

Leitlinienprogramm

Deutsche Gesellschaft für
Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)



Österreichische Gesellschaft für
Gynäkologie und Geburtshilfe (OEGGG)



Schweizerische Gesellschaft für
Gynäkologie und Geburtshilfe (SGGG)



**Diagnostik, Therapie und Nachsorge
des Vaginalkarzinoms und seiner Vorstufen**

AWMF-Registernummer

032/042

Leitlinienklasse

S2k

Stand

Oktober 2018

Version

1.0

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



Inhaltsverzeichnis

I VORWORT	10
II LEITLINIENINFORMATIONEN	12
TEMPLATE-VERSION	12
HERAUSGEBER	12
LEITLINIENKOORDINATOR/IN / ANSPRECHPARTNER/IN	14
LEITLINIENGRUPPE	15
LEITLINIENKOMMISSION DER DGGG	21
FINANZIERUNG	23
PUBLIKATION	23
ZITIERWEISE	23
LEITLINIENDOKUMENTE	23
URHEBERRECHT	24
GENDERHINWEIS	24
BESONDERER HINWEIS	24
ABKÜRZUNGEN	25
III LEITLINIENVERWENDUNG	28
BEGRÜNDUNG FÜR DIE AUSWAHL DES LEITLINIENTHEMAS	28
ÄNDERUNGEN / NEUERUNGEN	28
FRAGESTELLUNG UND ZIELE	29
VERSORGBEREICH	30
ADRESSATEN	31
VERABSCHIEDUNG UND GÜLTIGKEITSDAUER	31
ÜBERARBEITUNG UND AKTUALISIERUNG	32
LEITLINIENIMPLEMENTIERUNG	33
IV METHODIK	34
GRUNDLAGEN	34
EMPFEHLUNGSGRADUIERUNG	34
STATEMENTS	35
KONSENSUSFINDUNG UND KONSENSUSSTÄRKE	36
EXPERTENKONSENS	36
LEITLINIENREPORT	37
INTERESSENKONFLIKTE	41

V QUALITÄTSINDIKATOREN	49
1 EPIDEMIOLOGIE.....	51
1.1 ALTERSVERTEILUNG.....	51
1.2 ÜBERLEBENSRATE	51
1.3 RISIKOFAKTOREN.....	52
1.3.1 HPV.....	53
1.3.2 LICHEN SCLEROSUS	53
1.3.3 VAIN	53
2 PRÄVENTION UND FRÜHERKENNUNG.....	55
2.1 PRIMÄRE PRÄVENTION	55
2.2 FRÜHERKENNUNG (SEKUNDÄRE PRÄVENTION).....	56
3 VERSORGUNGSSTRUKTUREN	57
3.1 VORBEMERKUNGEN.....	57
3.2 BEHANDLUNG IN ONKOLOGISCHEN ZENTREN	58
3.2.1 INTERDISZIPLINÄRE UND SEKTORÜBERGREIFENDE VERSORGUNG.....	58
3.2.2 ZENTRUMSBEGRIFF – INTERDISZIPLINÄRE TUMORKONFERENZ	60
3.2.3 INTERDISZIPLINÄRE VERSORGUNGSKETTE	61
3.2.4 LONGITUDINALE DOKUMENTATION DER PATIENTINNENGESCHICHTE	63
3.2.5 PROSPEKTIVE DOKUMENTATION DER BEHANDLUNGEN UND KRANKHEITSVERLÄUFE	64
3.2.6 MÖGLICHKEIT ZUR AUS- UND WEITERBILDUNG.....	64
4 PATHOLOGIE.....	65
4.1 KLASSIFIKATION DER PRÄKANZEROSEN	65
4.2 MORPHOLOGIE DER VAGINALEN PRÄKANZEROSEN.....	66
4.3 M. PAGET DER VAGINA.....	67
4.4 MORPHOLOGIE MALIGNER TUMOREN DER VAGINA	67
4.4.1 TUMORTYPISIERUNG	67
4.4.2 STADIENEINTEILUNG DES VAGINALKARZINOMS.....	68
4.4.3 DEFINITION TNM-RELEVANTER PARAMETER	69
4.4.4 AUFARBEITUNG DES GEWEBES.....	69
4.4.4.1 DIAGNOSTISCHE BIOPSIEN.....	69

