitationsbedarf im somatischen und psychosozialen Bereich ergibt sich aus der Feststellung der Krankheits- und Behandlungsfolgestörungen in Orientierung an Einteilungsprinzipien der Internationalen Klassifikation der Funktionsfähigkeit, Behinderung und Gesundheit (International Classification of Functioning, Disability and Health, ICF) [599]. Diese lassen sich in Funktions-/Fähigkeitsstörungen, Beeinträchtigungen sowie Kontext- und Risikofaktoren detaillierter unterscheiden und auch kodiert erfassen.

Entsprechend erfordert die Beurteilung der Rehabilitationsbedürftigkeit neben der Betrachtung der biomedizinischen Gesundheitsprobleme die Berücksichtigung bio-psycho-sozialer Beeinträchtigungen.

Die Rehabilitation erfolgt stationär oder ambulant, gegebenenfalls als Mischform, jedoch immer interdisziplinär und multimodal.

13.3.2 Ziele der Rehabilitation

13.12	**Konsensbasierte Empfehlung**	**2026**
EK	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.	
	Starker Konsens	

13.13	Konsensbasierte Empfehlung	2026
EK	Therapiebedingte Störungen sollen bei der Rehabilitation und Nachsorge erfragt und behandelt werden.	
	Starker Konsens	

Die Onkologische Rehabilitation ist bei Patientinnen mit Vulvakarzinom nach Abschluss der Primärtherapie der nächste Therapieschritt, um in die alltägliche familiäre, soziale und berufliche Normalität zurückzufinden.

Die Onkologische Rehabilitation hat als globales Gesamtziel die Wiedererlangung eines körperlichen, seelischen und sozialen Wohlbefindens. Bei chronischen Krankheitsfolgeschäden soll durch Begleitung und Betreuung Hilfestellung gegeben werden, unvermeidliche Behinderungen und Beschwerden zu akzeptieren oder zu kompensieren und das Leben wieder zur eigenen Zufriedenheit eigenverantwortlich zu führen.

Die Onkologische Rehabilitation hat das Ziel, eine erheblich gefährdete oder bereits geminderte Erwerbsfähigkeit wesentlich zu bessern oder wiederherzustellen, zumindest aber eine Verschlechterung abzuwenden. Ein weiteres Ziel ist es, Pflegebedürftigkeit zu vermeiden oder den Zeitpunkt einer Pflegebedürftigkeit nach hinten zu verschieben.

13.3.3 Überwindung körperlicher, seelischer und sozialer Folgen

In der Onkologischen Rehabilitation erfolgt in einem multidisziplinären Setting basierend auf der ICF und dem bio-psycho-sozialen Modell insbesondere

- Diagnostik der Folgestörungen von Krebserkrankung und -therapie
- Erstellung eines individuellen Rehabilitationsplanes
- Multidisziplinäre Behandlung der spezifischen Folgestörungen, z.B. lokale Folgestörungen aufgrund der Operation oder Strahlentherapie oder wegen Östrogenmangels, Dyspareunie, Störungen am unteren Harntrakt oder Darm, Lymphödeme oder chronisches tumorassoziiertes Fatigue Syndrom
- Sport- und Physiotherapeutisches Trainingsprogramm zur Steigerung von Kraft und Kondition sowie zur Überwindung oder Kompensation spezifischer Folgestörungen.

Bezüglich weiterer Aspekte wird auf Kapitel 15.3. der S3-Leitlinie "Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom" (AWMF Reg.-Nr. 032/033OL) [542] verwiesen.

13.3.4 Berufliche Hilfestellungen

Folgestörungen durch das Vulvakarzinom und die durchgeführten antitumoralen Therapien können eine Beeinträchtigung der beruflichen Leistungsfähigkeit mit sich bringen. Nach einer Krebserkrankung besteht ein höheres Risiko auf Arbeitslosigkeit, Arbeitsplatzwechsel, Reduzierung der Stundenzahl und geringere Entlohnung.

Eine wichtige Aufgabe der Onkologischen Rehabilitation ist es, zu helfen, diese Nachteile und Risiken auszugleichen.

Die Onkologische Rehabilitation ist geeignet, Patientinnen auf ihrem Weg zurück ins Erwerbsleben kompetent zu unterstützen. Dabei wird sie dem Auftrag aus dem Grundgesetz „Niemand darf wegen seiner Behinderung benachteiligt werden“ (Art. 3 Abs. 3 Satz 2 GG) und dem Sozialgesetzbuch (SGB) IX „Recht auf Teilhabe“ gerecht.

Im ärztlichen Entlassungsbericht der Rehabilitationsklinik wird für Patientinnen, die sich im erwerbsfähigen Alter befinden, eine sozialmedizinische Leistungsbeurteilung erstellt, die sich neben der Beurteilung des bisherigen Tätigkeitsprofils auch auf die Leistungsfähigkeit für den allgemeinen Arbeitsmarkt bezieht.

Bezüglich weiterer Aspekte wird auf Kapitel 15.4. der S3-Leitlinie "Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom" (AWMF Reg.-Nr. 032/033OL) [542]verwiesen.

13.3.5 Studienlage zur Rehabilitation bei onkologischen Patienten

Viele therapeutische Maßnahmen in der Onkologischen Rehabilitation werden aufgrund wissenschaftlich nachgewiesener Wirksamkeit erbracht. Entsprechende Studien werden aus methodischen Gründen meist mit den häufigen Diagnosen Brust-, Prostata- und Darmkrebs durchgeführt. Für die im Folgenden beschriebenen Effekte sind Evidenzen beschrieben. Wir halten den Analogschluss zu Patientinnen mit Vulvakarzinom für angemessen:

- Bewegungstherapie: Verbesserung der Fatigue-Symptomatik, Erhöhung der Leistungsfähigkeit und der physischen Funktionalität, Verbesserung des Körperbilds, Abnahme der Depression, Verbesserung der Lebensqualität [600], [601], [602], [603], [604], [605], [606].
- Gesundheitsbildung: Verminderung der Unsicherheit, Erhöhung der Lebensqualität, Verbesserung des Wohlbefindens [607], [608], [609], [610]
- Patientenschulung: Reduzierung der körperlichen Beschwerden, Verbesserung der Lebensqualität, Verbesserung der Stimmung [607], [611], [612], [613], [614]
- Ernährungsschulung praktisch: gewollte Gewichtsabnahme durch praktische Intervention [615]
- Entspannungstraining: Schmerzreduktion, Erhöhung der Lebensqualität, Reduktion von Angst und Depression [616], [617], [618]
- Psychologische Beratung und Therapie: Besserung der Lebensqualität, Besserung von Fatigue und Stress, Besserung von Angst und Depression [619], [620], [621], [622], [623], [624], [625], [626], [627], [628], [629], [630], [631], [632]

13.3.6 Kostenträger und gesetzliche Grundlage

Rehabilitationsleistungen sind Leistungen zur Teilhabe, die zulasten eines Rehabilitationsträgers erfolgen können (z.B. Deutsche Rentenversicherung, gesetzliche Krankenversicherung, gesetzliche Unfallversicherung). Im Bereich der Onkologischen Rehabilitation sind die Rentenversicherungen die Leistungsträger mit der häufigsten Zuständigkeit. Nach der deutschen Sozialgesetzgebung erhalten behinderte oder von Behinderung bedrohte Menschen Rehabilitationsleistungen, um ihre Selbstbestimmung und gleichberechtigte Teilhabe am Leben in der Gesellschaft zu fördern,

Benachteiligungen zu vermeiden oder ihnen entgegenzuwirken. Die Leistungen werden durch den zuständigen Rehabilitationsträger nach dem SGB IV und nach den für den jeweiligen Rehabilitationsträger geltenden Leistungsgesetzen (beispielweise SGB V im Fall der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) oder SGB VI im Fall der Deutschen Rentenversicherung (DRV) erbracht.

13.3.7 Bio-psycho-soziales Modell

Das bio-psycho-soziale Krankheitsverständnis ist in der medizinischen wie beruflichen Rehabilitation Voraussetzung für die Initiierung (inklusive Antrag/Befundbericht) ebenso wie für die (therapeutischen) Inhalte der Rehabilitation und Planung der individuellen Reha-Ziele. Die Träger der Rehabilitation setzen dabei die Empfehlung der WHO um, die ICF im Bereich des Gesundheitswesens anzuwenden.

13.3.8 Internationale Klassifikation der Funktionsfähigkeit, Behinderung und Gesundheit (ICF)

Die ICF ergänzt die Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, ICD) dort, wo nicht die Krankheiten (Diagnose und Befunde) selbst, sondern auch damit einhergehende Beeinträchtigungen - u.a. der Erwerbsfähigkeit, Mobilität, Kommunikation, Selbstversorgung, des häuslichen Lebens oder der Teilhabe am gesellschaftlichen Leben - im Vordergrund der Betrachtung stehen.

13.3.9 Physiotherapeutische Behandlung im Rahmen der Rehabilitation

13.14	Evidenzbasierte Empfehlung	2026
Empfehlungsgrad **B**	Bei Belastungsharninkontinenz und/oder Stuhlinkontinenz sollte den Patientinnen mit Vulvakarzinom ein Beckenbodentraining angeboten werden.	
Evidenzlevel **1++** SIGN	[633], [634], [635], [636], [637], [638], [639]	
	Konsens	

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-und Stuhlinkontinenz, Schmerzen, Dyspareunie, durchblutungsbedingte Veränderungen bzw. mangelnde Elastizität von Narbengewebe.

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

In Bezug auf die Harninkontinenz ist Beckenbodentraining nach wie vor die Therapie der Wahl [635], [640], [639]. Spezifische Daten für Patientinnen mit 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 Jahren effektiv [633]. Darüber hinaus gibt es Hinweise dafür, dass supervidiertes Training erfolgreicher ist, als wenn das Training eigenverantwortlich durchgeführt wird [640]. Werden zusätzlich zum Beckenbodentraining unterstützende Therapieformen nach entsprechender Diagnostik eingesetzt, wie beispielsweise apparatives Biofeedback oder Elektrostimulation, können diese das Beckenbodentraining verstärken[641], [642].

Bei der Behandlung von Dranginkontinenz zeigt eine kombinierte Therapie aus Blasen-/ Beckenbodentraining und edukativen Maßnahmen die besten Ergebnisse und ist durchaus mit einer medikamentösen Behandlung vergleichbar [643]. Eine weitere Option bei der Behandlung von Dranginkontinenz könnte die Behandlung mit funktioneller Elektrostimulation sein [644], [645].

Bei der Behandlung von Stuhlinkontinenz gibt es eine starke Evidenz für Sphinkter- bzw. Beckenbodentraining [634], [636]. Ob der zusätzliche Einsatz von Biofeedback und Elektrostimulation bessere Ergebnisse zeigen als Beckenbodentraining allein ist unklar [634], [636].

13.3.10 Therapie von Lymphödemen im Rahmen der Rehabilitation

13.15	Konsensbasierte Empfehlung	2026
EK	Bei manifestem Lymphödem sollte eine kombinierte Therapie aus Hautpflege, manueller Lymphdrainage, Bewegungstherapie und Kompression angeboten werden.	
	Starker Konsens	

Die Standardtherapie der Lymphödeme ist die Komplexe Physikalische Entstauungstherapie (KPE), die aus verschiedenen aufeinander abgestimmten Komponenten besteht. Dazu gehören bspw. manuelle Lymphdrainage, Kompressionstherapie mit speziellen mehrlagigen, komprimierenden Wechselverbänden und/oder lymphologischer Kompressionsstrumpfversorgung oder entstauungsfördernde Sport-/Bewegungstherapie.

Die Therapieziele bestehen darin, die Erkrankung in einen ödemfreien Zustand oder in ein niedrigeres Lymphödem-Stadium zurückzuführen und dadurch eine nachhaltige Befundstabilität, Verbesserung der Lebensqualität, Teilhabe an gesellschaftlichen und beruflichen Lebensbereichen zu ermöglichen und Komplikationen vorzubeugen. Die Kombination der KPE mit Selbstmanagement und Aufklärung sichert die Langzeit-Therapieerfolge.

Eine operative Therapie des Lymphödems sollte erst nach leitliniengerechter konservativer Therapie von mindestens 6 Monaten Dauer angeboten werden. Hierfür stehen rekonstruktive mikrochirurgische, deviierende und resezierende Verfahren zur Verfügung. Weitere Details sind der S2k-Leitlinie "Diagnostik und Therapie der Lymphödeme" (AWMF Reg.-Nr. 058/001) [646] zu entnehmen.

13.3.11 Behandlung des Fatique-Syndroms im Rahmen der Rehabilitation

13.16	Evidenzbasierte Empfehlung	2026
Empfehlungsgrad **B**	Bei Fatigue sollten den Patientinnen aktive Trainingsformen (Kraft- und/oder Ausdauertraining) angeboten werden.	
Evidenzlevel **1++** SIGN	[647], [648], [649]	
	Starker Konsens	

Krebsbedingte Müdigkeit wurde bei 53 % der Frauen, die wegen gynäkologischer Krebserkrankungen behandelt wurden, berichtet. Jüngere Frauen berichteten häufiger über Müdigkeit als ältere Frauen. Es besteht ein Zusammenhang zwischen Müdigkeit und Lebensqualität, gemessen an den Gesundheitsfragebögen: SF-36-Domänen.

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, die Schwäche oder Erschöpfungssymptomatik verursachen können, wie z.B. Anämie, Stoffwechselstörungen und weitere Differentialdiagnosen, sollten grundsätzlich zuvor geprüft werden.

4 systematische Reviews und 16 randomisierte Studien untersuchten Bewegungsinterventionen bei Krebspatienten zur Therapie der Fatigue. Dabei wurden überwiegend Brustkrebspatientinnen untersucht, Prostatakarzinompatienten oder gemischte Kollektive, jedoch fanden sich keine Studien zu Bewegungsinterventionen bei Vulvakarzinompatientinnen. Die Leitliniengruppe erachtet diese Daten grundsätzlich als übertragbar auf die Situation von Patientinnen mit Vulvakarzinom. Aufgrund der indirekten Evidenz für die Wirksamkeit von Bewegungsinterventionen bei Vulvakarzinompatientinnen wurde der Empfehlungsgrad auf B heruntergestuft.

Die berücksichtigten Studien zeigen, dass Maßnahmen der Bewegungstherapie zur Verbesserung der krebsbezogenen Fatigue führen können [650], [651], [652]. Das gilt sowohl für Patientinnen während der primären Therapie als auch für sogenannte Cancer Survivors. Besonders geeignet scheinen hier Trainingsformen wie Ausdauer- als auch Krafttraining bzw. eine Kombination aus beidem. 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 [653], [654], [655], [656], [657], [658], [659], [660], [661], [662], [663], [664], [665], [666]. Ein

wichtiger Faktor der ausbleibenden Verbesserungen des Fatigue-Syndroms ist die fehlende Compliance der Patientinnen in Bezug auf Bewegungsinterventionen. Zusätzliche kognitive Interventionen konnten keine eindeutige Verbesserung der Ergebnisse nachweisen [658], [663], [664], [667].

Der allgemeine Ansatz für das Cancer-Related Fatigue (CRF)-Management umfasst Aufklärung, Beratung und andere Strategien. Zu den nicht-pharmakologischen Interventionen gehören psychosoziale Interventionen, Bewegung, Yoga, physikalisch basierte Therapie, Ernährungsmanagement und Schlaftherapie [668]. Der erste Ansatz für jede Fatiquebehandlung ist die Aufklärung und Beratung der Patientin und ihrer Familie. Aufklärung, Festlegung eines individuellen Behandlungsplans, Selbstvertrauen und Stressbewältigung können entscheidende Faktoren sein, die die Behandlung der CRF der Patientin beeinflussen. Darüber hinaus sollte ein individualisierter Behandlungsplan insbesondere Ernährung, Bewegung, Schlaf und Stressbewältigungstaktiken beinhalten, um der Patientin zu helfen, Vertrauen in den Behandlungsplan zu gewinnen. Nicht-pharmakologische Behandlungen haben vielversprechende Ergebnisse in den Bereichen Bewegung, Schlaftherapie und kognitiv-verhaltensbezogenen Interventionen erbracht [669].

Obwohl derzeit keine Goldstandard-Behandlung für CRF zur Verfügung steht, hat eine Vielzahl von Interventionsansätzen in randomisierten kontrollierten Studien positive Auswirkungen gezeigt, darunter körperliche Aktivität, psychosoziale, körperlich-geistige und pharmakologische Behandlungen [670].

Bezüglich weiterer Aspekte wird auf Kapitel 15.11. der S3-Leitlinie "Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom" (AWMF Reg.-Nr. 032/033OL) [542] verwiesen.

13.3.12 Sexualität

Maligne Tumoren des Genitaltraktes und insbesondere das Vulvakarzinom sowie dessen Behandlung haben enorme Auswirkungen auf die Sexualität der Patientinnen. Als subjektiv besonders belastend berichten die Patientinnen häufig neben einer verringerten Libido von vaginaler Trockenheit und Dyspareunie [671], [672]. Darüber hinaus sind mit der Erkrankung und ihrer Therapie ausgeprägte Konsequenzen für die emotionale Integrität auch im Rahmen der Veränderung der sexuellen Anatomie verbunden [672]. Identitätskrisen sind nicht selten [672], [673], [674].

Die Auswirkungen der Erkrankung auf die sexuelle Gesundheit sind epidemiologisch gut dokumentiert, Literatur bezüglich ihrer Behandlung ist jedoch begrenzt [675]. Allerdings konnte für Patientinnen, die mit kurativer Intention behandelt wurden, die positive Wirksamkeit psychoedukativer Maßnahmen auf die Lebensqualität nachgewiesen werden [676]. Diese Patientinnen profitierten von Informationen bezüglich alternativer Hormontherapien, Scheidenzäpfchen und Vaginaldilatatoren [677], [678]. Aus funktioneller, emotionaler und partnerschaftlicher Sicht sollte frühzeitig nach Abschluss der Therapie wieder mit der sexuellen Aktivität in Abhängigkeit von den Wünschen und Ängsten der Patientin begonnen werden. Der Patientin sind hier im Gespräch Ängste zu nehmen und Informationen für Hilfestellungen zu geben. Als Intervall, das meist empfohlen werden kann, haben sich nach Operation und Radio(chemo)therapie etwa 3- 6 Wochen nach Abschluss der jeweiligen Therapie etabliert.

Aufgrund der Ganzheitlichkeit des Symptomkomplexes empfiehlt sich die multiprofessionelle und interdisziplinäre Betreuung dieser Patientinnen unter Einbeziehung psycho(onko)logischer Expertise.

13.4 Supportive Medizin und Palliativmaßnahmen

C. Hack, E. C. Sturm-Inwald, **L. Käsmann**, S. Kirton, P. Klose, M. C. Koch, A. Kreuter, K. Paradies, A. Taubert, F. Thangarajah, **D. Vordermark**

13.4.1 Palliativmedizinische Begleitung

C. Hack, E. C. Sturm-Inwald, L. Käsmann, S. Kirton, P. Klose, M. C. Koch, A. Kreuter, K. Paradies, A. Taubert, F. Thangarajah, D. Vordermark

Die generelle palliativmedizinische Begleitung und Versorgung von Patienten mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung erfolgt unabhängig von der jeweiligen Tumorentität. In Deutschland existiert eine erweiterte S3-Leitlinie „Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung“ (AWMF Reg.-Nr. 128/001OL) [571]. Die palliativmedizinische Versorgung von Patientinnen mit nicht heilbarem Vulvakarzinom basiert im Wesentlichen auf dieser Leitlinie. Die nachfolgenden Empfehlungen und Statements wurden der genannten Leitlinie entlehnt und orientieren sich zudem in großen Teilen und im Aufbau an dem Abschnitt Palliativmedizin der S3-Leitlinie "Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom" (AWMF Reg.-Nr. 032/033OL) [542].

13.17	Evidenzbasierte Empfehlung	2026
Empfehlungsgrad **A**	Allen Patienten soll nach der Diagnose einer nicht heilbaren Krebserkrankung Palliativversorgung angeboten werden, unabhängig davon, ob eine tumorspezifische Therapie durchgeführt wird.	
Evidenzlevel **1-** SIGN	[679], [680], [681], [682], [683], [684], [685], [686], [687]	
	Starker Konsens	

13.18	Konsensbasierte Empfehlung	2026
EK	Bei einer nicht heilbaren Krebserkrankung sollen die physischen, psychischen, sozialen und spirituellen Bedürfnisse sowie die Belastungen und Informationsbedürfnisse der Patienten und Angehörigen wiederholt und bei einer Änderung der klinischen Situation erneut erfasst werden.	
	Starker Konsens	

13.19	Evidenzbasierte Empfehlung	2026
Empfehlungsgrad **A**	Patienten mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung und einer hohen Komplexität ihrer Situation sollen eine spezialisierte Palliativversorgung erhalten.	
Evidenzlevel **1-** SIGN	[683], [684], [686]	
	Starker Konsens	

Palliativmedizin verfolgt das Ziel, die Lebensqualität von Menschen mit einer lebensbedrohenden Erkrankung und ihren Angehörigen zu erhalten oder zu verbessern [688], [689], [690], [691], [692], [693], [694].Dies geschieht durch Vorbeugen und Lindern von Leiden, durch frühzeitige Erkennung, sorgfältige Einschätzung und Behandlung von Schmerzen sowie anderen relevanten Problemen körperlicher, psychosozialer und spiritueller Art [688], [689], [690], [691], [692], [693], [695], [694]. Palliativmedizinische Versorgung kann im Krankenhaus, im Hospiz, in Pflegeeinrichtungen oder zuhause durchgeführt werden. Palliativmedizin erfordert einen multiprofessionellen und interdisziplinären Teamansatz. Die frühe Integration (Prinzip der möglichst frühzeitigen systematischen Einbindung von Palliative Care Spezialisten parallel zur tumormodifizierenden Behandlung) hat sich als relevant für die Lebensqualität und in Einzelfällen auch für die Überlebenszeit erwiesen und gilt heute als Behandlungsstandard. Palliative Care bejaht das Leben und erkennt Sterben als Teil des Lebens an. Bei Patientinnen mit einem nicht kurativ behandelbaren oder fortgeschrittenen Vulvakarzinom muss von einer fortschreitenden und zum Tode führenden Erkrankung ausgegangen werden.

Bedürfnisse der Patientinnen

Das oberste palliativmedizinische Therapieziel, Erhalt oder Verbesserung der Lebensqualität, kann nur gemeinsam mit der Patientin bewertet und definiert werden [696], [697]. Der Unterstützungsbedarf soll regelmäßig anhand validierter und multidimensionaler Instrumente mit der Patientin gemeinsam festgestellt werden (siehe auch S3-Leitlinie „Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung“, AWMF Reg.-Nr. 128/001OL) [571].

Voraussetzung der Behandlung der Patientinnen und integraler Bestandteil palliativmedizinischer Grundwerte ist die hohe Wertschätzung von Patientinnenautonomie und -partizipation. Diese beinhaltet neben der oben genannten routinemäßigen Erfassung der Selbsteinschätzung von Lebensqualität und Symptomlast der Patientin auch die Begleitung bzw. Miteinbeziehung in Therapieentscheidungen. Im Kontext aller Therapieentscheidungen sollte die Aufklärung über palliativmedizinische Optionen erfolgen und auch auf Patientinnenwunsch benannte Vertrauenspersonen mit eingebunden werden. Es muss gewährleistet werden, dass Vertrauenspersonen auch im Falle von möglicherweise auftretenden Bewusstseinsstörungen den mutmaßlichen Willen der Patientin möglichst gut vertreten können. Es sollte zudem immer das Angebot zur Beratung und Unterstützung bei der Festlegung der Behandlungswünsche und -ziele sowie ggf. die Erstellung einer Patientinnenverfügung und Vorsorgevollmacht

erfolgen. Diese sollten so konkret wie möglich abgefasst werden und Pläne für wahrscheinliche oder mögliche Notfallsituationen im Krankheitsverlauf beinhalten. Bezüglich weiterer genereller palliativmedizinischer Aspekte unabhängig der Diagnose wird auf die S3-Leitlinie „Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung“ (AWMF Reg.-Nr. 128/001OL) [571] verwiesen.

Bedürfnisse von Angehörigen

Ein zentraler Punkt der Palliativversorgung ist die frühzeitige Einbeziehung der Angehörigen. Die Patientin hat immer die Möglichkeit, gemäß ihren Wünschen Angehörige oder Vertrauenspersonen in die Gespräche mit einzubeziehen. Die Bedürfnisse von Angehörigen können praktische Fragen der Patientinnenversorgung (hier insbesondere pflegerische Anleitung, Schmerztherapie und Symptomkontrolle) oder aber auch Unterstützung bei eigener Belastung umfassen (siehe auch S3-Leitlinie „Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung“, AWMF Reg.-Nr. 128/001OL) [571].

Palliativ- und Hospizversorgung

Palliativ- und Hospizversorgung werden als ein gemeinsamer Ansatz verstanden. Palliativmedizinische Versorgung umfasst medizinische Symptomkontrolle, Palliativpflege und psychosoziale Begleitung von Beginn einer nicht-heilbaren Tumorerkrankung bis zum Tod [688], [689], [690], [691], [694], [692], [693], [695], [698]. Abgestufte Palliativversorgung ist die notwendige Voraussetzung, die Behandlungsintensität entsprechend der Symptombelastung zu variieren und gleichzeitig eine Kontinuität der palliativen Unterstützung zu gewährleisten [699], [700]. Bei Patientinnen, bei denen eine hohe körperliche, psychosoziale oder spirituelle Belastung trotz qualifizierter palliativmedizinischer Maßnahmen fortbesteht, ist eine spezialisierte palliativmedizinische Mitbehandlung sinnvoll. Diese erfolgt im ambulanten Bereich durch die spezialisierte ambulante Palliativversorgung (SAPV) bzw. den ambulanten Hospizdienst und im Krankenhaus durch die jeweilige Palliativ Unit (siehe auch S3-Leitlinie „Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung“, (AWMF Reg.-Nr. 128/001OL) [571]) [688], [689], [690], [691], [694], [692], [693], [695].

Behandlung spezieller Symptome

Bereits im lokal fortgeschrittenen Stadium können Patientinnen mit Vulvakarzinom eine hohe Symptomlast aufweisen. Hierbei kommen komplexe Schmerzsyndrome, malignes Lymphödem, gastrointestinale Beschwerden (Obstipation bis hin zur malignen intestinalen Obstruktion), maligne Wunden, Depression und Fatigue vor. Die allgemeinen und speziellen Prinzipien der symptomatischen Behandlung dieser Beschwerden werden detailliert in der erweiterten S3-Leitlinie „Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung“ (AWMF Reg.-Nr. 128/001OL) [571] beschrieben.

Tumorschmerz

Zu Definition, Erfassung, Evaluation und den Therapiegrundsätzen bei Tumorschmerz verweisen wir auf das Kapitel 9 der erweiterten S3-Leitlinie "Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung", [571] sowie auf die S3-Leitlinie „Behandlung akuter perioperativer und posttraumatischer Schmerzen“ (AWMF Reg.-Nr. 001/025) [701].

Eine besondere Situation beim Vulvakarzinom stellt, wie auch beim Zervixkarzinom, die tumorbedingte Nerveninfiltration im kleinen Becken dar. Durch das Tumor- bzw. Metastasenwachstum kann es zu einer Infiltration und konsekutiven Schädigung des Plexus sacralis, des Plexus lumbalis oder des gesamten Beinplexus kommen. In der Regel liegt den Plexusschädigungen eine direkte Tumorausbreitung zugrunde, kann aber auch durch benachbarte Knochen- oder Lymphknotenmetastasen verursacht werden. Symptome sind oft zunehmende und meist starke Schmerzen, zu denen z.T. progrediente sensomotorische Ausfallerscheinungen im Versorgungsgebiet des Beinplexus hinzutreten. Dies kann in fortgeschrittenen Stadien sogar das Initialsymptom darstellen. Die Diagnostik umfasst rektale, gynäkologische und ggf. urologische Untersuchungen, Abdomensonographie und CT/MRT des Beckens.

Auch in palliativer Intention kann die Behandlung aus operativen Maßnahmen, Strahlen- und Chemotherapie bestehen. Obligat ist in allen Fällen eine suffiziente Schmerztherapie. Diese kann angesichts der oft vorhandenen neuropathischen Schmerzkomponente komplex sein und sollte ein multimodales Schmerzkonzept beinhalten (siehe auch Kapitel 9 zum Tumorschmerz der S3-Leitlinie „Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung“ (AWMF Reg.-Nr. 128/001OL) [571]).

Obstipation

Die Symptomatik der Obstipation bei Krebspatienten ist vielfältig und wird durch subjektive (z.B. Stuhlverhalt oder Entleerungsstörungen) oder objektive (z.B. Stuhlfrequenz oder Stuhlbeschaffenheit) sowie obstipations-assoziierte Begleitsymptome (z.B. Bauchschmerzen, Völlegefühl oder Flatulenz) bestimmt. Zur genaueren Beschreibung von Definition, Erfassung, Evaluation und den Therapiegrundsätzen der Obstipation verweisen wir auf das Kapitel 13 der erweiterten S3-Leitlinie „Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung“ (AWMF Reg.-Nr. 128/001OL) [571].

Maligne intestinale Obstruktion

Unter maligner intestinaler Obstruktion (MIO) wird ein kompletter oder inkompletter gastrointestinaler Verschluss aufgrund eines inoperablen intraabdominalen Tumors oder einer intraperitonealen Metastasierung verstanden. Die im deutschen Sprachgebrauch oftmals synonym verwendeten Begriffe „Ileus“ bzw. „Subileus“ werden aufgrund des nicht klaren Bezugs zur malignen Genese in dieser und anderen Leitlinien vermieden. Zur genaueren Beschreibung von Definition, Ursache, Diagnostik und Möglichkeiten der Therapie der MIO verweisen wir auf das Kapitel 14 der erweiterten S3-Leitlinie „Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung“ (AWMF Reg.-Nr. 128/001OL) [571].

Maligne Lymphödeme

Sekundären Lymphödeme im Rahmen von Krebserkrankungen, z.B. beim fortgeschrittenen Vulva- oder Zervixkarzinom, sind zumeist multifaktorieller Genese und durch operative Eingriffe (insb. Lymphonodektomie), Radiatio/Radiochemotherapie, traumatische Schädigung der Lymphabflusswege, Tumorobstruktion oder infektiös induziert [702]. Maligne Lymphödeme können neben Einschränkung der Lebensqualität zu Immobilität und chronischen Schmerzen führen. Volumenverschiebungen, Elektrolytentgleisungen, Eiweißverluste und Erysipele sind weitere mögliche Komplikationen. Im Extremfall kann durch ein Kompartmentsyndrom der Verlust einer Extremität resultieren. Die Therapie von Malignen Lymphödemen weicht von denen der primären

und sekundären Lymphödeme nicht-maligner Genese in einigen Punkten ab [703]. Die Basistherapie besteht aus Hautpflege und falls erforderlich Behandlung sekundärer Hautinfektionen. Bei reversiblen Malignen Lymphödemen können manuelle Lymphdrainage bzw. maschinelle Kompressionstherapie zur Anwendung kommen. Eine komplexe Entstauungstherapie ist bei Rückstrom der mobilisierten Flüssigkeit (z.B. Aszites, Pleura- oder Perikarderguss), Verschlechterung der Organfunktion (Herzinsuffizienz), Minderung der arteriellen Durchblutung (z.B. periphere arterielle Verschlusskrankheit, PAVK), Gefahr der Thrombusverschleppung oder Hämatombildung durch Gerinnungsstörungen kontraindiziert. Eine operative Intervention am Lymphabflusssystem ist bei Malignen Lymphödemen in der Regel nicht indiziert. Bei Austritt von Lymphflüssigkeit kann die Lebensqualität durch eine gezielte perkutane Lymphdrainage verbessert sowie das Infektionsrisiko verringert werden. Bzgl. weiterer Aspekte zum Management der Malignen Lymphödeme wird auf die S3-Leitlinie "Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom" (AWMF Reg.-Nr. 032/033OL) [542] verwiesen.

Anus Praeter/Stoma

Patientinnen mit Vulvakarzinom erfahren durch eine Stomaanlage und die damit verbunden potentiellen Komplikationen oftmals eine deutliche Einschränkung in ihrer Lebensqualität. Die postoperative Patientinnenschulung sollte so früh wie möglich durch Stomatherapeuten erfolgen und die sichere Selbstversorgung in den Vordergrund stellen. Zu den häufigen stomabedingten Komplikationen zählen Nachblutung, Hämatombildung, Stomaödem, Hautirritationen, Ulzerationen und Stomanekrosen. Im späteren Verlauf kann es zu Stomaprolaps, Stomaretraktion, Stomastenose und parastomalen Hernien kommen. Komplikations-begünstigende Faktoren umfassen Patientinnencharakteristika wie z.B. Adipositas und erhöhter intraabdominaler Druck als operative Gründe. Weiterhin sind auch in der palliativen Situation potentielle Elektrolytstörungen, Dehydration und Nierenversagen zu berücksichtigen. Für weitere Informationen zum Stoma-Management verweisen wir auf die S3-Leitlinie „Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung“ (AWMF Reg.-Nr. 128/001OL) [571] und die S3-Leitlinie "Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom" (AWMF Reg.-Nr. 032/033OL) [542].

Maligne Wunden

Als maligne Wunde wird eine Infiltration der Haut durch den Primärtumor oder durch damit verbundene Metastasen bezeichnet. Sie können an allen Körperarealen auftreten, betreffen jedoch am häufigsten Brust, Hals, Thorax und Kopf. Selbst bei Patientinnen in hochpalliativer Situation ist unter phasengerechtem Management eine Wundheilung bzw. Wundverkleinerung möglich und anzustreben. Zu Definition, Erfassung, Evaluation und den Therapiegrundsätzen von malignen Wunden verweisen wir auf das Kapitel 15 der S3-Leitlinie "Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung" (AWMF Reg.-Nr: 128/001OL) [571] sowie die S3-Leitlinie „Lokaltherapie chronischer Wunden bei Patienten mit den Risiken periphere arterielle Verschlusskrankheit, Diabetes mellitus, chronisch venöse Insuffizienz" (AWMF Reg.-Nr. 091/001) [704] und die S1-Leitlinie "Querschnittsspezifische Dekubitusbehandlung und -Prävention" (AWMF Reg.-Nr. 179/008) [705].

Tumor-induzierte Kloakenbildung

In der fortgeschrittenen lokalen oder metastasierten Situation kann es durch tumorbedingte Infiltration der Blase oder des Rektums zu Fistelbildung und konsekutiver

Kloakenbildung kommen. In Abhängigkeit von der Gesamtsituation kann in solchen Situationen eine Exenteration in palliativer Intention zur Symptomkontrolle sinnvoll sein. Die Sinnhaftigkeit und Machbarkeit einer solchen Maßnahme sollte gerade in der palliativen Situation im Konsens mit der Patientin sorgfältig besprochen und abgewogen werden. Weitere Details sind der S3-Leitlinie "Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom" (AWMF Reg.-Nr. 032/033OL) [542] zu entnehmen.

Depression

Bei Menschen mit Krebsleiden werden Depressionen oftmals nicht erkannt und behandelt. Aus diesem Grund sollten depressive Symptome aktiv abgefragt und ggf. nachstehende Vertrauenspersonen oder Familienmitglieder mit einbezogen werden. Es existieren eine Reihe von validierten Fragebögen zur Evaluation von Depressionen. Für weiterführende Informationen zur Definition, Erfassung, Evaluation und den Therapiegrundsätzen der Depression verweisen wir auf das Kapitel 17 der erweiterten S3-Leitlinie „Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung“ (AWMF Reg.-Nr: 128/001OL) [571].

Fatigue

Fatigue beschreibt das subjektive Gefühl von Müdigkeit, Schwäche und Energiemangel (siehe hierzu auch Kapitel 13.3.11). Fatigue ist bei Krebspatienten eines der häufigsten Symptome und zudem eine häufige unerwünschte Arzneimittelwirkung einer Tumortherapie. Sie kann als primäre (z.B. als inflammatorisches Tumorsyndrom) oder sekundäre Form (z.B. durch tumor- oder therapiebedingte Symptome oder Komorbiditäten) auftreten. Für weitere Informationen zur Definition, Erfassung, Evaluation und den Therapiegrundsätzen der Fatigue verweisen wir auf das Kapitel 10 der erweiterten S3-Leitlinie „Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung“ (AWMF Reg.-Nr: 128/001OL) [571], die S3-Leitlinie "Müdigkeit" (AWMF Reg.-Nr. 053/002) [706] sowie die S3-Leitlinie Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von erwachsenen Krebspatienten (AWMF Reg.-Nr. 032/051OL) [562].

13.4.2 Supportive Medizin

Zur supportiven Therapie von onkologischen Patienten gibt es eine S3-Leitlinie des Leitlinienprogramms Onkologie, die auch für Patientinnen mit Vulvakarzinom gültig ist: "Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen"(AWMF Reg.-Nr. 032/054OL) [570]. Die supportive Medizin ist ein integraler Bestandteil jedes Behandlungskonzepts beim Vulvakarzinom. Nebenwirkungen können dabei während bzw. direkt im Anschluss an die Therapie (akute bzw. subakute Nebenwirkung) oder als Spätfolge (chronische Nebenwirkung) auftreten.

13.20	**Konsensbasierte Empfehlung**	**2026**
EK	Die Supportivtherapie zur Prophylaxe und Minimierung therapie- und tumorbedingter Symptome soll leitliniengerecht erfolgen.	
	Starker Konsens	

Die Querschnittsleitlinie S3-Leitlinie "Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen", [570] behandelt ausführlich folgende Bereiche:

13.4.2.1 Tumortherapie induzierte Anämie

Verweis auf Kapitel 3 in der S3-Leitlinie "Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen“.

13.4.2.2 Prophylaxe der Tumortherapie induzierten Neutropenie mit granulopetischen Wachstumsfaktoren

Verweis auf Kapitel 4 in der S3-Leitlinie "Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen“.

13.4.2.3 Tumortherapie induzierte Nausea und Emesis

Verweis auf Kapitel 5 in der S3-Leitlinie "Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen“.

13.4.2.4 Tumortherapie induzierte Diarrhoe

Verweis auf Kapitel 6.6 in der S3-Leitlinie "Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen“.

13.4.2.5 Orale Mukositis durch systemische Tumortherapie

Verweis auf Kapitel 6.6 in der S3-Leitlinie "Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen“.

13.4.2.6 Tumortherapie induzierte Hauttoxizität

Verweis auf Kapitel 8 in der S3-Leitlinie "Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen“.

13.4.2.7 Neurotoxizität – Chemotherapie induzierte periphere Neuropathie (CIPN)

Verweis auf Kapitel 9 in der S3-Leitlinie "Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen“.

13.4.2.8 Ossäre Komplikationen

Verweis auf Kapitel 10 in der S3-Leitlinie "Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen“.

13.4.2.9 Supportive Maßnahmen in der Radioonkologie

Verweis auf Kapitel 12 in der S3-Leitlinie "Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen“.

13.4.2.10 Paravasate

Verweis auf Kapitel 11 in der S3-Leitlinie "Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen“.

13.4.2.11 Lokoregionäre Nebenwirkungen

Im Rahmen der onkologischen Behandlungskonzepte beim Vulvakarzinom kann es zu verschiedenen lokoregionären Nebenwirkungen bzw. Komplikationen kommen.

Wir verweisen an dieser Stelle auf die S3-Leitlinie "Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom" (AWMF Reg.-Nr. 032/033OL) [542].

13.4.2.11.1 Radiogene Zystitis

Die akute radiogene Zystitis führt zu Symptomen wie Dysurie, steigender 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 zur Transfusion von Erythrozytenkonzentraten bei rezidivierenden Mikro- und Makrohämaturien ergänzen die Therapie. Bakterielle Superinfektionen erfordern eine entsprechende antibiotische Therapie. Der präventive Einsatz von Amifostin (= Aminothiol) zur Reduktion strahlentherapiebedingter Toxizität wurde in einer Meta-Analyse [707] aus 2006 basierend auf 4 Studien untersucht [708], [709], [710], [711]. Es zeigte sich eine signifikante Reduktion der radiogenen Zystitis um 83 % [707]. Aufgrund der Heterogenität der Tumorentitäten, simultaner Chemotherapie und der Bestrahlungskonzepte ist die Aussagekraft stark begrenzt. Ethyol® (Amifostin) ist in Deutschland in dieser Indikation nicht zugelassen. Amifostin kann unerwünschte Wirkungen wie Nausea und Hypotension bis hin zu Myokardinfarkt haben. Ein tumorprotektiver Effekt wurde diskutiert, konnte aber weitgehend ausgeschlossen werden [707], [712].

13.4.2.11.2 Radiogene Vulvovaginitis

Die akute radiogene Vulvovaginitis tritt bis zu 90 Tage nach Beginn der Strahlentherapie auf und ist häufig reversibel. Zur Therapie der Vulvovaginitis stehen Dexpanthenol, Kamillesitzbäder 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 (Östrogenhaltige Cremes oder Gele, Ovula, Inserts oder Vaginaltabletten) oder benzydaminhaltige Cremes eingesetzt.

13.4.2.11.3 Lymphödem

Die Standardtherapie der Lymphödeme ist die Komplexe Physikalische Entstauungstherapie (KPE). Diese besteht aus einer II-Phasen-Therapie: Phase I bezweckt die Mobilisierung der vermehrten interstitiellen Flüssigkeit mit dem Ziel der Normalisierung der Gewebshomöostase. In Phase II wird der Therapieerfolg konserviert und optimiert. Das KPE besteht aus folgenden aufeinander abgestimmten Komponenten:

- Hautpflege und falls erforderlich Hautsanierung
- Manuelle Lymphdrainage, bei Bedarf ergänzt mit additiven manuellen Techniken
- Kompressionstherapie mit speziellen mehrlagigen, komprimierenden Wechselverbänden und/oder lymphologischer Kompressionsstrumpfversorgung
- Entstauungsfördernde Sport-/Bewegungstherapie
- Aufklärung und Schulung zur individuellen Selbsttherapie

Die Therapieziele bestehen darin, die Erkrankung in einen ödemfreien Zustand oder in ein niedrigeres Lymphödemstadium zurückzuführen und dadurch eine nachhaltige Befundstabilität, Verbesserung der Lebensqualität, Teilhabe an gesellschaftlichen und beruflichen Lebensbereichen zu ermöglichen und Komplikationen vorzubeugen. Die Kombination der KPE mit Selbstmanagement und Aufklärung sichert die Langzeit-Therapieerfolge.

Wir verweisen an dieser Stelle auf die S2k-Leitlinie "Diagnostik und Therapie der Lymphödeme" (AWMF Reg.-Nr. 058/001) [Arbeitsgemeinschaft der, Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF) et al. 2017], die aktuell überarbeitet wird.

13.21	Konsensbasierte Empfehlung	2026
EK	Bei manifestem Lymphödem sollte den Patientinnen nach Vulvakarzinom eine Therapie gemäß der S2k-Leitlinie "Diagnostik und Therapie der Lymphödeme" (AWMF Reg.-Nr. 058-001) angeboten werden.	
	Starker Konsens	

13.4.2.11.4 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 unter sorgfältiger Risikoabwägung und entsprechender Aufklärung der Patientin eine lokale Östrogenbehandlung durchgeführt werden. Die Stenosierung der Vagina wird durch regelmäßige Dilatation reduziert. Sie soll frühzeitig (ca. 4-6 Wochen), aber nach Abklingen der Akutreaktion eingesetzt werden. Die mechanische Dilatation (Vaginaldilatatoren, Bepanthentampons) sollte mindestens 2-3x/Woche erfolgen.

Wir verweisen an dieser Stelle auf das Kapitel 12.2.4 in der S3-Leitlinie "Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom“ (AWMF Reg.-Nr. 032/033OL) [542].

13.4.2.11.5 Sexuelle Funktionsstörungen

Maligne Tumoren des Genitaltraktes und insbesondere das Vulvakarzinom sowie dessen Behandlung haben enorme Auswirkungen auf die Sexualität der Patientinnen [713]. Als subjektiv besonders belastend berichten die Patientinnen häufig die Veränderung der sexuellen Anatomie, einer verringerten Libido sowie Therapie-assozierte Nebenwirkungen wie Inkontinenz, vaginale Trockenheit und Dyspareunie [713], [714], [715]. Identitätskrisen sind nicht selten [715].

Aufgrund der Ganzheitlichkeit des Symptomkomplexes empfiehlt sich die frühe multiprofessionelle und interdisziplinäre Betreuung dieser Patientinnen unter Einbeziehung psycho(onko)logischer Expertise.

Wir verweisen an dieser Stelle auf das Kapitel 12.2.5 in der S3-Leitlinie "Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom“ (AWMF Reg.-Nr.: 032/033OL) [542].

13.4.3 Psychoonkologie und Lebensqualität

A. Taubert

13.4.3.1 Psychoonkologische Versorgung

Zur psychoonkologischen Beratung und Begleitung gibt es eine S3-Leitlinie des Leitlinienprogramms Onkologie, die auch für Patientinnen mit Vulvakarzinom gültig ist: "Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von erwachsenen Krebspatienten" (AWMF Reg.-Nr. 032-051OL) [562].

Patientinnen mit einem Vulvakarzinom weisen eine Reihe von psychosozialen Belastungen auf [716], [717], [718], [719], [720]. Neben Beeinträchtigungen der psychischen Befindlichkeit stehen Störungen der Sexualfunktion im Vordergrund, die Auswirkungen auf das Selbstwertgefühl, das Körperbild und die wahrgenommene sexuelle Attraktivität und damit auch auf die Lebensqualität der Patientinnen haben.

Patientinnen sind 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 die Sexualität der Patientinnen beeinträchtigen sowie den Geschlechtsverkehr, unter anderem durch Schmerzen, sehr erschweren, wenn nicht unmöglich machen [721].

13.22	**Konsensbasiertes Statement**	**2026**
EK	Die psychoonkologische Versorgung von Patientinnen mit Vulvakarzinom ist ein integraler Bestandteil der onkologischen Diagnostik, Therapie und Nachsorge und stellt eine interdisziplinäre Aufgabe dar.	
	Starker Konsens	

Die psychoonkologische Versorgung von Patientinnen mit Vulvakarzinom ist ein integraler Bestandteil der onkologischen Diagnostik, Therapie und Nachsorge und stellt eine interdisziplinäre Aufgabe dar [719], [722], [720], [723]. Eine psychoonkologische Fachkraft sollte in das Behandlungsteam integriert sein, die psychoonkologische Beratung und Behandlung durchführen kann. Psychoonkologische Versorgung der Patientinnen wird auf der Basis eines interdisziplinären Ansatzes zwischen allen an der Behandlung beteiligten Berufsgruppen realisiert und soll in das Gesamtkonzept der onkologischen Behandlung integriert werden. Die beteiligten Berufsgruppen (Ärzte, (Fach-)Pflegekräfte, Sozialarbeiter usw.) sollten über psychoonkologische Basiskompetenzen verfügen (S3-Leitlinie Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von erwachsenen Krebspatienten (AWMF Reg.-Nr. 032/051OL) [562]).

13.23	Konsensbasierte Empfehlung	2026
EK	Psychosoziale Beratung und Unterstützung soll allen Patientinnen und deren Angehörigen in allen Phasen der Erkrankung niederschwellig und bedarfsgerecht angeboten werden.	
	Starker Konsens	

Psychosoziale Hilfen (Beratung und psychoonkologische Behandlung) umfassen eine qualifizierte psychosoziale Diagnostik, eine patientengerechte Information und Beratung, sowie eine gezielte psychosoziale 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.

Psychosoziale Interventionen richten sich an Patientinnen und deren Angehörige in allen Krankheitsphasen von Diagnose, Aufklärung, Therapie, supportiver Behandlung, Rehabilitation, Nachsorge und ggf. palliativmedizinischer Versorgung. Diese sollen Patientinnen niederschwellig und bedarfsgerecht angeboten werden. Ebenso soll der Wunsch der Patientin berücksichtigt sowie der Partner/die Partnerin und Angehörige eingebunden werden. Inhalt und Ausgestaltung psychoonkologischer Interventionen sind entsprechend der S3-Leitlinie „Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von Krebspatientinnen“ (AWMF Reg.-Nr. 032/051OL) [562] definiert.

13.24	Konsensbasierte Empfehlung	2026
EK	Die Feststellung des individuellen Bedarfs sowie die daraus abgeleitete Beratung und Behandlung soll entsprechend der S3-Leitlinie „Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von Krebspatientinnen“ (AWMF Reg.-Nr. 032/051 OL) über ein standardisiertes Screeningverfahren erfolgen.	
	Starker Konsens	

Die Feststellung des individuellen Bedarfs sowie die daraus abgeleitete Beratung und Behandlung soll entsprechend der S3-Leitlinie „Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von Krebspatientinnen“ (AWMF Reg.-Nr. 032/051OL) [562] über ein standardisiertes Screeningverfahren erfolgen. Dies beinhaltet, dass Patientinnen frühzeitig nach Diagnosestellung und im Behandlungsverlauf, wenn klinisch indiziert, Informationen über psychoonkologische Unterstützungsmöglichkeiten erhalten. Im Falle eines positiven Ergebnisses im Rahmen des Screenings soll ein diagnostisches Gespräch zur weiteren Abklärung erfolgen.

13.25	Konsensbasierte Empfehlung	2026
EK	Das Thema Sexualität sollte aktiv exploriert werden, um weiteren Unterstützungsbedarf und entsprechende Hilfestellungen einleiten zu können.	
	Starker Konsens	

Probleme der Sexualität sollten von den Behandlern immer aktiv angesprochen werden, da aufgrund der Schambesetztheit sowie Tabuisierung des Themas Patientinnen von sich aus dies selten ansprechen. Patientinnen mit Sexualstörungen sollte das Angebot einer Sexualberatung vermittelt werden.

Wir verweisen an dieser Stelle auf das Kapitel 10.1 der S3-Leitlinie „Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von Krebspatientinnen“ (AWMF Reg.-Nr. 032/051OL) [562], das dieses Thema ausführlich behandelt.

13.4.3.2 Lebensqualität

Psychosoziale Belastungen, Symptome und Funktionseinschränkungen werden unter dem Konzept der Lebensqualität zusammengefasst [724], [725]. Die Einbeziehung von Lebensqualität als patientenrelevanter Ergebnisparameter gewinnt in der medizinischen und gesundheitswissenschaftlichen Forschung zunehmend an Relevanz [726]. Lebensqualität stellt mittlerweile ein gut etabliertes Kriterium zur Bewertung des Therapieerfolges dar, bei dem die Patientenperspektive im Mittelpunkt steht.

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 [726]. Neben dem körperlichen Status liegt der Fokus der Lebensqualitätsforschung also u.a. auch auf dem psychischen Zustand und den sozialen Beziehungen.

Mittlerweile existieren eine Vielzahl von standardisierten und validierten Instrumenten, mit denen das komplexe Konstrukt Lebensqualität gemessen werden kann. Zur Erfassung der Lebensqualität empfiehlt die European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) eine komplementäre Erhebung der Lebensqualität [726]: generische (EORTC QLQ-C30; FACT-G), entitätsspezifische (EORTCQLQ-CX24; FACT-Cx) sowie ggf. ergänzende Einzelitems (z.B. aus der EORTC Item-Library) für bisher nicht abgebildete Symptombereiche.

Wir verweisen an dieser Stelle zudem auf das Kapitel 5.1 der S3-Leitlinie „Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von Krebspatientinnen“ (AWMF Reg.-Nr. 032-051OL) [562], das dieses Thema ausführlich behandelt.

14 Nachsorge

R. Bauer, J. Barinoff, C. Böing, C. Börner, T. Fehm, **P. Gaß**, M. C. Koch, T. Kröncke, C. Lapa, A. Letsch, S. Mahner, F. Thangarajah, C. Wohlmuth

14.1 Ziele der Nachsorge

Die Nachsorge für Vulvakarzinompatientinnen beginnt nach Abschluss der Primärbehandlung und umfasst Anamnese, körperliche Untersuchung sowie ärztliche Beratung und Begleitung. Sollte es während der Nachsorge zu auffälligen Befunden kommen oder der klinische Verdacht auf ein Lokalrezidiv bestehen, ist die Sicherung durch eine Punch-Biopsie an der Vulva erforderlich. Bei verdächtigen Befunden in der Leiste oder dem Verdacht auf eine Fernmetastasierung ist eine weitergehende bildgebende Diagnostik und ggf. histologische Sicherung notwendig (siehe Kapitel 7). Die frühzeitige Erkennung eines Rezidivs in einem noch resektablen Stadium kann sich positiv auf die Lebensqualität der Betroffenen auswirken. Bisher konnte jedoch kein messbarer Effekt auf die Mortalität und Morbidität nachgewiesen werden, ist aber anzunehmen [727].

Etwa zwei Drittel aller Patientinnen mit einem Rezidiv geben Beschwerden an, wodurch das Wiederauftreten der Erkrankung sowohl durch die Patientin als auch während der ärztlichen Tumornachsorge erkannt werden kann. Die vorliegende monozentrischen Nachsorgestudie mit einem 58-monatigen medianen Follow-Up zeigte, dass Rezidive, die während der gynäkologischen Nachsorge festgestellt wurden, im Durchschnitt signifikant kleiner waren als diejenigen, die im Intervall entdeckt wurden (durchschnittlich 2,1 cm versus 3,1 cm, p = 0,04) [727].

Um die Lebensqualität zu erhalten oder zu verbessern, ist die Nachsorge mit einer psychosozialen und psychoonkologischen Begleitung und Betreuung ein unverzichtbarer Bestandteil einer angemessenen Patientinnenversorgung. Während der Tumornachsorge sollten nicht nur die durch die Therapie bedingten Nebenwirkungen wie Narbensymptomatik, Vaginal- und Urethralstenosen, Harnstrahlabweichungen, Dyspareunie und Lymphödeme angesprochen werden, sondern auch die psychosozialen Auswirkungen der Erkrankung. Hierzu gehören Probleme im Alltag wie Schwierigkeiten beim Sitzen, Tragen bestimmter Kleidung oder Ausüben normaler Aktivitäten sowie Gefühle von Müdigkeit und Unsicherheit. Auch Beeinträchtigungen der sexuellen Gesundheit können auftreten und sollten erkannt werden. Es ist wichtig, diese psychosozialen Aspekte zu erkennen und entsprechende Unterstützung anzubieten, um eine umfassende Betreuung der Patientinnen sicherzustellen [728], [729].

14.2 Nachsorge nach einem Karzinom

14.1	Konsensbasierte Empfehlung	2026
EK	Im ärztlichen Nachsorgegespräch sollen nachfolgende Punkte angesprochen werden: • vorübergehende und langfristige Auswirkungen von Erkrankung und durchgeführter Therapie • Miktion (Inkontinenz, Harnverhalt) und Stuhlgang (Inkontinenz, Obstipation) • Sexualität und Partnerschaft • Lebensqualität • Hilfsangebote (Selbsthilfegruppen, psychosoziale Krebsberatungsstellen) • Psychoonkologische/psychotherapeutische Behandlungsmöglichkeiten • Prüfung der Behandlungsindikation bei vorhandenen vulvärer Grunderkrankung (z.B. Lichen sclerosus)	
	Starker Konsens	

14.2	Konsensbasierte Empfehlung	2026
EK	Die Nachsorge besteht aus obligaten und fakultativen Untersuchungen, welche in einem definierten Nachsorgeintervall durchgeführt werden sollen. **Die Nachsorgeintervalle nach Vulvakarzinom sind folgendermaßen definiert:** **Intervall** **Frequenz** 1.-3. Jahr 3-monatlich 4.-5. Jahr 6-monatlich ab dem 6. Jahr min. 12-monatlich **Bestandteile der gynäkologischen Nachsorgeuntersuchung sollen sein:** • Symptombezogene Anamnese: z.B. palpierter Tumor, Schmerzen, Pruritus, Fluor, Blutung, ein- oder beidseitige Beinödeme, Schwellneigung • Klinische gynäkologische Untersuchung: Inspektion und Palpation des äußeren und inneren Genitales (inkl. Perineum und Mons pubis) und der inguinalen Lymphabflussgebiete beidseits, sowie des Rektums und vaginale Spekulumuntersuchung • Histologische Sicherung bei suspekten Befunden per Punch-Biopsie **Fakultative Bestandteile der gynäkologischen Nachsorgeuntersuchung nach Vulvakarzinom können sein:** • Indikationsbezogene Schnittbildverfahren • Risikoadaptierte sonografische Untersuchung der inguino-femoralen Region beidseits • Vulvoskopische Untersuchung	
	Starker Konsens	

14.3	Evidenzbasiertes Statement	2026
ST	Ultraschalluntersuchungen der Leisten in der frühen Nachsorge (2 Jahre) nach Sentinel-Lymphonodektomie können klinisch asymptomatische Rezidive frühzeitig detektieren.	
Evidenzlevel **4** Oxford 2011	4: Pouwer et al. 2018: Prospektive Beobachtungsstudie, keine Daten bzgl. Überleben [460]	
	Starker Konsens	

Zur Etablierung einer Tumorstadien- bzw. risikoadaptierten Nachsorge fehlen weiterhin ausreichende Daten, die eine individuelle Anpassung für die einzelne Patientin ermöglichen. Es gibt zwar Empfehlungen der Society of Gynecologic Oncologists (SGO) für eine risikoadaptierte Nachsorge bei Vulvakarzinomen (low-risk versus high-risk, abhängig vom Tumorstadium und der durchgeführten Therapie), jedoch wurden

bei den Empfehlungen z.B. das Alter der Patientin zum Zeitpunkt der Erkrankung oder das Vorhandensein von Vulvadermatosen nicht berücksichtigt [730]. Es konnte gezeigt werden, dass ein höheres Lebensalter (> 50 Jahre) bei der Ersterkrankung in jedem Tumorstadium einen entscheidenden Einfluss auf das krankheitsspezifische Überleben (disease-specific survival, DSS) hat. Hier zeigte sich, dass bei der adjustierten Cox-Regression die Hazard Ratios (HR) zur Referenzgruppe (< 50 Jahre) in der Gruppe mit Lebensalter 50 - 64 Jahren bei 1,76 - 2,14, in der Gruppe mit Lebensalter 65 - 79 Jahren bei 4,01 - 4,16 und in der Gruppe mit Lebensalter ≥ 80 Jahren bei 6,98 - 7,34 liegen. Die Autoren dieser retrospektiven Auswertung der SEER-Datenbank interpretieren die Ergebnisse aus einer logistischen Regressionsanalyse dahin gehend, dass die therapeutischen Behandlungsmethoden von Frauen über 50 Jahren in der jeweiligen Alterssubgruppe weniger oft in Anspruch genommen wurden, umso älter die Patientin zur Erstdiagnose ist. Das führt zu einem niedrigen DSS. Ein altersadaptiertes Nachsorgeintervall lässt sich daraus nicht ableiten [731].

Bei Patientinnen mit Vulvakarzinom und Lichen sclerosusder Vulva liegt die lokale Rezidivwahrscheinlichkeit bei 47 % nach medianem Follow-Up von 42 Monaten (3 - 156 Monate) [732]. Eine prospektive Kohortenstudie von Patientinnen mit Lichen sclerosus zeigte über einen Beobachtungszeit von 2 Jahren bei teilweiser Compliance für eine topische Kortisontherapie das Auftreten von 7 Vulvakarzinomen gegenüber keinen Karzinomfällen in der Gruppe mit vollständiger Compliance für eine topische Kortisontherapie ($p < 0.001$) [93]. Diese Ergebnisse wurden auch in kleineren weiteren Kohortenstudien bestätigt [91]. Es konnte bisher nicht durch eine kontrolliert-randomisierte Studie nachgewiesen werden, dass eine konsequente lokale Therapie des Lichen sclerosus die Wahrscheinlichkeit für Zweitkarzinome oder Lokalrezidive verringern kann. Es ist jedoch anzunehmen, dass dies der Fall ist.

Es gibt keine Evidenz dafür, dass eine routinemäßige bildgebende Nachsorge (Ultraschall, CT, MRT, FDG-PET/CT) das rezidivfreie Überleben (recurrence-free survival, RFS) oder das Gesamtüberleben (overall survival, OS) verbessert. Bei begründetem Verdacht auf eine Rezidiverkrankung oder Metastasierung ist weitere bildgebende Diagnostik zur Einschätzung der Tumorausdehnung indiziert [730].

In den NCCN-Leitlinien (2025) wird in der Nachsorge für die FIGO-Stadien ≥ IB eine Leistensonographie alle 3-6 Monate in den ersten 2 Jahren und anschließend in den Jahren 3-5 alle 6 bis 12 Monate empfohlen; dabei wird auf die Anforderung spezifischer radiologischer Fachkenntnisse für die sonographische Beurteilung der Lymphknoten bei Vulva-Melanompatientinnen und auf verdächtige Kriterien für eine frühe nodale Beteiligung bei Melanom hingewiesen: hypoechogene Inseln im Kortex, asymmetrische fokale kortikale Verdickungen sowie eine periphere Vaskularisation, insbesondere bei nachweisbarer Perfusion in den Bereich der kortikalen Verdickung; eine Stanzbiopsie oder Feinnadelaspiration (FNA) suspekter Lymphknoten sollte gezielt auf die im Ultraschall identifizierten atypischen Areale innerhalb des Kortex erfolgen. In einer Studie an Patientinnen mit Vulvakarzinom und pathologisch negativem Lymphknoten-Status nach Sentinel-Lymphonodektomie bei Erstdiagnose zeigte eine zusätzliche Ultraschalldiagnostik in der frühen Nachsorge (2 Jahre) bei asymptomatischen Patientinnen ohne palpatorischen Verdacht auf Metastasen eine hohe Sensitivität und Spezifität ohne Daten für das Überleben zu liefern [460]. Insgesamt ist die Ultraschalldiagnostik eine geeignete, weit verbreitete und einfach durchzuführende Methode, um Lymphknotenmetastasen zu erkennen [270], [733], [269] (siehe hierzu auch Kapitel 7.2.1). Daher kann zusätzlich zur Palpation der Leisten empfohlen werden, eine ergänzende Leistensonographie im Rahmen der Nachsorge durchzuführen. Die Intervalle sind im Einzelfall risikoadaptiert zu wählen (z.B. bei Z.n.

Lymphknotenmetastasen nach Lymphonodektomie oder reiner Sentinel-Lymphonodektomie mit verbleibenden Lymphknoten).

Die Bestimmung des Tumormarkers SCC (Squamous Cell Carcinoma Antigen) wird in der Nachsorge in der Routine nicht empfohlen [734], [735], [736], [737].

In einer Studie mit Patientinnen nach Diagnose eines Vulvakarzinoms wurde nachgewiesen, dass etwa bei 10 % der Patientinnen über das mediane Follow-Up von 6 Jahren (56 - 237 Monate) genitale Dysplasien oder Karzinome der Zervix (CIN 2 / CIN 3) oder der Vagina (VaIN 2 / VaIN 3) auftreten können. In der multivariaten Untersuchung stieg das Risiko für das Auftreten einer Dysplasie mit einem vergangenen auffälligen zytologischen Abstrich oder einer Immunsuppression. Kein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer Dysplasie gab es für Nikotinabusus oder Z.n. Hysterektomie. Ähnliche Ergebnisse zeigte eine weitere Studie mit 11 % Risiko für das Auftreten einer VaIN 2 oder höher und 8 % einer CIN 2 oder höher. In beiden Studien gab es keine Angabe zum HPV-Test [738], [739].

Die empfohlenen Untersuchungsintervalle sind alle 3 Monate in den ersten 3 Jahren und alle 6 Monate in den folgenden 2 Jahren. Da ein klinisch relevanter Anteil der Lokalrezidive erst nach 5 Jahren auftreten können [457], [407], wird die erweiterte Nachsorge über die 5-Jahres-Intervalle hinaus empfohlen [740]. Wegen der schwierigen Datenlage kann für Patientinnen nach einer Vulvakarzinomerkrankung an dieser Stelle nur eine Expertenempfehlung niedergelegt werden.

14.3 Nachsorge nach hochgradigen Dysplasien der Vulva

14.4	Konsensbasierte Empfehlung	2026
EK	Bei Patientinnen mit therapierten hochgradigen Dysplasien (HSIL oder dVIN) sollte eine Nachsorge durchgeführt werden. Die Dauer, die Intervalle und die Frequenzen der Nachsorge sind risikoadaptiert zu wählen.	
	Starker Konsens	

Für die vulvären hochgradigen Dysplasien (HSIL und HPV-unabhängige VIN) sind Nachkontrollen erforderlich, um nicht-invasive Rezidive und Karzinome frühzeitig zu erkennen und therapeutische Maßnahmen einzuleiten. Intervalle und Dauer der Nachbetreuung sind risikoadaptiert zu wählen (z.B. HPV-assoziierte oder Lichen-assoziierte präinvasive Läsionen, exzidierte oder destruierende Verfahren, präinvasive Läsionen nach Vulvakarzinom, Immunsuppression usw.). Beispielsweise kann ein 3- bis 6-monatiges Intervall in den ersten 3 Jahren und ein halbjährliches bis jährliches Intervall ab dem 3. Jahr angestrebt werden. Nach wiederholten Rezidiven präinvasiver Läsionen der Vulva ist eine lebenslange Nachbetreuung sinnvoll. Für die Nachkontrolle der präinvasiven Läsionen kann die Durchführung einer Vulvoskopie hilfreich sein [741], [742]. Die Datenlage zum Nutzen der Vulvoskopie oder auch der Kolposkopie bei erhöhtem Risiko für HPV-assoziierte Läsionen anderer Lokalisationen (zervikal, anal) zur Detektion von präinvasiven Läsionen im Rahmen der Nachbetreuung ist unklar. Die Lupenvergrößerung erscheint aber aus klinischen Gesichtspunkten als eine hilfreiche Untersuchungsmethode.

15 Rezidivsituation

C. Böing, T. Fehm, P. Gaß, **S. Mahner**, **H. G. Schnürch**, F. Thangarajah, **L. Woelber**

15.1 Epidemiologie eines Rezidivs

15.1	Konsensbasiertes Statement	2026
EK	Die Inzidenz und der Zeitpunkt eines Rezidivs sind abhängig vom primären Tumorstadium und der Tumorbiologie in der Primärsituation.	
	Starker Konsens	

Etwa 65 % der Vulvakarzinomrezidive werden im Rahmen einer klinischen Nachsorge entdeckt [727]. 28 – 40 % aller Patientinnen mit einer Vulvakarzinomerkrankung erleiden ein lokoregionäres Rezidiv [489], [743]. Am häufigsten treten Rezidive lokal im Bereich der Vulva auf. Die Angaben zu den Inzidenzen in den verfügbaren retrospektiven Studien variieren. Zuverlässige Nachuntersuchungsdaten nach Erstdiagnose eines Vulvakarzinoms sind nicht verfügbar.

In einer multizentrischen Fallserie von Maggino et al. aus dem Jahr 2000 wurden Rezidivraten und -muster von 502 Patientinnen mit Plattenepithelkarzinom der Vulva berichtet: 53,4 % der Rezidive waren vulvär, 18,7 % inguinal, 14,2 % multilokolär, 7,9 % distant und 5,7 % pelvin lokalisiert [743].

Ein zentraler Risikofaktor für das Auftreten eines Rezidivs (auch lokal) sind primär vorhandene inguinale Lymphknotenmetastasen [730], [744]. Jede fünfte Patientin ohne und jede zweite bis dritte Patientin mit primären Lymphknotenmetastasen erleidet so im Verlauf ein Rezidiv ihrer Erkrankung [743], [727], [408], [730]. Studien mit Vulvakarzinompatientinnen mit inguinofemoralen Lymphknotenmetastasen zeigen, abhängig vom Management der pelvinen Region, ein Rezidivrisiko von 35,0 % - 62,9 % [482], [743].

Die Langzeitauswertung der GROINSS-V I Studie, die die Sicherheit der Sentinel-Lymphonodektomie in frühen Stadien (T1, < 4 cm) an 377 Patientinnen evaluiert hat, beschreibt eine lokale Rezidivrate von 27,2 % nach 5 Jahren und von 39,5 % nach 10 Jahren bei negativem Sentinel-Lymphknoten. Bei positivem Sentinel betrug die Rezidivrate 33,2 % bzw. 46,2 %. Der Lymphknoten-Status war prädiktiv für das Auftreten eines Rezidivs. Die Rezidivrate für ein isoliertes Leistenrezidiv betrug nach 5 Jahren 2,5 % für Sentinel-negative Patientinnen und 8,0 % für Sentinel-positive Patientinnen [457].

Während das Risiko für ein vulväres Lokalrezidiv konstant erhöht bleibt mit einer zu erwartenden jährlichen lokalen Rezidivrate von ca. 4 %, treten Lymphknotenrezidive zumeist innerhalb der ersten 18 Monate nach Erstdiagnose auf [393], [743]. Hierbei gilt es zu beachten, dass es sich insbesondere bei späten Lokalrezidiven auch potentiell um einen zweiten Primärtumor der Vulva handeln kann. Insbesondere bei einem simultanen Lichen sclerosus oder einer hochgradigen intraepithelialen Neoplasie der Vulva ist an diese Zweittumorgenese zu denken [109].

HPV-assoziierte Tumoren und TP53- Wildtyp-Tumoren haben generell eine bessere Prognose als Tumoren mit TP53-Mutationen [150]. Das Rezidivrisiko korreliert daher auch mit dem histologischen Subtyp des Plattenepithelkarzinoms.

15.2 Prognose eines Rezidivs

15.2	Konsensbasiertes Statement	2026
EK	Die Prognose eines Rezidivs hängt von der Lokalisation und der Ausdehnung ab.	
	Starker Konsens	

In einer 20-jährigen Nachbeobachtung der Mayo Clinic betrug das 5-Jahres Gesamtüberleben (overall survival, OS) nach Primärtherapie insgesamt 75 %. Bei Patientinnen im Stadium I betrug das 5-Jahres OS dabei 90 %; für diejenigen mit den Stadien II, III und IV waren es 81 %, 68 % bzw. 20 % [745].

In der AGO-CaRE-1 Studie wurden die Patientinnen mit einem positiven Lymphknotenbefall in der Primärsituation betrachtet. Diese hatten insgesamt eine Rezidivrate von 28,8 %. 53,6 % der Rezidive waren im Bereich der Vulva lokalisiert. Die 2-Jahres-Mortalität aller Rezidive unabhängig von der Lokalisation betrug 56,3 %. Das isolierte Vulva-Rezidiv hatte ein 2-Jahres OS von 82,2 % und ein 5-Jahres OS von 66,9 % [482].

Patientinnen mit einem Rezidiv der Leisten-Lymphknoten im Z.n. inguinofemoraler Lymphonodektomie mit oder ohne adjuvante Radiotherapie in der Primärsituation haben in dieser Situation ein 5-Jahres OS von 5 – 27 % [745], [746], [747]. Die Prognose eines Leistenrezidivs nach einer negativen Sentinel-Lymphonodektomie ist Gegenstand aktueller Untersuchungen.

30,1 % aller Rezidivpatientinnen erleiden mindestens ein weiteres Rezidiv [489].

15.3 Diagnostik in der Rezidivsituation

15.3	Konsensbasierte Empfehlung	2026
EK	Bei Verdacht auf ein lokoregionäres Rezidiv soll eine histologische Sicherung und ein umfassendes Staging durchgeführt werden.	
	Starker Konsens	

Klinische Untersuchung

Das Vorgehen in der Rezividsituation ist in Analogie zur Primärsituation definiert. Die Größe jeder einzelnen vulvären Läsion, der kürzeste Abstand zur Mittellinie, die Lokalisation und der Abstand zur Harnröhre, Vagina und zum Anus sowie die Tumorbeweglichkeit sollten dokumentiert werden. Die Vulvoskopie ist unterstützend einzusetzen. Ein Foto oder eine klinische Zeichnung der Befunde wird empfohlen.

Eine Palpation der inguinofemoralen Lymphknoten sollte durchgeführt werden. Die Lage, Größe, Beweglichkeit, Konsistenz und Haut über den Läsionen sind zu beurteilen.

Zusätzlich zur Untersuchung der Vulva soll eine Beurteilung der Vagina und der Zervix uteri erfolgen, einschließlich zytologischer Abstriche und einer HPV-Testung. Eine Untersuchung unter Narkose, Zystoskopie oder Proktoskopie können in Abhängigkeit von der klinischen Ausdehnung des Befundes indiziert sein. Als Tumormarker kann die Bestimmung von SCC erfolgen.

Histologische Sicherung eines Lokalrezidivs

Bei einem Lokalbefund der Vulva soll die histologische Sicherung wie in der Primärsituation in Form einer Punch-Biopsie des Befundes durchgeführt werden. Der Tumor wird entsprechend der histologischen Kriterien der Primärsituation bearbeitet und beschrieben.

In einer retrospektiven Studie, an der 292 Patientinnen mit einem makroinvasiven Lokalrezidiv teilnahmen, war das Risiko für Leistenmetastasen von der Invasionstiefe und dem Tumordurchmesser des Rezidivtumors abhängig, analog zur Primärsituation [475].

Im Hinblick auf eine mögliche Systemtherapie kann die Vorstellung in einem molekularen Tumorboard erfolgen und die Bestimmung von potenziellen molekulargenetischen Targets indiziert sein.

Sonografie der Leisten

Eine sonografische Untersuchung der Leisten-Lymphknoten in der klinisch manifesten Rezidivsituation sollte beidseits erfolgen.

Im Jahr 2021 veröffentlichte die Vulvar International Tumor Analysis (VITA)-Gruppe einen internationalen Konsens zu standardisierten Begriffen, Definitionen und Methoden zur Bewertung inguinofemoraler Lymphknoten mittels Sonografie bei der Stadienbestimmung von Vulvakarzinomen [276]. In der Bewertung der Sonografiebefunde ist zu berücksichtigen, dass eine standardisierte Ultraschallnomenklatur zur Beschreibung morphologischer Merkmale der Lymphknoten in der Rezidivsituation nicht vorliegt, so dass die Bewertung der Ultraschallbefunde in der symptomatischen Rezidivsituation in Analogie zur Primärsituation vorgenommen wird [276] (siehe hierzu auch Kapitel 7.2.1).

15.4	Konsensbasierte Empfehlung	2026
EK	Eine FDG-PET/CT-Untersuchung sollte vor großen (insbesondere exenterativen) operativen Eingriffen in der Rezidivsituation erwogen werden.	
	Starker Konsens	

Bildgebung mittels CT, MRT, PET/CT

In bis zu 25 % der Fälle werden falsch-negative Staging-Befunde bei dem Einsatz einer CT und/oder MRT-Untersuchung erhoben und der Rezidiv-Tumor einem inkorrekten

Stadium zugeordnet [259]. Für die Auswahl der richtigen Therapieoption ist daher ein korrektes und vollständiges Staging in der Rezidivsituation entscheidend. Im Rahmen eines Stagings kann eine Kontrastmittel-CT (Thorax/Abdomen/Becken), eine MRT und/oder zusätzlich eine ^{18}F-FDG-PET-CT in Abhängigkeit der Fragestellung indiziert sein.

Andersen et al. untersuchten prospektiv 27 Patientinnen mit Vulvakarzinom (23 Primärfälle und 4 Rezidive). Inguinofemorale Lymphknotenmetastasen wurden diagnostiziert, wenn der Kurzachsendurchmesser > 10 mm betrug und/oder ein abnormales Muster der Kontrastverstärkung beobachtet wurde. Die CT hatte eine Sensitivität von 60 %, eine Spezifität von 90 %, einen PPV (positiver prädiktiver Wert) von 37,5 % und einen NPV (neagtiver prädigtiver Wert) von 95,7 % für den Nachweis von inguinofemoralen Lymphknotenmetastasen [245]. Die CT des Thorax, des Abdomens und des Beckens sollte im Rahmen des Stagings mit Kontrastmittel erfolgen, um die Aussagekraft im Vergleich zum nativ-CT zu verbessern [246].

Die MRT kann einerseits die Aussage zur lokalen Ausdehnung des Lokalrezidivs verbessern, insbesondere wenn eine Beteiligung von Harnröhre, Vagina und Anus vermutet wird. Andererseits kann die MRT bei der Diagnose eines Lymphknontenrezidivs eingesetzt werden. Kataoka et al. untersuchten 49 Patientinnen mit Vulvakarzinom (36 Primärfälle und 13 Rezidive), die eine Sentinel-LymphonodektomieE oder eine inguinofemorale Lymphonodektomie erhalten hatten. Es wurde eine Sensitivität von 86,7 % bzw. 93,3 % und eine Spezifität von 81,3 % bzw. 75 % für die Detektion von Lymphknotenmetastasen beschrieben [253].

Eine ^{18}FDG-PET/CT-Untersuchung sollte vor großen operativen Eingriffen in der Rezidivsituation erwogen werden. In retrospektiven Serien änderte sich das Behandlungskonzept durch den Einsatz der ^{18}FDG-PET/CT-Untersuchung in 36 % der Fälle [259]. Die Detektion von Lymphknotenmetastasen hat eine Sensitivität von 56 %, eine Spezifität von 88 %, einen PPV von 38 % und einen NPV von 93 % [748]. Burger et al. berichteten über 33 Patientinnen mit rezidivierenden gynäkologischen Malignomen und stellten fest, dass der Einsatz einer ^{18}FDG-PET/CT die Detektion einer Blasen- oder Rektum-Beteiligung verbessert. Bei 31 dieser 33 Patientinnen wurde zusätzlich zur ^{18}FDG-PET/CT eine MRT durchgeführt. Im Vergleich zu MRT oder ^{18}FDG-PET/CT verbesserte die fusionierte ^{18}FDG-PET/MRT die diagnostische Sicherheit der bei der Erkennung einer Blasen-, Rektal- oder Beckenseitenwandinvasion bei bis zu 52 % der Patientinnen. Die kombinierte ^{18}FDG-PET/MRT hatte auch einen positiven Einfluss auf die Inter-Reader-Variabilität. Die Haupteinschränkung der beiden oben beschriebenen Studien besteht darin, dass, obwohl alle Patientinnen rezidivierende gynäkologische Krebserkrankungen hatten, nur sehr wenige von ihnen (n ≤ 7) vulvären Ursprungs waren [749], [750]. Siehe hierzu auch Kapitel 7.2.

Histologische Sicherung eines extravulvären Tumorbefalls

Bei isolierten verdächtigen Befunden in der Leiste in der MRT, CT und ^{18}F-FDG-PET/CT wird eine anschließende Korrelation mit der Leistensonografie und eine Ultraschall-gesteuerte Biopsie empfohlen, da die Diagnose eines Lymphknotenbefalls die Behandlung in der Rezidivsituation verändert.

Bei zweifelhafter Fernmetastasierung sollte nach Möglichkeit eine Biopsie der verdächtigen Läsion durchgeführt werden, wobei einer Tru-Cut- oder Stanzbiopsie der Vorzug gegeben werden sollte, um ausreichend Material für die histologische Analyse zu erhalten.

Eine Feinnadelaspirationsbiopsie (FNA-B) kann bei kleinen verdächtigen metastatischen Läsionen (z. B. pelvinen, paraaortalen, mediastinalen Lymphknoten, Lungenmetastasen usw.) als eine Option zur histologischen Sicherung erwogen werden [264], [265].

Geriatrisches Assessment

Wie in der Primärsituation ist es wichtig, die Eignung der Patientinnen für eine krebsspezifische Rezidivtherapie sorgfältig zu prüfen und dabei die allgemeine Lebenserwartung und die spezifischen Ziele in Bezug auf die Krebsdiagnose zu berücksichtigen. Eine Anamnese und allgemeine körperliche Untersuchung, ein Blutbild sowie die Bestimmung der Leber- und Nierenwerte sollten bei allen Patientinnen durchgeführt werden. Bei der Betreuung älterer Krebspatientinnen wird die Zusammenarbeit zwischen einem geriatrisch ausgebildeten Kliniker und einem Onkologen empfohlen.

15.4 Therapie eines isolierten Rezidivs der Vulva

15.5	Konsensbasierte Empfehlung	2026
EK	Grundprinzip der Therapie bei einem isolierten vulvären Lokalrezidiv ohne vorausgegangene Strahlentherapie sollte in den Fällen, in denen eine komplette Resektion des Tumors an der Vulva ohne mutilierende Folgen möglich ist, die operative Resektion im Gesunden sein. Alternativ kann bei nicht vorbestrahlten Patientinnen eine primäre Radiochemotherapie erfolgen.	
	Starker Konsens	

Die Rezidivrate eines Vulvakarzinoms ist, wie oben ausgeführt, mit 28 - 40 % hoch. Dennoch gibt es bisher keine randomisierte kontrollierte Studie zur Situation des rezidivierten Vulvakarzinoms.

Studien in der Rezidivsituation durchzuführen, um die am besten geeigneten Behandlungsmodalitäten zu identifizieren, ist aufgrund der niedrigen Gesamtinzidenz des Vulvakarzinoms in der Bevölkerung schwierig. Die Aussagen zur Rezidivbehandlung werden daher häufig in Analogie zu den Studiendaten der Primärbehandlung des Vulvakarzinoms vorgenommen (siehe Abbildung 9).

Tumorresektion

Ein lokales Rezidiv der Vulva wird in der Regel kurativ und, wenn möglich, operativ behandelt, wobei eine Entfernung des Tumors angestrebt wird. Ziel einer chirurgischen lokalen Intervention soll ein karzinomfreier Resektionsrand (R0) sein [751]. Es liegen keine Studiendaten zu der Größe eines sicheren Resektionsabstand in der Rezidivsituation vor. Der zu wählende sichere Resektionsabstand orientiert sich daher an den Vorgaben der Tumorresektion in der Primärsituation (siehe Kapitel 10). Im Fall einer R1-Resektion sollte in Abhängigkeit vom Lokalbefund eine Nachresektion erfolgen.

Plastisch-rekonstruktive Operationsverfahren

15.6	Konsensbasiertes Statement	2026
EK	Die Verfügbarkeit rekonstruktiver chirurgischer Fähigkeiten als Teil eines multidisziplinären Behandlungsteams ist in der Rezidivsituation zu fordern.	
	Starker Konsens	

Die R0-Resektion ist ein wichtiger prognostischer Faktor in der Rezidivsituation [752]. Dies ist nach bereits erfolgten Resektionen oft komplexer als in der Primärsituation. Die Verfügbarkeit rekonstruktiver chirurgischer Fähigkeiten als Teil des multidisziplinären Teams ist daher inbesondere in der Rezidivsituation zu fordern. Es wurden mehrere Fallstudien zu verschiedenen rekonstruktiven Techniken zum Verschluss großer vulvärer Defekte veröffentlicht [366], [360].

Vorgehen bzgl. der Lymphabflussgebiete bei isoliertem Lokalrezidiv

15.7	Konsensbasiertes Statement	2026
EK	Bei isolierten vulvären Rezidiven und Invasionstiefe ≤ 1 mm ist der Nutzen eines chirurgischen Stagings klinisch und sonographisch unverdächtiger Leisten nicht nachgewiesen.	
	Starker Konsens	

15.8	Evidenzbasierte Empfehlung	2026
Empfehlungsgrad **B**	Es liegen keine ausreichenden Daten für eine erneute Sentinel-Lymphonodektomie bei Lokalrezidiv und klinisch/bildgebend unauffälligen Leisten-Lymphknoten vor. Deshalb sollte im Zustand nach Sentinel-Lymphonodektomie eine systematische inguinofemorale Lymphonodektomie erfolgen.	
Evidenzlevel **4** Oxford 2011	4: Für ersten Satz. Van Doorn et al. 2016: Fallserie [474]	
	Starker Konsens	

15.9	Evidenzbasierte Empfehlung	2026
Empfehlungsgrad **A**	Bei Patientinnen ohne verdächtige Lymphknoten in der Bildgebung, bei denen bereits bei der Primärbehandlung eine inguinofemorale Lymphonodektomie mit oder ohne Strahlentherapie der Leisten durchgeführt wurde, soll kein weiteres chirurgisches Staging der Leisten erfolgen.	
Evidenzlevel **3** Oxford 2011	3: Pleunis et al. 202Multizentrische Kohortenstudie, n = 404 [475]	
	Starker Konsens	

Das Risiko für eine lymphogene Metastasierung bei Lokalrezidiv ist insgesamt schlecht beschrieben. In einer multizentrischen Kohortenstudie von 404 Patientinnen mit erstem makroinvasiven Lokalrezidiv eines Vulvakarzinoms zwischen 2000 und 2018 nach der Primärerkrankung zeigten 16,3 % (66/404) der Patientinnen beim ersten Lokalrezidiv eine lymphogene Metastasierung in die Leiste; 66,4 % (268/404) keine Metastasen und 17,3 % (70/404) hatten einen unbekannten Leistenstatus [475]. Dabei muss beachtet werden, dass die Lokalrezidiv-Tumoren insgesamt kleiner (median 15 versus 22 mm) waren und eine geringere Invasionstiefe (3 versus 5 mm) als die Tumoren der eingeschlossenen Patientinnen bei Primärdiagnose zeigten. Ein positiver Lymphknotenstatus bei Lokalrezidiv war abhängig von der Tumorgröße (25 versus 12 mm; $p < 0,001$), der Invasionstiefe (5 versus 3 mm; $p < 0,001$) und niedriger Tumor-Differenzierung (22,9 versus 11,9 %; $p = 0,05$). Es ist damit anzunehmen, dass das grundsätzliche Metastasierungsrisiko analog zu dem in der Primärsituation liegt. Die Empfehlungen zum operativen Staging der Leiste richten sich daher nach denen in der Primärsituation. Die Inzidenz einer lymphogenen Metastasierung in der jeweiligen Leiste bei Lokalrezidiv lag in der Studie nach inguinofemoraler Lymphonodektomie und adjuvanter Radiotherapie der Leiste in der Primärsituation mit 2,4 % deutlich unter der, die nach alleiniger Sentinel-Lymphonodektomie und Radiotherapie (23,4 %) und fehlender Vorbehandlung der Leisten (54 %) beobachtet wurde. Diese Risikokonstellationen müssen bei der Therapieentscheidung bedacht werden.

Es liegen aktuell noch keine ausreichenden Daten für eine erneute Sentinel-Lymphonodektomie bei Lokalrezidiv und klinisch/bildgebend unauffälligen Leisten-Lymphknoten vor. Es wird deshalb eine systematische inguinofemorale Lymphonodektomie der Leiste(n) empfohlen. Bei lateralem Sitz des vulvären Rezidivtumors wäre eine unilaterale inguinofemorale Lymphonodektomie in Analogie zur Primärsituation denkbar. Allerdings sind atypische Verläufe der Lymphabflußwege nach vorausgegangener Operation beschrieben [474] und dieses Vorgehen daher kein Therapiestandard. Eine kleine retrospektive Fallserie legt nahe, dass die wiederholte Sentinel-Technik in der Rezidivsituation nach bereits erfolgter Sentinel-Lymphonodektomie in der Primärsituation durchführbar ist. Die Detektionsraten sind jedoch niedriger und die Lokalisation der Sentinel-Lmyphknoten kann atypisch sein. Im Rahmen der Studie wurden insgesamt 27 Patientinnen im Alter von 35 – 87 Jahren retrospektiv ausgewertet. Die mediane Nachbeobachtungszeit nach der zweiten Operation betrug 27,4 Monate. Bei 78 % der Patientinnen und 84 % der Leisten war die wiederholte Sentinel-Lymphonodektomie erfolgreich [474]. Eine Ausnahme bilden Patientinnen ohne vorausgehende

Radiotherapie, bei denen im Rahmen der Primärdiagnose (i.d.R. wegen eines mikroinvasiven Tumors) kein operatives Staging der Leisten erfolgt ist. Hier kann potentiell von einem unbeeinträchtigten Lymphabfluss ausgegangen und damit ein Sentinel-Verfahren im Rezidiv mit höheren Detektionsraten erwartet werden.

Die Arbeitsgruppe um van Doorn [753] hat eine prospektive multizentrische Beobachtungsstudie initiiert. Patientinnen mit einem ersten Vulvakarzinomrezidiv wird als Alternative zu einer vollständigen inguinofemoralen Lymphonodektomie eine Sentinel-Lymphonodektomie angeboten. Ziel ist es, die Durchführbarkeit und Sicherheit der Sentinel-Lymphonodektomie bei Patientinnen mit einem ersten Rezidiv zu untersuchen. Der Tumor soll in der Studie höchstens 4 cm groß und eine Infiltration in die Harnröhre, die Vagina oder den Anus soll ausgeschlossen sein. Die inguinofemoralen Lymphknoten sollen dabei klinisch und in der präoperativen Bildgebung unauffällig sein, was in diesem Fall eine Lymphknoten-Achse < 10 mm bedeutete.

Eine vergleichbare Studie wurde von einer schwedischen Arbeitsgruppe durchgeführt. Die Studie wurde im Februar 2023 abgeschlossen. Studienergebnisse wurden noch nicht veröffentlicht [754].

Radio(chemo)therapie im Rezidivfall

Ergibt die histologische Aufarbeitung der in der Rezidivsituation entfernten Leisten-Lymphknoten einen metastatischen Befall, so ist in Analogie zu den Kriterien in der Primärsituation eine adjuvante Radio(chemo)therapie der ipsilateralen inguinofemoralen Region mit Einbeziehung der pelvinen Lymphknoten durchzuführen.

15.5 Therapie des lokoregionär fortgeschrittenen Rezidivs

15.10	Konsensbasierte Empfehlung	2026
EK	Bei Patientinnen mit inoperablem Lokal- oder Lymphknotenrezidiv und Indikation für eine Radiotherapie sollte die Hinzunahme einer Chemotherapie in Analogie zur Primärsituation erwogen werden.	
	Starker Konsens	

Retrospektive Studien in der Primärsituation legen nahe, dass in Analogie zur Primärsituation das Hinzufügen einer gleichzeitigen Chemotherapie zur Radiotherapie die Prognose verbessern könnte. Eine Übertragung in die Rezidivsituation liegt nahe. Die Toxizität der Radiochemotherapie im Vergleich zur alleinigen Radiotherapie muss in dieser Situation für jede einzelne Patientin sorgfältig abgewogen werden. Für ein differenziertes Vorgehen bei isolierten Tumorzellen, Mikro-, Makrometasten oder extrakapsulärem Befall einer Lymphknotenmetastase liegen in der Rezidivsituation keine Daten vor. Die Therapie-Indikation orientiert sich daher i.d.R. an der Primärsituation.

Wenn sich das vulväre Lokalrezidiv bis an die pathologischen Exzisionsränder ausdehnt und eine weitere chirurgische Exzision nicht möglich ist oder ein histologisch verifizierter positiver Nodalstatus besteht, ist eine postoperative Strahlentherapie in Analogie der Studienlage in der Primärsituation durchzuführen.

Eine alleinige Strahlentherapie ist dann die primäre Option, wenn eine R0-Resektion nicht möglich erscheint oder die chirurgische Intervention hinsichtlich Mutilation, Morbidität und Mortalität nicht gewünscht oder vertretbar ist.

Die Beurteilung des Ansprechens sollte etwa 8-12 Wochen nach Abschluss der Behandlung erfolgen. Im Falle einer Resterkrankung kann eine Operation mit Residualtumorentfernung in Betracht gezogen werden.