4.4.4.2	PRÄPARATE NACH LOKALER EXZISION, KOLPEKTOMIE, HYSTEROKOLPEKTOMIE UND LYMPHKNOTENSTATUS.....	70
4.4.4.3	SENTINEL-LYMPHKNOTEN.....	73
4.4.5	MORPHOLOGISCHE PROGNOSEFAKTOREN	74
5	DIAGNOSTIK.....	77
5.1	ANAMNESE	77
5.2	KLINISCHE DIAGNOSTIK.....	77
5.3	HISTOLOGISCHE DIAGNOSTIK	78
5.4	ZUM PRÄTHERAPEUTISCHES STAGING BEI EINEM KARZINOM	78
5.5	ZUR DIAGNOSTIK BEI FORTGESCHRITTENEN TUMOREN.....	79
5.6	BILDGEBENDE DIAGNOSTIK BEIM VAGINALKARZINOM	79
5.6.1	PRIMÄRTUMORDIAGNOSTIK	79
5.6.2	LYMPHKNOTENDIAGNOSTIK	81
5.6.3	FERNMETASTASEN	82
5.6.4	BILDGEBUNG IN DER STRAHLENTHERAPIE.....	83
5.6.5	REZIDIVDIAGNOSTIK	84
5.7	STAGING.....	87
6	PATIENTINNENAUFKLÄRUNG	89
6.1	PATIENTINNENINFORMATION UND AUFKLÄRUNGSINHALTE BEI DER PRIMÄRBEHANDLUNG.....	89
6.1.1	DIAGNOSEMITTEILUNG.....	90
6.1.2	AUFKLÄRUNG ÜBER DIE BEHANDLUNG.....	93
6.2	AUFKLÄRUNGSINHALTE FÜR DIE PATIENTIN MIT METASTASIERTEM BZW. REZIDIVIERTEM VAGINALKARZINOM	96
7	THERAPIE DER VAGINALEN INTRAEPITHELIALEN NEOPLASIE (VAIN).....	98
7.1	LOKALE OPERATIVE THERAPIEN.....	98
7.2	LOKALE MEDIKAMENTÖSE THERAPIE.....	100
7.3	REZIDIV- UND PROGRESSIONSRATEN	101
8	OPERATIVE THERAPIE DES INVASIVEN KARZINOMS.....	103
8.1	STADIUM FIGO I.....	103
8.2	STADIUM FIGO II.....	104
8.3	STADIUM III/IV.....	104
8.4	PLASTISCHE REKONSTRUKTION	105

9 OPERATIVE BEHANDLUNG DER LYMPHABFLUSSWEGE.....	106
9.1 EINFÜHRUNG	106
9.2 INDIKATION	106
9.3 LYMPHABFLUSS AUS DER VAGINA	107
9.4 LYMPHATISCHES METASTASIERUNGSRISIKO VON VAGINALKARZINOMEN.....	109
9.5 SENTINEL-LYMPHKNOTEN-VERFAHREN	110
9.5.1 EINORDNUNG DES SENTINEL-VERFAHRENS.....	110
9.5.2 LYMPHKNOTEN-MAPPING MIT DER SENTINEL-TECHNIK	110
9.5.3 ZUR VALIDITÄT DER SENTINEL-LYMPHKNOTEN-BIOPSIE.....	113
9.5.4 BEI PLANUNG EINER OPERATIVEN THERAPIE	115
9.5.5 BEI PLANUNG EINER PRIMÄREN RADIO(-CHEMO)THERAPIE.....	115
9.6 DIAGNOSTIK UND THERAPIE MIT UND OHNE EINSATZ DES SENTINEL-VERFAHRENS	117
9.6.1 ABLAUFBESCHREIBUNG DER DIAGNOSTIK UND THERAPIE	118
9.7 SYSTEMATISCHE LYMPHONODEKTOMIE	120
9.8 OPERATIVE REDUKTION DER TUMORLAST („DEBULKING“) VOR RADIO(CHEMO)THERAPIE	121
10 RADIO(CHEMO)THERAPIE DES VAGINALKARZINOMS	124
10.1 EINLEITUNG	124
10.2 DOSIS-WIRKUNGSBEZIEHUNG	124
10.3 STRAHLENTHERAPIETECHNIKEN.....	124
10.4 ZIELVOLUMENDEFINITION.....	125
10.5 STRAHLENTHERAPIE DER TUMORREGION	125
10.6 STRAHLENTHERAPIE DER LYMPHABFLUSSWEGE.....	126
10.6.1 LEISTENLYMPHKNOTEN	126
10.6.2 PELVINE LYMPHKNOTEN.....	127
10.7 RADIO(CHEMO)THERAPIE.....	127
10.8 STELLENWERT DER HYPERTHERMIE	129
10.9 NEBENWIRKUNGEN DER THERAPIE UND DEREN PROPHYLAXE UND BEHANDLUNG	130
10.9.1 RADIOGENE AKUTNEBENWIRKUNGEN	130
10.9.2 RADIOGENE SPÄTNEBENWIRKUNGEN.....	130
10.9.3 ERHALT DER OVARFUNKTION UND/ODER FERTILITÄT	131