Exenterative Verfahren im Rezidivfall

Fortgeschritten rezidivierende Vulvakarzinome können benachbarte Organe (Vagina, Harnröhre, Anus, Rektum) infiltrieren. In lokal fortgeschrittenen Stadien ist die Exenteration in ausgewählten Einzelfällen eine Behandlungsoption.

Es sind wenige Studien verfügbar, die die pelvine Exenteration im Kontext der Behandlung eines Vulvakarzinoms beleuchtet haben. [755], [756], [757], [758]. Diese Arbeiten haben die Ergebnisse der Exenteration bei primären und rezidivierenden Vulvakarzinomen gemeinsam analysiert. Die Autorengruppe um Classen von Spee [752] hat aktuell 17 Patientinnen der Behandlungsjahre 2007 - 2022 mit alleinigem, rezidivierten Vulvakarzinom und pelviner Exenteration ausgewertet. Das mittlere OS betrug in dieser Arbeit 55,7 Monate (4,6 Jahre) bei einer Rate schwerer Komplikationen von 35 %. Der Resektionsstatus hatte in dieser Arbeit einen signifikanten Einfluss auf das OS. Bei einer R0-Resektion betrug das mittlere OS 69,5 Monate, in Fällen einer R1-Resektion nur 6,6 Monate.

Neoadjuvante Chemotherapie

Bei ausgewählten Patientinnen, die für eine Operation oder Radio(chemo)therapie nicht geeignet sind, kann nach einer multidisziplinären Beurteilung eine neoadjuvante platinbasierte Kombinations-Chemotherapie in Betracht gezogen werden. Studiendaten liegen hierzu nicht vor.

Re-Radio(chemo)therapie

Auch eine Re-Radio(chemo)therapie mit Dosisanpassung kann in Einzelfällen individuell diskutiert werden. Die Festlegung des Zielvolumens, der Einzel- und Gesamtdosis, die Entscheidung über verschiedene Fraktionierungsschemata sind in Bezug zur Primärbehandlung zu prüfen. Studiendaten liegen hierzu nicht vor.

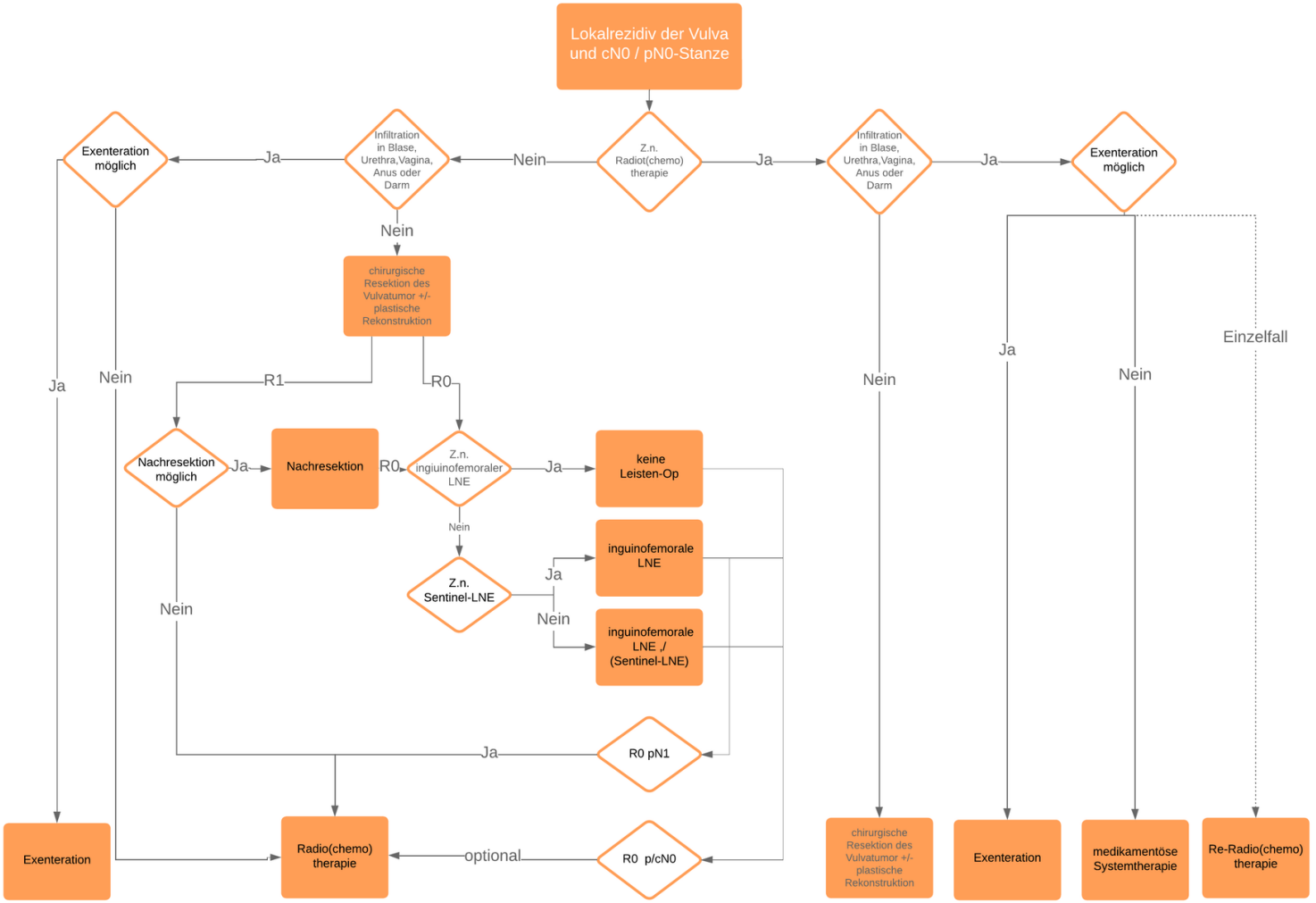


Abbildung 9: Behandlungsalgorithmus Lokalrezidiv der Vulva / N0

15.6 Therapie eines Rezidivs im Bereich der inguinofemoralen Lymphknoten

15.11	Konsensbasiertes Statement	2026
EK	Das Auftreten eines inguinalen oder pelvinen Rezidivs im Zustand nach inguinofemoraler Lymphonodektomie und adjuvanter Radio(chemo)therapie definiert in der Regel eine palliative Situation. Bei einem inguinalen Rezidiv im Zustand nach alleiniger Sentinel-Lymphonodektomie in der Primärsituation kann eine kurative Option bestehen.	
	Starker Konsens	

Belege für die beste Behandlung bei Rezidiven im Bereich der inguinofemoralen Lymphknoten sind rar und abhängig von der Therapie in der Primärsituation. Die Daten in der Literatur stammen meist aus kleinen Kohortenstudien [759].

Derzeit gibt es keine hinreichenden Studiendaten, die einem evidenzbasierten Behandlungsalgorithmus bei Auftreten eines Leistenrezidivs zugrunde gelegt werden können.

Als bevorzugte Behandlung eines inguinofemoralen Lymphknotenrezidivs wird die inguinofemorale Lymphonodektomie oder die Debulking-Operation der verdächtigen inguinofemoralen Lymphknoten, gefolgt von einer Radiochemotherapie bei strahlentherapienaiven Patientinnen angesehen. Die besten Ergebnisse werden nach aktueller Einschätzung mit einer Kombination aus Operation und Radiochemotherapie erzielt [459].

Bei Patientinnen, die zuvor bestrahlt wurden, kann bei oligometastatischer inguinofemoraler/pelviner Erkrankung eine vollständige Resektion und/oder stereotaktische Radiotherapie in Betracht gezogen werden. Eine systemische Therapie kann eine Option sein, wenn lokale Therapien nicht möglich sind. Ob eine systematische inguinofemorale/pelvine Lymphonodektomie gegenüber keiner systematischen inguinofemoralen/pelvinen Lymphonodektomie bei Patientinnen mit Lymphknotenrezidiv und Z.n. adjuvanter Strahlentherapie der Lymphabflusswege die Prognose verbessert, kann nicht anhand von Studiendaten beantwortet werden. Das Vorgehen muss daher individuell angepasst werden.

Die Prognose des inguinofemoralen Lymphknotenrezidivs nach Lymphonodektomie mit/ohne Radiotherapie ist, wie oben dargestellt, mit einem 5-Jahres OS von nur 0 – 20 % im Allgemeinen schlecht. Möglicherweise ist die Prognose eines Leistenrezidivs nach alleiniger Sentinel-Lymphonodektomie anders zu bewerten. In einer kleinen retrospektiven Studie waren acht von zehn Patientinnen, die zuvor nur mit einer Sentinel-Lymphonodektomie behandelt worden waren, 22 Monate nach vollständiger Resektion der betroffenen Lymphknoten gefolgt von einer Radiochemotherapie, noch am Leben [459].

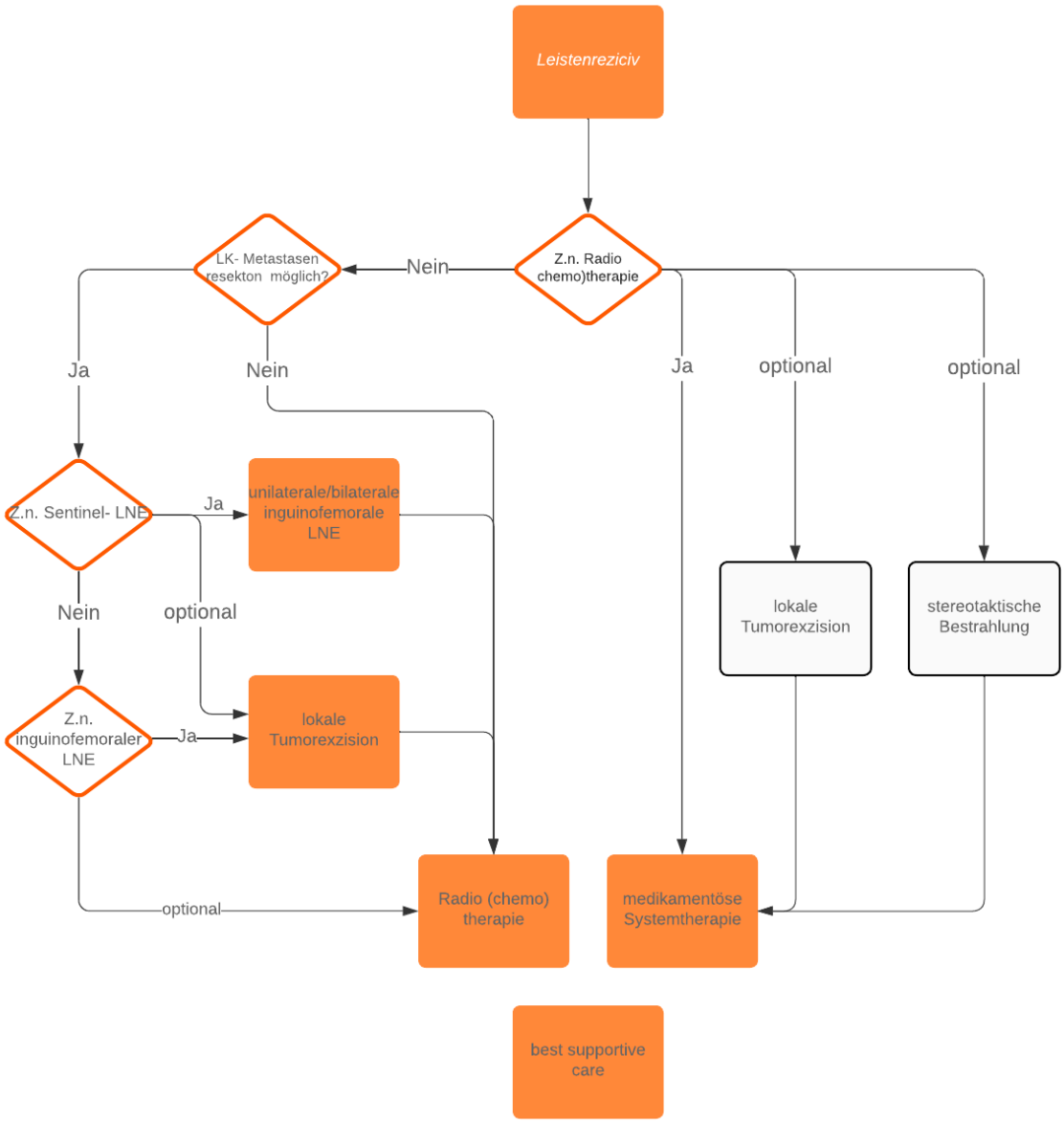


Abbildung 10: Behandlungsalgorithmus im Falle eines Leisten-Lymphknotenrezidivs

Rezidiv der pelvinen Lymphknoten

Im Falle eines Becken-Lymphknotenrezidivs mit oder ohne inguinofemoralem Lymphknotenrezidiv wird eine Radiochemotherapie empfohlen. Vor Beginn der Behandlung kann eine Debulking-Operation der vergrößerten Lymphknoten in Betracht gezogen werden. Dieses Vorgehen ist hinsichtlich seiner prognostischen Wertigkeit nicht durch Studiendaten überprüft worden.

16 Fernmetastasierung und systemische Therapie

R. Bauer, J. Barinoff, C. Böing, C. Börner, **T. Fehm**, P. Gaß, M. C. Koch, T. Kröncke, C. Lapa, A. Letsch, S. Mahner, **F. Thangarajah**, C. Wohlmuth

16.1 Diagnostik von Fernmetastasen des Vulvakarzinoms

Die Diagnostik von Fernmetastasen erfolgt meist im Rahmen der Ausbreitungsdiagnostik bei neu diagnostiziertem Rezidiv mittels Thorax-, Abdomen- und Becken-CT (siehe auch Kapitel 15: Rezidivsituation). Seltener werden Fernmetastasten aufgrund von alleinigen Symptomen diagnostiziert. Alternativ oder ergänzend zum CT kann ein ^{18}FDG-PET/CT durchgeführt werden [760], [761] (siehe auch Kapitel 7.2). Eine histologische Sicherung von vermuteten Metastasen ist anzustreben.

16.2 Systemtherapie beim metastasierten Vulvakarzinom

Die Daten zur Systemtherapie bei Fernmetastasen eines Vulvakarzinoms sind weiterhin limitiert. Randomisierte Phase-III-Studien, die ausschließlich Vulvakarzinompatientinnen eingeschlossen haben, sind bis dato nicht vorhanden. Eingesetzte Zytostatika beim metastasierten Vulvakarzinom sind Cisplatin/Carboplatin, Paclitaxel, 5FU-, Methotrexat, Mitomycin C, Bleomycin. Als potentiell wirksame Kombinationstherapie gelten Bleomycin, Methotrexat in Kombination mit CCNU (Lomustin) sowie Cisplatin in Kombination mit Vinorelbin [155], [762]. Die Ansprechraten dieser Kombinationstherapien liegen zwischen 40 % und 60 % [762], [155]. Allerdings sind diese Therapien mit höheren Toxizitätsraten assoziiert [762], [155], [763]. Eine Monotherapie mit Paclitaxel hingegen ist mit niedrigen Toxizitätsraten assoziiert, allerdings wird die Ansprechrate mit 13,8 % angegeben [764]. Eine weitere Option stellt die Gabe von Erlotinib dar. Erlotinib zeigte bei 41 Patientinnen mit einem Vulvakarzinom eine partielle Remission von 27,5 %. Allerdings sprachen nur Patientinnen mit einer EGFR-Expression von 2+ oder 3+ an [765].

16.3 Erstlinientherapie

16.1	Konsensbasierte Empfehlung	2026
EK	Beim metastasierten oder nicht mehr lokal therapierbaren Vulvakarzinom sollte eine platinbasierte Kombinationschemotherapie erfolgen.	
	Starker Konsens	

16.2	Konsensbasierte Empfehlung	2026
EK	Die Hinzunahme von Bevacizumab kann in Analogie zur Behandlung des metastasierten Zervixkarzinoms angeboten werden (keine Zulassung).	
	Starker Konsens	

16.3	Konsensbasierte Empfehlung	2026
EK	Die Hinzunahme von Pembrolizumab kann bei PD-L1-Positivität in Analogie zur Behandlung des metastasierten Zervixkarzinoms angeboten werden (keine Zulassung).	
	Starker Konsens	

Die internationalen Leitlinien empfehlen trotz limitierter Datenlage den Einsatz von Carboplatin bzw. Cisplatin in Kombination mit Paclitaxel [155], [766]. Bei PD-L1-positiven Tumoren wird die zusätzliche Gabe von Pembrolizumab, welches beim Zervixkarzinom bereits zugelassen ist, basierend auf den Daten der KEYNOTE 826-Studie [767], angeraten. Für die Antikörpertherapien bestehen jedoch derzeit keine Zulassungen für das Vulvakarzinom.

16.4 Zweit- und höhere Linien

16.4	Konsensbasiertes Statement	2026
EK	Aufgrund der sehr limitierten Datenlage kann keine eindeutige Empfehlung zur Zweitlinientherapie gegeben werden. Mögliche Optionen stellen Immuncheckpointinhibitoren, Monochemotherapien und molekular basierte bzw. zielgerichtete Therapien dar.	
	Starker Konsens	

In fortgeschrittenen Therapielinien sollte aufgrund der limitierten Wirksamkeit der Systemtherapie die Indikation zur Zweit- oder höheren Linien-Therapie streng gestellt sowie alternativ Best Supportive Care angeboten werden. In den internationalen Leitlinien (z.B. NCCN-Guidelines [766], ESGO [155]) gibt es keine klaren Empfehlungen zur Zweitlinientherapie. In Abhängigkeit von der Gesamtsituation kommen Immuncheckpointinhibitoren, Monochemotherapien oder molekuare/zielgerichtete Therapien in Frage. Aus diesem Grund sollte auch eine Vorstellung im molekularen Tumorboard erfolgen.

16.5 Immunonkologische Ansätze als alleiniges Therapiekonzept

16.5	Konsensbasierte Empfehlung	2026
EK	In der zweiten oder höheren Therapielinie können Checkpointinhibitoren wie Cemiplimab (zugelassen für kutane Plattenepithelkarzinome) sowie off-label Pembrolizumab, Nivolumab oder Nivolumab/Ipilimumab angeboten werden.	
	Starker Konsens	

Der Stellenwert von Immuncheckpointinhibitoren wurde auch beim Vulvakarzinom evaluiert. Derzeit besteht noch keine Zulassung für das Vulvakarzinom (siehe auch Kapitel 16.6). Die Kohorte von Vulvakarzinompatientinnen in der KEYNOTE-158 umfasste 101 rezidivierende/metastasierende Fälle, die mit Pembrolizumab behandelt wurden. 90 % der Patientinnen hatten bereits mindestens eine Systemtherapie in der metastasierten Situation erhalten. Damit handelt es sich um die größte klinische Studie, die in der metastasierten Situation durchgeführt wurde. Die Gesamtansprechrate betrug 10,9 % bei allen Patientinnen (9,5 % bei 84 Patientinnen mit PD-L1-positiven Tumoren und 28,6 % bei 7 Patientinnen mit PD-L1-negativen Tumoren) mit einer mittleren Ansprechdauer von 20,4 Monaten. Das mittlere progressionsfreie Überleben (progression-free survival, PFS) und das Gesamtüberleben (overall survival, OS) betrugen 2,1 bzw. 6,2 Monate [768].

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Nivolumab als Monotherapie bei rezidivierten oder metastasierten, HPV-assoziierten Zervix-, Vaginal- oder Vulvakarzinomen wurden in der CheckMate-358 Studie analysiert [769]. Insgesamt wurden 24 Patientinnen eingeschlossen, 19 Patientinnen mit Zervixkarzinom und 5 mit Vulvakarzinom. Die objektive Ansprechrate betrug 26,3 % für Patientinnen mit Zervixkarzinom und 20 % für Patientinnen mit Vulvakarzinom. Das Ansprechen wurde unabhängig vom Tumor-PD-L1-Status beobachtet [769].

Daten einer Analyse der Vulvakarzinompatientinnen in der Basket Studie DART zeigen ein Ansprechen von 18,8 % für eine Kombinationstherapie mit Nivolumab und Ipilimumab [770]. Die Patientinnen hatten zwischen 0 und 6 Vortherapien.

Die Empower Studie zeigte beim rezidivierten Zervixkarzinom nach Vorbehandlung mit platinbasierter Chemotherapie, dass eine Monotherapie mit Cemiplimab, einem Anti-PD1-Antikörper, mit einer objektiven Ansprechrate von 16,4 % assoziert ist. In dieser Studie erhielt die Kontrollgruppe eine Mono-Chemotherapie, die mit einer objektiven Ansprechrate von nur 6,3 % assoziert war [771]. Cemiplimab hat sowohl die

Zulassung beim Zervixkarzinom nach einer platinbasierten Chemotherapie als auch die Zulassung beim kutanen Plattenepithelkarzinom [772].

16.6 Molekular ausgerichtete Therapien

16.6	Konsensbasierte Empfehlung	2026
EK	Patientinnen mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem Vulvakarzinom sollten zur Evaluation möglicher molekular ausgerichter Therapien in einem molekularen Tumorboard vorgestellt werden.	
	Starker Konsens	

Um die optimale therapeutische Strategie bei einem metastasierten Vulvakarzinom nach Versagen der First-Line Chemotherapie festzulegen, empfiehlt sich eine Vorstellung des Falls im molekularen Tumorboard. Die Kostenübernahme sollte vor Beginn der Therapie geprüft werden. Insbesondere die Bestimmung der Tumor Mutational Burden (TMB), Mikrosatelliteninstabilität (MSI) oder der Nachweis von NTRK-Genfusionen könnten therapeutische Ansätze bedeuten. In der KEYNOTE-158 Studie wiesen 12 von 71 Patientinnen mit fortgeschrittenem Vulvakarzinom eine hohe TMB auf (TMB-H). Die objektive Ansprechrate für TMB-H Vulvakarzinome betrug etwa 17 %, während die Ansprechrate für nicht-TMB-H Vulvakarzinome bei 3,4 % lag [773]. Zusätzlich wurde in der KEYNOTE-158 Studie die Wirksamkeit von Pembrolizumab bei 233 Patientinnen mit nicht-kolorektalen MSI-H/dMMR-Tumoren, von denen eine Patientin ein Vulvakarzinom hatte, evaluiert. Die Ansprechrate für die gesamte Kohorte betrug 34,3 %. Das mediane PFS betrug 4,1 Monate und das mediane OS 23,5 Monate [774]. Basierend auf diesen Daten erweiterte die FDA die Zulassung von Pembrolizumab für die Behandlung von TMB-H- und MSI-H/dMMR-Tumoren, die einen Progress nach vorheriger Therapie zeigen, unabhängig von der Tumorentität [775], [776].

Neurotrophe Rezeptor-Tyrosin-Rezeptor-Kinase (NTRK)-Genfusionen führen zu aktivierten Tropomyosin-Rezeptor-Kinasen (TRK), die wiederum die Entstehung und das Fortschreiten von Karzinomen fördern. Bis zu 1 % der soliden Tumoren exprimieren NTRK-Genfusionen, obwohl die Expression je nach Entität stark variiert [777]. Entrectinib und Larotrectinib sind breit wirksame TRK-Inhibitoren, die bei einer Vielzahl fortgeschrittener oder metastasierter NTRK-Fusions-positiver solider Tumoren wirksam sind [778], [779]. Eine FDA-Zulassung für Larotrectinib liegt für eine nachgewiesene NTRK-Genfusion ohne bekannte erworbene Resistenzmutation vor [780].

Eine Übersicht relevanter immunoonkologischer und molekular ausgerichteter Therapien ist der folgenden Tabelle 22 zu entnehmen.

Tabelle 22: Relevante immunoonkologische und molekular ausgerichtete Therapien

Autor	Kohorte	Therapieregime	Outcome
Marabelle et al [773]	Multiple Entitäten inkl. Vulvakarzinom	Monotherapie mit Pembrolizumab	ORR in TMB-H: 29 % ORR in TMB-H: 6 %
Shapira-Frommer et al. [768]	Vulvakarzinom	Monotherapie mit Pembrolizumab	ORR in der Gesamtkohorte: 10.9 % ORR PD L1+: 9.5 % ORR PD L1-: 28.6 %
Naumann et al [769]	Zervixkarzinom, Vulva- und Vaginalkarzinom	Monotherapie mit Nivolumab	ORR für Vulva-/Vaginalkarzinom: 20 %
Chae et al [Young Kwang Chae, MO et al. 2023]	Vulvakarzinom	Kombinationstherapie mit Nivolumab und Ipilimumab	ORR: 18.8 %
Colombo et al [767]	Persistierendes, rezidiviertes oder metastasiertes Zervixkarzinom	Carboplatin oder Cisplatin in Kombination mit Paclitaxel +/- Bevacizumab und Pembrolizumab versus Carboplatin oder Cisplatin in Kombination mit Paclitaxel +/- Bevacizumab und Pembrolizumab	ORR in der ITT Population: 65.9 % (Pembrolizumab Gruppe) versus 50.8 % (Placebo-Gruppe)
Tewari et al [781]	Rezidiviertes Zervixkarzinom nach platinbasierter Vortherapie	Cemiplimab versus Monochemotherapie	ORR (Cemiplimab versus Chemotherapie): 16.4 % versus 6.3 %
Horowitz et al [765] Doebele et al [778]	Vulvakarzinom Fortgeschrittene/metastasierte NRTK Fusion-positive solide Tumore	Monotherapie mit Erlotinib Monotherapie mit Encretinib	ORR: 27.5% ORR: 57 %

16.7 Lokale Therapie von Metastasen

Neben der systemischen Therapie können chirurgische Maßnahmen oder eine stereotaktische Strahlentherapie zur Symptomlinderung in der oligometastatischen Situation eine Option darstellen. Die Evidenz ist limitiert und beschränkt sich auf einzelne Fallberichte [155].

17 Forschungsbedarf

17.1 Forschungsbedarf im Bereich Epidemiologie und Risikofaktoren

1. Inwieweit reduziert die HPV-Impfung die Inzidenz von VIN und Vulvakarzinom bzw. die Progression von VIN zum Vulvakarzinom in der Allgemeinbevölkerung in Deutschland?

Für Deutschland liegen unseres Wissens derartige Daten (noch) nicht vor.

2. Ist Adipositas ein unabhängiger Risikofaktor für die Entwicklung von Vulvaneoplasien (oder handelt es sich vielmehr um ein Versorgungsproblem, da adipöse Frauen seltener zum Frauenarzt gehen)?

Die steigende Rate an adipösen Frauen in Deutschland macht dies zu einer aktuellen Frage.

17.2 Forschungsbedarf im Bereich Prävention und Früherkennung

Reduziert die konsequente Therapie des Lichen sclerosus die Entwicklung vulvärer Neoplasien bzw. eines Vulvakarzinoms?

Studien, die explizit eine Risikoreduktion für die Entwicklung vulvärer Neoplasien oder eines Vulvakarzinoms durch die konsequente Therapie eines Lichen sclerosus untersuchen, liegen bislang kaum bzw. nur in geringer Qualität vor. Da der Lichen sclerosus eine häufige Dermatose der Vulva ist, wären hochwertige Studien, die die Bedeutung einer konsequenten Therapie untersuchen und so möglicherweise zu einer größeren Aufmerksamkeit bei Gynäkologen sowie einer besseren Compliance bei Patientinnen führen, wünschenswert.

17.3 Forschungsbedarf im Bereich Diagnostik

1. Ist die ultraschallgesteuerte Feinnadelaspiration der Sentinel Lymphonodektomie gleichwertig?

2. Welche kolposkopischen Zeichen finden sich tatsächlich zuverlässig bei den Vulvapräkanzerosen?

3. Führt der Einsatz bildgebender Verfahren zur Leistenbeurteilung bei Patientinnen mit mikroinvasivem Vulvakarzinom (FIGO IA, ≤ 1 mm Invasionstiefe) im Vergleich zur alleinigen klinischen Untersuchung zu einer niedrigeren Rate von Leistenrezidiven bzw. zu einer verbesserten Detektion subklinischer inguinaler Metastasen?

Bei der histopathologischen Diagnostik einer Mikroinvasion beim Vulvakarzinom (Stage IA; Invasionstiefe ≤ 1 mm) besteht ein moderates interobserver-agreement [183], [184]. Die Rate an isolierten Leistenrezidiven liegt zwischen 2,2 % [782], 2,4 % [782] und 4,8 - 6,5 % [352]. Die Indikation zur präoperativen bildgebenden Diagnostik der Leisten und im follow-up sollte dies berücksichtigen.

17.4 Forschungsbedarf im Bereich operative Therapie des Primärtumors

1. Ist die operative Therapie beim Vulvakarzinom in Bezug auf Radikalität/Randabstand abhängig von der Tumorbiologie (HPV-assoziierter Tumor, p16 positiv versus Lichen-induzierter Tumor, p53 positiv versus einem Tumor vom Indifferenztyp)?

2. Verbessert bei Patientinnen mit Erstdiagnose Vulvakarzinom ein bestimmter operativer Sicherheitsabstand das Risiko für ein Lokalrezidiv, Lymphknotenrezidiv, DFS, OS?

17.5 Forschungsbedarf im Bereich operative Therapie der Lymphabflusswege

Aufgrund der Bedeutung der lymphogenen Metastasierung für die Prognose der Patientinnen und der hohen Morbidität aller therapeutischen Interventionen besteht in diesem Bereich ein großer Bedarf an neuer Evidenz.

Zur Verminderung der kurzzeitigen Morbidität bei inguino-femoraler Lymphonodektomie wurde eine Ableitung der Lymphflüssigkeit aus der Leistenwunde durch eine Einlage einer inguinoperitonealen Drainage als machbar und effektiv beschrieben [441]. Eine prospektive, multizentrische Studie ist erforderlich, um das Vorgehen weiter zu evaluieren und in die Kliniken zu bringen.

Kommt es zum Auftreten eines Leistenrezidivs, ist die Prognose für die Patientinnen sehr eingeschränkt. Allerdings ist die Datenlage zur Prognose nach Leistenrezidiv aufgrund alleiniger falsch negativer Sentinel-Lymphknotenbiopsie sehr begrenzt und scheint in kleineren Serien verbessert gegenüber der nach inguino-femoraler Lymphonodektomie. Die Erhebung der klinischen Verläufe und der therapeutischen Strategien im Falle eines Leistenrezidivs nach Sentinel-Lymphknotenbiopsie in Deutschland könnte helfen, die Behandlung der Betroffenen zu verbessern und das Sentinel-Lymphknotenbiopsie-Verfahren noch sicherer zu machen.

Genauere Untersuchungen zur Validität von ICG, SPIO (allein, in Kombination mit Patentblau oder mit präoperativer MRT-Lokalisation) oder anderen Tracern im Vergleich zu einer Tc-99m- und/oder ICG- Markierung der Sentinel-Lymphknoten sind notwendig, um ggf. eine weitere klinische Einführung zum Wohle der Patientinnen zu ermöglichen.

17.6 Forschungsbedarf im Bereich Strahlentherapie

Führt eine postoperative Strahlentherapie des Tumorbettes im Vergleich zu keiner postoperativen Strahlentherapie bei Patientinnen mit Vulvakarzinom und primär operativer Therapie – insbesondere mit Vorliegen einer oder mehrerer folgender Risikofaktoren: knapper R0 Resektionsrand, Invasionstiefe > 5 mm, Tumorgröße > 4 cm, Lymphgefäßinvasion (L1), Perineuralscheideninvasion (Pn1), insbesondere bei nodal positiven Patientinnen (pN+) – zu einer Reduktion der lokalen oder regionalen Rezidivrate sowie zu einer Verbesserung von DFS, PFS, MFS oder OS?

17.7 Forschungsbedarf im Bereich Patientinnenbetreuung im Krankheitsverlauf

1. Wie und in welchen Lebensbereichen beeinflusst eine Erkrankung mit Vulvakarzinom die Lebensqualität der betroffenen Patientinnen?

2. Welchen Einfluss haben verschiedene Therapieverfahren (Operation / Chemotherapie / Radiotherapie / Radiochemotherapie / Immuntherapie/ zielgerichtete Therapien) auf die Lebensqualität bei Vulvakarzinom?

3. Verbessert eine strukturierte Therapie eines Lymphödems die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Patientinnen mit Vulvakarzinom im Vergleich zu keiner oder unsystematischer Behandlung?

17.8 Forschungsbedarf im Bereich Nachsorge und Rezidivsituation

1. Welchen Einfluss haben bildgebende Verfahren in der Nachsorge zur Früherkennung von Rezidiven und überträgt sich die frühzeitige Detektion auf eine Überlebensverbesserung?

2. Welchen Einfluss auf die Erkennungsrate von lokalen Rezidiven und das damit verbundenen Überleben im Rahmen der Nachsorge hat die Kolposkopie ?

17.9 Forschungsbedarf im Bereich Fernmetastasierung und systemische Therapie

1. Verbessert eine Chemotherapie / zielgerichtete Therapie gegenüber keiner systemischen Therapie bei Patientinnen mit inoperablem Rezidiv eines Vulvakarzinoms ohne Möglichkeit einer Bestrahlung das PFS, MFS, OS?

2. Wie beeinflussen eine Chemotherapie / Radiotherapie / Radiochemotherapie / zielgerichtete Therapie das PFS, MFS, OS von Patientinnen mit Erstdiagnose einer Fernmetastasierung bei Vulvakarzinom?

3. Wie beeinflussen eine operative Therapie / Chemotherapie / Radiotherapie / Radiochemotherapie / zielgerichtete Therapie das PFS, MFS, OS von Patientinnen mit Erstdiagnose einer Oligometastasierung bei Vulvakarzinom?

18 Anhang

Tabelle 23: Diagnostik inguinofemoraler Lymphknoten: Systematische Reviews und Metaanalysen

Referenz	Studienart (Zeitraum)	Studien / Patientinnen (n)	Patientinnen/ Leisten (n)	Intervention, Vergleich (Comparison), Endpunkte (Outcome)
Selman et al. 2005 [262]	Syst. Review (1970 - 2004)	29 / 1154	Leisten: 322	Inguinale LK-Diagnostik mit Tc-99m; BD (Isofulfan blue dye); MRT; PET; Ultraschall; FNA im Vergleich zur inguinofemoralen LNE
Verri et al. 2022 [273]	Syst. Review + Metaanalyse (-19.10.2020)	8 / 799		Inguinale LK-Diagnostik mit Ultraschall
King et al. 2025 [263]	Syst. Review + Metaanalyse (1993 bis 2025	12 / 918	918 / 1837	Leisten-LK-Sonographie; Vergleich mit der histologischen Untersuchung inguinaler LK beim Vulva-CA. Kennzahlen zur diagnostischen Leistungsfähigkeit (Sensitivität, Spezifität, prädiktive Werte oder Gesamtgenauigkeit /accuracy)
Han et al. 2025 [275]	Syst. Review + Metaanalyse (01/2010 - 06/2024)	19 / 1355	Patienten: 2354	LK-Diagnostik mit AI (machine learning based ultrasonography)
Borges et al. 2024 [274]	Syst. Review + Metaanalyse (1995 - 2019)	8 / 2638	Patienten: 967	TVS zur Detektion pelviner LK-Metastasen bei gynäkologischen Malignomen
Della Corte et al. 2024 [783]	Review (2010 - 2024)	17 / 30		Inguinale LK-Diagnostik mit MRT (LK L/S-ratio), Ultraschall (Cortex > 2,5 mm; Short axis > 8,4 mm); PET
Ha M. et al. 2024 [784]	Review (Systematic Search)			Bildgebung beim Vulvakarzinom: Ultraschall (± FNA); MRT; CT; PET/CT; Lymphszintigraphie (Tc-99m + SLNB)
Triumbari et al. 2021 [261]	Syst. Review + Metaanalyse (- 6.6.2020)	10 / 274	Leisten: 245	Präoperatives LK-Staging mit FDG-PET und FDG-PET/CT

Referenz	Studienart (Zeitraum)	Studien / Patientinnen (n)	Patientinnen/ Leisten (n)	Intervention, Vergleich (Comparison), Endpunkte (Outcome)
Lu et al. 2025 [255]	Syst. Review + Metaanalyse (- 31.7.2024)	13 / 277	Patienten: 1341	MRT und CT zur Detektion von LK-Metastasen (Node-RADS)
Gong et al. 2017 [257]	Syst. Review + Metaanalyse	80 / 613	Patienten: 5817	Detektion pelviner LK-Metastasen gynäkologischer Malignome mit PET; PET/CT; CT; MRT; DWI; Ultraschall
Gong et al. 2020 [249]	Syst. Review + Metaanalyse (-22.7.2018)	41 / 86	Patienten: 1615	Detektion paraaortaler LK-Metastasen gynäkologischer Malignome mit PET; PET/CT; CT; MRT; Lymphangiographie
Chang et al. 2012 [785]	Syst. Review + Metaanalyse (1998-2011)	7	Patienten: 243	Detektion pelviner und paraaortaler LK-Metastasen beim Endometriumkarzinom mit FDG-PET oder PET/CT
Hu et al. 2019 [786]	Syst. Review + Metaanalyse (-8.8.2018)	19	Patienten: 1431	Detektion pelviner und paraaortaler LK-Metastasen beim Endometriumkarzinom mit FDG-PET oder PET/CT
Zhong et al. 2024 [256]	Syst. Review + Metaanalyse (1.1.2021 – 15.4.2024)	9		Diagnostische Performance von node-RADS beim MRT und CT
Meads et al. 2013 [787]	Syst. Review + Metaanalyse (- 01/2011)	26		Diagnostische Performance der SLNB (Tc u/o Blue dye) im Vergleich zur inguinofemoralen LNE u/o klinischem Follow-up
Meads et al. 2014 [461]	Syst. Review + Metaanalyse	29 / 2950	Patienten: 1779	Detektionsrate und Accuracy der SLNB mit Tc, Blue dye, Ultrastaging und IHC im Vergleich zur inguinofemoralen LNE
Covens et al. 2015 [443]	Syst. Review + Metaanalyse, Guideline recommendation	11 / 431		Detektionsrate, Falsch-negativ-Rate und Rezidivrate der SLNB (Tc + Blue dye) im Vergleich zur inguinofemoralen LNE

Referenz	Studienart (Zeitraum)	Studien / Patientinnen (n)	Patientinnen/ Leisten (n)	Intervention, Vergleich (Comparison), Endpunkte (Outcome)
Di Donna et al. 2023 [452]	Meta-Analysis (2010-2020)	30 / 48	Patienten: 1669	Detektion der SLN mit planarer Lymphszintigraphie (Tc); SPECT/CT; Blue dye; ICG-Fluoreszenz
Chauvet et al. 2024 [788]	Meta-Analysis (2020-2021)	91 / 147		Inguinale SLNB mit ICG zur inguinalen LK-Diagnostik bei gynäkologischen Malignomen
Deken et al. 2020 [450]	RCT (multizentrisch) (06/2016 - 09/2019).		Patienten: 48	Inguinale SLN-Diagnostik beim VC mit Tc + Blue dye versus Tc + ICG
Schaafsma et al. 2013 [789]	RCT		Patienten: 24	Inguinale SLN-Diagnostik beim VC mit Tc + Blue dye + ICG versus ICG-HSA
Collarino et al. 2023 [790]	Syst.Review (07/2013 – 03/2021)	6	Patienten: 48	Inguinale LK-Diagnostik beim Vulva-Melanom mit Tc + planarer Lymphszintigraphie ± SPECT/CT
Lawrie et al. 2014 [791]	Cochrane Review (1946 – 03/2013)	34 / 2011	Patienten: 1614	Inguinale LK-Diagnostik beim Vulva-Melanom mit Tc; Blue dye; Tc + Blue dye
Koual et al. 2021 [451]	Syst.Review (2011-2020)	13 / 34		Inguinale LK-Diagnostik beim VC mit ICG-NIR Fluoreszenz im Vergleich zur SLNB mit Tc + Lymphszintigraphie
Zapardiel et al. 2021 [792]	Syst.Review (2000-2019)	74 / 167		Inguinale LK-Diagnostik bei gynäkologischen Malignomen mit ICG-NIR Fluoreszenz
Hahn et al. 2025 [793]	Syst.Review + Meta-Analysis (-19.4.2023)	23 / 853	Patienten: 2023	Lymphödem der unteren Extremität nach inguinofemoraler LNE beim VC
Huang et al. 2017 [794]	Syst.Review + Meta-Analysis	27 / 104	Patienten: 2535	Lymphödem der unteren Extremität nach inguinofemoraler LNE beim VC

Referenz	Studienart (Zeitraum)	Studien / Patientinnen (n)	Patientinnen/ Leisten (n)	Intervention, Vergleich (Comparison), Endpunkte (Outcome)
	(2000-2016)			
Cacciamani et al. 2023 [795]	Syst.Review + Meta-Analysis (- 1.6.2021)	296 / 2152	Patienten: 14421	Perioperative AE`s (adverse events) nach inguinofemoraler LNE bei VC, Vulva-Melanom und Peniskarzinom
Te Grootenhuis et al. 2018 [108]	Systematic Review			Assoziation von Resektionsrand, LK-Status und LS beim Lokalrezidiv nach VC
Proppe et al. 2024 [796]	Syst.Review	19 / 234		Effekt der adjuvanten Radiatio auf die Rate von Leistenrezidiven
Chen et al. 2024 [797]	Syst.Review + Meta-Analysis (- 18.4.2024)	34 / 1237	Patienten: 23202	Prognostischer Wert der LK-Ratio bei gynäkologischen Malignomen
Luchini et al. 2016 [494]	Syst.Review + Meta-Analysis (- 4.1.2015)	13 / 859		Prognostischer Wert von inguinalen LK-Metastasen mit ENE (extranodal extension)
Vida et al. 2025 [453]	Syst.Review + Meta-Analysis (- 15.08.2024)	88	Patienten: 4637	Detektionsraten unterschiedlicher Methoden der Sentinel-Lymph-knoten-Techniken

19 Qualitätsindikatoren

Qualitätsindikatoren sind Messgrößen, deren Erhebung der Beurteilung der Qualität der zugrunde liegenden Strukturen, Prozesse bzw. Ergebnisse dient. Qualitätsindikatoren sind ein wichtiges Instrument des Qualitätsmanagements [798]. Ziel ihres Einsatzes ist die stetige Verbesserung der Versorgung, indem die Ergebnisse der Versorgung dargestellt, kritisch reflektiert und wenn nötig verbessert werden. Die vorliegende Auswahl von Qualitätsindikatoren wurde gemäß der Methodik des Leitlinienprogramms Onkologie erstellt [799]. Für den Ableitungsprozess konstituierte sich eine „Arbeitsgruppe Qualitätsindikatoren" (AG QI). Diese erstellte das finale Set der Qualitätsindikatoren auf Grundlage der 8 bereits Leitlinienreport bestehenden Qualitätsindikatoren der S2k-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Vulvakarzinoms und seiner Vorstufen, Version 3.2, Stand 01.11.2015, der neuen starken Empfehlungen („soll") der neu erstellten S3-Leitlinie Vulvakarzinom sowie der Recherche nach bestehenden internationalen Qualitätsindikatoren. Ergebnisse der bereits bestehenden Qualitätsindikatoren aus den zertifizierten Krebszentren lagen vor und wurden der AG QI präsentiert. Die genaue Vorgehensweise und die Zusammensetzung der AG QI sind im Leitlinienreport dargelegt.

Nach zwei Online-Sitzungen dieser AG wurden 4 neue Qualitätsindikatoren (QI) definiert und angenommen, 5 vorbestehende QI wurden modifiziert und 3 vorbestehende QI wurden gestrichen. Das finale Set besteht somit aus 9 QI (QIs 3, 4 und 8 unbesetzt).

3 der 9 Qualitätsindikatoren (QI 5, 6 und QI 10) sind mit dem onkologischen Basisdatensatz der Krebsregister berechenbar (Stand: 11/2025).

Tabelle 24: Qualitätsindikatoren

Qualitätsindikator	Referenz-Empfehlung	Evidenzgrundlage / weitere Informationen
QI 1: Vollständiger histopathologischer Befundbericht bei Tumorresektion		
Zähler Patientinnen des Nenners mit Befundbericht mit Angaben zu: · histologischer Typ nach WHO · Grading · Nachweis/Fehlen von Lymph- oder Blutgefäßeinbrüchen (L- und V- Status) · Nachweis/Fehlen von Perineuralscheideninfil-traten (Pn-Status) · Staging (pTNM) · Invasionstiefe und	Empfehlung 6.12 Die morphologische Aufarbeitung von Vulvektomiepräparaten 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-	Empfehlungen 6.6/6.7/6.12/6.13: Konsensbasierte Empfehlung (EK, starker Konsens) Qualitätsziel: Vollständiger histopathologischer Befundbericht

Qualitätsindikator	Referenz-Empfehlung	Evidenzgrundlage / weitere Informationen
Ausdehnung in mm bei pT1a · maximale Tumorgröße in cm (ab pT1b) · metrische Angabe des minimalen Abstandes des Karzinoms bzw. und ggf. der VIN zum Resektionsrand (Vulva oder Vagina oder Urethra oder basal) und der Angabe zum Vorhandensein von begleitendem Lichen sclerosus · R-Klassifikation (UICC) **Nenner** Alle Patientinnen mit Erstdiagnose Vulvakarzinom und Tumorresektion	Klassifikation zur Stadieneinteilung zugrunde gelegt werden. Empfehlung 6.6 Der Befundbericht zum Vulvakarzinom soll Angaben zur Invasionstiefe, der Tumorgröße, der Lymphgefäß-, Venen- und Perineuralscheideninfiltration sowie zum Grading enthalten. Empfehlung 6.7 Im Befundbericht zum Tumorresektionspräparat soll zum Status des Resektionsrandes in Bezug zum invasiven Karzinom Stellung genommen werden (R0 versus R1/R2), ebenso soll der minimale Abstand zum lateralen/peripheren und zum tiefen Resektionsrand metrisch angegeben werden. Empfehlung 6.13 Der Befundbericht bei Vulvektomiepräparaten wegen eines Vulvakarzinoms soll folgende Angaben beinhalten: • Histologischer Typ nach WHO • 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	bei möglichst allen Patientinnen mit Erstdiagnose eines Vulvakarzinoms und Tumorresektion WHO-Klassifikation: siehe Kap. 6.4 und [142] TNM-Klassifikation: siehe Tab. 13 [142]

Qualitätsindikator	Referenz-Empfehlung	Evidenzgrundlage / weitere Informationen
	• Maximale Tumorgröße in cm (ab pT1b) • Metrische Angabe des minimalen Abstandes des Karzinoms bzw. und ggf. der VIN zum jeweils entsprechenden Resektionsrand (Vulva oder Vagina oder Urethra oder basal) und der Angabe zum Vorhandensein von begleitendem Lichen sclerosus • R-Klassifikation (UICC)	
QI 2: Vollständiger histopathologischer Befundbericht bei Lymphonodektomie		
Zähler Patientinnen des Nenners mit Befundbericht mit: · Angabe der Zahl der befallenen Lymphknoten im Verhältnis zur Zahl der entfernten Lymphknoten in Zuordnung zur Entnahmelokalisation (inguinal/pelvin mit Seitigkeit) dabei separate Angabe des Status der inguinalen (pN-Status) und ggf. der pelvinen (pM-Status) Lymphknoten · Angabe des Fehlens/Nachweises eines Kapseldurchbruches der Lymphknotenmetastase · Metrische Angabe der maximalen Ausdehnung der größten Lymphknotenmetastase · Angabe des Nachweises isolierter Tumorzellen im Lymphknoten sowie des Nachweises von Lymphgefäßeinbrüchen im	Empfehlung 6.14 Bei Lymphonodektomiepräparaten im Rahmen der operativen Therapie beim Vulvakarzinom sollen alle entfernten Lymphknoten histologisch untersucht werden. Lymphknoten bis ca. 0,3 cm Größe sollten komplett eingebettet und größere Lymphknoten senkrecht zur Längsachse lamelliert und ebenfalls komplett eingebettet werden. Empfehlung 6.15 Der histologische Befundbericht bei Lymphonodektomiepräparaten soll folgende Angaben beinhalten:	Empfehlungen 6.14/6.15: Konsensbasierte Empfehlung (EK, starker Konsens) Qualitätsziel: Vollständiger histopathologischer Befundbericht bei möglichst allen Patientinnen mit Erstdiagnose eines Vulvakarzinoms und Lymphonodektomie

Qualitätsindikator	Referenz-Empfehlung	Evidenzgrundlage / weitere Informationen
perinodalen Fettgewebe und/oder der Lymphknotenkapsel (≥pN2c) **Nenner** Alle Patientinnen mit Erstdiagnose Vulvakarzinom und Lymphonodektomie	• Angabe der Zahl der befallenen Lymphknoten im Verhältnis zur Zahl der entfernten Lymphknoten in Zuordnung zur Entnahmelokalisation (inguinal/pelvin mit Seitigkeit), dabei separate Angabe des Status der inguinalen (pN-Status) und ggf. der pelvinen (pM-Status) Lymphknoten • Angabe des Fehlens/Nachweises eines Kapseldurchbruches der Lymphknotenmetastase • Metrische Angabe der maximalen Ausdehnung der größten Lymphknotenmetastase • Angabe des Nachweises isolierter Tumorzellen im Lymphknoten sowie des Nachweises von Lymphgefäßeinbrüchen im perinodalen Fettgewebe und/oder der Lymphknotenkapsel	
QI 3: unbesetzt (früherer QI nicht weitergeführt)		
QI 4: unbesetzt (früherer QI nicht weitergeführt)		
QI 5: Kein inguinofemorales Staging bei Plattenepithelkarzinom mit Infiltrationstiefe ≤1mm / Basalzellkarzinom / verrukösem Karzinom		
Zähler	Empfehlung 11.1 Bei Plattenepithelkarzinomen mit einer Infiltrationstiefe von > 1 mm (nach traditioneller Messung; Wilkinson 1982) soll ein operatives Staging	Empfehlung 11.1: Konsensbasierte Empfehlung (EK, starker Konsens)

Qualitätsindikator	Referenz-Empfehlung	Evidenzgrundlage / weitere Informationen
Patientinnen des Nenners mit operativem Staging (= pN vorhanden) der inguinofemoralen Lymphknoten **Nenner** Alle Patientinnen mit Erstdiagnose eines Plattenepithelkarzinoms der Vulva, pT1a	der inguinofemoralen Lymphknoten durchgeführt werden. Bei geringerer Infiltrationstiefe soll dieses operative Staging aufgrund des geringen Metastasierungsrisikos unterbleiben.	Bei möglichst keiner Patientin mit Erstdiagnose eines Vulvakarzinoms pT1a soll ein operatives LK-Staging durchgeführt werden.
QI 6: Inguinofemorales Staging bei Plattenepithelkarzinom mit Infiltrationstiefe >1mm		
Zähler Patientinnen des Nenners mit operativem Staging (= pN vorhanden) der inguinofemoralen Lymphknoten **Nenner** Alle Patientinnen mit Erstdiagnose eines Plattenepithelkarzinoms der Vulva ≥ pT1b (exklusive primär M1)	Empfehlung 11.1 Bei Plattenepithelkarzinomen mit einer Infiltrationstiefe von > 1 mm (nach traditioneller Messung; Wilkinson 1982) soll ein operatives Staging der inguinofemoralen Lymphknoten durchgeführt werden. Bei geringerer Infiltrationstiefe soll dieses operative Staging aufgrund des geringen Metastasierungsrisikos unterbleiben.	Empfehlung 11.1: Konsensbasierte Empfehlung (EK, starker Konsens) Qualitätsziel: Bei möglichst allen Patientinnen mit Plattenepithelkarzinom der Vulva mit einer Infiltrationstiefe von mehr als 1 mm (nach traditioneller Messung; Wilkinson 1982) soll ein operatives Staging der inguinofemoralen Lymphknoten durchgeführt werden.
QI 7: Sentinel Lymphknoten Biopsie		
Zähler Patientinnen des Nenners mit folgenden Merkmalen: · Klinische Tumorgröße < 4 cm · Unifokaler	Empfehlung 6.16 Sentinel-Lymphknoten beim Vulvakarzinom sollen mittels Ultrastaging untersucht werden mit:	Empfehlungen 6.16/11.11:

Qualitätsindikator	Referenz-Empfehlung	Evidenzgrundlage / weitere Informationen
Tumor (= keine multiplen Tm; TNM m-Symbol)) · Klinisch und bildgebend unauffällige Lymphknoten (cN0) und pathohistologisches Ultrastaging der Lymphknoten (= entsprechend LL) **Nenner** Alle Patientinnen mit Erstdiagnose invasives Vulvakarzinom und Sentinel-Lymphknotenbiopsie	vollständiger Einbettung, Anfertigung von mindestens drei Stufenschnitten in der HE-Färbung. Bei in der HE-Morphologie negativen Sentinel-Lymphknoten sollen immunhistochemische Zusatzuntersuchungen durchgeführt werden. Empfehlung 11.11 **Als Voraussetzungen für eine Sentinel-Lymphonodektomie sollen vorliegen:** • Unifokaler Tumor • Max. Tumordurchmesser in der Hautebene < 4 cm • Klinisch und sonographisch unauffällige Leisten-Lymphknoten • Erfahrung im Team mit dem Sentinel-Markierungsverfahren • Verwendung von Technetium Nanokolloid zur Markierung, die ergänzende Verwendung von Farbstoffen (ICG, Patentblau) kann die Detektionsrate erhöhen • Ultrastaging der Lymphknoten mit immunhistochemischen Zusatzuntersuchungen der in der HE-Färbung unauffälligen Lymphknoten durch die Pathologie • Eingehende Aufklärung der Patientin über Vorteile und mögliche onkologische Risiken der Methode	Konsensbasierte Empfehlung (EK, starker Konsens) Empfehlung 11.10: EG A, LoE 3 Qualitätsziel: Bei möglichst allen Patientinnen mit Erstdiagnose eines invasiven Vulvakarzinoms und Sentinel-Lymphknotenbiopsie sollen folgende Merkmale erfüllt sein · Klinische Tumorgröße < 4 cm · Unifokaler Tumor (= keine multiplen Tm; TNM m-Symbol)) · Klinisch und bildgebend unauffällige Lymphknoten (cN0) und pathohistologisches Ultrastaging der Lymphknoten (= entsprechend LL) [446], [392], [443], [447], [461]

Qualitätsindikator	Referenz-Empfehlung	Evidenzgrundlage / weitere Informationen
	• Compliance der Patientin für eine regelmäßige Nachsorge Empfehlung 11.10 Bei unifokalem Primärtumor mit < 4 cm Durchmesser und klinisch und bildgebend negativen Leisten-Lymphknoten soll die Sentinel-Lymphonodektomie für das operative Staging der Leisten-Lymphknoten eingesetzt werden, unter Beachtung der unter Empfehlung 11.11 genannten Voraussetzungen. Kann keine Sentinel-Lymphonodektomie durchgeführt werden oder gelingt keine Darstellung, soll eine systematische inguinofemorale Lymphonodektomie erfolgen.	
QI 8: unbesetzt (früherer QI nicht weitergeführt)		
QI 9: Sentinel Lymphknoten Biopsie und Ultrastaging bei unifokalem Vulvakarzinom <4cm, cN0		
Zähler Patientinnen des Nenners mit SNB mit Ultrastaging **Nenner**	Empfehlung 6.16 Sentinel-Lymphknoten beim Vulvakarzinom sollen mittels Ultrastaging untersucht werden mit: vollständiger Einbettung, Anfertigung von mindestens drei Stufenschnitten in der HE-Färbung. Bei in der HE-Morphologie negativen Sentinel-	Empfehlungen 6.16/11.11: Konsensbasierte Empfehlung (EK, starker Konsens) Empfehlung 11.10:

Qualitätsindikator	Referenz-Empfehlung	Evidenzgrundlage / weitere Informationen
Alle Patientinnen mit Erstdiagnose invasives Vulvakarzinom UND Klinischer Tumorgröße < 4 cm UND Unifokalem Tumor (= keine multiplen Tm; TNM m-Symbol) UND klinisch und bildgebend unauffälligen Lymphknoten (cN0)	Lymphknoten sollen immunhistochemische Zusatzuntersuchungen durchgeführt werden. Empfehlung 11.10 Bei unifokalem Primärtumor mit < 4 cm Durchmesser und klinisch und bildgebend negativen Leisten-Lymphknoten soll die Sentinel-Lymphonodektomie für das operative Staging der Leisten-Lymphknoten eingesetzt werden, unter Beachtung der unter Empfehlung 11.11 genannten Voraussetzungen. Kann keine Sentinel-Lymphonodektomie durchgeführt werden oder gelingt keine Darstellung, soll eine systematische inguinofemorale Lymphonodektomie erfolgen. Empfehlung 11.11 **Als Voraussetzungen für eine Sentinel-Lymphonodektomie sollen vorliegen:** • Unifokaler Tumor • Max. Tumordurchmesser in der Hautebene < 4 cm • Klinisch und sonographisch unauffällige Leisten-Lymphknoten • Erfahrung im Team mit dem Sentinel-Markierungsverfahren • Verwendung von Technetium Nanokolloid zur Markierung, die ergänzende Verwendung von	EG A, LoE 3 Qualitätsziel: Bei möglichst allen Patientinnen mit Erstdiagnose eines invasiven Vulvakarzinom UND Klinischer Tumorgröße < 4 cm UND Unifokalem Tumor (= keine multiplen Tm; TNM m-Symbol) UND klinisch und bildgebend und sonographisch unauffälligen Lymphknoten (cN0) soll eine Sentinel Lymphknoten Biopsie durchgeführt werden und mittels Ultrastaging untersucht werden [446], [392], [443], [447], [461]

Qualitätsindikator	Referenz-Empfehlung	Evidenzgrundlage / weitere Informationen
	Farbstoffen (ICG, Patentblau) kann die Detektionsrate erhöhen • Ultrastaging der Lymphknoten mit immunhistochemischen Zusatzuntersuchungen der in der HE-Färbung unauffälligen Lymphknoten durch die Pathologie • Eingehende Aufklärung der Patientin über Vorteile und mögliche onkologische Risiken der Methode • Compliance der Patientin für eine regelmäßige Nachsorge	
QI 10: Vorstellung Tumorkonferenz		
Zähler Patientinnen des Nenners mit Vorstellung in einer interdisziplinären Tumorkonferenz **Nenner** Alle Patientinnen mit Erstdiagnose eines Vulvakarzinoms, neu aufgetretenem (Lokal-) Rezidiv und /oder neu aufgetretenen Fernmetastasen	Empfehlung 5.2 Alle Patientinnen mit Vulvakarzinom sollen in einer interdisziplinären Tumorkonferenz vorgestellt werden.	Empfehlung 5.2.: Konsensbasierte Empfehlung (EK, starker Konsens) Qualitätsziel: Möglichst alle Patientinnen mit Erstdiagnose, neu aufgetretenem (Lokal-) Rezidiv und /oder Fernmetastasen eines Vulvakarzinoms sollen in einer interdisziplinären Tumorkonferenz vorgestellt werden

Qualitätsindikator	Referenz-Empfehlung	Evidenzgrundlage / weitere Informationen
QI 11: Postoperative Strahlentherapie des Lymphabflussgebietes bei ≥ 2 befallenen inguinofemoralen Lymphknoten		
Zähler Patientinnen des Nenners mit postoperativer Strahlentherapie des Lymphabflussgebietes **Nenner** Patientinnen mit Vulvakarzinom, systematischer inguinofemoraler Lymphonodektomie und Nachweis ≥ 2 befallenen inguinofemoralen Lymphknoten	Empfehlung 12.4 Die postoperative Strahlentherapie der befallenen Leiste(n) nach systematischer inguinofemoraler Lymphonodektomie soll bei ≥ 2 befallenen inguinofemoralen Lymphknoten unabhängig von der Größe der Metastasen durchgeführt werden.	Empfehlung 12.4 EG A, LoE □□□□ Starker Konsens Qualitätsziel: Bei möglichst allen Patientinnen mit Vulvakarzinom, systematischer inguinofemoraler Lymphonodektomie und Nachweis ≥ 2 befallenen inguinalen Lymphknoten soll eine postoperative Strahlentherapie der befallenen Leiste(n) erfolgen. [476], [493], [479], [481]
QI 12: Durchführung der Strahlentherapie in intensitätsmodulierter Technik (IMRT/VMAT)		
Zähler Patientinnen des Nenners mit Strahlentherapie in intensitätsmodulierter Technik (IMRT/VMAT) **Nenner** Patientinnen mit Vulvakarzinom und Strahlentherapie	Empfehlung 12.14 Die Strahlentherapie zur Behandlung der Vulvakarzinome soll zur Risikoorganschonung in intensitätsmodulierter Technik (IMRT/VMAT) erfolgen, insbesondere bei Mitbehandlung der Lymphabflusswege.	Konsensbasierte Empfehlung (EK, starker Konsens) Qualitätsziel: Möglichst alle Patientinnen mit Vulvakarzinom und Strahlentherapie sollen diese zur Risikoorganschonung in intensitätsmodulierter Technik (IMRT/VMAT) erhalten

20 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen 13

Tabelle 2: Arbeitsgruppe 16

Tabelle 3: Abkürzungen 19

Tabelle 4: Evidenzbewertung nach GRADE 31

Tabelle 5: Schema der Empfehlungsgraduierung 32

Tabelle 6: Festlegungen hinsichtlich der Konsensstärke 33

Tabelle 7: Vergleich HPV-assoziierter und HPV-unabhängiger Vulvakarzinome. Datenquelle modifiziert nach Singh & Gilks 2020 42

Tabelle 8: Nomenklaturentwicklung vulvärer Präkanzerosen 62

Tabelle 9: Kliniko-pathologische Charakteristika in Abhängigkeit vom molekularen Subtyp des Vulvakarzinoms 68

Tabelle 10: Prognosefaktoren Vulvakarzinom Stadium pT1a 83

Tabelle 11: Prognosefaktoren Vulvakarzinom Stadium > pT1b 83

Tabelle 12: Diagnostik inguinofemoraler Lymphknoten 88

Tabelle 13: Stadieneinteilung nach TNM und modifizierter revidierter FIGO-Klassifikation 110

Tabelle 14: Metastasierungswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit von der Infiltrationstiefe des Primärtumors 124

Tabelle 15: Sterblichkeit bei Leistenrezidiven in primär nicht dissezierten Leisten (Literaturzusammenstellung modifiziert nach Hacker 2021) 126

Tabelle 16: Vergleich der Früh- und Spätmorbidität von SLNE und systematischer LNE in einer prospektiven Beobachtungsstudie (GROINS-V-I) 133

Tabelle 17: Inzidenz metastatisch befallener non-Sentinel-Lymphknoten in Abhängigkeit von der Größe der Sentinel-Lymphknoten-Metastase 136

Tabelle 18: Dosis und Fraktionierung bei adjuvanter Bestrahlung der Vulva 157

Tabelle 19: Dosis und Fraktionierung bei primärer Radio(chemo)therapie der Vulva 160

Tabelle 20: Dosis und Fraktionierung bei adjuvanter Bestrahlung der Lymphabflusswege 163

Tabelle 21: Aufklärungsinhalte für die Patientin mit primärem Vulvakarzinom 173

Tabelle 22: Relevante immunoonkologische und molekular ausgerichtete Therapien 219

Tabelle 23: Diagnostik inguinofemoraler Lymphknoten: Systematische Reviews und Metaanalysen 223

Tabelle 24: Qualitätsindikatoren 227

21 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Trend der Inzidenz des Vulvakarzinoms in Deutschland und den USA im Zeitverlauf (1999 - 2020); ASR = Altersstandardisierte Inzidenzrate; Datenquelle: Deutschland: Zentrum für Krebsregisterdaten des Robert Koch Institutes; USA: SEER Incidence Data. 35

Abbildung 2: Inzidenz des Vulvakarzinoms nach Altersgruppe, Vergleich Deutschland und USA; Datenquelle: Deutschland: Zentrum für Krebsregisterdaten des Robert Koch Institutes; USA: SEER Incidence Data. 37

Abbildung 3: Trend der Mortalität des Vulvakarzinoms in Deutschland und den USA von 2000-2020; ASMR: Altersstandardisierte Mortalitätsrate; Datenquelle: Deutschland: Zentrum für Krebsregisterdaten des Robert Koch Institutes; USA: U.S. Mortality Data, National Center for Health Statistics, CDC. 39

Abbildung 4: Weltweiter Anteil der HPV-assoziierten Krebsfälle nach Lokalisation; Datenquelle: modifiziert nach de Martel et al. 2017. 41

Abbildung 5: Versorgungsstrukturen 58

Abbildung 6: Ablauf der molekularen Subtypisierung des Vulvakarzinoms (Höhn et al. 2024a) 66

Abbildung 7: Schematische Darstellung der verschiedenen Methoden zur metrischen Bestimmung der Invasionstiefe beim Vulvakarzinom (Pouwer et al. 2019, Hoang et al. 2022, McCluggage et al. 2023). 70

Abbildung 8: Schematische Darstellung Messung der Tumordicke (CAP 2021, Darragh et al. 2013). 72

Abbildung 9: Behandlungsalgorithmus Lokalrezidiv der Vulva / N0 212

Abbildung 10: Behandlungsalgorithmus im Falle eines Leisten-Lymphknotenrezidivs 214

22 Literaturverzeichnis

1. ESGO, Guidelines for the Management of Patients with Vulvar Cancer - Update, 2023.
2. Alkatout, I, Schubert, M, Garbrecht, N, Weigel, MT, Jonat, W, Mundhenke, C, et.al. Vulvar cancer: epidemiology, clinical presentation, and management options., Int J Womens Health, 2015. 7 (): p. 305-13., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25848321 /
3. IARC (International Agency for Research on Cancer), Cancer Today - exploring the global cancer burden in 2022 (GLOBOCAN project)., 2022., https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/populations/900-world-fact-sheet.pdf
4. Ahmad, O.B., et.al., Age standardization of rates: a new WHO standard.World Health Organization, 2001. 9 (10): p. 1 - 14.
5. Klein, RJ, Schoenborn, CA, Age adjustment using the 2000 projected U.S. population., Healthy People 2010 Stat Notes, 2001. (20)(20): p. 1-10., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11676466 /
6. Surveillance Research Program, N.C.I. SEER*Explorer: An interactive website for SEER cancer statistics., 2023., https://seer.cancer.gov/statistics-network/explorer/
7. Robert Koch Institut, Zentrum für Krebsregisterdaten, Datenbankabfrage, last accessed 05.02.2026., https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Home/homepage_node.html
8. Erdmann, F., et.al., Krebs in Deutschland für 2017/2018., 2021. p. 90 - 93.
9. Buttmann-Schweiger, N., et.al., Epidemiologie von Krebserkrankungen der Vulva und Vagina in Deutschland., 2019.
10. Bucchi, L, Pizzato, M, Rosso, S, Ferretti, S, New Insights into the Epidemiology of Vulvar Cancer: Systematic Literature Review for an Update of Incidence and Risk Factors., Cancers (Basel), 2022. 14 (2)(2):, https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35053552 /
11. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut., Datenbankabfrage mit Schätzung der Inzidenz, Prävalenz und des Überlebens von Krebs in Deutschland auf Basis der epidemiologischen Landeskrebsregisterdaten., 2022.
12. Sant, M, Chirlaque Lopez, MD, Agresti, R, Sánchez Pérez, MJ, Holleczek, B, Bielska-Lasota, M, et.al. Survival of women with cancers of breast and genital organs in Europe 1999-2007: Results of the EUROCARE-5 study., Eur J Cancer, 2015. 51 (15)(15): p. 2191-2205., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26421822 /
13. Burd, EM, Human papillomavirus and cervical cancer., Clin Microbiol Rev, 2003. 16 (1)(1): p. 1-17., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12525422/
14. Muñoz, N, Castellsagué, X, Berrington de González, A, Gissmann, L, Chapter 1: HPV in the etiology of human cancer., Vaccine, 2006. 24 Suppl 3 (): p. S3/1-10., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16949995 /
15. IARC (International Agency for Research on Cancer), IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to HumansWHO, 2007. 90:
16. IARC (International Agency for Research on Cancer), Biological Agents: IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans,WHO, 2012. 100B:
17. Crosbie, EJ, Einstein, MH, Franceschi, S, Kitchener, HC, Human papillomavirus and cervical cancer., Lancet, 2013. 382 (9895)(9895): p. 889-99., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23618600 /

18. Li, Z, Liu, P, Wang, Z, Zhang, Z, Chen, Z, Chu, R, et.al. Prevalence of human papillomavirus DNA and p16, Lancet Oncol, 2023. 24 (4)(4): p. 403-414., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36933562 /

19. Faber, MT, Sand, FL, Albieri, V, Norrild, B, Kjaer, SK, Verdoodt, F, Prevalence and type distribution of human papillomavirus in squamous cell carcinoma and intraepithelial neoplasia of the vulva., Int J Cancer, 2017. 141 (6)(6): p. 1161-1169., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28577297 /

20. Zhang, J, Zhang, Y, Zhang, Z, Prevalence of human papillomavirus and its prognostic value in vulvar cancer: A systematic review and meta-analysis., PLoS One, 2018. 13 (9)(9): p. e0204162., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30256833 /

21. Brusen Villadsen, A, Bundgaard-Nielsen, C, Ambühl, L, Tang Svendsen, M, Søkilde Pedersen, I, Stæhr Hansen, E, et.al. Prevalence and type distribution of human papillomavirus infections in Danish patients diagnosed with vulvar squamous cell tumors and precursors., Gynecol Oncol Rep, 2021. 37 (): p. 100828., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34621943 /

22. Sznurkowski, JJ, żawrocki, A, Biernat, W, The overexpression of p16 is not a surrogate marker for high-risk human papilloma virus genotypes and predicts clinical outcomes for vulvar cancer., BMC Cancer, 2016. 16 (): p. 465., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27411473 /

23. López, N, Torné, A, Franco, A, San-Martin, M, Viayna, E, Barrull, C, et.al. Epidemiologic and economic burden of HPV diseases in Spain: implication of additional 5 types from the 9-valent vaccine., Infect Agent Cancer, 2018. 13 (): p. 15., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29743937 /

24. Pils, S, Gensthaler, L, Alemany, L, Horvat, R, de Sanjosé, S, Joura, EA, HPV prevalence in vulvar cancer in Austria., Wien Klin Wochenschr, 2017. 129 (21-22)(21-22): p. 805-809., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28884278 /

25. van de Nieuwenhof, HP, van Kempen, LC, de Hullu, JA, Bekkers, RL, Bulten, J, Melchers, WJ, et.al. The etiologic role of HPV in vulvar squamous cell carcinoma fine tuned., Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2009. 18 (7)(7): p. 2061-7., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19567503/

26. Buttmann-Schweiger, N, Deleré, Y, Klug, SJ, Kraywinkel, K, Cancer incidence in Germany attributable to human papillomavirus in 2013., BMC Cancer, 2017. 17 (1)(1): p. 682., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29037233 /

27. Allo, G, Yap, ML, Cuartero, J, Milosevic, M, Ferguson, S, Mackay, H, et.al. HPV-independent Vulvar Squamous Cell Carcinoma is Associated With Significantly Worse Prognosis Compared With HPV-associated Tumors., Int J Gynecol Pathol, 2020. 39 (4)(4): p. 391-399., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31274700 /

28. Dasgupta, S, Ewing-Graham, PC, Swagemakers, SMA, van der Spek, PJ, van Doorn, HC, Noordhoek Hegt, V, et.al. Precursor lesions of vulvar squamous cell carcinoma - histology and biomarkers: A systematic review., Crit Rev Oncol Hematol, 2020. 147 (): p. 102866., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32058913 /

29. Hay, CM, Lachance, JA, Lucas, FL, Smith, KA, Jones, MA, Biomarkers p16, Human Papillomavirus and p53 Predict Recurrence and Survival in Early Stage Squamous Cell Carcinoma of the Vulva., J Low Genit Tract Dis, 2016. 20 (3)(3): p. 252-6., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26855143 /

30. Lee, LJ, Howitt, B, Catalano, P, Tanaka, C, Murphy, R, Cimbak, N, et.al. Prognostic importance of human papillomavirus (HPV) and p16 positivity in squamous cell carcinoma of the vulva treated with radiotherapy., Gynecol Oncol, 2016. 142 (2)(2): p. 293-8., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27210818 /

31. 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 (5 Pt 1)(5 Pt 1): p. 709-15., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7724101 /

32. Alonso, I, Fusté, V, del Pino, M, Castillo, P, Torné, A, Fusté, P, et.al. Does human papillomavirus infection imply a different prognosis in vulvar squamous cell carcinoma?, Gynecol Oncol, 2011. 122 (3)(3): p. 509-14., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21652058 /

33. Pinto, AP, Schlecht, NF, Pintos, J, Kaiano, J, Franco, EL, Crum, CP, et.al. Prognostic significance of lymph node variables and human papillomavirus DNA in invasive vulvar carcinoma., Gynecol Oncol, 2004. 92 (3)(3): p. 856-65., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14984953 /

34. Santos, M, Landolfi, S, Olivella, A, Lloveras, B, Klaustermeier, J, Suárez, H, et.al. p16 overexpression identifies HPV-positive vulvar squamous cell carcinomas., Am J Surg Pathol, 2006. 30 (11)(11): p. 1347-56., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17063073 /

35. Singh, N, Gilks, CB, Vulval squamous cell carcinoma and its precursors., Histopathology, 2020. 76 (1)(1): p. 128-138., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31846523 /

36. Davis, K, Kwon, R, Graham, A, White, M, Maleki, Z, Rodriguez, E, Comparison of Cervical Cancer Screen Results on Female-to-Male Transgender Patients With Female Patients., Am J Clin Pathol, 2022. 157 (4)(4): p. 540-545., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34617991 /

37. Deutsch, MB, Reisner, SL, Peitzmeier, S, Potter, J, Pardee, D, Hughto, JMW, Recent Penile Sexual Contact Is Associated With an Increased Odds of High-Risk Cervical Human Papillomavirus Infection in Transgender Men., Sex Transm Dis, 2020. 47 (1)(1): p. 48-53., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31567654 /

38. Lin, LH, Hernandez, A, Marcus, A, Deng, FM, Adler, E, Histologic Findings in Gynecologic Tissue From Transmasculine Individuals Undergoing Gender-Affirming Surgery., Arch Pathol Lab Med, 2022. 146 (6)(6): p. 742-748., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34591101 /

39. Lin, LH, Zhou, F, Elishaev, E, Khader, S, Hernandez, A, Marcus, A, et.al. Cervicovaginal cytology, HPV testing and vaginal flora in transmasculine persons receiving testosterone., Diagn Cytopathol, 2022. 50 (11)(11): p. 518-524., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36181432 /

40. Loverro, G, Di Naro, E, Caringella, AM, De Robertis, AL, Loconsole, D, Chironna, M, Prevalence of human papillomavirus infection in a clinic sample of transsexuals in Italy., Sex Transm Infect, 2016. 92 (1)(1): p. 67-9., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26203116 /

41. Maza, M, Meléndez, M, Herrera, A, Hernández, X, Rodríguez, B, Soler, M, et.al. Cervical Cancer Screening with Human Papillomavirus Self-Sampling Among Transgender Men in El Salvador., LGBT Health, 2020. 7 (4)(4): p. 174-181., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32407149 /

42. Jamieson, A, Tse, SS, Brar, H, Sadownik, LA, Proctor, L, A Systematic Review of Risk Factors for Development, Recurrence, and Progression of Vulvar Intraepithelial Neoplasia., J Low Genit Tract Dis, 2022. 26 (2)(2): p. 140-146., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35249976/

43. Brinton, LA, Thistle, JE, Liao, LM, Trabert, B, Epidemiology of vulvar neoplasia in the NIH-AARP Study., Gynecol Oncol, 2017. 145 (2)(2): p. 298-304., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28236455 /

44. Lin, YY, Damgacioglu, H, Suk, R, Wu, CF, Zhu, Y, Ortiz, AP, et.al. Trends in the Incidence of Human Papillomavirus-Associated Cancers by County-Level Income and Smoking Prevalence in the United States, 2000-2018., JNCI Cancer Spectr, 2022. 6 (2)(2):, https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35603851 /

45. Daling, JR, Sherman, KJ, Hislop, TG, Maden, C, Mandelson, MT, Beckmann, AM, et.al. Cigarette smoking and the risk of anogenital cancer., Am J Epidemiol, 1992. 135 (2)(2): p. 180-9., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1311142/

46. Madeleine, MM, Daling, JR, Carter, JJ, Wipf, GC, Schwartz, SM, McKnight, B, et.al. Cofactors with human papillomavirus in a population-based study of vulvar cancer., J Natl Cancer Inst, 1997. 89 (20)(20): p. 1516-23., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9337348 /

47. Coffey, K, Gaitskell, K, Beral, V, Canfell, K, Green, J, Reeves, G, et.al. Past cervical intraepithelial neoplasia grade 3, obesity, and earlier menopause are associated with an increased risk of vulval cancer in postmenopausal women., Br J Cancer, 2016. 115 (5)(5): p. 599-606., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27336599 /

48. Caruso, G, Barcellini, A, Mazzeo, R, Gallo, R, Vitale, MG, Passarelli, A, et.al. Vulvar Paget's Disease: A Systematic Review of the MITO Rare Cancer Group., Cancers (Basel), 2023. 15 (6)(6):, https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36980691 /

49. 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 (2)(2): p. 167-74., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23343698 /

50. Ishizuki, S, Nakamura, Y, Extramammary Paget's Disease: Diagnosis, Pathogenesis, and Treatment with Focus on Recent Developments., Curr Oncol, 2021. 28 (4)(4): p. 2969-2986., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34436026 /

51. Fehr, MK, Baumann, M, Mueller, M, Fink, D, Heinzl, S, Imesch, P, et.al. Disease progression and recurrence in women treated for vulvovaginal intraepithelial neoplasia., J Gynecol Oncol, 2013. 24 (3)(3): p. 236-41., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23875073 /

52. Harvey, G, Pontefract, D, Hughes, BR, Brinkmann, D, Christie, C, Impact of smoking on imiquimod response in patients with vulval intraepithelial neoplasia., Clin Exp Dermatol, 2019. 44 (4)(4): p. e140-e144., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30628104 /

53. Satmary, W, Holschneider, CH, Brunette, LL, Natarajan, S, Vulvar intraepithelial neoplasia: Risk factors for recurrence., Gynecol Oncol, 2018. 148 (1)(1): p. 126-131., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29126556 /

54. Nagel, G, Concin, H, Bjørge, T, Rapp, K, Manjer, J, Hallmans, G, et.al. Metabolic syndrome and rare gynecological cancers in the metabolic syndrome and cancer project (Me-Can)., Ann Oncol, 2011. 22 (6)(6): p. 1339-1345., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20966183 /

55. Sherman, KJ, Daling, JR, McKnight, B, Chu, J, Hormonal factors in vulvar cancer. A case-control study., J Reprod Med, 1994. 39 (11)(11): p. 857-61., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7853273 /

56. Wallbillich, JJ, Rhodes, HE, Milbourne, AM, Munsell, MF, Frumovitz, M, Brown, J, et.al. Vulvar intraepithelial neoplasia (VIN 2/3): comparing clinical outcomes and evaluating risk factors for recurrence., Gynecol Oncol, 2012. 127 (2)(2): p. 312-5., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22867736 /

57. Parazzini, F, Moroni, S, Negri, E, La Vecchia, C, Dal Pino, D, Cavalleri, E, Selected food intake and risk of vulvar cancer., Cancer, 1995. 76 (11)(11): p. 2291-6., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8635034 /

58. Basta, A, Adamek, K, Pityński, K, Intraepithelial neoplasia and early stage vulvar cancer. Epidemiological, clinical and virological observations., Eur J Gynaecol Oncol, 1999. 20 (2)(2): p. 111-4., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10376426 /

59. Parazzini, F, La Vecchia, C, Garsia, S, Negri, E, Sideri, M, Rognoni, MT, et.al. Determinants of invasive vulvar cancer risk: an Italian case-control study., Gynecol Oncol, 1993. 48 (1)(1): p. 50-5., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8423022 /

60. Lewis, FM, Vulval symptoms after the menopause - Not all atrophy!, Post Reprod Health, 2015. 21 (4)(4): p. 146-50., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26424289 /

61. Grulich, AE, van Leeuwen, MT, Falster, MO, Vajdic, CM, Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis., Lancet, 2007. 370 (9581)(9581): p. 59-67., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17617273 /

62. Bradbury, M, Cabrera, S, García-Jiménez, A, Franco-Camps, S, Sánchez-Iglesias, JL, Díaz-Feijoo, B, et.al. Vulvar intraepithelial neoplasia: clinical presentation, management and outcomes in women infected with HIV., AIDS, 2016. 30 (6)(6): p. 859-68., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26959352 /

63. Reinholdt, K, Thomsen, LT, Dehlendorff, C, Larsen, HK, Sørensen, SS, Haedersdal, M, et.al. Human papillomavirus-related anogenital premalignancies and cancer in renal transplant recipients: A Danish nationwide, registry-based cohort study., Int J Cancer, 2020. 146 (9)(9): p. 2413-2422., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31291470 /

64. Thimm, MA, Rositch, AF, VandenBussche, C, McDonald, L, Garonzik Wang, JM, Levinson, K, Lower Genital Tract Dysplasia in Female Solid Organ Transplant Recipients., Obstet Gynecol, 2019. 134 (2)(2): p. 385-394., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31306332 /

65. Smith, AJB, Varma, S, Rositch, AF, Levinson, K, Gynecologic cancer in HIV-positive women: a systematic review and meta-analysis., Am J Obstet Gynecol, 2019. 221 (3)(3): p. 194-207.e5., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30771344 /

66. Adami, J, Gäbel, H, Lindelöf, B, Ekström, K, Rydh, B, Glimelius, B, et.al. Cancer risk following organ transplantation: a nationwide cohort study in Sweden., Br J Cancer, 2003. 89 (7)(7): p. 1221-7., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14520450 /

67. Clark, E, Chen, L, Dong, Y, Raychaudhury, S, White, D, Kramer, JR, et.al. Veteran Women Living With Human Immunodeficiency Virus Have Increased Risk of Human Papillomavirus (HPV)-Associated Genital Tract Cancers., Clin Infect Dis, 2021. 72 (9)(9): p. e359-e366., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32785700 /

68. Fairley, CK, Sheil, AG, McNeil, JJ, Ugoni, AM, Disney, AP, Giles, GG, et.al. The risk of ano-genital malignancies in dialysis and transplant patients., Clin Nephrol, 1994. 41 (2)(2): p. 101-5., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8004825 /

69. Franzetti, M, Adorni, F, Parravicini, C, Vergani, B, Antinori, S, Milazzo, L, et.al. Trends and predictors of non-AIDS-defining cancers in men and women with HIV infection: a single-institution retrospective study before and after the introduction of HAART., J Acquir Immune Defic Syndr, 2013. 62 (4)(4): p. 414-20., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23274934 /

70. Madeleine, MM, Finch, JL, Lynch, CF, Goodman, MT, Engels, EA, HPV-related cancers after solid organ transplantation in the United States., Am J Transplant, 2013. 13 (12)(12): p. 3202-9., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24119294 /

71. Meeuwis, KA, Melchers, WJ, Bouten, H, van de Kerkhof, PC, Hinten, F, Quint, WG, et.al. Anogenital malignancies in women after renal transplantation over 40 years in a single center., Transplantation, 2012. 93 (9)(9): p. 914-22., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22377788 /

72. Skov Dalgaard, L, Fassel, U, Østergaard, LJ, Jespersen, B, Schmeltz Søgaard, O, Jensen-Fangel, S, Risk of human papillomavirus-related cancers among kidney transplant recipients and patients receiving chronic dialysis--an observational cohort study., BMC Nephrol, 2013. 14 (): p. 137., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23834996 /

73. Tanaka, LF, Latorre, MRDO, Gutierrez, EB, Curado, MP, Froeschl, G, Heumann, C, et.al. Risk for cancer among people living with AIDS, 1997-2012: the São Paulo AIDS-cancer linkage study., Eur J Cancer Prev, 2018. 27 (4)(4): p. 411-417., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28059857 /

74. Cao, L, Tong, H, Xu, G, Liu, P, Meng, H, Wang, J, et.al. Systemic lupus erythematous and malignancy risk: a meta-analysis., PLoS One, 2015. 10 (4)(4): p. e0122964., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25885411/

75. Dreyer, L, Faurschou, M, Mogensen, M, Jacobsen, S, High incidence of potentially virus-induced malignancies in systemic lupus erythematosus: a long-term followup study in a Danish cohort., Arthritis Rheum, 2011. 63 (10)(10): p. 3032-7., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21953088 /

76. Song, L, Wang, Y, Zhang, J, Song, N, Xu, X, Lu, Y, The risks of cancer development in systemic lupus erythematosus (SLE) patients: a systematic review and meta-analysis., Arthritis Res Ther, 2018. 20 (1)(1): p. 270., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30522515 /

77. Rouvroye, MD, Tack, GJ, Mom, CH, Lissenberg-Witte, BI, Pierik, MJ, Neefjes-Borst, EA, et.al. Vulvar and vaginal neoplasia in women with inflammatory bowel disease., Dig Liver Dis, 2020. 52 (2)(2): p. 149-155., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31718933 /

78. Chang, HA, Armenian, SH, Dellinger, TH, Secondary Neoplasms of the Female Lower Genital Tract After Hematopoietic Cell Transplantation., J Natl Compr Canc Netw, 2018. 16 (2)(2): p. 211-218., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29439180 /

79. 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 (2)(2): p. 645-51., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15863172 /

80. Preti, M, Joura, E, Vieira-Baptista, P, Van Beurden, M, Bevilacqua, F, Bleeker, MCG, et.al. The European Society of Gynaecological Oncology (ESGO), the International Society for the Study of Vulvovaginal Disease (ISSVD), the European College for the Study of Vulval Disease (ECSVD) and the European Federation for Colposcopy (EFC) Consensus Statements on Pre-invasive Vulvar Lesions., J Low Genit Tract Dis, 2022. 26 (3)(3): p. 229-244., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35763611 /

81. Jones, RW, Rowan, DM, Stewart, AW, Vulvar intraepithelial neoplasia: aspects of the natural history and outcome in 405 women., Obstet Gynecol, 2005. 106 (6)(6): p. 1319-26., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16319258 /

82. Thuijs, NB, van Beurden, M, Bruggink, AH, Steenbergen, RDM, Berkhof, J, Bleeker, MCG, Vulvar intraepithelial neoplasia: Incidence and long-term risk of vulvar squamous cell carcinoma., Int J Cancer, 2021. 148 (1)(1): p. 90-98., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32638382 /

83. Kesic, V, Carcopino, X, Preti, M, Vieira-Baptista, P, Bevilacqua, F, Bornstein, J, et.al. The European Society of Gynaecological Oncology (ESGO), the International Society for the Study of Vulvovaginal Disease (ISSVD), the European College for the Study of Vulval Disease (ECSVD), and the European Federation for Colposcopy (EFC) consensus statement on the management of vaginal intraepithelial neoplasia., Int J Gynecol Cancer, 2023. 33 (4)(4): p. 446-461., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36958755/

84. Lebreton, M, Carton, I, Brousse, S, Lavoué, V, Body, G, Levêque, J, et.al. Vulvar intraepithelial neoplasia: Classification, epidemiology, diagnosis, and management., J Gynecol Obstet Hum Reprod, 2020. 49 (9)(9): p. 101801., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32417455 /

85. Jach, R, Dyduch, G, Radon-Pokracka, M, Przybylska, P, Mika, M, Dulinska-Litewka, J, et.al. Expression of vascular endothelial growth factors VEGF- C and D, VEGFR-3, and comparison of lymphatic vessels density labeled with D2-40 antibodies as a prognostic factors in vulvar

intraepithelial neoplasia (VIN) and invasive vulvar cancer., Neuro Endocrinol Lett, 2011. 32 (4)(4): p. 530-9., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21876509 /

86. 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 (1)(1): p. 56-8., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22207153 /

87. 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 (1)(1): p. 15-9., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21192171 /

88. ElNaggar, AC, Santoso, JT, Risk factors for anal intraepithelial neoplasia in women with genital dysplasia., Obstet Gynecol, 2013. 122 (2 Pt 1)(2 Pt 1): p. 218-223., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23969787 /

89. Leis, M, Singh, A, Li, C, Ahluwalia, R, Fleming, P, Lynde, CW, Risk of Vulvar Squamous Cell Carcinoma in Lichen Sclerosus and Lichen Planus: A Systematic Review., J Obstet Gynaecol Can, 2022. 44 (2)(2): p. 182-192., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34678521 /

90. Spekreijse, JJ, Streng, BMM, Vermeulen, RFM, Voss, FO, Vermaat, H, van Beurden, M, The risk of developing squamous cell carcinoma in patients with anogenital lichen sclerosis: A systematic review., Gynecol Oncol, 2020. 157 (3)(3): p. 671-677., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32089333 /

91. Chin, S, Scurry, J, Bradford, J, Lee, G, Fischer, G, Association of Topical Corticosteroids With Reduced Vulvar Squamous Cell Carcinoma Recurrence in Patients With Vulvar Lichen Sclerosus., JAMA Dermatol, 2020. 156 (7)(7): p. 813-814., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32374363 /

92. Steinkasserer, L, Hachenberg, J, Hillemanns, P, Jentschke, M, Characterization of patients with vulvar lichen sclerosus and association to vulvar carcinoma: a retrospective single center analysis., Arch Gynecol Obstet, 2023. 307 (6)(6): p. 1921-1928., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36409332 /

93. Lee, A, Bradford, J, Fischer, G, Long-term Management of Adult Vulvar Lichen Sclerosus: A Prospective Cohort Study of 507 Women., JAMA Dermatol, 2015. 151 (10)(10): p. 1061-7., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26070005 /

94. Bleeker, MC, Visser, PJ, Overbeek, LI, van Beurden, M, Berkhof, J, Lichen Sclerosus: Incidence and Risk of Vulvar Squamous Cell Carcinoma., Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2016. 25 (8)(8): p. 1224-30., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27257093 /

95. Higgins, CA, Cruickshank, ME, A population-based case-control study of aetiological factors associated with vulval lichen sclerosus., J Obstet Gynaecol, 2012. 32 (3)(3): p. 271-5., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22369403 /

96. Kirtschig, G, Lichen Sclerosus-Presentation, Diagnosis and Management., Dtsch Arztebl Int, 2016. 113 (19)(19): p. 337-43., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27232363 /

97. Kirtschig, G, Becker, K, Günthert, A, Jasaitiene, D, Cooper, S, Chi, CC, et.al. Evidence-based (S3) Guideline on (anogenital) Lichen sclerosus., J Eur Acad Dermatol Venereol, 2015. 29 (10)(10): p. e1-43., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26202852 /

98. Kirtschig, G., A Dutch cohort study confirms familial occurrence of anogenital lichen sclerosus.J Womens Health Care, 2014. 3: p. 209.