11 SYSTEMISCHE THERAPIE	132
11.1 ADJUVANTE CHEMOTHERAPIE	132
11.2 NEOADJUVANTE CHEMOTHERAPIE	132
11.3 RADIO(CHEMO)THERAPIE.....	133
11.4 CHEMOTHERAPIE IM PALLIATIVEN SETTING (REZIDIVE, SEKUNDÄRE METASTASIERUNG, PRIMÄR METASTASIERENDE VAGINALKARZINOME)	134
12 SUPPORTIVTHERAPIE.....	135
12.1 ANTIEMETISCHE PROPHYLAXE UND THERAPIE	135
12.1.1 CHEMOTHERAPIE-INDUZIERTER ÜBELKEIT UND ERBRECHEN	135
12.1.2 ANTIEMETISCHE STRATEGIE	136
12.1.3 STRAHLENTHERAPIEINDUZIERTER ÜBELKEIT UND ERBRECHEN	138
12.2 DIARRHOE/ENTERITIS.....	138
12.2.1 CHEMOTHERAPIE-INDUZIERTER DIARRHOE/ENTERITIS	139
12.2.2 RADIO(CHEMO)THERAPIE-INDUZIERTER DIARRHOE/ENTERITIS	139
12.3 THERAPIE DER ANÄMIE.....	139
12.4 PROPHYLAXE DER FEBRILEN NEUTROPENIE MIT G-CSF.....	140
12.5 MUKOSITIS.....	140
12.6 LOKOREGIONÄRE NEBENWIRKUNGEN	140
12.6.1 RADIOGENE PROKTITIS	140
12.6.2 RADIOGENE ZYSTITIS	141
12.6.3 RADIOGENE VULVOVAGINITIS	141
12.7 LYMPHÖDEM	141
12.8 SEXUELLE FUNKTIONSSTÖRUNGEN.....	141
13 PSYCHOONKOLOGIE UND LEBENSQUALITÄT	142
13.1 PSYCHOONKOLOGISCHE HILFEN	142
13.2 MESSUNG DER LEBENSQUALITÄT.....	145
13.2.1 BEDEUTUNG DER LEBENSQUALITÄTSFORSCHUNG	145
13.2.2 ERHEBUNG VON GESUNDHEITSBEZOGENER LEBENSQUALITÄT	145
13.2.3 MESSINSTRUMENTE	146