99. Lin, A, Day, T, Ius, Y, Scurry, J, Anogenital High-Grade Squamous Intraepithelial Lesion Comorbid With Vulvar Lichen Sclerosus and Lichen Planus., J Low Genit Tract Dis, 2020. 24 (3)(3): p. 311-316., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32324694 /

100. Corazza, M, Borghi, A, Gafà, R, Ghirardi, C, Ferretti, S, Risk of vulvar carcinoma in women affected with lichen sclerosus: results of a cohort study., J Dtsch Dermatol Ges, 2019. 17 (10)(10): p. 1069-1071., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31631548 /

101. Vieira-Baptista, P, Pérez-López, FR, López-Baena, MT, Stockdale, CK, Preti, M, Bornstein, J, Risk of Development of Vulvar Cancer in Women With Lichen Sclerosus or Lichen Planus: A Systematic Review., J Low Genit Tract Dis, 2022. 26 (3)(3): p. 250-257., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35285455 /

102. Mannweiler, S, Sygulla, S, Winter, E, Regauer, S, Two major pathways of penile carcinogenesis: HPV-induced penile cancers overexpress p16ink4a, HPV-negative cancers associated with dermatoses express p53, but lack p16ink4a overexpression., J Am Acad Dermatol, 2013. 69 (1)(1): p. 73-81., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23474228 /

103. Regauer, S., Vulväre und penile Karzinogenese: Transformierende HPV-High-risk-Infektionen und Dermatosen (Lichen sclerosus und Lichen planus).J Urol Urogynäkol, 2012. 19: p. 22 - 25.

104. Trietsch, MD, Nooij, 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, 2015. 136 (1)(1): p. 143-57., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25448458 /

105. Wang, SH, Chi, CC, Wong, YW, Salim, A, Manek, S, Wojnarowska, F, Genital verrucous carcinoma is associated with lichen sclerosus: a retrospective study and review of the literature., J Eur Acad Dermatol Venereol, 2010. 24 (7)(7): p. 815-9., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20015174 /

106. Fokdal, L, Jensen, PT, Wulff, C, Sanggaard, MA, Hae, M, Niemann, I, et.al. Lichen Sclerosis is Associated With a High Rate of Local Failure After Radio(chemo)therapy for Vulvar Cancer., Clin Oncol (R Coll Radiol), 2022. 34 (1)(1): p. 3-10., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34392994/

107. De Luca, DA, Papara, C, Vorobyev, A, Staiger, H, Bieber, K, Thaçi, D, et.al. Lichen sclerosus: The 2023 update., Front Med (Lausanne), 2023. 10 (): p. 1106318., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36873861 /

108. Te Grootenhuis, NC, Pouwer, AW, de Bock, GH, Hollema, H, Bulten, J, van der Zee, AGJ, et.al. Prognostic factors for local recurrence of squamous cell carcinoma of the vulva: A systematic review., Gynecol Oncol, 2018. 148 (3)(3): p. 622-631., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29137809 /

109. Yap, JK, Fox, R, Leonard, S, Ganesan, R, Kehoe, ST, Dawson, CW, et.al. Adjacent Lichen Sclerosis predicts local recurrence and second field tumour in women with vulvar squamous cell carcinoma., Gynecol Oncol, 2016. 142 (3)(3): p. 420-6., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27396942 /

110. Kechagias, KS, Kalliala, I, Bowden, SJ, Athanasiou, A, Paraskevaidi, M, Paraskevaidis, E, et.al. Role of human papillomavirus (HPV) vaccination on HPV infection and recurrence of HPV related disease after local surgical treatment: systematic review and meta-analysis., BMJ, 2022. 378 (): p. e070135., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35922074 /

111. Zhao, C, Zhao, Y, Li, J, Li, M, Su, Y, Mi, X, et.al. The eight-year long-term follow-up on the effectiveness of the quadrivalent human papillomavirus vaccine in Chinese women 20-45 years of age., Hum Vaccin Immunother, 2022. 18 (5)(5): p. 2052700., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35358015 /

112. 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 (7)(7): p. 1626-36., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19115209 /

113. 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 (7)(7): p. 1611-22., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18628412 /

114. Reuschenbach, M, Roos, J, Panayotopoulos, D, Baldus, SE, Schnürch, HG, Berger, A, et.al. Characterization of squamous cell cancers of the vulvar anterior fourchette by human papillomavirus, p16INK4a, and p53., J Low Genit Tract Dis, 2013. 17 (3)(3): p. 289-97., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23645067 /

115. Joura, EA, Leodolter, S, Hernandez-Avila, M, Wheeler, CM, Perez, G, Koutsky, LA, et.al. 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 (9574)(9574): p. 1693-702., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17512854/

116. Joura, EA, Giuliano, AR, Iversen, OE, Bouchard, C, Mao, C, Mehlsen, J, et.al. A 9-valent HPV vaccine against infection and intraepithelial neoplasia in women., N Engl J Med, 2015. 372 (8)(8): p. 711-23., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25693011 /

117. Joura, EA, Garland, SM, Paavonen, J, Ferris, DG, Perez, G, Ault, KA, et.al. 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 (): p. e1401., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22454089 /

118. Nygård, M, Hansen, BT, Dillner, J, Munk, C, Oddsson, K, Tryggvadottir, L, et.al. Targeting human papillomavirus to reduce the burden of cervical, vulvar and vaginal cancer and pre-invasive neoplasia: establishing the baseline for surveillance., PLoS One, 2014. 9 (2)(2): p. e88323., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24505474 /

119. Xu, L, Selk, A, Garland, SM, Bogliatto, F, Kyrgiou, M, Weyers, S, et.al. Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent vulval and vaginal cancer and their precursors., Expert Rev Vaccines, 2019. 18 (11)(11): p. 1157-1166., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31718338 /

120. Wallace, HJ, Lichen sclerosus et atrophicus., Trans St Johns Hosp Dermatol Soc, 1971. 57 (1)(1): p. 9-30., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5570266 /

121. Hart, WR, Norris, HJ, Helwig, EB, Relation of lichen sclerosus et atrophicus of the vulva to development of carcinoma., Obstet Gynecol, 1975. 45 (4)(4): p. 369-77., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1091897 /

122. Carlson, JA, Ambros, R, Malfetano, J, Ross, J, Grabowski, R, Lamb, P, et.al. Vulvar lichen sclerosus and squamous cell carcinoma: a cohort, case control, and investigational study with historical perspective; implications for chronic inflammation and sclerosis in the development of neoplasia., Hum Pathol, 1998. 29 (9)(9): p. 932-48., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9744309/

123. S3 Leitlinie „Lichen sclerosus“ (AWMF-Reg.-Nr. 013-105)Deutsche Dermatologische Gesellschaft e.V. (DDG), Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. (DGGG), Version 1.0, 2025., https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/013-105

124. Kirtschig, G, Kinberger, M, Kreuter, A, Simpson, R, Günthert, A, van Hees, C, et.al. EuroGuiderm guideline on lichen sclerosus-introduction into lichen sclerosus., J Eur Acad Dermatol Venereol, 2024. 38 (10)(10): p. 1850-1873., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38822578/

125. Bae-Jump, VL, Bauer, M, Van Le, L, Cytological evaluation correlates poorly with histological diagnosis of vulvar neoplasias., J Low Genit Tract Dis, 2007. 11 (1)(1): p. 8-11., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17194944 /

126. Matsuo, K, Blake, EA, Machida, H, Mandelbaum, RS, Roman, LD, Wright, JD, Incidences and risk factors of metachronous vulvar, vaginal, and anal cancers after cervical cancer diagnosis., Gynecol Oncol, 2018. 150 (3)(3): p. 501-508., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30054103 /

127. de Bie, RP, van de Nieuwenhof, HP, Bekkers, RL, Melchers, WJ, Siebers, AG, Bulten, J, et.al. Patients with usual vulvar intraepithelial neoplasia-related vulvar cancer have an increased risk of cervical abnormalities., Br J Cancer, 2009. 101 (1)(1): p. 27-31., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19513077 /

128. Hampl, M, Wentzensen, N, Vinokurova, S, von Knebel-Doeberitz, M, Poremba, C, Bender, HG, et.al. Comprehensive analysis of 130 multicentric intraepithelial female lower genital tract lesions by HPV typing and p16 expression profile., J Cancer Res Clin Oncol, 2007. 133 (4)(4): p. 235-45., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17294241/

129. 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 (1)(1): p. 7-12., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24220845/

130. M. W. Beckmann, S. M. Jud, Gynäkologische Krebszentren – Kompetenzbündelung zur Qualitätsverbesserung, 2009. p. 71-74., https://www.thieme-connect.de/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0028-1098885

131. C. Kowalski, S. Wesselmann, L. Ansmann, R. Kreienberg, H. Pfaff, Zertifizierte Brustkrebszentren aus Sicht der Zentrumsleitungen: Ergebnisse einer Schlüsselpersonenbefragung, 2012. p. 235-242., https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0032-1312882

132. Huthmann D, T.S, Post S, Benz S, Stinner B, Wesselmann S, Zertifizierte Darmkrebszentren aus Sicht der Zentrumsleitungen: Ergebnisse einer Schlüsselpersonenbefragung, 2012. p. 753-759.

133. Beckmann, Matthias W., Adler, Guido, Albers, Peter, Bruns, Johannes, Ehninger, Gerhard, Hauschild, Axel, et.al. Onkologie Dreistufenmodell optimiert Behandlung unter Kostendeckung Wie die künftigen Strukturen der onkologischen Versorgung in Deutschland aussehen solltenDeutsches Ärzteblatt International, 2007/10/04. p. -6996., https://www.aerzteblatt.de/archiv/titel/dae/2007/44/onkologie-dreistufenmodell-optimiert-behandlung-unter-kostendeckung-wie-die-kuenftigen-strukturen-der-onkologischen-versorgung-in-deutschland-aussehen-sollten-bbf427ad-d2c9-42cf-a955-df98fa484645

134. Woo, YL, Kyrgiou, M, Bryant, A, Everett, T, Dickinson, HO, Centralisation of services for gynaecological cancers - a Cochrane systematic review., Gynecol Oncol, 2012. 126 (2)(2): p. 286-90., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22507534/

135. M. W. Beckmann, G. Gitsch, G. Emons, D. Berg, O. Ortmann, W. Jonat, M. Kaufmann, Der neue Schwerpunkt Gynäkologische Onkologie: nationale und internationale Chance?Georg Thieme Verlag KG Stuttgart - New York, 2006., https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-2005-873081?lang=de

136. M.W. Beckmann, Frauenarzt/-ärztin der Zukunft: müssen die Kliniken neu strukturiert werden?Die Gynäkologie, 09/2010. p. 748 - 756., https://www.springermedizin.de/frauenarzt-aerztin-der-zukunft-muessen-die-kliniken-neu-struktur/8104622

137. Wei, KX, Hoang, LN, Squamous and Glandular Lesions of the Vulva and Vagina: What's New and What Remains Unanswered?, Surg Pathol Clin, 2022. 15 (2)(2): p. 389-405., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35715167 /

138. Yang, H, Almadani, N, Thompson, EF, Tessier-Cloutier, B, Chen, J, Ho, J, et.al. Classification of Vulvar Squamous Cell Carcinoma and Precursor Lesions by p16 and p53 Immunohistochemistry: Considerations, Caveats, and an Algorithmic Approach., Mod Pathol, 2023. 36 (6)(6): p. 100145., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36828360 /

139. Thuijs, NB, van Beurden, M, Duin, S, Heideman, DAM, Berkhof, J, Steenbergen, RDM, et.al. High-grade vulvar intraepithelial neoplasia: comprehensive characterization and long-term vulvar carcinoma risk., Histopathology, 2024. 84 (2)(2): p. 301-314., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37726173 /

140. McCluggage, WG, Singh, N, Gilks, CB, Key changes to the World Health Organization (WHO) classification of female genital tumours introduced in the 5th edition (2020)., Histopathology, 2022. 80 (5)(5): p. 762-778., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34996131 /

141. Hoang, L, Webster, F, Bosse, T, Focchi, G, Gilks, CB, Howitt, BE, et.al. Data Set for the Reporting of Carcinomas of the Vulva: Recommendations From the International Collaboration on Cancer Reporting (ICCR)., Int J Gynecol Pathol, 2022. 41 (Suppl 1)(Suppl 1): p. S8-S22., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36305532 /

142. Höhn, AK, Brambs, CE, Hiller, GGR, May, D, Schmoeckel, E, Horn, LC, 2020 WHO Classification of Female Genital Tumors., Geburtshilfe Frauenheilkd, 2021. 81 (10)(10): p. 1145-1153., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34629493 /

143. Tessier-Cloutier, B, Pors, J, Thompson, E, Ho, J, Prentice, L, McConechy, M, et.al. Molecular characterization of invasive and in situ squamous neoplasia of the vulva and implications for morphologic diagnosis and outcome., Mod Pathol, 2021. 34 (2)(2): p. 508-518., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32792599 /

144. Voss, FO, Thuijs, NB, Vermeulen, RFM, Wilthagen, EA, van Beurden, M, Bleeker, MCG, The Vulvar Cancer Risk in Differentiated Vulvar Intraepithelial Neoplasia: A Systematic Review., Cancers (Basel), 2021. 13 (24)(24):, https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34944788 /

145. Pors, J, Tessier-Cloutier, B, Thompson, E, Almadani, N, Ho, J, Gilks, B, et.al. Targeted Molecular Sequencing of Recurrent and Multifocal Non-HPV-associated Squamous Cell Carcinoma of the Vulva., Int J Gynecol Pathol, 2021. 40 (4)(4): p. 391-399., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33323855 /

146. Akbari, A, Pinto, A, Amemiya, Y, Seth, A, Mirkovic, J, Parra-Herran, C, Differentiated exophytic vulvar intraepithelial lesion: Clinicopathologic and molecular analysis documenting its relationship with verrucous carcinoma of the vulva., Mod Pathol, 2020. 33 (10)(10): p. 2011-2018., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32427961/

147. Roy, SF, Wong, J, Le Page, C, Tran-Thanh, D, Barkati, M, Pina, A, et.al. DEVIL, VAAD and vLSC constitute a spectrum of HPV-independent, p53-independent intra-epithelial neoplasia of the vulva., Histopathology, 2021. 79 (6)(6): p. 975-988., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34265101 /

148. Heller, DS, Day, T, Allbritton, JI, Scurry, J, Radici, G, Welch, K, et.al. Diagnostic Criteria for Differentiated Vulvar Intraepithelial Neoplasia and Vulvar Aberrant Maturation., J Low Genit Tract Dis, 2021. 25 (1)(1): p. 57-70., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33105449 /

149. Parra-Herran, C, Nucci, MR, Singh, N, Rakislova, N, Howitt, BE, Hoang, L, et.al. HPV-independent, p53-wild-type vulvar intraepithelial neoplasia: a review of nomenclature and the journey to characterize verruciform and acanthotic precursor lesions of the vulva., Mod Pathol, 2022. 35 (10)(10): p. 1317-1326., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35437330 /

150. Kortekaas, KE, Bastiaannet, E, van Doorn, HC, de Vos van Steenwijk, PJ, Ewing-Graham, PC, Creutzberg, CL, et.al. Vulvar cancer subclassification by HPV and p53 status results in three

clinically distinct subtypes., Gynecol Oncol, 2020. 159 (3)(3): p. 649-656., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32972785 /

151. Woelber, L, Prieske, K, Eulenburg, C, Oliveira-Ferrer, L, de Gregorio, N, Klapdor, R, et.al. p53 and p16 expression profiles in vulvar cancer: a translational analysis by the Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie Chemo and Radiotherapy in Epithelial Vulvar Cancer study group., Am J Obstet Gynecol, 2021. 224 (6)(6): p. 595.e1-595.e11., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33453182 /

152. Höhn, AK, Forberger, M, Alfaraidi, M, Gilks, CB, Brambs, CE, Höckel, M, et.al. High concordance of molecular subtyping between pre-surgical biopsy and surgical resection specimen (matched-pair analysis) in patients with vulvar squamous cell carcinoma using p16- and p53-immunostaining., Gynecol Oncol, 2024. 185 (): p. 17-24., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38342005 /

153. Carreras-Dieguez, N, Saco, A, Del Pino, M, Marimon, L, López Del Campo, R, Manzotti, C, et.al. Human papillomavirus and p53 status define three types of vulvar squamous cell carcinomas with distinct clinical, pathological, and prognostic features., Histopathology, 2023. 83 (1)(1): p. 17-30., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37099408 /

154. Watkins, JC, Human Papillomavirus-Independent Squamous Lesions of the Vulva., Surg Pathol Clin, 2019. 12 (2)(2): p. 249-261., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31097103 /

155. Oonk, MHM, Planchamp, F, Baldwin, P, Mahner, S, Mirza, MR, Fischerová, D, et.al. European Society of Gynaecological Oncology Guidelines for the Management of Patients with Vulvar Cancer - Update 2023., Int J Gynecol Cancer, 2023. 33 (7)(7): p. 1023-1043., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37369376 /

156. Crum, CP, Herrington, CS, McCluggage, WG, Regauer, S, Wilkinson, EJ., Epithelial Tumors of the Vulva - WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs 4th Edition, Volume 62014, World Health Organization (WHO). p. 233 - 242.

157. 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 (2)(2): p. 412-6., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23454498 /

158. Shiomi, T, Noguchi, T, Nakayama, H, Yoshida, Y, Yamamoto, O, Hayashi, N, et.al. Clinicopathological study of invasive extramammary Paget's disease: subgroup comparison according to invasion depth., J Eur Acad Dermatol Venereol, 2013. 27 (5)(5): p. 589-92., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22364152/

159. Angelico, G, Santoro, A, Inzani, F, Straccia, P, Arciuolo, D, Mulè, A, et.al. Hormonal Environment and HER2 Status in Extra-Mammary Paget's Disease (eMPD): A Systematic Literature Review and Meta-Analysis with Clinical Considerations., Diagnostics (Basel), 2020. 10 (12)(12):, https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33287150 /

160. Stasenko, M, Jayakumaran, G, Cowan, R, Broach, V, Chi, DS, Rossi, A, et.al. Genomic Alterations as Potential Therapeutic Targets in Extramammary Paget's Disease of the Vulva., JCO Precis Oncol, 2020. 4 ():, https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33015527 /

161. Crawford, D, Nimmo, M, Clement, PB, Thomson, T, Benedet, JL, Miller, D, et.al. Prognostic factors in Paget's disease of the vulva: a study of 21 cases., Int J Gynecol Pathol, 1999. 18 (4)(4): p. 351-9., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10542944 /

162. Scampa, M, Kalbermatten, DF, Oranges, CM, Squamous Cell Carcinoma of the Vulva: A Survival and Epidemiologic Study with Focus on Surgery and Radiotherapy., J Clin Med, 2022. 11 (4)(4):, https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35207308/

163. Wittekind, C, TNM Klassifikation maligner Tumoren, 8. AuflageWiley-VCH, 2017., https://www.wiley-vch.de/de/fachgebiete/medizin-und-gesundheit/tnm-klassifikation-maligner-tumoren-978-3-527-34280-8

164. Kortekaas, KE, Solleveld-Westerink, N, Tessier-Cloutier, B, Rutten, TA, Poelgeest, MIE, Gilks, CB, et.al. Performance of the pattern-based interpretation of p53 immunohistochemistry as a surrogate for TP53 mutations in vulvar squamous cell carcinoma., Histopathology, 2020. 77 (1)(1): p. 92-99., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32236967 /

165. Rakislova, N, Carreras-Dieguez, N, Manzotti, C, Saúde, O, Del Pino, M, Chulo, L, et.al. Differential etiopathogenic features of vulvar squamous cell carcinomas in sub-Saharan Africa and Europe., Int J Cancer, 2023. 152 (3)(3): p. 496-503., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36214794/

166. Hinten, F, Molijn, A, Eckhardt, L, Massuger, LFAG, Quint, W, Bult, P, et.al. Vulvar cancer: Two pathways with different localization and prognosis., Gynecol Oncol, 2018. 149 (2)(2): p. 310-317., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29555332 /

167. Dohopolski, MJ, Horne, ZD, Pradhan, D, Bhargava, R, Edwards, RP, Kelley, JL, et.al. The Prognostic Significance of p16 Status in Patients With Vulvar Cancer Treated With Vulvectomy and Adjuvant Radiation., Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2019. 103 (1)(1): p. 152-160., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30121234 /

168. Proctor, L, Hoang, L, Moore, J, Thompson, E, Leung, S, Natesan, D, et.al. Association of human papilloma virus status and response to radiotherapy in vulvar squamous cell carcinoma., Int J Gynecol Cancer, 2020. 30 (1)(1): p. 100-106., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31771962 /

169. McAlpine, JN, Leung, SCY, Cheng, A, Miller, D, Talhouk, A, Gilks, CB, et.al. Human papillomavirus (HPV)-independent vulvar squamous cell carcinoma has a worse prognosis than HPV-associated disease: a retrospective cohort study., Histopathology, 2017. 71 (2)(2): p. 238-246., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28257152 /

170. Thompson, EF, Hoang, L, Höhn, AK, Palicelli, A, Talia, KL, Tchrakian, N, et.al. Molecular subclassification of vulvar squamous cell carcinoma: reproducibility and prognostic significance of a novel surgical technique., Int J Gynecol Cancer, 2022. 32 (8)(8): p. 977-985., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35764349 /

171. McCluggage, WG, Bosse, T, Focchi, G, Gilks, CB, Hoang, L, Howitt, BE, Carcinoma of the Vulva. Histopathology Reporting Guide. 2nd edition, 2023., https://www.iccr-cancer.org/wp-content/uploads/2023/10/ICCR-Vulva-2nd-ed-v2.0-bookmark.pdf

172. World Health Organization (WHO), Female Genital Tumours WHO Classification of Tumours, 5th Edition, Volume 4, 2020., https://publications.iarc.who.int/Book-And-Report-Series/Who-Classification-Of-Tumours/Female-Genital-Tumours-2020

173. Singh, N, Gilks, B, Wong, RWC, McCluggage, WG, Herrington, C, Interpretation of p16 Immunohistochemistry In Lower Anogenital Tract Neoplasia, 2018.

174. Fakhry, C, Lacchetti, C, Rooper, LM, Jordan, RC, Rischin, D, Sturgis, EM, et.al. Human Papillomavirus Testing in Head and Neck Carcinomas: ASCO Clinical Practice Guideline Endorsement of the College of American Pathologists Guideline., J Clin Oncol, 2018. 36 (31)(31): p. 3152-3161., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30188786 /

175. Tessier-Cloutier, B, Kortekaas, KE, Thompson, E, Pors, J, Chen, J, Ho, J, et.al. Major p53 immunohistochemical patterns in in situ and invasive squamous cell carcinomas of the vulva and correlation with TP53 mutation status., Mod Pathol, 2020. 33 (8)(8): p. 1595-1605., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32203095 /

176. McCluggage WG, Bosse T, Focchi G, Gilks CB, Hoang L, Howitt BE, et.al. Carcinoma of the Vulva Histopathology Reporting Guide. 2nd edition.International Collaboration on Cancer Reporting, 2023.

177. Olawaiye, AB, Cuello, MA, Rogers, LJ, Cancer of the vulva: 2021 update., Int J Gynaecol Obstet, 2021. 155 Suppl 1 (Suppl 1)(Suppl 1): p. 7-18., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34669204 /

178. Wilkinson, EJ, Rico, MJ, Pierson, KK, Microinvasive carcinoma of the vulva., Int J Gynecol Pathol, 1982. 1 (1)(1): p. 29-39., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7184888/

179. Darragh, TM, Colgan, TJ, Thomas Cox, J, Heller, DS, Henry, MR, Luff, RD, et.al. The Lower Anogenital Squamous Terminology Standardization project for HPV-associated lesions: background and consensus recommendations from the College of American Pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology., Int J Gynecol Pathol, 2013. 32 (1)(1): p. 76-115., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23202792 /

180. Krishnamurti, U.G. , Crothers, B.A., Otis, C.N., Birdsong, G.G. , Movehadi-Lankarani, S. , Klepeis, V, Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Primary Carcinoma of the VulvaCollege of American Pathologists (CAP), 2021.

181. van den Einden, LC, Massuger, LF, Jonkman, JK, Bult, P, de Hullu, JA, Bulten, J, An alternative way to measure the depth of invasion of vulvar squamous cell carcinoma in relation to prognosis., Mod Pathol, 2015. 28 (2)(2): p. 295-302., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25189641 /

182. Skala, SL, Ebott, JA, Zhao, L, Lieberman, RW, Predictive Value of an Alternative Strategy for Measuring Depth and Size of Stage 1 Vulvar Squamous Cell Carcinoma., J Low Genit Tract Dis, 2020. 24 (3)(3): p. 265-271., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32366757 /

183. Abdel-Mesih, A, Daya, D, Onuma, K, Sur, M, Tang, S, Akhtar-Danesh, N, et.al. Interobserver agreement for assessing invasion in stage 1A vulvar squamous cell carcinoma., Am J Surg Pathol, 2013. 37 (9)(9): p. 1336-41., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24076774 /

184. Pouwer, AW, Bult, P, Otte, I, van der Brand, M, van der Horst, J, Harterink, LJV, et.al. Measuring the depth of invasion in vulvar squamous cell carcinoma: interobserver agreement and pitfalls., Histopathology, 2019. 75 (3)(3): p. 413-420., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31021414 /

185. van der Kolk, W. L., Landsbergen, K., van der Zee, A. G. J., de Bock, G. H., Oonk, M. H. M., Bart, J., FIGO 2021 depth of invasion measurement and missed lymph node involvement in microinvasive vulvar squamous cell carcinoma: Is the gain worth the cost?Eur J Cancer, 2026. 239, 116695:

186. Folkins, AK, Nevadunsky, NS, Saleemuddin, A, Jarboe, EA, Muto, MG, Feltmate, CM, et.al. Evaluation of vascular space involvement in endometrial adenocarcinomas: laparoscopic vs abdominal hysterectomies., Mod Pathol, 2010. 23 (8)(8): p. 1073-9., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20473276 /

187. Peters, EEM, León-Castillo, A, Smit, VTHBM, Boennelycke, M, Hogdall, E, Hogdall, C, et.al. Defining Substantial Lymphovascular Space Invasion in Endometrial Cancer., Int J Gynecol Pathol, 2022. 41 (3)(3): p. 220-226., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34261899 /

188. Wittekind, C, Compton, CC , Brirley, J, Sobin, LH, TNM Supplement. A Commentary on Uniform Use, 2012., https://www.wiley.com/en-us/TNM+Supplement%3A+A+Commentary+on+Uniform+Use%2C+5th+Edition-p-9781119263920

189. Dunn, M, Morgan, MB, Beer, TW, Perineural invasion: identification, significance, and a standardized definition., Dermatol Surg, 2009. 35 (2)(2): p. 214-21., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19215258 /

190. Liebig, C, Ayala, G, Wilks, JA, Berger, DH, Albo, D, Perineural invasion in cancer: a review of the literature., Cancer, 2009. 115 (15)(15): p. 3379-91., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19484787 /

191. Te Grootenhuis, NC, Pouwer, AW, de Bock, GH, Hollema, H, Bulten, J, van der Zee, AGJ, et.al. Margin status revisited in vulvar squamous cell carcinoma., Gynecol Oncol, 2019. 154 (2)(2): p. 266-275., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31109660 /

192. Woelber, L, Griebel, LF, Eulenburg, C, Sehouli, J, Jueckstock, J, Hilpert, F, et.al. Role of tumour-free margin distance for loco-regional control in vulvar cancer-a subset analysis of the Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie CaRE-1 multicenter study., Eur J Cancer, 2016. 69 (): p. 180-188., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27837710 /

193. Koh, WJ, Greer, BE, Abu-Rustum, NR, Campos, SM, Cho, KR, Chon, HS, et.al. Vulvar Cancer, Version 1.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology., J Natl Compr Canc Netw, 2017. 15 (1)(1): p. 92-120., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28040721/

194. Julia, CJ, Hoang, LN, A review of prognostic factors in squamous cell carcinoma of the vulva: Evidence from the last decade., Semin Diagn Pathol, 2021. 38 (1)(1): p. 37-49., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33246713 /

195. Luesley, DM, Barton, DPJ, Bishop, M, Blake, P, Buckley, CH, Davis, JA, Guidelines for the Diagnosis and Management of Vulval CarcinomaRCOG & BGCS, 2014., https://www.rcog.org.uk/media/dqwnw2a1/vulvalcancerguideline.pdf

196. Balega, J, Butler, J, Jeyarajah, A, Oram, D, Shepherd, J, Faruqi, A, et.al. Vulval cancer: what is an adequate surgical margin?, Eur J Gynaecol Oncol, 2008. 29 (5)(5): p. 455-8., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19051811 /

197. Kortekaas, KE, Van de Vijver, KK, van Poelgeest, MIE, Gilks, CB, Smit, VTHBM, Arif, S, et.al. Practical Guidance for Measuring and Reporting Surgical Margins in Vulvar Cancer., Int J Gynecol Pathol, 2020. 39 (5)(5): p. 420-427., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31460873 /

198. Faruqi, A, Rous, B, Standards and datasets for reporting cancers Dataset for histopathological reporting of vulval carcinomas, 2018., https://www.rcpath.org/static/79003d03-8e27-4bf9-9732d2f3ffc5291d/f82c6f7c-dc3e-41c8-88cf34a804c13095/G070-Dataset-for-histopathological-reporting-of-vulval-carcinomas.pdf

199. Thompson, EF, Wong, RWC, Trevisan, G, Tessier-Cloutier, B, Almadani, N, Chen, J, et.al. p53-Abnormal "Fields of Dysplasia" in Human Papillomavirus-Independent Vulvar Squamous Cell Carcinoma Impacts Margins and Recurrence Risk., Mod Pathol, 2023. 36 (2)(2): p. 100010., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36853783 /

200. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C, TNM Classification of Malignant Tumors, 8th Ed., 2016.

201. Brown, Laurence, Surgical Cut-up of specimens., in Brown L (Ed.): Pathology of the vulva and vaginaSpringer, 2013. p. 273 - 280., https://catalog.nlm.nih.gov/discovery/fulldisplay?docid=alma9916068023406676&context=L&vid=01NLM_INST:01NLM_INST&lang=en&search_scope=MyInstitution&adaptor=Local%20Search%20Engine&tab=LibraryCatalog&query=lds56containsVagina%20--%20pathologyAND&mode=advanced&offset=0

202. Horn, LC, Wagner, S, Frozen section analysis of vulvectomy specimens: results of a 5-year study period., Int J Gynecol Pathol, 2010. 29 (2)(2): p. 165-72., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20173502/

203. RCPA, VULVA CANCER STRUCTURED REPORTING PROTOCOL, 2013., https://www.rcpa.edu.au/getattachment/bf6bb8ff-8f18-4b9c-858d-b611288f2ab3/Protocol-vulva-cancer.aspx

204. Horn, LC, Einenkel, J, Höckel, M, Kölbl, H, Kommoss, F, Lax, SF, et.al. [Recommendations for the handling and oncologic pathology report of lymph node specimens submitted for evaluation of metastatic disease in gynecologic malignancies]., Pathologe, 2005. 26 (4)(4): p. 266-72., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15915329 /

205. Höhn, AK, Brambs, CE, Erber, R, Hiller, GGR, Mayr, D, Schmidt, D, et.al. [Reporting and handling of lymphonodectomy specimens in gynecologic malignancies and sentinel lymph nodes]., Pathologe, 2021. 42 (3)(3): p. 319-327., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32700061 /

206. Ganesan, R, Attygalle, A, Coutts, M, Faruqi, A, Jimenez-Linan, M, McCluggage, WG, Protocols for Pathological Processing of Sentinel Lymph Nodes in Endometrial, Vulval and Cervical Carcinomas: version1.1, 2019.

207. Baiocchi, G, Cestari, FM, Rocha, RM, Faloppa, CC, Kumagai, LY, Fukazawa, EM, et.al. Does the count after inguinofemoral lymphadenectomy in vulvar cancer correlate with outcome?, Eur J Surg Oncol, 2013. 39 (4)(4): p. 339-43., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23422324 /

208. Wu, SG, Zhang, WW, Sun, JY, Chen, QH, He, ZY, Zhou, J, Prognostic Value of the Number of Removed Lymph Nodes in Vulvar Squamous Cell Carcinoma Patients With Node-Positive Disease: A Population-Based Study., Front Oncol, 2018. 8 (): p. 184., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29900126 /

209. Burg, LC, Hengeveld, EM, In 't Hout, J, Bulten, J, Bult, P, Zusterzeel, PLM, Ultrastaging methods of sentinel lymph nodes in endometrial cancer - a systematic review., Int J Gynecol Cancer, 2021. 31 (5)(5): p. 744-753., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33187974 /

210. Froeding, LP, Høgdall, C, Kristensen, E, Zobbe, V, Niemann, I, Ørtoft, G, et.al. Recurrence and survival rates in node negative patients after sentinel node biopsy for early-stage vulva cancer - A nationwide study., Gynecol Oncol, 2020. 156 (1)(1): p. 124-130., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31711658 /

211. Lang-Avérous, G, Croce, S, Mery, E, Devouassoux-Shisheboran, M, Sentinel lymph node processing in gynecological cancer histopathology and molecular biology., Chin Clin Oncol, 2021. 10 (2)(2): p. 17., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33440947 /

212. Fotopoulou, C, Ind, T, Baldwin, P, Crawford, R, Devaja, O, Dobbs, S, et.al. Sentinel lymph node consensus document of the British Gynaecological Cancer Society for endometrial, vulvar, and cervical cancers., Int J Gynecol Cancer, 2019. 29 (9)(9): p. 1348-1350., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31685556 /

213. Nooij, LS, Ter Haar, NT, Ruano, D, Rakislova, N, van Wezel, T, Smit, VTHBM, et.al. Genomic Characterization of Vulvar (Pre)cancers Identifies Distinct Molecular Subtypes with Prognostic Significance., Clin Cancer Res, 2017. 23 (22)(22): p. 6781-6789., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28899974 /

214. 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 (5)(5): p. 1032-6., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18081794 /

215. Nooij, LS, van der Slot, MA, Dekkers, OM, Stijnen, T, Gaarenstroom, KN, Creutzberg, CL, et.al. Tumour-free margins in vulvar squamous cell carcinoma: Does distance really matter?, Eur J Cancer, 2016. 65 (): p. 139-49., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27497345 /

216. Raimond, E, Delorme, C, Ouldamer, L, Carcopino, X, Bendifallah, S, Touboul, C, et.al. Surgical treatment of vulvar cancer: Impact of tumor-free margin distance on recurrence and survival. A multicentre cohort analysis from the francogyn study group., Eur J Surg Oncol, 2019. 45 (11)(11): p. 2109-2114., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31285094 /

217. Fons, G, Thuijs, NB, Tjiong, M, Stalpers, LJA, van der Velden, J, Selective Removal of Only Clinically Suspicious Positive Lymph Nodes Instead of a Complete Inguino-Femoral Lymph Node Dissection in Squamous Cell Carcinoma of the Vulva., Cancers (Basel), 2023. 15 (15)(15):, https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37568661/

218. van der Velden, J, van Lindert, AC, Lammes, FB, ten Kate, FJ, Sie-Go, DM, Oosting, H, et.al. Extracapsular growth of lymph node metastases in squamous cell carcinoma of the vulva. The impact on recurrence and survival., Cancer, 1995. 75 (12)(12): p. 2885-90., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7773938 /

219. 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 (3)(3): p. 643-8., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24418199/

220. Fons, G, Hyde, SE, Buist, MR, Schilthuis, MS, Grant, P, Burger, MP, et.al. Prognostic value of bilateral positive nodes in squamous cell cancer of the vulva., Int J Gynecol Cancer, 2009. 19 (7)(7): p. 1276-80., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19823065/

221. Parthasarathy, A, Cheung, MK, Osann, K, Husain, A, Teng, NN, Berek, JS, et.al. The benefit of adjuvant radiation therapy in single-node-positive squamous cell vulvar carcinoma., Gynecol Oncol, 2006. 103 (3)(3): p. 1095-9., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16889821 /

222. 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 (1)(1): p. 71-83., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22015047 /

223. Knopp, S, Nesland, JM, Tropé, C, SLNB and the importance of micrometastases in vulvar squamous cell carcinoma., Surg Oncol, 2008. 17 (3)(3): p. 219-25., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18556194/

224. Oonk, MH, Hollema, H, van der Zee, AG, Sentinel node biopsy in vulvar cancer: Implications for staging., Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2015. 29 (6)(6): p. 812-21., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25962357/

225. Mulvany, NJ, Rayoo, M, Allen, DG, Basal cell carcinoma of the vulva: a case series., Pathology, 2012. 44 (6)(6): p. 528-33., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22935972 /

226. Flipo, R, Bani, MA, Rejaibi, S, Talhi, N, Sastre-Garau, X, Vulvar Basal Cell Carcinoma: Clinical and Histopathologic Features., Int J Gynecol Pathol, 2022. 41 (1)(1): p. 86-92., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33770062 /

227. Addley, S, Sadeghi, N, Smyth, SL, Johnson, C, Damato, S, Soleymani Majd, H, Bartholin's gland carcinoma-the diagnostic and management challenges of a rare malignancy-a case report and review of current literature., Transl Cancer Res, 2023. 12 (1)(1): p. 201-208., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36760371 /

228. Tessier-Cloutier, B, Asleh-Aburaya, K, Shah, V, McCluggage, WG, Tinker, A, Gilks, CB, Molecular subtyping of mammary-like adenocarcinoma of the vulva shows molecular similarity to breast carcinomas., Histopathology, 2017. 71 (3)(3): p. 446-452., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28418164 /

229. Xing, D, Lu, J, Distinctive clinicopathological features and disease-specific survival of adenoid cystic carcinoma and adenoid basal carcinoma in the lower female genital tract., Oncol Rep, 2019. 41 (3)(3): p. 1769-1778., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30569173 /

230. 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 (11)(11): p. 1143-9., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18949585/

231. Zare, SY, Ciscato, A, Fadare, O, Tumor budding activity is an independent prognostic factor in squamous cell carcinoma of the vulva., Hum Pathol, 2022. 126 (): p. 77-86., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35594936/

232. Ferrari, F, Forte, S, Ardighieri, L, Bonetti, E, Fernando, B, Sartori, E, et.al. Multivariate analysis of prognostic factors in primary squamous cell vulvar cancer: The role of perineural invasion in recurrence and survival., Eur J Surg Oncol, 2019. 45 (11)(11): p. 2115-2119., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31378417 /

233. Salcedo, MP, Sood, AK, Dos Reis, R, Ramalingam, P, Chen, C, Frumovitz, M, et.al. Perineural invasion (PNI) in vulvar carcinoma: A review of 421 cases., Gynecol Oncol, 2019. 152 (1)(1): p. 101-105., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30396690 /

234. Santoro, A, Angelico, G, Travaglino, A, Inzani, F, Arciuolo, D, Valente, M, et.al. Prognostic role of perineural invasion in vulvar squamous cell carcinoma: A systematic review and meta-analysis., Eur J Surg Oncol, 2022. 48 (12)(12): p. 2354-2359., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35811178 /

235. Dabi, Y, Gosset, M, Bastuji-Garin, S, Mitri-Frangieh, R, Bendifallah, S, Darai, E, et.al. Associated Lichen Sclerosis Increases the Risk of Lymph Node Metastases of Vulvar Cancer., J Clin Med, 2020. 9 (1)(1):, https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31963481 /

236. Cocks, MM, Mills, AM, The Immune Checkpoint Inhibitor LAG-3 and Its Ligand GAL-3 in Vulvar Squamous Neoplasia., Int J Gynecol Pathol, 2022. 41 (2)(2): p. 113-121., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33782343 /

237. Thangarajah, F, Morgenstern, B, Pahmeyer, C, Schiffmann, LM, Puppe, J, Mallmann, P, et.al. Clinical impact of PD-L1 and PD-1 expression in squamous cell cancer of the vulva., J Cancer Res Clin Oncol, 2019. 145 (6)(6): p. 1651-1660., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30972492/

238. Czogalla, B, Pham, D, Trillsch, F, Rottmann, M, Gallwas, J, Burges, A, A PD-L1 expression and survival in p16-negative and -positive squamous cell carcinomas of the vulva, 2020. p. 146(3): p. 569 - 577.

239. Jones, RW, Joura, EA, Analyzing prior clinical events at presentation in 102 women with vulvar carcinoma. Evidence of diagnostic delays., J Reprod Med, 1999. 44 (9)(9): p. 766-8., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10509298/

240. Muigai, J, Jacob, L, Dinas, K, Kostev, K, Kalder, M, Potential delay in the diagnosis of vulvar cancer and associated risk factors in women treated in German gynecological practices., Oncotarget, 2018. 9 (9)(9): p. 8725-8730., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29492231/

241. Bornstein, J, Sideri, M, Tatti, S, Walker, P, Prendiville, W, Haefner, HK, 2011 terminology of the vulva of the International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy., J Low Genit Tract Dis, 2012. 16 (3)(3): p. 290-5., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22659778/

242. Martin, RC, Scoggins, CR, Ross, MI, Reintgen, DS, Noyes, RD, Edwards, MJ, et.al. Is incisional biopsy of melanoma harmful?, Am J Surg, 2005. 190 (6)(6): p. 913-7., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16307945/

243. Ng, JC, Swain, S, Dowling, JP, Wolfe, R, Simpson, P, Kelly, JW, The impact of partial biopsy on histopathologic diagnosis of cutaneous melanoma: experience of an Australian tertiary referral service., Arch Dermatol, 2010. 146 (3)(3): p. 234-9., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20231492/

244. Pflugfelder, A, Weide, B, Eigentler, TK, Forschner, A, Leiter, U, Held, L, et.al. Incisional biopsy and melanoma prognosis: Facts and controversies., Clin Dermatol, 2010. 28 (3)(3): p. 316-8., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20541685/

245. Andersen, K, Zobbe, V, Thranov, IR, Pedersen, KD, Relevance of computerized tomography in the preoperative evaluation of patients with vulvar cancer: a prospective study., Cancer Imaging, 2015. 15 (1)(1): p. 8., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26059775 /

246. Bohlin, KS, Bruno, AK, von Knorring, C, Rahm, C, Leonhardt, H, Accuracy of computerized tomography in the preoperative evaluation of metastases in primary vulvar cancer - A population-based study., Gynecol Oncol, 2021. 161 (2)(2): p. 449-453., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33618843/

247. Pounds, R, O'Neill, D, Subba, K, Garg, A, Scerif, M, Leong, E, et.al. The role of preoperative computerized tomography (CT) scan of the pelvis and groin in the management of clinically early staged vulva squamous cell carcinoma., Gynecol Oncol, 2020. 157 (2)(2): p. 444-449., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31987600/

248. Pleunis, N, Pouwer, AW, Ploegmakers, MJ, de Hullu, JA, Pijnenborg, J, Low incidence of pulmonary metastases in vulvar cancer patients: limited value of routine chest imaging based on a cohort study., BJOG, 2022. 129 (5)(5): p. 769-776., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33342026/

249. Gong, Y, Guo, Z, Tang, X, Li, C, Wang, Q, Performance of Different Imaging Techniques for Detection of Para-Aortic Lymph Node Metastasis from Gynecological Malignancies: A Systematic Review and Meta-Analysis., Gynecol Obstet Invest, 2020. 85 (1)(1): p. 53-71., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31505492 /

250. Sohaib, SA, Richards, PS, Ind, T, Jeyarajah, AR, Shepherd, JH, Jacobs, IJ, et.al. MR imaging of carcinoma of the vulva., AJR Am J Roentgenol, 2002. 178 (2)(2): p. 373-7., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11804896/

251. Sakae, C, Yamaguchi, K, Matsumura, N, Nakai, H, Yoshioka, Y, Kondoh, E, et.al. Groin lymph node detection and sentinel lymph node biopsy in vulvar cancer., J Gynecol Oncol, 2016. 27 (6)(6): p. e57., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27550403/

252. 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 (3)(3): p. 1179-83., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16803503/

253. Kataoka, MY, Sala, E, Baldwin, P, Reinhold, C, Farhadi, A, Hudolin, T, et.al. The accuracy of magnetic resonance imaging in staging of vulvar cancer: a retrospective multi-centre study., Gynecol Oncol, 2010. 117 (1)(1): p. 82-7., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20092880 /

254. Bipat, S, Fransen, GA, Spijkerboer, AM, van der Velden, J, Bossuyt, PM, Zwinderman, AH, et.al. Is there a role for magnetic resonance imaging in the evaluation of inguinal lymph node metastases in patients with vulva carcinoma?, Gynecol Oncol, 2006. 103 (3)(3): p. 1001-6., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16859737/

255. Lu, F, Zhao, Y, Wang, Z, Feng, N, Diagnostic accuracy of node-RADS for the detection of lymph node invasion: a systematic review and meta-analysis., Eur Radiol, 2025. ():, https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39878903 /

256. Zhong, J, Mao, S, Chen, H, Wang, Y, Yin, Q, Cen, Q, et.al. Node-RADS: a systematic review and meta-analysis of diagnostic performance, category-wise malignancy rates, and inter-observer reliability., Eur Radiol, 2024. ():, https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39505734 /

257. Gong, Y, Wang, Q, Dong, L, Jia, Y, Hua, C, Mi, F, et.al. Different imaging techniques for the detection of pelvic lymph nodes metastasis from gynecological malignancies: a systematic review and meta-analysis., Oncotarget, 2017. 8 (8)(8): p. 14107-14125., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27802186 /

258. 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 (1)(1): p. 177-80., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17477959/

259. Robertson, NL, Hricak, H, Sonoda, Y, Sosa, RE, Benz, M, Lyons, G, et.al. The impact of FDG-PET/CT in the management of patients with vulvar and vaginal cancer., Gynecol Oncol, 2016. 140 (3)(3): p. 420-4., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26790773 /

260. Rufini, V, Garganese, G, Ieria, FP, Pasciuto, T, Fragomeni, SM, Gui, B, et.al. Diagnostic performance of preoperative [, Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2021. 48 (10)(10): p. 3303-3314., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33619601/

261. Triumbari, EKA, de Koster, EJ, Rufini, V, Fragomeni, SM, Garganese, G, Collarino, A, 18F-FDG PET and 18F-FDG PET/CT in Vulvar Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis., Clin Nucl Med, 2021. 46 (2)(2): p. 125-132., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33234921/

262. Selman, TJ, Luesley, DM, Acheson, N, Khan, KS, Mann, CH, A systematic review of the accuracy of diagnostic tests for inguinal lymph node status in vulvar cancer., Gynecol Oncol, 2005. 99 (1)(1): p. 206-14., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16081147 /

263. King, A, Harris, W, Campbell, Z, Hazelton, A, Obermair, A, Efficacy of ultrasound in the evaluation of inguinal lymph nodes in patients with vulvar cancer: an updated systematic review and meta-analysis., Int J Gynecol Cancer, 2025. 36 (2)(2): p. 102865., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41512772/

264. Fischerova, D, Cibula, D, Dundr, P, Zikan, M, Calda, P, Freitag, P, et.al. Ultrasound-guided tru-cut biopsy in the management of advanced abdomino-pelvic tumors., Int J Gynecol Cancer, 2008. 18 (4)(4): p. 833-7., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17764453 /

265. Zikan, M, Fischerova, D, Pinkavova, I, Dundr, P, Cibula, D, Ultrasound-guided tru-cut biopsy of abdominal and pelvic tumors in gynecology., Ultrasound Obstet Gynecol, 2010. 36 (6)(6): p. 767-72., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20737454 /

266. Lakhman, Y, Vargas, HA, Reinhold, C, Akin, EA, Bhosale, PR, Huang, C, et.al. ACR Appropriateness Criteria® Staging and Follow-up of Vulvar Cancer., J Am Coll Radiol, 2021. 18 (5S)(5S): p. S212-S228., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33958115/

267. Zapardiel, I, Iacoponi, S, Coronado, PJ, Zalewski, K, Chen, F, Fotopoulou, C, et.al. Prognostic factors in patients with vulvar cancer: the VULCAN study., Int J Gynecol Cancer, 2020. 30 (9)(9): p. 1285-1291., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32571891/

268. Land, R, Herod, J, Moskovic, E, King, M, Sohaib, SA, Trott, P, et.al. Routine computerized tomography scanning, groin ultrasound with or without fine needle aspiration cytology in the surgical management of primary squamous cell carcinoma of the vulva., Int J Gynecol Cancer, 2006. 16 (1)(1): p. 312-7., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16445651 /

269. Hall, TB, Barton, DP, Trott, PA, Nasiri, N, Shepherd, JH, Thomas, JM, et.al. The role of ultrasound-guided cytology of groin lymph nodes in the management of squamous cell carcinoma of the vulva: 5-year experience in 44 patients., Clin Radiol, 2003. 58 (5)(5): p. 367-71., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12727164 /

270. de Gregorio, N, Ebner, F, Schwentner, L, Friedl, TW, Deniz, M, Látó, K, et.al. The role of preoperative ultrasound evaluation of inguinal lymph nodes in patients with vulvar malignancy., Gynecol Oncol, 2013. 131 (1)(1): p. 113-7., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23932893 /

271. Garganese, G, Fragomeni, SM, Pasciuto, T, Leombroni, M, Moro, F, Evangelista, MT, et.al. Ultrasound morphometric and cytologic preoperative assessment of inguinal lymph-node status in women with vulvar cancer: MorphoNode study., Ultrasound Obstet Gynecol, 2020. 55 (3)(3): p. 401-410., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31237047 /

272. Angelico, G, Santoro, A, Inzani, F, Spadola, S, Fiorentino, V, Cianfrini, F, et.al. Ultrasound-guided FNA cytology of groin lymph nodes improves the management of squamous cell carcinoma of the vulva: Results from a comparative cytohistological study., Cancer Cytopathol, 2019. 127 (8)(8): p. 514-520., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31174235 /

273. Verri, D, Moro, F, Fragomeni, SM, Zaçe, D, Bove, S, Pozzati, F, et.al. The Role of Ultrasound in the Evaluation of Inguinal Lymph Nodes in Patients with Vulvar Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis., Cancers (Basel), 2022. 14 (13)(13):, https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35804853 /

274. Borges, AC, Veloso, H, Galindo, P, Danés, A, Chacon, E, Mínguez, JA, et.al. Role of ultrasound in detection of lymph-node metastasis in gynecological cancer: systematic review and meta-analysis., Ultrasound Obstet Gynecol, 2024. 64 (2)(2): p. 155-163., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38452144 /

275. Han, X, Qu, J, Chui, ML, Gunda, ST, Chen, Z, Qin, J, et.al. Artificial intelligence performance in ultrasound-based lymph node diagnosis: a systematic review and meta-analysis., BMC Cancer, 2025. 25 (1)(1): p. 73., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39806293 /

276. Fischerova, D, Garganese, G, Reina, H, Fragomeni, SM, Cibula, D, Nanka, O, et.al. Terms, definitions and measurements to describe sonographic features of lymph nodes: consensus opinion from the Vulvar International Tumor Analysis (VITA) group., Ultrasound Obstet Gynecol, 2021. 57 (6)(6): p. 861-879., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34077608 /

277. Nikolić, O, Sousa, FAE, Cunha, TM, Nikolić, MB, Otero-García, MM, Gui, B, et.al. Vulvar cancer staging: guidelines of the European Society of Urogenital Radiology (ESUR)., Insights Imaging, 2021. 12 (1)(1): p. 131., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34550489 /

278. Morrison, J, Baldwin, P, Hanna, L, Andreou, A, Buckley, L, Durrant, L, et.al. British Gynaecological Cancer Society (BGCS) vulval cancer guidelines: An update on recommendations for practice 2023., Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2024. 292 (): p. 210-238., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38043220/

279. Crivellaro, C, Guglielmo, P, De Ponti, E, Elisei, F, Guerra, L, Magni, S, et.al. 18F-FDG PET/CT in preoperative staging of vulvar cancer patients: is it really effective?, Medicine (Baltimore), 2017. 96 (38)(38): p. e7943., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28930828/

280. Prieske, K, Haeringer, N, Grimm, D, Trillsch, F, Eulenburg, C, Burandt, E, et.al. Patterns of distant metastases in vulvar cancer., Gynecol Oncol, 2016. 142 (3)(3): p. 427-34., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27401841/

281. Ramirez, M, Ingrand, P, Richer, JP, Herpe, G, Vesselle, G, Boucebci, S, et.al. What is the pelvic lymph node normal size? Determination from normal MRI examinations., Surg Radiol Anat, 2016. 38 (4)(4): p. 425-31., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26514962/

282. Fortuin, AS, Philips, BWJ, van der Leest, MMG, Ladd, ME, Orzada, S, Maas, MC, et.al. Magnetic resonance imaging at ultra-high magnetic field strength: An in vivo assessment of number, size and distribution of pelvic lymph nodes., PLoS One, 2020. 15 (7)(7): p. e0236884., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32735614/

283. Zhou, H, Zhao, Q, Xie, Q, Peng, Y, Chen, M, Huang, Z, et.al. Preoperative prediction model of lymph node metastasis in the inguinal and femoral region based on radiomics and artificial intelligence., Int J Gynecol Cancer, 2024. 34 (9)(9): p. 1437-1444., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39089728/

284. Fischerova, D, Smet, C, Scovazzi, U, Sousa, DN, Hundarova, K, Haldorsen, IS, Staging by imaging in gynecologic cancer and the role of ultrasound: an update of European joint consensus statements., Int J Gynecol Cancer, 2024. 34 (3)(3): p. 363-378., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38438175/

285. Fischerova, D, Gatti, E, Culcasi, C, Ng, Z, Szabó, G, Zanchi, L, et.al. Ultrasound assessment of lymph nodes for staging of gynecological cancer: consensus opinion on terminology and examination technique., Ultrasound Obstet Gynecol, 2025. 65 (2)(2): p. 206-225., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39513930 /

286. Fischerova, D, Culcasi, C, Gatti, E, Ng, Z, Burgetova, A, Szabó, G, Ultrasound assessment of the pelvic sidewall: methodological consensus opinion., Ultrasound Obstet Gynecol, 2025. 65 (1)(1): p. 94-105., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39499650/

287. Chargari, C, Wasserman, J, Gabro, A, Canlobre, G, Spano, JP, Uzan, C, et.al. Vulvar Carcinoma: Standard of Care and Perspectives., J Clin Oncol, 2024. 42 (8)(8): p. 961-972., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38315939/

288. Restaino, S, Pellecchia, G, Arcieri, M, Bogani, G, Taliento, C, Greco, P, et.al. Management of Patients with Vulvar Cancers: A Systematic Comparison of International Guidelines (NCCN-ASCO-ESGO-BGCS-IGCS-FIGO-French Guidelines-RCOG)., Cancers (Basel), 2025. 17 (2)(2):, https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39857968/

289. Onaiwu, CO, Salcedo, MP, Pessini, SA, Munsell, MF, Euscher, EE, Reed, KE, et.al. Paget's disease of the vulva: A review of 89 cases., Gynecol Oncol Rep, 2017. 19 (): p. 46-49., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28124023/

290. Olawaiye, AB, Cotler, J, Cuello, MA, Bhatla, N, Okamoto, A, Wilailak, S, et.al. FIGO staging for carcinoma of the vulva: 2021 revision., Int J Gynaecol Obstet, 2021. 155 (1)(1): p. 43-47., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34520062 /

291. 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 (4)(4): p. 363-73., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20885166/

292. Kaushik, S, Pepas, L, Nordin, A, Bryant, A, Dickinson, HO, Surgical interventions for high-grade vulval intraepithelial neoplasia., Cochrane Database Syst Rev, 2014. 2014 (3)(3): p. CD007928., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24596022/

293. Leufflen, L, Baermann, P, Rauch, P, Routiot, T, Bezdetnava, L, Guillemin, F, et.al. Treatment of vulvar intraepithelial neoplasia with CO(2) laser vaporization and excision surgery., J Low Genit Tract Dis, 2013. 17 (4)(4): p. 446-51., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23609594/

294. 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 (2)(2): p. 277-81., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10525386 /

295. Ribeiro, F, Figueiredo, A, Paula, T, Borrego, J, Vulvar intraepithelial neoplasia: evaluation of treatment modalities., J Low Genit Tract Dis, 2012. 16 (3)(3): p. 313-7., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22460275 /

296. Lavoué, V, Lemarrec, A, Bertheuil, N, Henno, S, Mesbah, H, Watier, E, et.al. 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 (12)(12): p. 1444-50., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24090498 /

297. Trutnovsky, G, Reich, O, Joura, EA, Holter, M, Ciresa-König, A, Widschwendter, A, et.al. Topical imiquimod versus surgery for vulvar intraepithelial neoplasia: a multicentre, randomised, phase 3, non-inferiority trial., Lancet, 2022. 399 (10337)(10337): p. 1790-1798., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35483400/

298. van Seters, M, van Beurden, M, ten Kate, FJ, Beckmann, I, Ewing, PC, Eijkemans, MJ, et.al. Treatment of vulvar intraepithelial neoplasia with topical imiquimod., N Engl J Med, 2008. 358 (14)(14): p. 1465-73., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18385498 /

299. Tristram, A, Hurt, CN, Madden, T, Powell, N, Man, S, Hibbitts, S, et.al. Activity, safety, and feasibility of cidofovir and imiquimod for treatment of vulval intraepithelial neoplasia (RT³VIN): a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial., Lancet Oncol, 2014. 15 (12)(12): p. 1361-8., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25304851 /

300. Hurt, CN, Jones, S, Madden, TA, Fiander, A, Nordin, AJ, Naik, R, et.al. Recurrence of vulval intraepithelial neoplasia following treatment with cidofovir or imiquimod: results from a multicentre, randomised, phase II trial (RT3VIN)., BJOG, 2018. 125 (9)(9): p. 1171-1177., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29336101 /

301. Yap, J, Slade, D, Goddard, H, Dawson, C, Ganesan, R, Velangi, S, et.al. Sinecatechins ointment as a potential novel treatment for usual type vulval intraepithelial neoplasia: a single-centre double-blind randomised control study., BJOG, 2021. 128 (6)(6): p. 1047-1055., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33075197 /

302. Krupp, PJ, Bohm, JW, 5-fluorouracil topical treatment of in situ vulvar cancer. A preliminary report., Obstet Gynecol, 1978. 51 (6)(6): p. 702-6., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/662250 /

303. Winters, U, Daayana, S, Lear, JT, Tomlinson, AE, Elkord, E, Stern, PL, et.al. Clinical and immunologic results of a phase II trial of sequential imiquimod and photodynamic therapy for vulval intraepithelial neoplasia., Clin Cancer Res, 2008. 14 (16)(16): p. 5292-9., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18698049 /

304. 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 (5)(5): p. 802-9., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21494722/

305. Hillemanns, P, Wang, X, Staehle, S, Michels, W, Dannecker, C, Evaluation of different treatment modalities for vulvar intraepithelial neoplasia (VIN): CO(2) laser vaporization, photodynamic therapy, excision and vulvectomy., Gynecol Oncol, 2006. 100 (2)(2): p. 271-5., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16169064 /

306. Küppers, V, Stiller, M, Somville, T, Bender, HG, Risk factors for recurrent VIN. Role of multifocality and grade of disease., J Reprod Med, 1997. 42 (3)(3): p. 140-4., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9109080 /

307. Buscema, J, Woodruff, JD, Parmley, TH, Genadry, R, Carcinoma in situ of the vulva., Obstet Gynecol, 1980. 55 (2)(2): p. 225-30., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7352086/

308. Ghelardi, A, Marrai, R, Bogani, G, Sopracordevole, F, Bay, P, Tonetti, A, et.al. Surgical Treatment of Vulvar HSIL: Adjuvant HPV Vaccine Reduces Recurrent Disease., Vaccines (Basel), 2021. 9 (2)(2):, https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33503866 /

309. 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 (5)(5): p. 549-54., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12094382/

310. Hatta, N, Yamada, M, Hirano, T, Fujimoto, A, Morita, R, Extramammary Paget's disease: treatment, prognostic factors and outcome in 76 patients., Br J Dermatol, 2008. 158 (2)(2): p. 313-8., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18028492 /

311. Ito, Y, Igawa, S, Ohishi, Y, Uehara, J, Yamamoto, AI, Iizuka, H, Prognostic indicators in 35 patients with extramammary Paget's disease., Dermatol Surg, 2012. 38 (12)(12): p. 1938-44., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22989161 /

312. Konstantinova, AM, Kazakov, DV, Extramammary Paget disease of the vulva., Semin Diagn Pathol, 2021. 38 (1)(1): p. 50687., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32921571 /

313. Kibbi, N, Owen, JL, Worley, B, Wang, JX, Harikumar, V, Downing, MB, et.al. Evidence-Based Clinical Practice Guidelines for Extramammary Paget Disease., JAMA Oncol, 2022. 8 (4)(4): p. 618-628., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35050310 /

314. Feuer, GA, Shevchuk, M, Calanog, A, Vulvar Paget's disease: the need to exclude an invasive lesion., Gynecol Oncol, 1990. 38 (1)(1): p. 81-9., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2162317 /

315. Nowak, MA, Guerriere-Kovach, P, Pathan, A, Campbell, TE, Deppisch, LM, Perianal Paget's disease: distinguishing primary and secondary lesions using immunohistochemical studies including gross cystic disease fluid protein-15 and cytokeratin 20 expression., Arch Pathol Lab Med, 1998. 122 (12)(12): p. 1077-81., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9870855 /

316. Goldblum, JR, Hart, WR, Vulvar Paget's disease: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 19 cases., Am J Surg Pathol, 1997. 21 (10)(10): p. 1178-87., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9331290 /

317. Edey, KA, Allan, E, Murdoch, JB, Cooper, S, Bryant, A, Interventions for the treatment of Paget's disease of the vulva., Cochrane Database Syst Rev, 2019. 6 (6)(6): p. CD009245., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31167037/

318. Matsuo, K, Nishio, S, Matsuzaki, S, Iwase, H, Kagami, S, Soeda, S, et.al. Surgical margin status and recurrence pattern in invasive vulvar Paget's disease: A Japanese Gynecologic Oncology Group study., Gynecol Oncol, 2021. 160 (3)(3): p. 748-754., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33384164 /

319. van der Linden, M, Oonk, MHM, van Doorn, HC, Bulten, J, van Dorst, EBL, Fons, G, et.al. Vulvar Paget disease: A national retrospective cohort study., J Am Acad Dermatol, 2019. 81 (4)(4): p. 956-962., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30458205 /

320. Escolà, H, Llombart, B, Escolà-Rodríguez, A, Barchino-Ortiz, L, Marcoval, J, Alcaraz, I, et.al. Therapeutic outcomes and survival analysis of Extramammary Paget's disease: A multicentre retrospective study of 249 patients., J Am Acad Dermatol, 2024. 90 (1)(1): p. 66-73., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37704106/

321. Kim, SJ, Thompson, AK, Zubair, AS, Otley, CC, Arpey, CJ, Baum, CL, et.al. Surgical Treatment and Outcomes of Patients With Extramammary Paget Disease: A Cohort Study., Dermatol Surg, 2017. 43 (5)(5): p. 708-714., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28178005 /

322. Bae, JM, Choi, YY, Kim, H, Oh, BH, Roh, MR, Nam, K, et.al. Mohs micrographic surgery for extramammary Paget disease: a pooled analysis of individual patient data., J Am Acad Dermatol, 2013. 68 (4)(4): p. 632-637., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23399462 /

323. Bruce, KH, Kilts, TP, Lohman, ME, Vidal, NY, Fought, AJ, McGree, ME, et.al. Mohs surgery for female genital Paget's disease: a prospective observational trial., Am J Obstet Gynecol, 2023. 229 (6)(6): p. 660.e1-660.e8., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37633576/

324. Ogata, D, Kiyohara, Y, Yoshikawa, S, Tsuchida, T, Usefulness of sentinel lymph node biopsy for prognostic prediction in extramammary Paget's disease., Eur J Dermatol, 2016. 26 (3)(3): p. 254-9., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26985569 /

325. Nakamura, Y, Fujisawa, Y, Ishikawa, M, Nakamura, Y, Ishitsuka, Y, Maruyama, H, et.al. Usefulness of sentinel lymph node biopsy for extramammary Paget disease., Br J Dermatol, 2012. 167 (4)(4): p. 954-6., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22533523 /

326. Fujisawa, Y, Yoshino, K, Kiyohara, Y, Kadono, T, Murata, Y, Uhara, H, et.al. The role of sentinel lymph node biopsy in the management of invasive extramammary Paget's disease: Multi-center, retrospective study of 151 patients., J Dermatol Sci, 2015. 79 (1)(1): p. 38-42., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25944505 /

327. Sawada, M, Kato, J, Yamashita, T, Yoneta, A, Hida, T, Horimoto, K, et.al. Imiquimod 5% cream as a therapeutic option for extramammary Paget's disease., J Dermatol, 2018. 45 (2)(2): p. 216-219., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29115681/

328. Marchitelli, C, Perematеu, MS, Sluga, MC, Berasategui, MT, Lopez, DG, Wernicke, A, et.al. Treatment of primary vulvar paget disease with 5% imiquimod cream., J Low Genit Tract Dis, 2014. 18 (4)(4): p. 347-50., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25259595 /

329. Machida, H, Moeini, A, Roman, LD, Matsuo, K, Effects of imiquimod on vulvar Paget's disease: a systematic review of literature., Gynecol Oncol, 2015. 139 (1)(1): p. 165-71., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26193428 /

330. Borella, F, Preti, M, Vieira-Baptista, P, Pérez-López, FR, Bertero, L, Gallio, N, et.al. Vulvar Paget's disease: outcomes of 51 patients treated with imiquimod cream., Maturitas, 2022. 163 (): p. 23-27., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35661559 /

331. van der Linden, M, van Hees, CL, van Beurden, M, Bulten, J, van Dorst, EB, Esajas, MD, et.al. The Paget Trial: topical 5% imiquimod cream for noninvasive vulvar Paget disease., Am J Obstet Gynecol, 2022. 227 (2)(2): p. 250.e1-250.e8., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35447145 /

332. Ferrara, F, Bardazzi, F, Messori, S, Abbenante, D, Barisani, A, Vaccari, S, Photodynamic therapy following fractional CO, J Dermatolog Treat, 2021. 32 (7)(7): p. 800-802., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31858840 /

333. Rioli, DI, Samimi, M, Beneton, N, Hainaut, E, Martin, L, Misery, L, et.al. Efficacy and tolerance of photodynamic therapy for vulvar Paget's disease: a multicentric retrospective study., Eur J Dermatol, 2018. 28 (3)(3): p. 351-355., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29976540 /

334. Fontanelli, R, Papadia, A, Martinelli, F, Lorusso, D, Grijuela, B, Merola, M, et.al. Photodynamic therapy with M-ALA as non surgical treatment option in patients with primary extramammary Paget's disease., Gynecol Oncol, 2013. 130 (1)(1): p. 90-4., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23591398 /

335. Hata, M, Koike, I, Wada, H, Miyagi, E, Kasuya, T, Kaizu, H, et.al. Postoperative radiation therapy for extramammary Paget's disease., Br J Dermatol, 2015. 172 (4)(4): p. 1014-20., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25139574 /

336. Tolia, M, Tsoukalas, N, Sofoudis, C, Giaginis, C, Spyropoulou, D, Kardamakis, D, et.al. Primary extramammary invasive Paget's vulvar disease: what is the standard, what are the challenges and what is the future for radiotherapy?, BMC Cancer, 2016. 16 (): p. 563., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27473174 /

337. Yoshino, K, Fujisawa, Y, Kiyohara, Y, Kadono, T, Murata, Y, Uhara, H, et.al. Usefulness of docetaxel as first-line chemotherapy for metastatic extramammary Paget's disease., J Dermatol, 2016. 43 (6)(6): p. 633-7., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26603144 /

338. Tokuda, Y, Arakura, F, Uhara, H, Combination chemotherapy of low-dose 5-fluorouracil and cisplatin for advanced extramammary Paget's disease., Int J Clin Oncol, 2015. 20 (1)(1): p. 194-7., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24687531/

339. Kato, H, Watanabe, S, Kariya, K, Nakamura, M, Morita, A, Efficacy of low-dose 5-fluorouracil/cisplatin therapy for invasive extramammary Paget's disease., J Dermatol, 2018. 45 (5)(5): p. 560-563., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29446148 /

340. Garganese, G, Inzani, F, Fragomeni, SM, Mantovani, G, Della Corte, L, Piermattei, A, et.al. The Vulvar Immunohistochemical Panel (VIP) Project: Molecular Profiles of Vulvar Squamous Cell Carcinoma., Cancers (Basel), 2021. 13 (24)(24):, https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34944993 /

341. Pleunis, N, Leermakers, MEJ, van der Wurff, AA, Klinkhamer, PJJM, Ezendam, NPM, Boll, D, et.al. Surgical margins in squamous cell carcinoma, different for the vulva?, Eur J Surg Oncol, 2018. 44 (10)(10): p. 1555-1561., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29934053 /

342. Yang, J, Delara, R, Ghaith, S, Newman, H, Magrina, J, Butler, K, et.al. Tumor-free margins and local recurrence in squamous cell carcinoma of the vulva., Gynecol Oncol, 2020. 158 (3)(3): p. 555-561., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32624236 /

343. Liu, L, O'Donnell, P, Sullivan, R, Katalinic, A, Moser, L, de Boer, A, et.al. Cancer in Europe: Death sentence or life sentence?, Eur J Cancer, 2016. 65 (): p. 150-5., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27498140 /

344. Gasimli, K, Straussner, M, Schmeil, I, Karn, T, Winkelmann, R, Becker, S, et.al. Impact of re-excision of residual adjacent vulvar intraepithelial neoplasia (VIN III) and histological tumour-free margin (hTFM) on survival in primary squamous cell carcinoma of vulva., Arch Gynecol Obstet, 2018. 298 (5)(5): p. 945-950., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30187190 /

345. Micheletti, L, Preti, M, Cintolesi, V, Corvetto, E, Privitera, S, Palmese, E, et.al. Prognostic impact of reduced tumor-free margin distance on long-term survival in FIGO stage IB/II vulvar squamous cell carcinoma., J Gynecol Oncol, 2018. 29 (5)(5): p. e61., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30022627 /

346. Minar, L, Felsinger, M, Cihalova, M, Zlamal, F, Bienertova-Vasku, J, Vulvar cancer recurrence - an analysis of prognostic factors in tumour-free pathological margins patients group., Ginekol Pol, 2018. 89 (8)(8): p. 424-31., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30215461/

347. Barlow, EL, Jackson, M, Hacker, NF, The Prognostic Role of the Surgical Margins in Squamous Vulvar Cancer: A Retrospective Australian Study., Cancers (Basel), 2020. 12 (11)(11):, https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33202675 /

348. Arvas, M, Kahramanoglu, I, Bese, T, Turan, H, Sozen, I, Ilvan, S, et.al. The Role of Pathological Margin Distance and Prognostic Factors After Primary Surgery in Squamous Cell Carcinoma of the Vulva., Int J Gynecol Cancer, 2018. 28 (3)(3): p. 623-631., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29324545 /

349. Di Donato, V, Page, Z, Bracchi, C, Tomao, F, Musella, A, Perniola, G, et.al. The age-adjusted Charlson comorbidity index as a predictor of survival in surgically treated vulvar cancer patients., J Gynecol Oncol, 2019. 30 (1)(1): p. e6., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30479090 /

350. Gitas, G, Proppe, L, Baum, S, Kruggel, M, Rody, A, Tsolakidis, D, et.al. A risk factor analysis of complications after surgery for vulvar cancer., Arch Gynecol Obstet, 2021. 304 (2)(2): p. 511-519., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33420814 /

351. Micheletti, L, Borella, F, Preti, M, Frau, V, Cosma, S, Privitera, S, et.al. Perineural Invasion in Vulvar Squamous-Cell Carcinoma Is an Independent Risk Factor for Cancer-Specific Survival, but Not for Locoregional Recurrence: Results from a Single Tertiary Referral Center., Cancers (Basel), 2021. 14 (1)(1):, https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35008288 /

352. Schleiss-Andreassen, JL, Kristensen, E, Frøding, LP, Stæhr, E, Høgdall, C, Christiansen, AP, et.al. Assessment of recurrence rate and risk factors of relapse in stage in IA vulvar carcinoma., Gynecol Oncol, 2022. 164 (3)(3): p. 543-549., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34973843/

353. Ansink, A, van der Velden, J, Surgical interventions for early squamous cell carcinoma of the vulva., Cochrane Database Syst Rev, 2000. 2000 (2)(2): p. CD002036., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10796849 /

354. 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 (3)(3): p. 309-14., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2227541 /

355. De Hullu, JA, Hollema, H, Lolkema, S, Boezen, M, Boonstra, H, Burger, MP, et.al. Vulvar carcinoma. The price of less radical surgery., Cancer, 2002. 95 (11)(11): p. 2331-8., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12436439 /

356. Taran, FA, Pasternak, J, Staebler, A, Rohner, A, Neis, F, Engler, T, et.al. Tumor-Free Resection Margin Distance in the Surgical Treatment of Node-Negative Squamous Cell Cancer of the Vulva Has No Impact on Survival: Analysis of a Large Patient Cohort in a Tertiary Care Center., Cancers (Basel), 2023. 15 (16)(16):, https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37627138/

357. Nomura, H, Omi, M, Netsu, S, Aoki, Y, Tanigawa, T, Kurita, T, et.al. Positive surgical margin is an independent predictor of overall survival of patients with vulvar squamous cell carcinoma., J Obstet Gynaecol Res, 2021. 47 (11)(11): p. 3990-3997., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34365709 /

358. Baiocchi, G, Mantoan, H, de Brot, L, Badiglian-Filho, L, Kumagai, LY, Faloppa, CC, et.al. How important is the pathological margin distance in vulvar cancer?, Eur J Surg Oncol, 2015. 41 (12)(12): p. 1653-8., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26507171/

359. Milliken, S, May, J, Sanderson, PA, Congiu, MA, D'Oria, O, Golia D'Augè, T, et.al. Reducing the radicality of surgery for vulvar cancer: are smaller margins safer?, Minerva Obstet Gynecol, 2021. 73 (2)(2): p. 160-165., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33306289 /

360. Aviki, EM, Esselen, KM, Barcia, SM, Nucci, MR, Horowitz, NS, Feltmate, CM, et.al. Does plastic surgical consultation improve the outcome of patients undergoing radical vulvectomy for squamous cell carcinoma of the vulva?, Gynecol Oncol, 2015. 137 (1)(1): p. 60-5., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25667974 /

361. Gentileschi, S, Servillo, M, Garganese, G, Fragomeni, S, De Bonis, F, Scambia, G, et.al. Surgical therapy of vulvar cancer: how to choose the correct reconstruction?, J Gynecol Oncol, 2016. 27 (6)(6): p. e60., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27550406 /

362. Weikel, W, Hofmann, M, Steiner, E, Knapstein, PG, Koelbl, H, Reconstructive surgery following resection of primary vulvar cancers., Gynecol Oncol, 2005. 99 (1)(1): p. 92-100., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16023180 /

363. Confalonieri, PL, Gilardi, R, Rovati, LC, Ceccherelli, A, Lee, JH, Magni, S, et.al. Comparison of V-Y Advancement Flap Versus Lotus Petal Flap for Plastic Reconstruction After Surgery in Case of Vulvar Malignancies: A Retrospective Single Center Experience., Ann Plast Surg, 2017. 79 (2)(2): p. 186-191., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28570452 /

364. de Lorenzi, F, Loschi, P, Rietjens, M, Sangalli, C, Manconi, A, Zanagnolo, V, et.al. Neourethral meatus reconstruction for vulvectomies requiring resection of the distal part of the urethra., Eur J Surg Oncol, 2015. 41 (12)(12): p. 1664-70., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26365756/

365. Qiu, SS, Jurado, M, Hontanilla, B, Comparison of TRAM versus DIEP flap in total vaginal reconstruction after pelvic exenteration., Plast Reconstr Surg, 2013. 132 (6)(6): p. 1020e-1027e., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24281607 /

366. Zhang, W, Zeng, A, Yang, J, Cao, D, He, X, Wang, X, et.al. Outcome of vulvar reconstruction in patients with advanced and recurrent vulvar malignancies., BMC Cancer, 2015. 15 (): p. 851., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26542779 /

367. Jackisch, J, Jackisch, T, Roessler, J, Sims, A, Nitzsche, H, Mann, P, et.al. Tailored concept for the plastic closure of pelvic defects resulting from extralevator abdominoperineal excision (ELAPE) or pelvic exenteration., Int J Colorectal Dis, 2022. 37 (7)(7): p. 1669-1679., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35750763 /

368. Argenta, PA, Lindsay, R, Aldridge, RB, Siddiqui, N, Burton, K, Telfer, JR, Vulvar reconstruction using the "lotus petal" fascio-cutaneous flap., Gynecol Oncol, 2013. 131 (3)(3): p. 726-9., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24004648 /

369. Misani, M, Rovati, LC, Confalonieri, P, Buda, A, Giuliani, D, Del Bene, M, Modified lotus petal flap for vulvo-vaginal reconstruction after resection for vulvar cancer: a single institution experience., Handchir Mikrochir Plast Chir, 2011. 43 (4)(4): p. 250-4., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21833879 /

370. Nomura, H, Maeda, T, Usami, T, Abe, A, Yamamoto, A, Matoda, M, et.al. Vulvar Reconstruction Following Surgery for Vulvar Cancer Using a Stepladder V-Y Advancement Medial Thigh Flap., Int J Gynecol Cancer, 2015. 25 (8)(8): p. 1484-7., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26222487 /

371. Tock, S, Wallet, J, Belhadia, M, Hudry, D, Ghesquière, L, Narducci, F, et.al. Outcomes of the use of different vulvar flaps for reconstruction during surgery for vulvar cancer., Eur J Surg Oncol, 2019. 45 (9)(9): p. 1625-1631., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31040036 /

372. Hellinga, J, Rots, M, Werker, PMN, Stenekes, MW, Lotus petal flap and vertical rectus abdominis myocutaneous flap in vulvoperineal reconstruction: a systematic review of differences in complications., J Plast Surg Hand Surg, 2021. 55 (2)(2): p. 67-82., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33054472/

373. van der Velden, J, Fons, G, Lawrie, TA, Primary groin irradiation versus primary groin surgery for early vulvar cancer., Cochrane Database Syst Rev, 2011. 2011 (5)(5): p. CD002224., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21563133/

374. Hampl, M, Langkamp, B, Lux, J, Kueppers, V, Janni, W, Müller-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 (1)(1): p. 108-12., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20884110 /

375. Barton, DP, Hoffman, MS, Roberts, WS, Fiorica, JV, Finan, MA, Gleeson, N, et.al. Use of local flaps in the preservation of fecal continence following resection of perianal neoplasias., Int J Gynecol Cancer, 1993. 3 (5)(5): p. 318-323., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11578364/

376. Ang, C, Bryant, A, Barton, DP, Pomel, C, Naik, R, Exenterative surgery for recurrent gynaecological malignancies., Cochrane Database Syst Rev, 2014. 2014 (2)(2): p. CD010449., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24497188/

377. Iversen, T, Aas, M, Lymph drainage from the vulva., Gynecol Oncol, 1983. 16 (2)(2): p. 179-89., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6226578 /

378. Curry, SL, Wharton, JT, Rutledge, F, Positive lymph nodes in vulvar squamous carcinoma., Gynecol Oncol, 1980. 9 (1)(1): p. 63-7., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7353802 /

379. Woelber, L, Bommert, M, Harter, P, Prieske, K, Zu Eulenburg, C, Jueckstock, J, et.al. Role of Pelvic Lymph Node Resection in Vulvar Squamous Cell Cancer: A Subset Analysis of the AGO-CaRE-1 Study., Ann Surg Oncol, 2021. 28 (11)(11): p. 6696-6704., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33723714 /

380. Jaeger, A, Prieske, K, Mathey, S, Fischer, I, Vettorazzi, E, Kuerti, S, et.al. Pelvic lymphadenectomy in vulvar cancer and its impact on prognosis and outcome., Arch Gynecol Obstet, 2022. 305 (1)(1): p. 233-240., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34387725 /

381. Hoffman, JS, Kumar, NB, Morley, GW, Microinvasive squamous carcinoma of the vulva: search for a definition., Obstet Gynecol, 1983. 61 (5)(5): p. 615-8., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6835615 /

382. Hacker, NF, Berek, JS, Lagasse, LD, Nieberg, RK, Leuchter, RS, Individualization of treatment for stage I squamous cell vulvar carcinoma., Obstet Gynecol, 1984. 63 (2)(2): p. 155-62., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6694808 /

383. Ross, MJ, Ehrmann, RL, Histologic prognosticators in stage I squamous cell carcinoma of the vulva., Obstet Gynecol, 1987. 70 (5)(5): p. 774-84., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3658290 /

384. Magrina, JF, Gonzalez-Bosquet, J, Weaver, AL, Gaffey, TA, Leslie, KO, Webb, MJ, et.al. Squamous cell carcinoma of the vulva stage IA: long-term results., Gynecol Oncol, 2000. 76 (1)(1): p. 24-7., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10620436 /

385. Iversen, T, Abeler, V, Aalders, J, Individualized treatment of stage I carcinoma of the vulva., Obstet Gynecol, 1981. 57 (1)(1): p. 85-9., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7454180 /

386. Magrina, JF, Webb, MJ, Gaffey, TA, Symmonds, RE, Stage I squamous cell cancer of the vulva., Am J Obstet Gynecol, 1979. 134 (4)(4): p. 453-9., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/453281 /

387. Parker, RT, Duncan, I, Rampone, J, Creasman, W, Operative management of early invasive epidermoid carcinoma of the vulva., Am J Obstet Gynecol, 1975. 123 (4)(4): p. 349-55., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1166863 /

388. Boice, CR, Seraj, IM, Thrasher, T, King, A, Microinvasive squamous carcinoma of the vulva: present status and reassessment., Gynecol Oncol, 1984. 18 (1)(1): p. 71-6., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6370797 /

389. Rowley, KC, Gallion, HH, Donaldson, ES, van Nagell, JR, Higgins, RV, Powell, DE, et.al. Prognostic factors in early vulvar cancer., Gynecol Oncol, 1988. 31 (1)(1): p. 43-9., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3410354 /

390. Benedet, JL, Miller, DM, Ehlen, TG, Bertrand, MA, Basal cell carcinoma of the vulva: clinical features and treatment results in 28 patients., Obstet Gynecol, 1997. 90 (5)(5): p. 765-8., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9351761 /

391. Wilkinson, EJ, Kurman RJ, Ellensen LH, Ronnett BM, Premalignant and malignant Tumors of the Vulva, in Blaustein´s Pathology of the Female Genital Tract. 6th ed.2011.

392. Van der Zee, AG, Oonk, MH, De Hullu, JA, Ansink, AC, Vergote, I, Verheijen, RH, et.al. Sentinel node dissection is safe in the treatment of early-stage vulvar cancer., J Clin Oncol, 2008. 26 (6)(6): p. 884-9., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18281661 /

393. 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 (1)(1): p. 293-9., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16631238 /

394. Courtney-Brooks, M, Sukumvanich, P, Beriwal, S, Zorn, KK, Richard, SD, Krivak, TC, Does the number of nodes removed impact survival in vulvar cancer patients with node-negative disease?, Gynecol Oncol, 2010. 117 (2)(2): p. 308-11., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20153883 /

395. Diehl, A, Volland, R, Kirn, V, Thangarajah, F, Eichler, C, Einzmann, T, et.al. The number of removed lymph nodes by inguinofemoral lymphadenectomy: impact on recurrence rates in patients with vulva carcinoma., Arch Gynecol Obstet, 2016. 294 (1)(1): p. 131-6., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26498758 /

396. Sopracordevole, F, Clemente, N, Giorda, G, Canzonieri, V, Alessandrini, L, Del Fabro, A, et.al. Number of Nodes Removed With Inguinofemoral Lymphadenectomy and Risk of Isolated Groin Recurrence in Women With FIGO Stage IB-II Squamous Cell Vulvar Cancer., Int J Gynecol Cancer, 2018. 28 (8)(8): p. 1600-1605., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30036227 /

397. Lingard, D, Free, K, Wright, RG, Battistutta, D, Invasive squamous cell carcinoma of the vulva: behaviour and results in the light of changing management regimens. A review of clinicohistological features predictive of regional lymph node involvement and local recurrence., Aust N Z J Obstet Gynaecol, 1992. 32 (2)(2): p. 137-45., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1520199 /

398. Stehman, FB, Bundy, BN, Dvoretsky, 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 (4)(4): p. 490-7., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1553164 /

399. 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 (2)(2): p. 215-20., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7729737 /

400. Klapdor, R, Hertel, H, Soergel, P, Hillemanns, P, Groin Recurrences in Node Negative Vulvar Cancer Patients After Sole Sentinel Lymph Node Dissection., Int J Gynecol Cancer, 2017. 27 (1)(1): p. 166-170., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27870709 /

401. Rutledge, F, Smith, JP, Franklin, EW, Carcinoma of the vulva., Am J Obstet Gynecol, 1970. 106 (8)(8): p. 1117-30., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5437811/

402. Monaghan, JM, Hammond, IG, Pelvic node dissection in the treatment of vulval carcinoma--is it necessary?, Br J Obstet Gynaecol, 1984. 91 (3)(3): p. 270-4., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6704351/

403. 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 (4)(4): p. 408-12., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6828268 /

404. 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 (3)(3): p. 327-34., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7774836 /

405. 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 (2)(2): p. 314-8., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10785485 /

406. 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 (6)(6): p. 1159-67., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12468158/

407. Gonzalez Bosquet, J, Magrina, JF, Gaffey, TA, Hernandez, JL, Webb, MJ, Cliby, WA, et.al. Long-term survival and disease recurrence in patients with primary squamous cell carcinoma of the

vulva., Gynecol Oncol, 2005. 97 (3)(3): p. 828-33., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15896831 /

408. Tantipalakorn, C, Robertson, G, Marsden, DE, Gebski, 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 (4)(4): p. 895-901., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19305336 /

409. Berman, ML, Soper, JT, Creasman, WT, Olt, GT, DiSaia, PJ, Conservative surgical management of superficially invasive stage I vulvar carcinoma., Gynecol Oncol, 1989. 35 (3)(3): p. 352-7., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2599471 /

410. Gordinier, ME, Malpica, A, Burke, TW, Bodurka, DC, Wolf, JK, Jhingran, A, et.al. Groin recurrence in patients with vulvar cancer with negative nodes on superficial inguinal lymphadenectomy., Gynecol Oncol, 2003. 90 (3)(3): p. 625-8., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13678736 /

411. Kirby, TO, Rocconi, RP, Numnum, TM, Kendrick, JE, Wright, J, Fowler, W, et.al. Outcomes of Stage I/II vulvar cancer patients after negative superficial inguinal lymphadenectomy., Gynecol Oncol, 2005. 98 (2)(2): p. 309-12., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15975642 /

412. DeSimone, CP, Van Ness, JS, Cooper, AL, Modesitt, SC, DePriest, PD, Ueland, FR, et.al. The treatment of lateral T1 and T2 squamous cell carcinomas of the vulva confined to the labium majus or minus., Gynecol Oncol, 2007. 104 (2)(2): p. 390-5., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17027067 /

413. van Beekhuizen, HJ, Auzin, M, van den Einden, LC, de Hullu, JA, van der Velden, J, Wildhagen, MF, et.al. Lymph node count at inguinofemoral lymphadenectomy and groin recurrences in vulvar cancer., Int J Gynecol Cancer, 2014. 24 (4)(4): p. 773-8., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24662136 /

414. Stehman, FB, Ali, S, DiSaia, PJ, Node count and groin recurrence in early vulvar cancer: A Gynecologic Oncology Group study., Gynecol Oncol, 2009. 113 (1)(1): p. 52-6., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19193428/

415. Struyk, APHB, Bouma, JJ, van Lindert, ACM, Early stage cancer of the vulva: a pilot investigation on cancer of the vulva in gynecologic oncology centers in the NetherlandsProc Int Gynecol Cancer Soc, 1989. p. 2: p. 303.