14 REHABILITATION	147
14.1 BERUFLICHE REINTEGRATION	148
14.2 BEHANDLUNG DER INKONTINENZ.....	149
14.3 THERAPIE VON LYMPHÖDEMEN	150
14.4 LINDERUNG DES FATIGUE-SYNDROMS.....	151
15 INTEGRATIVE MEDIZIN.....	154
15.1 EINFÜHRUNG.....	154
15.2 BEGRIFFSDEFINITION	154
15.3 VERBREITUNG ALTERNATIVER UND KOMPLEMENTÄRER MEDIZIN.....	155
15.4 BERATUNG ZUM BEREICH INTEGRATIVE MEDIZIN	155
15.5 BEDEUTUNG ALTERNATIVMEDIZINISCHER METHODEN.....	156
15.6 BEDEUTUNG KOMPLEMENTÄRMEDIZINISCHER METHODEN	156
15.6.1 ERNÄHRUNG UND DIÄTINTERVENTIONEN	157
15.6.2 KÖRPERLICHE AKTIVITÄT UND SPORT.....	157
15.6.3 VITAMINE, ANTIOXIDANTIEN, SPURENELEMENTE.....	158
15.6.4 SEKUNDÄRE PFLANZENSTOFFE	159
15.7 FAZIT FÜR DIE PRAXIS.....	159
16 NACHSORGE	160
16.1 VAGINALE INTRAEPITHELIALE NEOPLASIE (VAIN)	160
16.1.1 ALLGEMEINES.....	160
16.1.2 IMPFUNGEN	161
16.1.3 PROGNOSE UND RISIKOFAKTOREN FÜR REZIDIVE	161
16.2 VAGINALKARZINOM	162
16.3 NEBENWIRKUNGEN DER BEHANDLUNG	163
16.4 LEBENSSTIL	163
16.5 PSYCHOSEXUELLE UND PSYCHOSOZIALE NACHSORGE.....	163
17 THERAPIE BEI LOKOREGIONÄREN REZIDIVEN UND FERNMETASTASEN	164
17.1 DIAGNOSTIK.....	164
17.2 THERAPIE DES LOKOREGIONÄREN REZIDIVS	164
17.3 THERAPIE BEI FERNMETASTASEN.....	165

18 PALLIATIVMEDIZINISCHE BEGLEITUNG	166
18.1. BEDÜRFNISSE DER PATIENTINNEN.....	167
18.2 BEDÜRFNISSE VON ANGEHÖRIGEN.....	168
18.3 PALLIATIVMEDIZINISCHE VERSORGUNG	168
18.4 LYMPHÖDEM DER UNTEREN EXTREMITÄTEN.....	169
VI ABBILDUNGSVERZEICHNIS	171
VII TABELLENVERZEICHNIS.....	172
VIII LITERATURVERZEICHNIS	174

I Vorwort

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

Das Vaginalkarzinom ist eine Entität der gynäkologischen Onkologie, die der Erstellung einer Leitlinie großen Widerstand entgegengesetzt. Mit geschätzt etwa 500 Vaginalkarzinomen pro Jahr in Deutschland gehört es zu den seltenen Tumorentitäten und ist entsprechend selten Gegenstand wissenschaftlicher Untersuchungen. So ist nach strenger Überprüfung kaum ein Bericht der Literatur als klare Evidenz für eine bestimmte zu empfehlende Behandlungsweise zu bezeichnen. Das ist eine Ausgangssituation, aus der heraus keine S3-Leitlinie und keine S2e-Leitlinie erstellbar ist – angebracht ist eine S2k-Leitlinie mit weit überwiegender Experten-Meinung an Stelle von wissenschaftlicher Evidenz.

Die Seltenheit des Tumors und das daraus folgende geringe wissenschaftliche Interesse wird voraussichtlich noch länger anhalten. Dennoch ist es erklärte Absicht der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe DGGG und der Deutschen Krebsgesellschaft DKG, die Reihe der Leitlinien zu den gynäkologischen Organumoren mit einer S2k-Leitlinie zum Vaginalkarzinom zu vervollständigen.

Die Vagina ist anatomisch ein Zwischen- und Verbindungsstück zwischen Vulva und Cervix uteri. Das Ursprungsgewebe der meisten Vaginalkarzinome findet sich auch an den Nachbarorganen: unverhorntes Plattenepithel. Die Karzinome der Vagina sind zum weit überwiegenden Teil Plattenepithelkarzinome, gleichsinnig wie an Vulva und Zervix. Die Einflüsse von außen auf die Oberfläche der Vagina sind denen der Vulva und Zervix ebenso ähnlich. Die Karzinome sind – unter dem Mikroskop betrachtet – nicht voneinander zu unterscheiden. Diese Umstände legen es nahe, die Merkmale und Verhaltensweisen des Vaginalkarzinoms als verwandt und ähnlich mit denen der Vulva- und Zervixkarzinome zu vermuten. Diese Vermutungen sind Teil der Grundlage für die Empfehlungen der Experten in dieser Leitlinie.