416. Hoffman, MS, Roberts, WS, Finan, MA, Fiorica, JV, Bryson, SC, Ruffolo, EH, et.al. 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 (2)(2): p. 192-7., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1592286 /

417. Lin, JY, DuBeshter, B, Angel, C, Dvoretsky, PM, Morbidity and recurrence with modifications of radical vulvectomy and groin dissection., Gynecol Oncol, 1992. 47 (1)(1): p. 80-6., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1427407 /

418. Andrews, SJ, Williams, BT, DePriest, PD, Gallion, HH, Hunter, JE, Buckley, SL, et.al. Therapeutic implications of lymph nodal spread in lateral T1 and T2 squamous cell carcinoma of the vulva., Gynecol Oncol, 1994. 55 (1)(1): p. 41-6., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7959264 /

419. Farias-Eisner, R, Cirisano, FD, Grouse, D, Leuchter, RS, Karlan, BY, Lagasse, LD, et.al. Conservative and individualized surgery for early squamous carcinoma of the vulva: the treatment of choice for stage I and II (T1-2N0-1M0) disease., Gynecol Oncol, 1994. 53 (1)(1): p. 55-8., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8175023 /

420. 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 (4)(4): p. 361-7., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8359283 /

421. Gonzalez Bosquet, J, Magrina, JF, Magtibay, PM, Gaffey, TA, Cha, SS, Jones, MB, et.al. Patterns of inguinal groin metastases in squamous cell carcinoma of the vulva., Gynecol Oncol, 2007. 105 (3)(3): p. 742-6., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17379281 /

422. Van der Kolk, WL, Van der Zee, AGJ, Slomovitz, BM, Baldwin, PJW, Van Doorn, HC, De Hullu, JA, et.al. Unilateral inguinofemoral lymphadenectomy in patients with early-stage vulvar squamous cell carcinoma and a unilateral metastatic sentinel lymph node is safe., Gynecol Oncol, 2022. 167 (1)(1): p. 3-10., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36085090 /

423. 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 (1)(1): p. 154-8., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17291247 /

424. Nooij, LS, Ongkiehong, PJ, van Zwet, EW, Bosse, T, Creutzberg, CL, Gaarenstroom, KN, et.al. Groin surgery and risk of recurrence in lymph node positive patients with vulvar squamous cell carcinoma., Gynecol Oncol, 2015. 139 (3)(3): p. 458-64., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26432039 /

425. Gaarenstroom, KN, Kenter, GG, Trimbos, JB, Agous, I, Amant, F, Peters, AA, et.al. Postoperative complications after vulvectomy and inguinofemoral lymphadenectomy using separate groin incisions., Int J Gynecol Cancer, 2003. 13 (4)(4): p. 522-7., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12911732 /

426. Oonk, MH, van Os, MA, de Bock, GH, de Hullu, JA, Ansink, AC, van der Zee, AG, A comparison of quality of life between vulvar cancer patients after sentinel lymph node procedure only and inguinofemoral lymphadenectomy., Gynecol Oncol, 2009. 113 (3)(3): p. 301-5., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19297013 /

427. Hinten, F, van den Einden, LC, Hendriks, JC, van der Zee, AG, Bulten, J, Massuger, LF, et.al. Risk factors for short- and long-term complications after groin surgery in vulvar cancer., Br J Cancer, 2011. 105 (9)(9): p. 1279-87., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21970884 /

428. Soliman, AA, Heubner, M, Kimmig, R, Wimberger, P, Morbidity of inguinofemoral lymphadenectomy in vulval cancer., ScientificWorldJournal, 2012. 2012 (): p. 341253., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22262953 /

429. 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 (2)(2): p. 201-7., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/453248 /

430. Hopkins, MP, Reid, GC, Vettrano, I, Morley, GW, Squamous cell carcinoma of the vulva: prognostic factors influencing survival., Gynecol Oncol, 1991. 43 (2)(2): p. 113-7., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1743551 /

431. Pouwer, AW, Arts, HJ, van der Velden, J, de Hullu, JA, Limiting the morbidity of inguinofemoral lymphadenectomy in vulvar cancer patients; a review., Expert Rev Anticancer Ther, 2017. 17 (7)(7): p. 615-624., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28608762 /

432. Zhang, SH, Sood, AK, Sorosky, JI, Anderson, B, Buller, RE, Preservation of the saphenous vein during inguinal lymphadenectomy decreases morbidity in patients with carcinoma of the vulva., Cancer, 2000. 89 (7)(7): p. 1520-5., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11013366 /

433. Rouzier, R, Haddad, B, Dubernard, G, Dubois, P, Paniel, BJ, Inguinofemoral dissection for carcinoma of the vulva: effect of modifications of extent and technique on morbidity and survival., J Am Coll Surg, 2003. 196 (3)(3): p. 442-50., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12648697 /

434. Zhang, X, Sheng, X, Niu, J, Li, H, Li, D, Tang, L, et.al. Sparing of saphenous vein during inguinal lymphadenectomy for vulval malignancies., Gynecol Oncol, 2007. 105 (3)(3): p. 722-6., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17408728/

435. Tranoulis, A, Laios, A, Theophilou, G, Bramis, K, Kehoe, S, The Impact of Saphenous Vein Sparing During Inguinal Lymphadenectomy on Postoperative Morbidity in Women With Vulval Cancer: An Updated Per-Groin Meta-analysis of Short-term Outcomes., Int J Gynecol Cancer, 2018. 28 (6)(6): p. 1232-1238., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29787421 /

436. Paley, PJ, Johnson, PR, Adcock, LL, Cosin, JA, Chen, MD, Fowler, JM, et.al. The effect of sartorius transposition on wound morbidity following inguinal-femoral lymphadenectomy., Gynecol Oncol, 1997. 64 (2)(2): p. 237-41., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9038269 /

437. Manci, N, Marchetti, C, Esposito, F, De Falco, C, Bellati, F, Giorgini, M, et.al. Inguinofemoral lymphadenectomy: randomized trial comparing inguinal skin access above or below the inguinal ligament., Ann Surg Oncol, 2009. 16 (3)(3): p. 721-8., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19104900 /

438. Pouwer, AW, Arts, HJ, Koopmans, CM, IntHout, J, Pijnenborg, JMA, de Hullu, JA, Reduced morbidity by using LigaSure compared to conventional inguinofemoral lymphadenectomy in vulvar cancer patients: A randomized controlled trial., Surg Oncol, 2020. 35 (): p. 149-155., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32877884 /

439. Nicklin, JL, Hacker, NF, Heintze, SW, Van Eijkeren, M, Durham, NJ, An anatomical study of inguinal lymph node topography and clinical implications for the surgical management of vulval cancer., Int J Gynecol Cancer, 1995. 5 (2)(2): p. 128-133., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11578467 /

440. Micheletti, L, Levi, AC, Bogliatto, F, Preti, M, Massobrio, M, Rationale and definition of the lateral extension of the inguinal lymphadenectomy for vulvar cancer derived from an embryological and anatomical study., J Surg Oncol, 2002. 81 (1)(1): p. 19-24., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12210022/

441. Dall, P, Hildebrandt, T, du Bois, A, Boetel, E, Ahlfaenger, J, Beckmann, MW, et.al. Feasibility of internal inguinoperitoneal drainage after inguinofemoral lymphadenectomy in vulvar cancer., Arch Gynecol Obstet, 2020. 301 (6)(6): p. 1513-1519., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32306054 /

442. Pouwer, AW, Hinten, F, van der Velden, J, Smolders, RGV, Slangen, BFM, Zijlmans, HJMAA, et.al. Volume-controlled versus short drainage after inguinofemoral lymphadenectomy in vulvar cancer patients: A Dutch nationwide prospective study., Gynecol Oncol, 2017. 146 (3)(3): p. 580-587., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28687171 /

443. 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 (2)(2): p. 351-61., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25703673 /

444. Homesley, HD, Bundy, BN, Sedlis, A, Yordan, E, Berek, JS, Jahshan, A, et.al. Assessment of current International Federation of Gynecology and Obstetrics staging of vulvar carcinoma relative to prognostic factors for survival (a Gynecologic Oncology Group study)., Am J Obstet Gynecol, 1991. 164 (4)(4): p. 997-1003; discussion 1003-4., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2014852 /

445. 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 (2)(2): p. 419-24., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12957253 /

446. Levenback, CF, Ali, S, Coleman, RL, Gold, MA, Fowler, JM, Judson, PL, et.al. 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 (31)(31): p. 3786-91., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22753905 /

447. 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 (1)(1): p. 237-45., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23612317/

448. Swift, BE, Tigert, M, Nica, A, Covens, A, Vicus, D, Parra-Herran, C, et.al. The accuracy of intraoperative frozen section examination of sentinel lymph nodes in squamous cell cancer of the vulva., Gynecol Oncol, 2022. 164 (2)(2): p. 393-397., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34893347 /

449. Brunner, AH, Polterauer, S, Tempfer, C, Joura, E, Reinthaller, A, Horvat, R, et.al. The accuracy of intraoperative frozen section of the inguinal sentinel lymph node in vulvar cancer., Anticancer Res, 2008. 28 (6B)(6B): p. 4091-4., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19192665/

450. Deken, MM, van Doorn, HC, Verver, D, Boogerd, LSF, de Valk, KS, Rietbergen, DDD, et.al. Near-infrared fluorescence imaging compared to standard sentinel lymph node detection with blue dye in patients with vulvar cancer - a randomized controlled trial., Gynecol Oncol, 2020. 159 (3)(3): p. 672-680., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33041071 /

451. Koual, M, Benoit, L, Nguyen-Xuan, HT, Bentivegna, E, Azaïs, H, Bats, AS, Diagnostic value of indocyanine green fluorescence guided sentinel lymph node biopsy in vulvar cancer: A systematic review., Gynecol Oncol, 2021. 161 (2)(2): p. 436-441., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33551201 /

452. Di Donna, MC, Quartuccio, N, Giallombardo, V, Sturiale, L, Arnone, A, Ricapito, R, et.al. Detection of sentinel lymph node in vulvar cancer using , Arch Gynecol Obstet, 2023. 307 (6)(6): p. 1677-1686., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35608701 /

453. Vida, B, Lintner, B, Veres, DS, Várbíró, S, Merkely, P, Lőczi, L, et.al. Assessing the comparative efficacy of sentinel lymph node detection techniques in vulvar cancer: a systematic review and meta-analysis., Am J Obstet Gynecol, 2025. 233 (5)(5): p. 363-379.e9., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40311826/

454. Klapdor, R, Hillemanns, P, Wölber, L, Jückstock, J, Hilpert, F, de Gregorio, N, et.al. Association between obesity and vulvar cancer recurrence: an analysis of the AGO-CaRE-1 study., Int J Gynecol Cancer, 2020. 30 (7)(7): p. 920-926., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32467335 /

455. Coleman, RL, Ali, S, Levenback, CF, Gold, MA, Fowler, JM, Judson, PL, et.al. Is bilateral lymphadenectomy for midline squamous carcinoma of the vulva always necessary? An analysis from Gynecologic Oncology Group (GOG) 173., Gynecol Oncol, 2013. 128 (2)(2): p. 155-9., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23201592/

456. Rob, L, Robova, H, Pluta, M, Strnad, P, Kacirek, J, Skapa, P, et.al. Further data on sentinel lymph node mapping in vulvar cancer by blue dye and radiocolloid Tc99., Int J Gynecol Cancer, 2007. 17 (1)(1): p. 147-53., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17291246/

457. Te Grootenhuis, NC, van der Zee, AG, van Doorn, HC, van der Velden, J, Vergote, I, Zanagnolo, V, et.al. Sentinel nodes in vulvar cancer: Long-term follow-up of the GROningen INternational Study on Sentinel nodes in Vulvar cancer (GROINSS-V) I., Gynecol Oncol, 2016. 140 (1)(1): p. 8-14., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26428940 /

458. Zach, D, Åvall-Lundqvist, E, Falconer, H, Hellman, K, Johansson, H, Flöter Rådestad, A, Patterns of recurrence and survival in vulvar cancer: A nationwide population-based study., Gynecol Oncol, 2021. 161 (3)(3): p. 748-754., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33736857 /

459. Frey, JN, Hampl, M, Mueller, MD, Günthert, AR, Should Groin Recurrence Still Be Considered as a Palliative Situation in Vulvar Cancer Patients?: A Brief Report., Int J Gynecol Cancer, 2016. 26 (3)(3): p. 575-9., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26894938 /

460. Pouwer, AW, Mus, R, IntHout, J, van der Zee, A, Bulten, J, Massuger, L, et.al. The efficacy of ultrasound in the follow up after a negative sentinel lymph node in women with vulvar cancer: a prospective single-centre study., BJOG, 2018. 125 (11)(11): p. 1461-1468., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29924914 /

461. Meads, C, Sutton, AJ, Rosenthal, AN, Małysiak, S, Kowalska, M, Zapalska, A, et.al. Sentinel lymph node biopsy in vulval cancer: systematic review and meta-analysis., Br J Cancer, 2014. 110 (12)(12): p. 2837-46., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24867697/

462. de Hullu, JA, Ansink, AC, Tymstra, T, van der Zee, AG, What doctors and patients think about false-negative sentinel lymph nodes in vulvar cancer., J Psychosom Obstet Gynaecol, 2001. 22 (4)(4): p. 199-203., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11840573/

463. Farrell, R, Gebski, V, Hacker, NF, Quality of life after complete lymphadenectomy for vulvar cancer: do women prefer sentinel lymph node biopsy?, Int J Gynecol Cancer, 2014. 24 (4)(4): p. 813-9., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24662129/

464. Oonk, MH, van Hemel, BM, Hollema, H, de Hullu, JA, Ansink, AC, Vergote, I, et.al. Size of sentinel-node metastasis and chances of non-sentinel-node involvement and survival in early stage vulvar cancer: results from GROINSS-V, a multicentre observational study., Lancet Oncol, 2010. 11 (7)(7): p. 646-52., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20537946 /

465. Oonk, MHM, Slomovitz, B, Baldwin, PJW, van Doorn, HC, van der Velden, J, de Hullu, JA, et.al. Radiotherapy Versus Inguinofemoral Lymphadenectomy as Treatment for Vulvar Cancer Patients With Micrometastases in the Sentinel Node: Results of GROINSS-V II., J Clin Oncol, 2021. 39 (32)(32): p. 3623-3632., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34432481 /

466. Ignatov, T, Gaßner, J, Bozukova, M, Ivros, S, Mészáros, J, Ortmann, O, et.al. Contralateral lymph node metastases in patients with vulvar cancer and unilateral sentinel lymph node metastases., Acta Obstet Gynecol Scand, 2021. 100 (8)(8): p. 1520-1525., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33811323 /

467. Winarno, AS, Mondal, A, Martignoni, FC, Fehm, TN, Hampl, M, The potential risk of contralateral non-sentinel groin node metastasis in women with early primary vulvar cancer following unilateral sentinel node metastasis: a single center evaluation in University Hospital of Düsseldorf., BMC Womens Health, 2021. 21 (1)(1): p. 23., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33435958 /

468. Woelber, L, Eulenburg, C, Grimm, D, Trillsch, F, Bohlmann, I, Burandt, E, et.al. The Risk of Contralateral Non-sentinel Metastasis in Patients with Primary Vulvar Cancer and Unilaterally Positive Sentinel Node., Ann Surg Oncol, 2016. 23 (8)(8): p. 2508-14., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26856721 /

469. Nica, A, Covens, A, Vicus, D, Kupets, R, Osborne, R, Cesari, M, et.al. Sentinel lymph nodes in vulvar cancer: Management dilemmas in patients with positive nodes and larger tumors., Gynecol Oncol, 2019. 152 (1)(1): p. 94-100., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30454877 /

470. Ennik, TA, Allen, DG, Bekkers, RL, Hyde, SE, Grant, PT, Effects of previous surgery on the detection of sentinel nodes in women with vulvar cancer., Int J Gynecol Cancer, 2011. 21 (9)(9): p. 1679-83., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21997173 /

471. Woelber, L, Grimm, D, Vettorazzi, E, Wisotzki, C, Trillsch, F, Jaenicke, F, et.al. Secondary sentinel node biopsy after previous excision of the primary tumor in squamous cell carcinoma of the vulva., Ann Surg Oncol, 2013. 20 (5)(5): p. 1701-6., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23132121 /

472. Pascoal, E, Alyafi, M, Pokoradi, A, Eiriksson, L, Helpman, L, Inguinofemoral sentinel lymph node biopsy by scar injection in vulvar cancer: an assessment of feasibility and long-term outcomes., Int J Gynecol Cancer, 2022. 32 (12)(12): p. 1512-1518., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36332935 /

473. Zach, D, Stenström Bohlin, K, Kannisto, P, Moberg, L, Kjölhede, P, Time to extend the indication for sentinel node biopsy in vulvar cancer? Results from a prospective nationwide Swedish study., Int J Gynecol Cancer, 2023. 33 (12)(12): p. 1845-1852., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37918956/

474. van Doorn, HC, van Beekhuizen, HJ, Gaarenstroom, KN, van der Velden, J, van der Zee, AG, Oonk, MH, et.al. Repeat sentinel lymph node procedure in patients with recurrent vulvar squamous cell carcinoma is feasible., Gynecol Oncol, 2016. 140 (3)(3): p. 415-9., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26797295/

475. Pleunis, N, Pouwer, AW, Oonk, MHM, van Doorn, HC, Tjiong, MY, van der Velden, J, et.al. Incidence of inguinofemoral lymph node metastases at the first local recurrence of vulvar cancer: a Dutch nationwide study., Br J Cancer, 2023. 129 (6)(6): p. 956-964., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37507545 /

476. 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 (6)(6): p. 733-40., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3785783 /

477. Paladini, D, Cross, P, Lopes, A, Monaghan, JM, Prognostic significance of lymph node variables in squamous cell carcinoma of the vulva., Cancer, 1994. 74 (9)(9): p. 2491-6., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7923005 /

478. Klemm, P, Marnitz, S, Köhler, C, Braig, U, Schneider, A, Clinical implication of laparoscopic pelvic lymphadenectomy in patients with vulvar cancer and positive groin nodes., Gynecol Oncol, 2005. 99 (1)(1): p. 101-5., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15982723 /

479. Woelber, L, Prieske, K, Eulenburg, CZ, Corradini, S, Petersen, C, Bommert, M, et.al. Adjuvant radiotherapy and local recurrence in vulvar cancer - a subset analysis of the AGO-CaRE-1 study., Gynecol Oncol, 2022. 164 (1)(1): p. 68-75., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34794839 /

480. 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 (3)(3): p. 313-6., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1612509/

481. 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 (3)(3): p. 537-546., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19701032 /

482. Woelber, L, Hampl, M, Eulenburg, CZ, Prieske, K, Hambrecht, J, Fuerst, S, et.al. Risk for Pelvic Metastasis and Role of Pelvic Lymphadenectomy in Node-Positive Vulvar Cancer-Results from the AGO-VOP.2 QS Vulva Study., Cancers (Basel), 2022. 14 (2)(2):, https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35053582/

483. Raspagliesi, F, Hanozet, F, Ditto, A, Solima, E, Zanaboni, F, Vecchione, F, et.al. Clinical and pathological prognostic factors in squamous cell carcinoma of the vulva., Gynecol Oncol, 2006. 102 (2)(2): p. 333-7., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16466657/

484. Nguyen, NT, Zhao, X, Ponzini, M, Wilson, M, Leiserowitz, G, Brooks, RA, Time to completion of radiation treatment in locally advanced squamous cell carcinoma of the vulva and the impact on survival., Gynecol Oncol, 2022. 167 (2)(2): p. 159-166., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36154760/

485. 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 (2)(2): p. 381-9., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9226327 /

486. 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 (3)(3): p. 545-9., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23747330 /

487. Ignatov, T, Eggemann, H, Burger, E, Costa, SD, Ignatov, A, Adjuvant radiotherapy for vulvar cancer with close or positive surgical margins., J Cancer Res Clin Oncol, 2016. 142 (2)(2): p. 489-95., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26498775 /

488. Chapman, BV, Gill, BS, Viswanathan, AN, Balasubramani, GK, Sukumvanich, P, Beriwal, S, Adjuvant Radiation Therapy for Margin-Positive Vulvar Squamous Cell Carcinoma: Defining the Ideal Dose-Response Using the National Cancer Data Base., Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2017. 97 (1)(1): p. 107-117., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27843030 /

489. Woelber, L, Eulenburg, C, Kosse, J, Neuser, P, Heiss, C, Hantschmann, P, et.al. Predicting the course of disease in recurrent vulvar cancer - A subset analysis of the AGO-CaRE-1 study., Gynecol Oncol, 2019. 154 (3)(3): p. 571-576., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31324454 /

490. Woelber, L, Mahner, S, Voelker, K, Eulenburg, CZ, Gieseking, F, Choschzick, M, et.al. Clinicopathological prognostic factors and patterns of recurrence in vulvar cancer., Anticancer Res, 2009. 29 (2)(2): p. 545-52., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19331201/

491. Fons, G, Groenen, SM, Oonk, MH, Ansink, AC, van der Zee, AG, Burger, MP, et.al. Adjuvant radiotherapy in patients with vulvar cancer and one intra capsular lymph node metastasis is not beneficial., Gynecol Oncol, 2009. 114 (2)(2): p. 343-5., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19481242/

492. Mahner, S, Jueckstock, J, Hilpert, F, Neuser, P, Harter, P, de Gregorio, N, et.al. Adjuvant therapy in lymph node-positive vulvar cancer: the AGO-CaRE-1 study., J Natl Cancer Inst, 2015. 107 (3)(3):, https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25618900/

493. Mahner, S, Prieske, K, Grimm, D, Trillsch, F, Prieske, S, von Amsberg, G, et.al. Systemic treatment of vulvar cancer., Expert Rev Anticancer Ther, 2015. 15 (6)(6): p. 629-37., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25997120 /

494. Luchini, C, Nottegar, A, Solmi, M, Sergi, G, Manzato, E, Capelli, P, et.al. Prognostic implications of extranodal extension in node-positive squamous cell carcinoma of the vulva: A systematic review and meta-analysis., Surg Oncol, 2016. 25 (1)(1): p. 60-5., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26394825/

495. Polterauer, S, Schwameis, R, Grimm, C, Macuks, R, Iacoponi, S, Zalewski, K, et.al. Prognostic value of lymph node ratio and number of positive inguinal nodes in patients with vulvar cancer., Gynecol Oncol, 2017. 147 (1)(1): p. 92-97., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28797698/

496. Stehman, FB, Bundy, BN, Thomas, G, Varia, M, Okagaki, T, Roberts, J, et.al. Groin dissection versus groin radiation in carcinoma of the vulva: a Gynecologic Oncology Group study., Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1992. 24 (2)(2): p. 389-96., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1526880/

497. van der Velden, J, Pleunis, N, Barlow, E, Zijlmans, H, de Hullu, J, Hacker, NF, et.al. Radiotherapy is not indicated in patients with vulvar squamous cell carcinoma and only one occult intracapsular groin node metastasis., Gynecol Oncol, 2021. 160 (1)(1): p. 128-133., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33067000/

498. Serre, E, Raimond, E, Diguisto, C, Bendifallah, S, Body, G, Touboul, C, et.al. Inguino-femoral radiotherapy in vulvar squamous cell carcinoma: clues to revised indications in patients with only one intracapsular lymph node metastasis., Acta Oncol, 2020. 59 (5)(5): p. 518-524., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31718368/

499. Shylasree, TS, Bryant, A, Howells, RE, Chemoradiation for advanced primary vulval cancer., Cochrane Database Syst Rev, 2011. 2011 (4)(4): p. CD003752., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21491387/

500. 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, 2008. 108 (3)(3): p. 584-90., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18155755/

501. Mulayim, N, Foster Silver, D, Schwartz, PE, Higgins, S, Chemoradiation with 5-fluorouracil and mitomycin C in the treatment of vulvar squamous cell carcinoma., Gynecol Oncol, 2004. 93 (3)(3): p. 659-66., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15196861/

502. Tagliaferri, L, Lancellotta, V, Casà, C, Fragomeni, SM, Ferioli, M, Gentileschi, S, et.al. The Radiotherapy Role in the Multidisciplinary Management of Locally Advanced Vulvar Cancer: A Multidisciplinary VulCan Team Review., Cancers (Basel), 2021. 13 (22)(22):, https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34830901/

503. Moore, DH, Ali, S, Koh, WJ, Michael, H, Barnes, MN, McCourt, CK, et.al. 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 (3)(3): p. 529-33., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22079361/

504. van Triest, B, Rasing, M, van der Velden, J, de Hullu, J, Witteveen, PO, Beukema, JC, et.al. Phase II study of definitive chemoradiation for locally advanced squamous cell cancer of the vulva: An efficacy study., Gynecol Oncol, 2021. 163 (1)(1): p. 117-124., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34301412/

505. 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 (1)(1): p. 79-85., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9747823/

506. Sebag-Montefiore, DJ, McLean, C, Arnott, SJ, Blake, P, Van Dam, P, Hudson, CN, et.al. Treatment of advanced carcinoma of the vulva with chemoradiotherapy - can exenterative surgery be avoided?, Int J Gynecol Cancer, 1994. 4 (3)(3): p. 150-155., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11578399/

507. 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. 48 (4)(4): p. 1007-13., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11072157/

508. Lupi, G, Raspagliesi, F, Zucali, R, Fontanelli, R, Paladini, D, Kenda, R, et.al. Combined preoperative chemoradiotherapy followed by radical surgery in locally advanced vulvar carcinoma. A pilot study., Cancer, 1996. 77 (8)(8): p. 1472-8., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8608531/

509. Beriwal, S, Shukla, G, Shinde, A, Heron, DE, Kelley, JL, Edwards, RP, et.al. 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 (5)(5): p. 1269-74., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23273997/

510. van Doorn, HC, Ansink, A, Verhaar-Langereis, M, Stalpers, L, Neoadjuvant chemoradiation for advanced primary vulvar cancer., Cochrane Database Syst Rev, 2006. (3)(3): p. CD003752., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16856018/

511. Natesan, D, Hong, JC, Foote, J, Sosa, JA, Havrilesky, L, Chino, J, Primary Versus Preoperative Radiation for Locally Advanced Vulvar Cancer., Int J Gynecol Cancer, 2017. 27 (4)(4): p. 794-804., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28333840/

512. Gill, BS, Bernard, ME, Lin, JF, Balasubramani, GK, Rajagopalan, MS, Sukumvanich, P, et.al. Impact of adjuvant chemotherapy with radiation for node-positive vulvar cancer: A National Cancer Data Base (NCDB) analysis., Gynecol Oncol, 2015. 137 (3)(3): p. 365-72., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25868965/

513. Rydzewski, NR, Kanis, MJ, Donnelly, ED, Lurain, JR, Strauss, JB, Role of adjuvant external beam radiotherapy and chemotherapy in one versus two or more node-positive vulvar cancer: A National Cancer Database study., Radiother Oncol, 2018. 129 (3)(3): p. 534-539., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29631932/

514. Gaffney, DK, King, B, Viswanathan, AN, Barkati, M, Beriwal, S, Eifel, P, et.al. Consensus Recommendations for Radiation Therapy Contouring and Treatment of Vulvar Carcinoma., Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2016. 95 (4)(4): p. 1191-200., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27130794/

515. McCall, AR, Olson, MC, Potkul, RK, The variation of inguinal lymph node depth in adult women and its importance in planning elective irradiation for vulvar cancer., Cancer, 1995. 75 (9)(9): p. 2286-8., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7712438/

516. 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 (3)(3): p. 310-3., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22317848/

517. Mazumder, K, Elangovan, A, Rai, B, Suri, V, Jain, V, Kalra, J, et.al. Conventional radiotherapy and intensity-modulated radiotherapy in carcinoma vulva: An experience from a tertiary medical center of India., South Asian J Cancer, 2019. 8 (1)(1): p. 41-43., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30766852/

518. Laliscia, C, Fabrini, MG, Cafaro, I, Barcellini, A, Baldaccini, D, Miniati, M, et.al. Adjuvant Radiotherapy in High-Risk Squamous Cell Carcinoma of the Vulva: A Two-Institutional Italian Experience., Oncol Res Treat, 2017. 40 (12)(12): p. 778-783., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29183034 /

519. Rao, YJ, Chundury, A, Schwarz, JK, Hassanzadeh, C, DeWees, T, Mullen, D, et.al. Intensity modulated radiation therapy for squamous cell carcinoma of the vulva: Treatment technique and outcomes., Adv Radiat Oncol, 2017. 2 (2)(2): p. 148-158., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28740926/

520. Rao, YJ, Chundury, A, Schwarz, JK, Hassanzadeh, C, DeWees, T, Mullen, D, et.al. Intensity modulated radiation therapy for squamous cell carcinoma of the vulva: Treatment technique and outcomes., Adv Radiat Oncol, 2017. 2 (2)(2): p. 148-158., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28740926 /

521. Swanick, CW, Eifel, PJ, Huo, J, Meyer, LA, Smith, GL, Challenges to delivery and effectiveness of adjuvant radiation therapy in elderly patients with node-positive vulvar cancer., Gynecol Oncol, 2017. 146 (1)(1): p. 87-93., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28506563/

522. 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 (5)(5): p. 1235-44., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10889377/

523. Kim, Y, Kim, JY, Kim, JY, Lee, NK, Kim, JH, Kim, YB, et.al. Treatment outcomes of curative radiotherapy in patients with vulvar cancer: results of the retrospective KROG 1203 study., Radiat Oncol J, 2015. 33 (3)(3): p. 198-206., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26484303/

524. Kumar, PP, Good, RR, Scott, JC, Techniques for management of vulvar cancer by irradiation alone., Radiat Med, 1988. 6 (4)(4): p. 185-91., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3212218/

525. Laliscia, C, Gadducci, A, Fabrini, MG, Barcellini, A, Parietti, E, Pasqualetti, F, et.al. Definitive radiotherapy for recurrent vulvar carcinoma after primary surgery: a two-institutional Italian experience., Tumori, 2019. 105 (3)(3): p. 225-230., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30791828/

526. Perez, CA, Grigsby, PW, Chao, C, Galakatos, A, Garipagaoglu, M, Mutch, D, et.al. Irradiation in carcinoma of the vulva: factors affecting outcome., Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1998. 42 (2)(2): p. 335-44., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9788413/

527. Rao, YJ, Hui, C, Chundury, A, Schwarz, JK, DeWees, T, Powell, MA, et.al. Which patients with inoperable vulvar cancer may benefit from brachytherapy in addition to external beam radiation? A Surveillance, Epidemiology, and End Results analysis., Brachytherapy, 2017. 16 (4)(4): p. 831-840., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28533162 /

528. Lancellotta, V, Macchia, G, Garganese, G, Fionda, B, Fragomeni, SM, D'Aviero, A, et.al. The role of brachytherapy (interventional radiotherapy) for primary and/or recurrent vulvar cancer: a Gemelli Vul.Can multidisciplinary team systematic review., Clin Transl Oncol, 2021. 23 (8)(8): p. 1611-1619., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33650029/

529. Alanyali, S, Duran, Ö, Özsaran, Z, Özsaran, A, Akman, L, Solmaz, U, et.al. Treatment results and prognostic factors of patients with vulvar cancer treated with postoperative or definitive radiotherapy., Tumori, 2016. 2016 (3)(3): p. 311-5., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27079905/

530. Laliscia, C, Fabrini, MG, Cafaro, I, Barcellini, A, Baldaccini, D, Miniati, M, et.al. Adjuvant Radiotherapy in High-Risk Squamous Cell Carcinoma of the Vulva: A Two-Institutional Italian Experience., Oncol Res Treat, 2017. 40 (12)(12): p. 778-783., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29183034/

531. Laliscia, C, Gadducci, A, Fabrini, MG, Barcellini, A, Parietti, E, Pasqualetti, F, et.al. Definitive radiotherapy for recurrent vulvar carcinoma after primary surgery: a two-institutional Italian experience., Tumori, 2019. 105 (3)(3): p. 225-230., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30791828/

532. Pirtoli, L, Rottoli, ML, Results of radiation therapy for vulvar carcinoma., Acta Radiol Oncol, 1982. 21 (1)(1): p. 45-8., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6178256/

533. Laliscia, C, Gadducci, A, Montrone, S, Tana, R, Morganti, R, Fabrini, MG, Radiotherapy as Definitive Treatment of Patients with Primary Vulvar Carcinoma Unfit for Surgery and with Recurrent Vulvar Carcinoma After Primary Radical Surgery: Results of a Retrospective Single-center Study., Anticancer Res, 2016. 36 (1)(1): p. 387-91., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26722070 /

534. Richman, AH, Vargo, JA, Ling, DC, Sukumvanich, P, Berger, JL, Boisen, MM, et.al. Dose-escalated intensity modulated radiation therapy in patients with locally-advanced vulvar cancer - does it increase response rate?, Gynecol Oncol, 2020. 159 (3)(3): p. 657-662., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32981696/

535. Rao, YJ, Chin, RI, Hui, C, Mutch, DG, Powell, MA, Schwarz, JK, et.al. Improved survival with definitive chemoradiation compared to definitive radiation alone in squamous cell carcinoma of the vulva: A review of the National Cancer Database., Gynecol Oncol, 2017. 146 (3)(3): p. 572-579., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28662775/

536. Stecklein, SR, Frumovitz, M, Klopp, AH, Gunther, JR, Eifel, PJ, Effectiveness of definitive radiotherapy for squamous cell carcinoma of the vulva with gross inguinal lymphadenopathy., Gynecol Oncol, 2018. 148 (3)(3): p. 474-479., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29336837/

537. Mukai, Y, Koike, I, Matsunaga, T, Yokota, NR, Kaizu, H, Takano, S, et.al. Outcome of Radiation Therapy for Locally Advanced Vulvar Carcinoma: Analysis of Inguinal Lymph Node., In Vivo, 2020. 34 (1)(1): p. 307-313., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31882493/

538. 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 (2)(2): p. 409-18., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12957252/

539. Ashmore, S, Crafton, SM, Miller, EM, Krivak, TC, Glaser, SM, Teterichko, SR, et.al. Optimal overall treatment time for adjuvant therapy for women with completely resected, node-positive vulvar cancer., Gynecol Oncol, 2021. 161 (1)(1): p. 63-69., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33500149/

540. Macchia, G, Casà, C, Ferioli, M, Lancellotta, V, Pezzulla, D, Pappalardi, B, et.al. Observational multicenter Italian study on vulvar cancer adjuvant radiotherapy (OLDLADY 1.2): a cooperation among AIRO Gyn, MITO and MaNGO groups., Radiol Med, 2022. 127 (11)(11): p. 1292-1302., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36088437/

541. Song, S, Rudra, S, Hasselle, MD, Dorn, PL, Mell, LK, Mundt, AJ, et.al. The effect of treatment time in locally advanced cervical cancer in the era of concurrent chemoradiotherapy., Cancer, 2013. 119 (2)(2): p. 325-31., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22806897/

542. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF), S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom - Version 2.2, 2022., https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/zervixkarzinom

543. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF), S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms.Leitlinienprogramm Onkologie, 2021., https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/mammakarzinom

544. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF), S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren (Version 6.1), 2025., https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/ovarialkarzinom

545. Ba, Y, Yue, P, Leung, JW, Wang, H, Lin, Y, Bai, B, et.al. Percutaneous transhepatic biliary drainage may be the preferred preoperative drainage method in hilar cholangiocarcinoma., Endosc Int Open, 2020. 8 (2)(2): p. E203-E210., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32010755/

546. Bach, AM, Hann, LE, Brown, KT, Getrajdman, GI, Herman, SK, Fong, Y, et.al. Portal vein evaluation with US: comparison to angiography combined with CT arterial portography., Radiology, 1996. 201 (1)(1): p. 149-54., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8816536/

547. Bachs, L, Parés, A, Elena, M, Piera, C, Rodés, J, Comparison of rifampicin with phenobarbitone for treatment of pruritus in biliary cirrhosis., Lancet, 1989. 1 (8638)(8638): p. 574-6., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2564110/

548. Horton, John, Principles of biomedical ethics: Fifth edition. T. L. Beauchamp & J. F. Childress. New York: Oxford University Press, 2001. xiv+454pp. Price £19.95. ISBN 0-19-514332-9, 2002/01/01. 96: p. 107.

549. Bagante, F, Spolverato, G, Weiss, M, Alexandrescu, S, Marques, HP, Aldrighetti, L, et.al. Assessment of the Lymph Node Status in Patients Undergoing Liver Resection for Intrahepatic Cholangiocarcinoma: the New Eighth Edition AJCC Staging System., J Gastrointest Surg, 2018. 22 (1)(1): p. 52-59., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28424987/

550. Bagante, F, Spolverato, G, Weiss, M, Alexandrescu, S, Marques, HP, Aldrighetti, L, et.al. Surgical Management of Intrahepatic Cholangiocarcinoma in Patients with Cirrhosis: Impact of Lymphadenectomy on Peri-Operative Outcomes., World J Surg, 2018. 42 (8)(8): p. 2551-2560., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29299649/

551. Bahleda, R, Italiano, A, Hierro, C, Mita, A, Cervantes, A, Chan, N, et.al. Multicenter Phase I Study of Erdafitinib (JNJ-42756493), Oral Pan-Fibroblast Growth Factor Receptor Inhibitor, in Patients with Advanced or Refractory Solid Tumors., Clin Cancer Res, 2019. 25 (16)(16): p. 4888-4897., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31088831/

552. Bang, JY, Navaneethan, U, Hasan, M, Hawes, R, Varadarajulu, S, Stent placement by EUS or ERCP for primary biliary decompression in pancreatic cancer: a randomized trial (with videos)., Gastrointest Endosc, 2018. 88 (1)(1): p. 9-17., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29574126/

553. Barney, BM, Olivier, KR, Miller, RC, Haddock, MG, Clinical outcomes and toxicity using stereotactic body radiotherapy (SBRT) for advanced cholangiocarcinoma., Radiat Oncol, 2012. 7 (): p. 67., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22553982/

554. Bartsch, F, Paschold, M, Baumgart, J, Hoppe-Lotichius, M, Heinrich, S, Lang, H, Surgical Resection for Recurrent Intrahepatic Cholangiocarcinoma., World J Surg, 2019. 43 (4)(4): p. 1105-1116., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30523392/

555. Steinbach, K., van Oorschot, B. Anselm, R.; Leppert, K. Schweitzer, S., Hausmann, C., Köhler, N., Wer soll entscheiden?, 2004., https://api.aerzteblatt.de/pdf/ao/1/41/s3.pdf

556. Bartsch, F, Tripke, V, Baumgart, J, Hoppe-Lotichius, M, Heinrich, S, Lang, H, Extended resection of intrahepatic cholangiocarcinoma: A retrospective single-center cohort study., Int J Surg, 2019. 67 (): p. 62-69., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31121329/

557. Baur, J, Ritter, CO, Germer, CT, Klein, I, Kickuth, R, Steger, U, Transarterial chemoembolization with drug-eluting beads versus conventional transarterial chemoembolization in locally advanced hepatocellular carcinoma., Hepat Med, 2016. 8 (): p. 69-74., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27382341/

558. Beal, EW, Dittmar, KM, Hanje, AJ, Michaels, AJ, Conteh, L, Davidson, G, et.al. Pretransplant Locoregional Therapy for Hepatocellular Carcinoma: Evaluation of Explant Pathology and Overall Survival., Front Oncol, 2016. 6 (): p. 143., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27379205/

559. Becker, NS, Rodriguez, JA, Barshes, NR, O'Mahony, CA, Goss, JA, Aloia, TA, Outcomes analysis for 280 patients with cholangiocarcinoma treated with liver transplantation over an 18-year period., J Gastrointest Surg, 2008. 12 (1)(1): p. 117-22., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17963015/

560. Bège, T, Le Treut, YP, Hardwigsen, J, Ananian, P, Richa, H, Campan, P, et.al. Prognostic factors after resection for hepatocellular carcinoma in nonfibrotic or moderately fibrotic liver. A 116-case European series., J Gastrointest Surg, 2007. 11 (5)(5): p. 619-25., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17468920/

561. Berenguer, M, Burra, P, Ghobrial, M, Hibi, T, Metselaar, H, Sapisochin, G, et.al. Posttransplant Management of Recipients Undergoing Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma. Working Group Report From the ILTS Transplant Oncology Consensus Conference., Transplantation, 2020. 104 (6)(6): p. 1143-1149., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32217940/

562. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF), Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von erwachsenen Krebspatient*innen - Version 2.1, 2023., https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/psychoonkologie

563. Badran, H, Elsabaawy, MM, Ragab, A, Aly, RA, Alsebaey, A, Sabry, A, Baseline Sarcopenia is Associated with Lack of Response to Therapy, Liver Decompensation and High Mortality in Hepatocellular Carcinoma Patients., Asian Pac J Cancer Prev, 2020. 21 (11)(11): p. 3285-3290., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33247686/

564. Bergasa, NV, Talbot, TL, Alling, DW, Schmitt, JM, Walker, EC, Baker, BL, et.al. A controlled trial of naloxone infusions for the pruritus of chronic cholestasis., Gastroenterology, 1992. 102 (2)(2): p. 544-9., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1732125/

565. Berry, K, Ioannou, GN, Serum alpha-fetoprotein level independently predicts posttransplant survival in patients with hepatocellular carcinoma., Liver Transpl, 2013. 19 (6)(6): p. 634-45., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23536495/

566. Bhangui, P, Allard, MA, Vibert, E, Cherqui, D, Pelletier, G, Cunha, AS, et.al. Salvage Versus Primary Liver Transplantation for Early Hepatocellular Carcinoma: Do Both Strategies Yield Similar Outcomes?, Ann Surg, 2016. 264 (1)(1): p. 155-63., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26649581/

567. Bholee, AK, Peng, K, Zhou, Z, Chen, J, Xu, L, Zhang, Y, et.al. Radiofrequency ablation combined with transarterial chemoembolization versus hepatectomy for patients with hepatocellular carcinoma within Milan criteria: a retrospective case-control study., Clin Transl Oncol, 2017. 19 (7)(7): p. 844-852., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28070766/

568. Benson, AB, Abrams, TA, Ben-Josef, E, Bloomston, PM, Botha, JF, Clary, BM, et.al. NCCN clinical practice guidelines in oncology: hepatobiliary cancers., J Natl Compr Canc Netw, 2009. 7 (4)(4): p. 350-91., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19406039/

569. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF), S3-Leitlinie Komplementärmedizin in der Behandlung onkologischer PatientInnen (Version 2.0), 2024., https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/komplementaermedizin

570. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF), S3-Leitlinie Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen (Version 2.0), 2025., https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/supportive-therapie

571. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF), S3-Leitlinie Palliativmedizin (Version 2.2), 2020., https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/palliativmedizin

572. 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 (3)(3): p. 187-203., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22019489 /

573. 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 (): p. 219-24., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16515594 /

574. Ernst, E, Cassileth, BR, The prevalence of complementary/alternative medicine in cancer: a systematic review., Cancer, 1998. 83 (4)(4): p. 777-82., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9708945 /

575. Paul, M, Davey, B, Senf, B, Stoll, C, Münstedt, K, Mücke, R, et.al. Patients with advanced cancer and their usage of complementary and alternative medicine., J Cancer Res Clin Oncol, 2013. 139 (9)(9): p. 1515-22., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23832609 /

576. Bahall, M, Prevalence, patterns, and perceived value of complementary and alternative medicine among cancer patients: a cross-sectional, descriptive study., BMC Complement Altern Med, 2017. 17 (1)(1): p. 345., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28666435 /

577. Yalcin, S, Hurmuz, P, McQuinn, L, Naing, A, Prevalence of Complementary Medicine Use in Patients With Cancer: A Turkish Comprehensive Cancer Center Experience., J Glob Oncol, 2018. 4 (): p. 1-6., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30241173 /

578. Asiimwe, JB, Nagendrappa, PB, Atukunda, EC, Kamatenesi, MM, Nambozi, G, Tolo, CU, et.al. Prevalence of the Use of Herbal Medicines among Patients with Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis., Evid Based Complement Alternat Med, 2021. 2021 (): p. 9963038., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34055029 /

579. 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 (3)(3): p. 210-8., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15196224 /

580. Blaes, AH, Kreitzer, MJ, Torkelson, C, Haddad, T, Nonpharmacologic complementary therapies in symptom management for breast cancer survivors., Semin Oncol, 2011. 38 (3)(3): p. 394-402., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21600369 /

581. Casla, S, Hojman, P, Márquez-Rodas, I, López-Tarruella, S, Jerez, Y, Barakat, R, et.al. Running away from side effects: physical exercise as a complementary intervention for breast cancer patients., Clin Transl Oncol, 2015. 17 (3)(3): p. 180-96., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24894838 /

582. 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 (4)(4): p. 276-90., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23632236 /

583. Fasching, PA, Thiel, F, Nicolaisen-Murmann, K, Rauh, C, Engel, J, Lux, MP, et.al. Association of complementary methods with quality of life and life satisfaction in patients with gynecologic and breast malignancies., Support Care Cancer, 2007. 15 (11)(11): p. 1277-1284., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17333294 /

584. Molassiotis, A, Scott, JA, Kearney, N, Pud, D, Magri, M, Selvekerova, S, et.al. Complementary and alternative medicine use in breast cancer patients in Europe., Support Care Cancer, 2006. 14 (3)(3): p. 260-7., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16143871 /

585. 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 (4)(4): p. 417-29., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23876573 /

586. 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 (3)(3): p. 199-209., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16254687 /

587. 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 (17)(17): p. 3133-9., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22633625 /

588. Hack, CC, Hüttner, 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 (4)(4): p. 377-383., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26028695 /

589. 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 (6)(6): p. 467-74., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17207316 /

590. 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 (22)(22): p. 1733-9., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10352166 /

591. Weis, J, Complementary medicine in cancer patients: Demand, patients' attitudes and psychological beliefs.Onkologie, 1998. 21: p. 144 - 149.

592. Hack, CC, Integrative medicine in gynecologic oncology - Possibilities and limits. Part 1Tumor Diagnostik und Therapie, 2014. 35: p. 337 - 344.

593. 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 (1)(1): p. 65-72., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23727764 /

594. Hack, CC, Fasching, PA, Fehm, T, de Waal, J, Rezai, M, Baier, B, et.al. Interest in Integrative Medicine Among Postmenopausal Hormone Receptor-Positive Breast Cancer Patients in the EvAluate-TM Study., Integr Cancer Ther, 2017. 16 (2)(2): p. 165-175., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27627986 /

595. 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 (4)(4): p. 912-6., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21225354 /

596. Bagenal, FS, Easton, DF, Harris, E, Chilvers, CE, McElwain, TJ, Survival of patients with breast cancer attending Bristol Cancer Help Centre., Lancet, 1990. 336 (8715)(8715): p. 606-10., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1975387 /

597. 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 (10)(10): p. 2143-9., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10570444 /

598. Milazzo, S, Lejeune, S, Ernst, E, Laetrile for cancer: a systematic review of the clinical evidence., Support Care Cancer, 2007. 15 (6)(6): p. 583-595., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17106659 /

599. World Health Organization (WHO), International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF), 2001., https://www.who.int/standards/classifications/international-classification-of-functioning-disability-and-health

600. Duijts, SF, Faber, MM, Oldenburg, HS, van Beurden, M, Aaronson, NK, Effectiveness of behavioral techniques and physical exercise on psychosocial functioning and health-related quality of life in breast cancer patients and survivors--a meta-analysis., Psychooncology, 2011. 20 (2)(2): p. 115-26., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20336645 /

601. Reuss-Borst, MA, Wentrock, S, [Innovative individualized rehabilitation concepts in oncology]., Dtsch Med Wochenschr, 2013. 138 (17)(17): p. 895-901., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23592347 /

602. Courneya, KS, Exercise in cancer survivors: an overview of research., Med Sci Sports Exerc, 2003. 35 (11)(11): p. 1846-52., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14600549 /

603. Friendenreich, CM, Courneya, KS, Exercise as rehabilitation for cancer patients., Clin J Sport Med, 1996. 6 (4)(4): p. 237-44., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8894336 /

604. Oldervoll, LM, Kaasa, S, Hjermstad, MJ, Lund, JA, Loge, JH, Physical exercise results in the improved subjective well-being of a few or is effective rehabilitation for all cancer patients?, Eur J Cancer, 2004. 40 (7)(7): p. 951-62., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15093569 /

605. Pinto, BM, Maruyama, NC, Exercise in the rehabilitation of breast cancer survivors., Psychooncology, 1999. 8 (3)(3): p. 191-206., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10390732 /

606. Stricker, CT, Drake, D, Hoyer, KA, Mock, V, Evidence-based practice for fatigue management in adults with cancer: exercise as an intervention., Oncol Nurs Forum, 2004. 31 (5)(5): p. 963-76., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15378097 /

607. Goodwin, JS, Satish, S, Anderson, ET, Nattinger, AB, Freeman, JL, Effect of nurse case management on the treatment of older women with breast cancer., J Am Geriatr Soc, 2003. 51 (9)(9): p. 1252-9., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12919237 /

608. Maunsell, E, Brisson, J, Deschênes, L, Frasure-Smith, N, Randomized trial of a psychologic distress screening program after breast cancer: effects on quality of life., J Clin Oncol, 1996. 14 (10)(10): p. 2747-55., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8874336 /

609. McArdle, JM, George, WD, McArdle, CS, Smith, DC, Moodie, AR, Hughson, AV, et.al. Psychological support for patients undergoing breast cancer surgery: a randomised study., BMJ, 1996. 312 (7034)(7034): p. 813-6., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8608288 /

610. Rustøen, T, Begnum, S, Quality of life in women with breast cancer: a review of the literature and implications for nursing practice., Cancer Nurs, 2000. 23 (6)(6): p. 416-21., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11128120 /

611. Andersen, L, Højris, I, Erlandsen, M, Andersen, J, Treatment of breast-cancer-related lymphedema with or without manual lymphatic drainage--a randomized study., Acta Oncol, 2000. 39 (3)(3): p. 399-405., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10987238 /

612. McNeely, ML, Magee, DJ, Lees, AW, Bagnall, KM, Haykowsky, M, Hanson, J, The addition of manual lymph drainage to compression therapy for breast cancer related lymphedema: a randomized controlled trial., Breast Cancer Res Treat, 2004. 86 (2)(2): p. 95-106., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15319562 /

613. Box, RC, Reul-Hirche, HM, Bullock-Saxton, JE, Furnival, CM, Physiotherapy after breast cancer surgery: results of a randomised controlled study to minimise lymphoedema., Breast Cancer Res Treat, 2002. 75 (1)(1): p. 51-64., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12500934 /

614. Watson, M, Counselling breast cancer patients: A specialist nurse service.Counselling Psychology Quarterly, 2007. 1(1): p. 25 - 34.

615. Playdon, M, Thomas, G, Sanft, T, Harrigan, M, Ligibel, J, Irwin, M, Weight Loss Intervention for Breast Cancer Survivors: A Systematic Review., Curr Breast Cancer Rep, 2013. 5 (3)(3): p. 222-246., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26605003 /

616. Luebbert, K, Dahme, B, Hasenbring, M, The effectiveness of relaxation training in reducing treatment-related symptoms and improving emotional adjustment in acute non-surgical cancer treatment: a meta-analytical review., Psychooncology, 2001. 10 (6)(6): p. 490-502., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11747061 /

617. Devine, EC, Meta-analysis of the effect of psychoeducational interventions on pain in adults with cancer., Oncol Nurs Forum, 2003. 30 (1)(1): p. 75-89., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12515986 /

618. Van Kuiken, D, A meta-analysis of the effect of guided imagery practice on outcomes., J Holist Nurs, 2004. 22 (2)(2): p. 164-79., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15154991 /

619. Spiegel, D, Bloom, JR, Kraemer, HC, Gottheil, E, Effect of psychosocial treatment on survival of patients with metastatic breast cancer., Lancet, 1989. 2 (8668)(8668): p. 888-91., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2571815 /

620. Chow, E, Tsao, MN, Harth, T, Does psychosocial intervention improve survival in cancer? A meta-analysis., Palliat Med, 2004. 18 (1)(1): p. 25-31., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14982204 /

621. Bourbonniere, M, Kagan, SH, Nursing intervention and older adults who have cancer: specific science and evidence based practice., Nurs Clin North Am, 2004. 39 (3)(3): p. 529-43., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15331300 /

622. Edgar, L, Rosberger, Z, Nowlis, D, Coping with cancer during the first year after diagnosis. Assessment and intervention., Cancer, 1992. 69 (3)(3): p. 817-28., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1730131/

623. Zibecchi, L, Greendale, GA, Ganz, PA, Continuing education: Comprehensive menopausal assessment: an approach to managing vasomotor and urogenital symptoms in breast cancer survivors., Oncol Nurs Forum, 2003. 30 (3)(3): p. 393-407., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12719740 /

624. Allen, SM, Shah, AC, Nezu, AM, Nezu, CM, Ciambrone, D, Hogan, J, et.al. A problem-solving approach to stress reduction among younger women with breast carcinoma: a randomized controlled trial., Cancer, 2002. 94 (12)(12): p. 3089-100., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12115339 /

625. Badger, TA, Braden, CJ, Mishel, MH, Depression burden, self-help interventions, and side effect experience in women receiving treatment for breast cancer., Oncol Nurs Forum, 2001. 28 (3)(3): p. 567-74., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11338763 /

626. Fawzy, FI, Fawzy, NW, Arndt, LA, Pasnau, RO, Critical review of psychosocial interventions in cancer care., Arch Gen Psychiatry, 1995. 52 (2)(2): p. 100-13., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7848046 /

627. Sellick, SM, Crooks, DL, Depression and cancer: an appraisal of the literature for prevalence, detection, and practice guideline development for psychological interventions., Psychooncology, 1999. 8 (4)(4): p. 315-33., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10474850 /

628. Meyer, TJ, Mark, MM, Effects of psychosocial interventions with adult cancer patients: a meta-analysis of randomized experiments., Health Psychol, 1995. 14 (2)(2): p. 101-8., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7789344 /

629. Arathuzik, D, Effects of cognitive-behavioral strategies on pain in cancer patients., Cancer Nurs, 1994. 17 (3)(3): p. 207-14., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8055491 /

630. Edwards, AG, Hailey, S, Maxwell, M, Psychological interventions for women with metastatic breast cancer., Cochrane Database Syst Rev, 2004. (2)(2): p. CD004253., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15106244/

631. Burke, S, Kissane, DW, Psychosocial impact of breast cancer: A review of interventions by specialist providers: A summary of the literature 1976-1996.NHMRC National Breast Cancer Centre, 1998.

632. Burke, S, Kissane, DW, Psychosocial support for breast cancer patients provided by members of the treatment team: A summary of the literature 1976-1996.NHMRC National Breast Cancer Centre, 1998.

633. Choi, H, Palmer, MH, Park, J, Meta-analysis of pelvic floor muscle training: randomized controlled trials in incontinent women., Nurs Res, 2007. 56 (4)(4): p. 226-34., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17625461 /

634. Hosker, G, Cody, JD, Norton, CC, Electrical stimulation for faecal incontinence in adults., Cochrane Database Syst Rev, 2007. 2007 (3)(3): p. CD001310., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17636665 /

635. Imamura, M, Abrams, P, Bain, C, Buckley, B, Cardozo, L, Cody, J, et.al. Systematic review and economic modelling of the effectiveness and cost-effectiveness of non-surgical treatments for women with stress urinary incontinence., Health Technol Assess, 2010. 14 (40)(40): p. 1-188, iii-iv., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20738930 /

636. Norton, C, Cody, JD, Biofeedback and/or sphincter exercises for the treatment of faecal incontinence in adults., Cochrane Database Syst Rev, 2012. (7)(7): p. CD002111., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22786479 /

637. 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 (6)(6): p. 459-73., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18268288 /

638. Theofrastous, JP, Wyman, JF, Bump, RC, McClish, DK, Elser, DM, Bland, DR, et.al. Effects of pelvic floor muscle training on strength and predictors of response in the treatment of urinary incontinence., Neurourol Urodyn, 2002. 21 (5)(5): p. 486-90., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12232886 /

639. Dumoulin, C, Cacciari, LP, Hay-Smith, EJC, Pelvic floor muscle training versus no treatment, or inactive control treatments, for urinary incontinence in women., Cochrane Database Syst Rev, 2018. 10 (10)(10): p. CD005654., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30288727 /

640. 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. (12)(12): p. CD009508., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22161451 /

641. Lo, S., Additive Effect of Interferential Therapy Over Pelvic Floor Exercise Alone in the Treatment of Female Urinary Stress and Urge Incontinence: A Randomized Controlled TrialHong Kong Physiotherapy Journal, 2003. 21: p. 37 - 42.

642. Patil, SP., Additive effect of interferential therapy over pelvic floor exercises.International Journal of Therapy & Rehabilitation, 2010. 17(11): p. 596 - 602.

643. Hartmann, KE, McPheeters, ML, Biller, DH, Ward, RM, McKoy, JN, Jerome, RN, et.al. Treatment of overactive bladder in women., Evid Rep Technol Assess (Full Rep), 2009. (187)(187): p. 1-120, v., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19947666 /

644. 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 (6)(6): p. 581-7., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12074773 /

645. 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 (1)(1): p. 61-6., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14751349 /

646. Arbeitsgemeinschaft der, Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), S2k-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Lymphödeme, 2017., https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/058-001

647. Gemeinsamer Bundesausschuss, Beschluss über eine Änderung der Beauftragung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen: zur Erstellung von Einladungsschreiben und Versicherteninformation zum Zervixkarzinomscreening., 2016.

648. Gemeinsamer Bundesausschuss, Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Krebsfrüherkennungs-Richtlinie und eine Änderung der Richtlinie für organisierte Krebsfrüherkennungsprogramme: Programm zur Früherkennung von Zervixkarzinomen, 2018.

649. S3-Leitlinie Prostatakarzinom.Leitlinienprogramm Onkologie, 2011.

650. 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 (3)(3): p. 208-21., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20110159 /

651. Cramp, F, Daniel, J, Exercise for the management of cancer-related fatigue in adults., Cochrane Database Syst Rev, 2008. (2)(2): p. CD006145., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18425939 /

652. 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 (1)(1): p. 123-33., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21051654 /

653. Adamsen, L, Quist, M, Andersen, C, Møller, T, Herrstedt, J, Kronborg, D, et.al. Effect of a multimodal high intensity exercise intervention in cancer patients undergoing chemotherapy: randomised controlled trial., BMJ, 2009. 339 (): p. b3410., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19826172/

654. Bourke, L, Thompson, G, Gibson, DJ, Daley, A, Crank, H, Adam, I, et.al. Pragmatic lifestyle intervention in patients recovering from colon cancer: a randomized controlled pilot study., Arch Phys Med Rehabil, 2011. 92 (5)(5): p. 749-55., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21530722 /

655. Cantarero-Villanueva, I, Fernández-Lao, C, Del Moral-Avila, R, Fernández-de-Las-Peñas, C, Feriche-Fernández-Castanys, MB, Arroyo-Morales, M, Effectiveness of core stability exercises and recovery myofascial release massage on fatigue in breast cancer survivors: a randomized controlled clinical trial., Evid Based Complement Alternat Med, 2012. 2012 (): p. 620619., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21792370 /

656. Courneya, KS, Segal, RJ, Reid, RD, Jones, LW, Malone, SC, Venner, PM, et.al. Three independent factors predicted adherence in a randomized controlled trial of resistance exercise training among prostate cancer survivors., J Clin Epidemiol, 2004. 57 (6)(6): p. 571-9., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15246125 /

657. Danhauer, SC, Mihalko, SL, Russell, GB, Campbell, CR, Felder, L, Daley, K, et.al. Restorative yoga for women with breast cancer: findings from a randomized pilot study., Psychooncology, 2009. 18 (4)(4): p. 360-8., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19242916 /

658. Fillion, L, Gagnon, P, Leblond, F, Gélinas, C, Savard, J, Dupuis, R, et.al. A brief intervention for fatigue management in breast cancer survivors., Cancer Nurs, 2008. 31 (2)(2): p. 145-59., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18490891 /

659. 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 (8-9)(8-9): p. 429-34., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17848814 /

660. Littman, AJ, Bertram, LC, Ceballos, R, Ulrich, CM, Ramaprasad, J, McGregor, B, et.al. 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 (2)(2): p. 267-77., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21207071 /

661. Moadel, AB, Shah, C, Wylie-Rosett, J, Harris, MS, Patel, SR, Hall, CB, et.al. Randomized controlled trial of yoga among a multiethnic sample of breast cancer patients: effects on quality of life., J Clin Oncol, 2007. 25 (28)(28): p. 4387-95., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17785709 /

662. 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 (11)(11): p. 1279-89., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18414905 /

663. Rogers, LQ, Hopkins-Price, P, Vicari, S, Markwell, S, Pamenter, R, Courneya, KS, et.al. 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 (5)(5): p. 1410-8., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19383889 /

664. van Weert, E, May, AM, Korstjens, I, Post, WJ, van der Schans, CP, van den Borne, B, et.al. 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 (10)(10): p. 1413-25., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20651011 /

665. Chandwani, KD, Thornton, B, Perkins, GH, Arun, B, Raghuram, NV, Nagendra, HR, et.al. Yoga improves quality of life and benefit finding in women undergoing radiotherapy for breast cancer., J Soc Integr Oncol, 2010. 8 (2)(2): p. 43-55., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20388445 /

666. 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 (5)(5): p. 158-67., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19831159 /

667. Donnelly, CM, Blaney, JM, Lowe-Strong, A, Rankin, JP, Campbell, A, McCrum-Gardner, E, et.al. 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 (3)(3): p. 618-24., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21689848 /

668. Ebede, CC, Jang, Y, Escalante, CP, Cancer-Related Fatigue in Cancer Survivorship., Med Clin North Am, 2017. 101 (6)(6): p. 1085-1097., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28992856 /

669. Mohandas, H, Jaganathan, SK, Mani, MP, Ayyar, M, Rohini Thevi, GV, Cancer-related fatigue treatment: An overview., J Cancer Res Ther, 2017. 13 (6)(6): p. 916-929., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29237952 /

670. Bower, JE, Cancer-related fatigue--mechanisms, risk factors, and treatments., Nat Rev Clin Oncol, 2014. 11 (10)(10): p. 597-609., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25113839 /

671. Frumovitz, M, Sun, CC, Schover, LR, Munsell, MF, Jhingran, A, Wharton, JT, et.al. Quality of life and sexual functioning in cervical cancer survivors., J Clin Oncol, 2005. 23 (30)(30): p. 7428-36., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16234510 /

672. Wilmoth, MC, Botchway, P, Psychosexual implications of breast and gynecologic cancer., Cancer Invest, 1999. 17 (8)(8): p. 631-6., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10592769 /

673. 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 (3)(3): p. 267-79., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12673810 /

674. Andersen, BL, Woods, XA, Copeland, LJ, Sexual self-schema and sexual morbidity among gynecologic cancer survivors., J Consult Clin Psychol, 1997. 65 (2)(2): p. 221-9., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9086685 /

675. Flynn, P, Kew, F, Kisely, SR, Interventions for psychosexual dysfunction in women treated for gynaecological malignancy., Cochrane Database Syst Rev, 2009. 2009 (2)(2): p. CD004708., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19370605 /

676. Brotto, LA, Heiman, JR, Goff, B, Greer, B, Lentz, GM, Swisher, E, et.al. A psychoeducational intervention for sexual dysfunction in women with gynecologic cancer., Arch Sex Behav, 2008. 37 (2)(2): p. 317-29., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17680353 /

677. Amsterdam, A, Krychman, ML, Sexual dysfunction in patients with gynecologic neoplasms: a retrospective pilot study., J Sex Med, 2006. 3 (4)(4): p. 646-649., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16776780 /

678. Miles, T, Johnson, N, Vaginal dilator therapy for women receiving pelvic radiotherapy., Cochrane Database Syst Rev, 2010. (9)(9): p. CD007291., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20824858/

679. Cella, D, Dobrez, D, Glaspy, J, Control of cancer-related anemia with erythropoietic agents: a review of evidence for improved quality of life and clinical outcomes., Ann Oncol, 2003. 14 (4)(4): p. 511-9., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12649095 /

680. Crawford, J, Recombinant human erythropoietin in cancer-related anemia. Review of clinical evidence., Oncology (Williston Park), 2002. 16 (9 Suppl 10)(9 Suppl 10): p. 41-53., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12380954 /

681. Patrick, DL, Ferketich, SL, Frame, PS, Harris, JJ, Hendricks, CB, Levin, B, et.al. National Institutes of Health State-of-the-Science Conference Statement: Symptom management in cancer: pain, depression, and fatigue, July 15-17, 2002., J Natl Cancer Inst Monogr, 2004. (32)(32): p. 9-16., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15263035 /

682. Van Lancker, A, Velghe, A, Van Hecke, A, Verbrugghe, M, Van Den Noortgate, N, Grypdonck, M, et.al. Prevalence of symptoms in older cancer patients receiving palliative care: a systematic review and meta-analysis., J Pain Symptom Manage, 2014. 47 (1)(1): p. 90-104., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23764109 /

683. Passik, SD, Kirsh, KL, Donaghy, K, Holtsclaw, E, Theobald, D, Cella, D, et.al. Patient-related barriers to fatigue communication: initial validation of the fatigue management barriers questionnaire., J Pain Symptom Manage, 2002. 24 (5)(5): p. 481-93., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12547048 /

684. Mücke, M, Cuhls, H, Peuckmann-Post, V, Minton, O, Stone, P, Radbruch, L, Pharmacological treatments for fatigue associated with palliative care., Cochrane Database Syst Rev, 2015. 2015 (5)(5): p. CD006788., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26026155 /

685. Morrow, GR, Andrews, PL, Hickok, JT, Roscoe, JA, Matteson, S, Fatigue associated with cancer and its treatment., Support Care Cancer, 2002. 10 (5)(5): p. 389-98., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12136222 /

686. Agteresch, HJ, Dagnelie, PC, van der Gaast, A, Stijnen, T, Wilson, JH, Randomized clinical trial of adenosine 5'-triphosphate in patients with advanced non-small-cell lung cancer., J Natl Cancer Inst, 2000. 92 (4)(4): p. 321-8., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10675381 /

687. Yennurajalingam, S, Bruera, E, Palliative management of fatigue at the close of life: "it feels like my body is just worn out".JAMA, 2007. 297(3): p. 295 - 304.

688. Radbruch, L., Payne, Sheila, White Paper on standards and norms for hospice and palliative care in Europe : part 2., 2010., https://research.lancaster-university.uk/en/publications/white-paper-on-standards-and-norms-for-hospice-and-palliative-car/

689. Smith, TJ, Temin, S, Alesi, ER, Abernethy, AP, Balboni, TA, Basch, EM, et.al. American Society of Clinical Oncology provisional clinical opinion: the integration of palliative care into standard oncology care., J Clin Oncol, 2012. 30 (8)(8): p. 880-7., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22312101 /

690. National Coalition for Hospice and Palliative Care, National Consensus Project for Quality Palliative Care. Clinical Practice Guidelines for Quality Palliative Care, 2nd edition, 2012., https://www.nationalcoalitionhpc.org/ncp-guidelines/

691. 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 (2)(2): p. 103-10., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19273566 /

692. Griffin, JP, Koch, KA, Nelson, JE, Cooley, ME, 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)., Chest, 2007. 132 (3 Suppl)(3 Suppl): p. 404S-422S., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17873182 /

693. Peppercorn, JM, Smith, TJ, Helft, PR, Debono, DJ, Berry, SR, Wollins, DS, et.al. American society of clinical oncology statement: toward individualized care for patients with advanced cancer., J Clin Oncol, 2011. 29 (6)(6): p. 755-60., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21263086 /

694. Committee O.G.A., Palliative Care: Improving Palliative Care Planning for Identified Patients., 2007.

695. Dudgeon, D, King, S, Howell, D, Green, E, Gilbert, J, Hughes, E, et.al. Cancer Care Ontario's experience with implementation of routine physical and psychological symptom distress screening., Psychooncology, 2012. 21 (4)(4): p. 357-64., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21308858 /

696. 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 (4)(4): p. 617-25., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22828610 /

697. Lindenfeld, J, Albert, NM, Boehmer, JP, Collins, SP, Ezekowitz, JA, Givertz, MM, et.al. HFSA 2010 Comprehensive Heart Failure Practice Guideline., J Card Fail, 2010. 16 (6)(6): p. e1-194., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20610207 /

698. 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 (3)(3): p. 428-35., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22357732 /

699. Temel, JS, Greer, JA, Muzikansky, A, Gallagher, ER, Admane, S, Jackson, VA, et.al. Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer., N Engl J Med, 2010. 363 (8)(8): p. 733-42., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20818875 /

700. 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 (25)(25): p. 4013-7., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20660825 /

701. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), S3-Leitlinie Behandlung akuter perioperativer und posttraumatischer Schmerzen, 2021., https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/001-025

702. Ridner, SH, Dietrich, MS, Development and validation of the Lymphedema Symptom and Intensity Survey-Arm., Support Care Cancer, 2015. 23 (10)(10): p. 3103-12., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25752884/

703. Thiem, A, Rolke, R, Radbruch, L, [Glucocorticoids and androgens for treatment of tiredness and weakness in palliative care patients : a systematic review]., Schmerz, 2012. 26 (5)(5): p. 550-67., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22956074/

704. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), S3-Leitlinie Lokaltherapie schwerheilender und/oder chronischer Wunden aufgrund von peripherer arterieller Verschlusskrankheit, Diabetes Mellitus oder chronischer venöser Insuffizienz, 2023., https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/091-001

705. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), S1-Leitlinie Querschnittspezifische Dekubitusbehandlung und -prävention, 2017., https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/179-008

706. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), S3-Leitlinie Müdigkeit, 2022., https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/053-002

707. Sasse, AD, Clark, LG, Sasse, EC, Clark, OA, Amifostine reduces side effects and improves complete response rate during radiotherapy: results of a meta-analysis., Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2006. 64 (3)(3): p. 784-91., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16198504 /

708. Kouvaris, J, Kouloulias, V, Malas, E, Antypas, C, Kokakis, J, Michopoulos, S, et.al. Amifostine as radioprotective agent for the rectal mucosa during irradiation of pelvic tumors. A phase II randomized study using various toxicity scales and rectosigmoidoscopy., Strahlenther Onkol, 2003. 179 (3)(3): p. 167-74., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12627259 /

709. Athanassiou, H, Antonadou, D, Coliarakis, N, Kouveli, A, Synodinou, M, Paraskevaidis, M, et.al. Protective effect of amifostine during fractionated radiotherapy in patients with pelvic carcinomas: results of a randomized trial., Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2003. 56 (4)(4): p. 1154-60., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12829154 /

710. Koukourakis, MI, Kyrias, G, Kakolyris, S, Kouroussis, C, Frangiadaki, C, Giatromanolaki, A, et.al. Subcutaneous administration of amifostine during fractionated radiotherapy: a randomized phase II study., J Clin Oncol, 2000. 18 (11)(11): p. 2226-33., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10829042 /

711. Liu, T, Liu, Y, He, S, Zhang, Z, Kligerman, MM, Use of radiation with or without WR-2721 in advanced rectal cancer., Cancer, 1992. 69 (11)(11): p. 2820-5., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1315211 /

712. Gu, J, Zhu, S, Li, X, Wu, H, Li, Y, Hua, F, Effect of amifostine in head and neck cancer patients treated with radiotherapy: a systematic review and meta-analysis based on randomized controlled trials., PLoS One, 2014. 9 (5)(5): p. e95968., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24788761 /

713. Senn, B, Gafner, D, Happ, MB, Eicher, M, Mueller, MD, Engberg, S, et.al. The unspoken disease: symptom experience in women with vulval neoplasia and surgical treatment: a qualitative study., Eur J Cancer Care (Engl), 2011. 20 (6)(6): p. 747-58., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21771133 /

714. 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 (1)(1): p. 40-5., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25468750 /

715. 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 (2)(2): p. 372-80., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24407574/

716. Brown, LF, Kroenke, K, Cancer-related fatigue and its associations with depression and anxiety: a systematic review., Psychosomatics, 2009. 50 (5)(5): p. 440-7., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19855028 /

717. Hodgkinson, K, Butow, P, Fuchs, A, Hunt, GE, Stenlake, A, Hobbs, KM, et.al. Long-term survival from gynecologic cancer: psychosocial outcomes, supportive care needs and positive outcomes., Gynecol Oncol, 2007. 104 (2)(2): p. 381-9., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17027072 /

718. Reuter, K, Raugust, S, Marschner, N, Härter, 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 (3)(3): p. 222-30., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17508941 /

719. Steele, R, Fitch, MI, Supportive care needs of women with gynecologic cancer., Cancer Nurs, 2008. 31 (4)(4): p. 284-91., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18600115 /

720. Roth, A.J., Sexuality after Cancer.Psycho-Oncology, ed. J.C. Holland, et al., Oxford University Press, 2010.

721. Klee, M, Thranov, I, Machin Prof, D, The patients' perspective on physical symptoms after radiotherapy for cervical cancer., Gynecol Oncol, 2000. 76 (1)(1): p. 14-23., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10620435 /

722. Devine, EC, Westlake, SK, The effects of psychoeducational care provided to adults with cancer: meta-analysis of 116 studies., Oncol Nurs Forum, 1995. 22 (9)(9): p. 1369-81., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8539178/

723. Kaufmann, M., Was Frauen mit Krebs erfahren, empfinden, wissen und vermissen.Deutsches Ärzteblatt, 2000. 47: p. 191 - 196.

724. Fayers P., Quality of Life: Assessment, Analysis and Interpretation., 2000. 416:

725. Kassianos A.P., Defining Quality of Life., in Handbook of Quality of Life in Cancer., Tsounta S. , Editor. 2022. p. 3 - 5.

726. Radoschewski, M., Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Konzepte und Maße: Entwicklungen und Stand im Überblick., Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz., 2000. 43(3): p. 165 - 189.

727. Oonk, MH, de Hullu, JA, Hollema, H, Mourits, MJ, Pras, E, Wymenga, AN, et.al. The value of routine follow-up in patients treated for carcinoma of the vulva., Cancer, 2003. 98 (12)(12): p. 2624-9., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14669281 /

728. Green, MS, Naumann, RW, Elliot, M, Hall, JB, Higgins, RV, Grigsby, JH, Sexual dysfunction following vulvectomy., Gynecol Oncol, 2000. 77 (1)(1): p. 73-7., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10739693 /

729. Senn, B, Eicher, M, Mueller, MD, Hornung, R, Fink, D, Baessler, K, et.al. 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 (1)(1): p. 234-40., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23290987 /

730. Salani, R, Backes, FJ, Fung, MF, Holschneider, CH, Parker, LP, Bristow, RE, et.al. Posttreatment surveillance and diagnosis of recurrence in women with gynecologic malignancies: Society of Gynecologic Oncologists recommendations., Am J Obstet Gynecol, 2011. 204 (6)(6): p. 466-78., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21752752/

731. Rauh-Hain, JA, Clemmer, J, Clark, RM, Bradford, LS, Growdon, WB, Goodman, A, et.al. Management and outcomes for elderly women with vulvar cancer over time., BJOG, 2014. 121 (6)(6): p. 719-27; discussion 727., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24621118 /

732. Regauer, S, Residual anogenital lichen sclerosus after cancer surgery has a high risk for recurrence: a clinicopathological study of 75 women., Gynecol Oncol, 2011. 123 (2)(2): p. 289-94., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21802125 /

733. Mäkelä, PJ, Leminen, A, Kääriäinen, M, Lehtovirta, P, Pretreatment sonographic evaluation of inguinal lymph nodes in patients with vulvar malignancy., J Ultrasound Med, 1993. 12 (5)(5): p. 255-8., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8345551 /

734. Hefler, L, Obermair, A, Tempfer, C, van Houte, M, Maenner, G, Reinthaller, A, et.al. Serum concentrations of squamous cell carcinoma antigen in patients with vulvar intraepithelial neoplasia and vulvar cancer., Int J Cancer, 1999. 84 (3)(3): p. 299-303., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10371350 /

735. 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 (4)(4): p. 341-6., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8870416/

736. Garzetti, GC, Di Lauro, RM, Ciavattini, A, Pallotta, MR, Marchegiani, F, Valensise, H, et.al. [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 (5)(5): p. 320-3., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1817444 /

737. 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 (2)(2): p. 227-32., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2807015 /

738. Buchanan, TR, Zamorano, AS, Massad, LS, Liu, J, Thaker, PH, Powell, MA, et.al. Risk of cervical and vaginal dysplasia after surgery for vulvar intraepithelial neoplasia or cancer: A 6 year follow-up study., Gynecol Oncol, 2019. 155 (1)(1): p. 88-92., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31375270 /

739. Kuroki, LM, Frolova, AI, Wu, N, Liu, J, Powell, M, Thaker, PH, et.al. Yield of Cytology Surveillance After High-Grade Vulvar Intraepithelial Neoplasia or Cancer., J Low Genit Tract Dis, 2017. 21 (3)(3): p. 193-197., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28644191 /

740. Röhrmoser, K, Ignatov, A, Gerken, M, Ortmann, O, Klinkhammer-Schalke, M, Papathemelis, T, Risk factors and temporal patterns of recurrences in patients with vulvar cancer: implications for follow-up intervals and duration., J Cancer Res Clin Oncol, 2023. 149 (2)(2): p. 803-810., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35179644 /

741. Eva, LJ, Screening and follow up of vulval skin disorders., Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2012. 26 (2)(2): p. 175-88., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22189088 /

742. Stuebs, FA, Mehlhorn, G, Gass, P, Schulmeyer, CE, Adler, W, Strehl, J, et.al. Concordance rate of vulvoscopic findings in detecting early vulvar neoplasia., Gynecol Oncol, 2020. 157 (2)(2): p. 463-468., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32107046 /

743. Maggino, T, Landoni, F, Sartori, E, Zola, P, Gadducci, A, Alessi, C, et.al. Patterns of recurrence in patients with squamous cell carcinoma of the vulva. A multicenter CTF Study., Cancer, 2000. 89 (1)(1): p. 116-22., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10897008 /

744. Woelber, L, Trillsch, F, Kock, L, Grimm, D, Petersen, C, Choschzick, M, et.al. Management of patients with vulvar cancer: a perspective review according to tumour stage., Ther Adv Med Oncol, 2013. 5 (3)(3): p. 183-92., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23634196 /

745. Podratz, KC, Symmonds, RE, Taylor, WF, Williams, TJ, Carcinoma of the vulva: analysis of treatment and survival., Obstet Gynecol, 1983. 61 (1)(1): p. 63-74., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6823350 /

746. Piura, B, Masotina, A, Murdoch, J, Lopes, A, Morgan, P, Monaghan, J, Recurrent squamous cell carcinoma of the vulva: a study of 73 cases., Gynecol Oncol, 1993. 48 (2)(2): p. 189-95., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8428690 /

747. Hopkins, MP, Reid, GC, Morley, GW, The surgical management of recurrent squamous cell carcinoma of the vulva., Obstet Gynecol, 1990. 75 (6)(6): p. 1001-5., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2342725/

748. Garganese, G, Collarino, A, Fragomeni, SM, Rufini, V, Perotti, G, Gentileschi, S, et.al. Groin sentinel node biopsy and , Eur J Surg Oncol, 2017. 43 (9)(9): p. 1776-1783., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28751058 /

749. Vargas, HA, Burger, IA, Donati, OF, Andikyan, V, Lakhman, Y, Goldman, DA, et.al. Magnetic resonance imaging/positron emission tomography provides a roadmap for surgical planning and serves as a predictive biomarker in patients with recurrent gynecological cancers undergoing pelvic exenteration., Int J Gynecol Cancer, 2013. 23 (8)(8): p. 1512-9., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24257566 /

750. Burger, IA, Vargas, HA, Donati, OF, Andikyan, V, Sala, E, Gonen, M, et.al. The value of 18F-FDG PET/CT in recurrent gynecologic malignancies prior to pelvic exenteration., Gynecol Oncol, 2013. 129 (3)(3): p. 586-592., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23369941 /

751. Weikel, W, Schmidt, M, Steiner, E, Knapstein, PG, Koelbl, H, Surgical therapy of recurrent vulvar cancer., Am J Obstet Gynecol, 2006. 195 (5)(5): p. 1293-302., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16681985 /

752. Classen-von Spee, S, Baransi, S, Fix, N, Rawert, F, Luengas-Würzinger, V, Lippert, R, et.al. Pelvic Exenteration for Recurrent Vulvar Cancer: A Retrospective Study., Cancers (Basel), 2024. 16 (2)(2):, https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38254766 /

753. van Doorn, HC, Oonk, MHM, Fons, G, Gaarenstroom, KN, de Hullu, J, van Rosmalen, J, et.al. Sentinel lymph node procedure in patients with recurrent vulvar squamous cell carcinoma: a proposed protocol for a multicentre observational study., BMC Cancer, 2022. 22 (1)(1): p. 445., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35461213 /

754. Zach, D, Kannisto, P, Stenström Bohlin, K, Moberg, L, Kjölhede, P, Can we extend the indication for sentinel node biopsy in vulvar cancer? A nationwide feasibility study from Sweden., Int J Gynecol Cancer, 2020. 30 (3)(3): p. 402-405., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31796533/

755. Forner, DM, Lampe, B, Exenteration in the treatment of Stage III/IV vulvar cancer., Gynecol Oncol, 2012. 124 (1)(1): p. 87-91., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21992967 /

756. Valstad, H, Eyjolfsdottir, B, Wang, Y, Kristensen, GB, Skeie-Jensen, T, Lindemann, K, Pelvic exenteration for vulvar cancer: Postoperative morbidity and oncologic outcome - A single center retrospective analysis., Eur J Surg Oncol, 2023. 49 (9)(9): p. 106958., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37349160 /

757. Hopkins, MP, Morley, GW, Pelvic exenteration for the treatment of vulvar cancer., Cancer, 1992. 70 (12)(12): p. 2835-8., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1451064/

758. Abdulrahman, GO, Das, N, Chandrasekaran, TV, Khot, U, Drew, PJ, Bose, P, et.al. Pelvic Exenteration for the Treatment of Locally Advanced Vulvar Cancer in South West Wales., Cancers (Basel), 2022. 14 (7)(7):, https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35406539/

759. 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 (3)(3): p. 302-7., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19832900 /

760. Albano, D, Dondi, F, Bauckneht, M, Albertelli, M, Durmo, R, Filice, A, et.al. The diagnostic and prognostic role of combined [, Eur Radiol, 2023. 33 (6)(6): p. 4167-4177., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36482218 /

761. Sawicki, LM, Kirchner, J, Grueneisen, J, Ruhlmann, V, Aktas, B, Schaarschmidt, BM, et.al. Comparison of , Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2018. 45 (4)(4): p. 622-629., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29164299 /

762. Arbeitsgemeinschaft der, Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Vulvakarzinoms und seiner Vorstufen., 2015., https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/015-059OL

763. Buchbinder, EI, Desai, A, CTLA-4 and PD-1 Pathways: Similarities, Differences, and Implications of Their Inhibition., Am J Clin Oncol, 2016. 39 (1)(1): p. 98-106., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26558876 /

764. Witteveen, PO, van der Velden, J, Vergote, I, Guerra, C, Scarabeli, C, Coens, C, et.al. 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 (9)(9): p. 1511-1516., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19487487 /

765. Horowitz, NS, Olawaiye, AB, Borger, DR, Growdon, WB, Krasner, CN, Matulonis, UA, et.al. Phase II trial of erlotinib in women with squamous cell carcinoma of the vulva., Gynecol Oncol, 2012. 127 (1)(1): p. 141-6., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22750258 /

766. Abu-Rustum, NR, Yashar, CM, Arend, R, Barber, E, Bradley, K, Brooks, R, et.al. Vulvar Cancer, Version 3.2024, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology., J Natl Compr Canc Netw, 2024. 22 (2)(2): p. 117-135., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38503056/

767. Colombo, N, Dubot, C, Lorusso, D, Caceres, MV, Hasegawa, K, Shapira-Frommer, R, et.al. Pembrolizumab for Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer., N Engl J Med, 2021. 385 (20)(20): p. 1856-1867., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34534429 /

768. Shapira-Frommer, R, Mileshkin, L, Manzyuk, L, Penel, N, Burge, M, Piha-Paul, SA, et.al. Efficacy and safety of pembrolizumab for patients with previously treated advanced vulvar squamous cell carcinoma: Results from the phase 2 KEYNOTE-158 study., Gynecol Oncol, 2022. 166 (2)(2): p. 211-218., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35361487 /

769. Naumann, RW, Hollebecque, A, Meyer, T, Devlin, MJ, Oaknin, A, Kerger, J, et.al. Safety and Efficacy of Nivolumab Monotherapy in Recurrent or Metastatic Cervical, Vaginal, or Vulvar Carcinoma: Results From the Phase I/II CheckMate 358 Trial., J Clin Oncol, 2019. 37 (31)(31): p. 2825-2834., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31487218 /

770. Chae, Young, Corthell, Lucy, Patel, Sandip, Edwards, Robert, Scalici, Jennifer, Kim, Hye Sung, et.al. A Phase II Basket Trial of Dual Anti-CTLA-4 and Anti-PD-1 Blockade in Rare Tumors SWOG S1609: Vulvar Cancers, 2024/11/19. 31: p. 308 - 315., https://www.researchgate.net/publication/385946809_A_Phase_II_Basket_Trial_of_Dual_Anti-CTLA-4_and_Anti-PD-1_Blockade_in_Rare_Tumors_SWOG_S1609_Vulvar_Cancers

771. Tewari, KS, Sill, MW, Penson, RT, Huang, H, Ramondetta, LM, Landrum, LM, et.al. Bevacizumab for advanced cervical cancer: final overall survival and adverse event analysis of a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial (Gynecologic Oncology Group 240)., Lancet, 2017. 390 (10103)(10103): p. 1654-1663., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28756902/

772. European Medicines Agency, Libtayo (Cemiplimab), accessed 29.01.2025., https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/libtayo

773. Marabelle, A, Fakih, M, Lopez, J, Shah, M, Shapira-Frommer, R, Nakagawa, K, et.al. Association of tumour mutational burden with outcomes in patients with advanced solid tumours treated with pembrolizumab: prospective biomarker analysis of the multicohort, open-label, phase 2 KEYNOTE-158 study., Lancet Oncol, 2020. 21 (10)(10): p. 1353-1365., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32919526 /

774. Marabelle, A, Le, DT, Ascierto, PA, Di Giacomo, AM, De Jesus-Acosta, A, Delord, JP, et.al. Efficacy of Pembrolizumab in Patients With Noncolorectal High Microsatellite Instability/Mismatch Repair-Deficient Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study., J Clin Oncol, 2020. 38 (1)(1): p. 1-10., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31682550 /

775. FDA, FDA grants accelerated approval to pembrolizumab for first tissue/site agnostic indication, 2017., https://ascopost.com/News/55666

776. FDA, FDA approves pembrolizumab for adults and children with TMB-H solid tumors, 2020., https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/fda-approves-pembrolizumab-adults-and-children-tmb-h-solid-tumors

777. Drilon, A, Laetsch, TW, Kummar, S, DuBois, SG, Lassen, UN, Demetri, GD, et.al. Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion-Positive Cancers in Adults and Children., N Engl J Med, 2018. 378 (8)(8): p. 731-739., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29466156 /

778. Doebele, RC, Drilon, A, Paz-Ares, L, Siena, S, Shaw, AT, Farago, AF, et.al. Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1-2 trials., Lancet Oncol, 2020. 21 (2)(2): p. 271-282., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31838007 /

779. Hong, DS, Bauer, TM, Lee, JJ, Dowlati, A, Brose, MS, Farago, AF, et.al. Larotrectinib in adult patients with solid tumours: a multi-centre, open-label, phase I dose-escalation study., Ann Oncol, 2019. 30 (2)(2): p. 325-331., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30624546/

780. FDA, FDA approves larotrectinib for solid tumors with NTRK gene fusions, 2018., https://www.fda.gov/drugs/fda-approves-larotrectinib-solid-tumors-ntrk-gene-fusions

781. Tewari, KS, Monk, BJ, Vergote, I, Miller, A, de Melo, AC, Kim, HS, et.al. Survival with Cemiplimab in Recurrent Cervical Cancer., N Engl J Med, 2022. 386 (6)(6): p. 544-555., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35139273/

782. Soergel, P, Hempel, M, Gallwas, J, Dannecker, C, Woelber, L, Klapdor, R, et.al. Sentinel Lymphonodectomy in Early Vulvar Cancer in Daily Practice: a Multicenter Experience from Germany., Geburtshilfe Frauenheilkd, 2025. 85 (5)(5): p. 533-540., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40386498/

783. Della Corte, L, Cafasso, V, Guarino, MC, Gullo, G, Cucinella, G, Lopez, A, et.al. Current Preoperative Management of Vulvar Squamous Cell Carcinoma: An Overview., Cancers (Basel), 2024. 16 (10)(10):, https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38791925 /

784. Ha, M, Eva, L, Imaging in Vulval Cancer., Cancers (Basel), 2024. 16 (12)(12):, https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38927973 /

785. Chang, MC, Chen, JH, Liang, JA, Yang, KT, Cheng, KY, Kao, CH, 18F-FDG PET or PET/CT for detection of metastatic lymph nodes in patients with endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis., Eur J Radiol, 2012. 81 (11)(11): p. 3511-7., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22305013/

786. Hu, J, Zhang, K, Yan, Y, Zang, Y, Wang, Y, Xue, F, Diagnostic accuracy of preoperative , Arch Gynecol Obstet, 2019. 300 (3)(3): p. 519-529., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31165242 /

787. Meads, C, Sutton, A, Małysiak, S, Kowalska, M, Zapalska, A, Rogozinska, E, et.al. Sentinel lymph node status in vulval cancer: systematic reviews of test accuracy and decision-analytic model-based economic evaluation., Health Technol Assess, 2013. 17 (60)(60): p. 1-216., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24331128 /

788. Chauvet, P, Jacobs, A, Jaillet, L, Comptour, A, Pereira, B, Canis, M, et.al. Indocyanine green in gynecologic surgery: Where do we stand? A literature review and meta-analysis., J Gynecol Obstet Hum Reprod, 2024. 53 (9)(9): p. 102819., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38950735/

789. Schaafsma, BE, Verbeek, FP, Peters, AA, van der Vorst, JR, de Kroon, CD, van Poelgeest, MI, et.al. Near-infrared fluorescence sentinel lymph node biopsy in vulvar cancer: a randomised comparison of lymphatic tracers., BJOG, 2013. 120 (6)(6): p. 758-64., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23418877/

790. Collarino, A, Fuoco, V, Garganese, G, Pasciuto, T, de Koster, EJ, Florit, A, et.al. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in vulvar melanoma: the first multicenter study and systematic review., Gynecol Oncol, 2023. 170 (): p. 153-159., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36696819/

791. Lawrie, TA, Patel, A, Martin-Hirsch, PP, Bryant, A, Ratnavelu, ND, Naik, R, et.al. Sentinel node assessment for diagnosis of groin lymph node involvement in vulval cancer., Cochrane Database Syst Rev, 2014. 2014 (6)(6): p. CD010409., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24970683/

792. Zapardiel, I, Alvarez, J, Barahona, M, Barri, P, Boldo, A, Bresco, P, et.al. Utility of Intraoperative Fluorescence Imaging in Gynecologic Surgery: Systematic Review and Consensus Statement., Ann Surg Oncol, 2021. 28 (6)(6): p. 3266-3278., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33095359/

793. Hahn, BA, Richir, MC, Witkamp, AJ, de Jong, T, Krijgh, DD, Prevalence of lower extremity edema following inguinal lymphadenectomy: A systematic review and meta-analysis., JPRAS Open, 2025. 43 (): p. 187-199., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39758212/

794. Huang, J, Yu, N, Wang, X, Long, X, Incidence of lower limb lymphedema after vulvar cancer: A systematic review and meta-analysis., Medicine (Baltimore), 2017. 96 (46)(46): p. e8722., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29145314/

795. Cacciamani, GE, Medina, LG, Sayegh, AS, La Riva, A, Perez, LC, Eppler, MB, et.al. Assessment and Reporting of Perioperative Adverse Events and Complications in Patients Undergoing Inguinal Lymphadenectomy for Melanoma, Vulvar Cancer, and Penile Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis., World J Surg, 2023. 47 (4)(4): p. 962-974., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36709215/

796. Proppe, L, Jaeger, A, Goy, Y, Petersen, C, Kruell, A, Prieske, K, et.al. Systematic review - Adjuvant radiotherapy of the vulva in primary vulvar cancer., Gynecol Oncol, 2024. 190 (): p. 264-271., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39265464/

797. Chen, M, Wang, Y, Chen, Y, Han, L, Zheng, A, The prognostic values of lymph node ratio for gynecological cancer: a systematic review and meta-analysis., Front Oncol, 2024. 14 (): p. 1475348., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39411125/

798. Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen (IQTIG), Methodische Grundlagen. Version 2.1, 2024., https://iqtig.org/veroeffentlichungen/methodische-grundlagen/

799. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF), Entwicklung von leitlinienbasierten Qualitätsindikatoren. Methodenpapier für das Leitlinienprogramm Onkologie, Version 4.0, 2025., https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Methodik/QIEP_OL_2025__Version_4.0.pdf