Allerdings finden sich auch Abweichungen, die durch die spezielle Positionierung und Entwicklungsgeschichte bedingt sind: der Lymphabfluss der Vaginaltumoren ist sehr variabel und im Einzelfall nicht sicher vorhersagbar – anders als beim Vulvakarzinom.

Da sich in den letzten Jahren das Verfahren der Sentinel-Lymphknoten-Darstellung und -Biopsie stark verbreitet hat und die zunehmenden Erfahrungen beim Vulvakarzinom und auch beim Zervixkarzinom zu Änderungen bei der Therapieplanung geführt haben, steht dieses Verfahren auch bereit zum Einsatz beim Vaginalkarzinom. Daraus ergibt sich ein Dilemma: Wegen der Seltenheit des Tumors werden Studien kaum initiiert, Evidenz nicht geschaffen, aber das Verfahren könnte die bisher herrschende Übertherapie gezielt auf das Notwendige zurückführen.

Diese Leitlinie bietet an dieser Stelle alternative Behandlungswege, die von den Behandlungsteams gewählt und von den Patientinnen konsentiert werden müssen. Auch Experten können den Königsweg nicht beschreiben, wenn er nicht erkennbar ist. So beschreiben sie mehrere Wege, die sich im Verhältnis zwischen onkologischer Sicherheit und posttherapeutischer Morbidität unterscheiden.

Gleichzeitig stellt diese Situation einen Aufruf dar, mit dem das Erfordernis einer an geeigneten Behandlungszentren konzentrierten prospektiven Studie und Datensammlung der verschiedenen Behandlungswege zum Ausdruck gebracht wird.

Das Aussprechen von unumgänglichen Empfehlungen ist in dieser Situation nur sehr begrenzt möglich. Die Ermittlung und der Einsatz von spezifischen Qualitätsindikatoren für die Behandlung von Vaginalkarzinomen, denen alle Behandler gleichermaßen unterworfen werden können, erscheint primär nicht sinnvoll.

So gelangt die ernsthafte Verfasser bei dieser Leitlinie an die Grenze dessen, was eine Leitlinie eigentlich ausmacht: den Leitfaden in der Vielfalt bieten und den Behandler auf dem richtigen Weg halten. Trotzdem sind die Autoren dieser Leitlinie nach langer Abwägung davon überzeugt, dass das Studium und die Beachtung der hier gesammelten Erkenntnisse und Aussagen die Behandlung der Vaginalkarzinome verbessern wird.

Im Besonderen sei auf die Rolle dieser Leitlinie als Wegbereiter für den Einsatz des Sentinel-Lymphknoten-Verfahrens als neuer Diagnostik-Methode beim Vaginalkarzinom hingewiesen.

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

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

Prof. Dr. M. Hampf

Prof. Dr. H.-G. Schnürch

Leitlinienkoordinatoren

II Leitlinieninformationen

Template-Version

Version 2018-1-1

Herausgeber

Federführende Fachgesellschaften

Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V.

Repräsentanz der DGGG und Fachgesellschaften

Hausvogteiplatz 12

D-10117 Berlin

Telefon: +49 (0) 30-5148 83340

Telefax: +49 (0) 30-5148 83344

info@dggg.de

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

Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (OEGGG)

Innrain 66A/5. Stock

AT-6020 Innsbruck

oeggg@oeggg.at

<http://www.oeggg.at>

In Repräsentanz durch die Präsidentin der DGGG (bis Oktober 2018)

Prof. Dr. Birgit Seelbach-Göbel

Universität Regensburg

Klinik für Geburtshilfe und Frauenheilkunde

St. Hedwig-Krankenhaus Barmherzige Brüder

Steinmetzstr. 1-3

D-93049 Regensburg

In Repräsentanz durch Präsident der OEGGG

Univ. Prof. Dr. Petra Kohlberger

Universitätsklinik für Frauenheilkunde Wien

Währinger Gürtel 18-20

A-1090 Wien

Leitlinienkoordinator/in / Ansprechpartner/in

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

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

Prof. Dr. med. Monika Hampf

Universitätsfrauenklinik Düsseldorf
Moorenstr. 5
40225 Düsseldorf
Telefon: +49 (0) 211 / 81-9887
Fax: +49 (0) 123 / 456789
Hampf@med.uni-duesseldorf.de
<http://www.uniklinik-duesseldorf.de>

Prof. Dr. med. Hans-Georg Schnürch

Im Hunengraben 9
41564 Kaarst
Telefon: +49 (0) 2131 / 62671
Fax: +49 (0) 2131 / 969501
hgschnuerch@gmail.com

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

Leitliniengruppe

Tab. 1: Federführende und koordinierende Leitlinienautoren:

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

Tab. 2: Weitere Leitlinienautoren/-innen:

Autor/in	AWMF-Fachgesellschaft
Ackermann, PD Dr. med. Sven	DGGG, DKG, AGO
Alt-Radtke, Dr. med. Celine D.	DRG, AG Uroradiologie
Barinoff, Dr. med. Jana	DGGG, DKG, AGO
Beckmann, Prof. Dr. med. Matthias W.	DGGG, DKG, DKH, DGS, AGO, CCC ER-EMN
Böing, Dr. med. Carsten	DGGG, DKG, AGO
Dannecker, Prof. Dr. med. Christian	DGGG, DKG, AGO
Giesecking, Dr. med. Friederike	DGGG, DKG, AGO, AGCPC
Günthert, Prof. Dr. med. Andreas	DGGG, DKG, AGO
Hack, Dr. med. Carolin C.	DGGG, DKG, AGO
Hantschmann, Dr. med. Peer	DGGG, DKG, AGO
Horn, Prof. Dr. med. Lars Christian	DGP, DKG, AGO
Koch, Dr. med. Markus	DGGG, DKG, AGO

Autor/in	AWMF-Fachgesellschaft
Letsch, Dr. med. Anne	DGHO, DGP
Mallmann, Prof. Dr. med. Peter	DGGG, DKG, AGO
Mangold, Dr. med. Bernhard	DGZ
Marnitz, Prof. Dr. med. Simone	DEGRO, DKG, AGO
Mehlhorn, PD Dr. med. Grit	DGGG, DKG, AGO
Torsten, PD Dr. med. Uwe	DGGG, DKG, AGO
Weikel, Prof. Dr. med. Wolfgang	DGGG, DKG, AGO
Wölber, Prof. Dr. med. Linn	DGGG, DKG, AGO

Die folgenden Fachgesellschaften / Arbeitsgemeinschaften / Organisation / Verein haben Interesse an der Mitwirkung bei der Erstellung des Leitlinientextes und der Teilnahme an der Konsensuskonferenz bekundet und Vertreter für die Konsensuskonferenz benannt:

Tab. 3: Repräsentativität der Leitliniengruppe: Beteiligung der Anwenderzielgruppe

DGGG-Arbeitsgemeinschaft/AWMF/Nicht-AWMF-Fachgesellschaft/Organisation/Verein
AG Cervix-Pathologie und Kolposkopie (AG-CPC)
Arbeitsgemeinschaft Bildgebung in der Onkologie (ABO) der DKG
Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO)
Arbeitsgemeinschaft Onkologische Pathologie (AOP) der DKG
Arbeitsgruppe Integrative Medizin der AGO
Berufsverband der Frauenärzte e.V. (BVF)
Berufsverband der Pathologen
Bundesverband Frauenselbsthilfe nach Krebs e.V. (FSH)

DGGG-Arbeitsgemeinschaft/AWMF/Nicht-AWMF-Fachgesellschaft/Organisation/Verein
Deutsche Gesellschaft für Dermatologie
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. (DGGG)
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO)
Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e.V. (DGN)
Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin e.V. (DGP)
Deutsche Gesellschaft für Pathologie e.V. (DGP)
Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie e.V. (DEGRO)
Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU)
Deutsche Gesellschaft für Zytologie (DGZ)
Deutsche Röntgengesellschaft e.V. (DRG)
Deutscher Verband für Physiotherapie
Kommission Uterus der AGO
Kommission Vulva- und Vaginaltumoren der AGO
Konferenz onkologischer Kranken- und Kinderkrankenpflege e.V. (KOK)
Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (OEGGG)

Die Moderation der Leitlinie wurde dankenswerterweise von Frau Dr. Monika Nothacker (AWMF-zertifizierte Leitlinienberaterin/-moderatorin) übernommen.

Tab. 4: Repräsentativität der Leitliniengruppe: Beteiligung der Patientenzielgruppe

AWMF/Nicht-AWMF-Fachgesellschaft/ Organisation/Verein
Bundesverband Frauenselbsthilfe nach Krebs e.V. (FSH)

Tab. 5: Beteiligte Mandatsträger/innen (alphabetisch geordnet nach Institution):

Autor/in Mandatsträger/in	DGGG-Arbeitsgemeinschaft (AG)/ AWMF/Nicht-AWMF-Fachgesellschaft/ Organisation/Verein
Dr. C. Alt-Radtke	AG Bildung in der Onkologie der DKG
Dr. F. Giesecking	AG Cervix-Pathologie und Kolposkopie (AG-CPC)
Prof. Dr. LC Horn	AG Onkologische Pathologie der DKG, Deutsche Ges. Pathologie, Berufsverband der Pathologen
Prof. Dr. Fehm	AGO-Vorstand
Prof. Dr. P. Mallmann	Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO)
Dr. C. C. Hack	Arbeitsgemeinschaft Integrative Medizin der AGO
Prof. Dr. S. Marnitz-Schulze	ARO, DEGRO
Dr. Gaase	Berufsverband der Frauenärzte e.V. (BVF)
Fr. M. Gebhardt	Bundesverband Frauensebsthilfe nach Krebs e.V. (FSH)
PD Dr. T. Wetzig	Deutsche Gesellschaft für Dermatologie
Prof. Dr. W. Weikel	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. (DGGG)
Dr. A. Letsch	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie, Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin e.V. (DGP)
Prof. Dr. M. Reinhardt	Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e.V. (DGN)
Prof. Dr. LC Horn	Deutsche Gesellschaft für Pathologie e.V. (DGP)
Prof. Dr. S. Marnitz-Schulze	Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie e.V. (DEGRO)
Dr. I. Zraik	Deutsche Gesellschaft für Urologie
Dr. B. Mangold	Deutsche Gesellschaft für Zytologie
Dr. C. Alt-Radtke	Deutsche Röntgengesellschaft e.V. (DRG)
Fr. R. Tholen	Deutscher Verband für Physiotherapie

Autor/in Mandatsträger/in	DGGG-Arbeitsgemeinschaft (AG)/ AWMF/Nicht-AWMF-Fachgesellschaft/ Organisation/Verein
Prof. Dr. P. Mallmann	Kommission Uterus der AGO
Prof. Dr. M. Hampl	Kommission Vulva- und Vaginaltumoren der AGO
Prof. Dr. H.-G. Schnürch	Kommission Vulva- und Vaginaltumoren der AGO
Frau K. Paradies	Konferenz onkologischer Kranken- und Kinderkrankenpflege e.V. (KOK)
Prof. Dr. L. Angleitner	Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (OEGGG)
Dr. M. Koch	Vertreter Zervixkarzinom-LL

Folgende genannte AGs/Fachgesellschaften/Organisationen/Vereine wurden zu Beginn der Leitlinienerstellung angefragt, es wurde jedoch entweder abgesagt oder auf die Anfrage nicht zeitnah reagiert und somit konnten keine Mandatsträger zur Leitlinienerstellung berücksichtigt werden (Tab.6).

Tab. 6: Eingeladene, aber nicht beteiligte Fachgesellschaften (alphabetisch geordnet nach Institution)

Autor/in Mandatsträger/in	DGGG-Arbeitsgemeinschaft (AG)/ AWMF/Nicht-AWMF-Fachgesellschaft/ Organisation/Verein
Dr. T. Dauelsberg	Arbeitsgemeinschaft Supportive Maßnahmen in der Onkologie, Rehabilitation und Sozialmedizin e.V. (ASORS)
Dr. M. Kurbacher	Berufsverband Niedergelassener Gynäkologischer Onkologen in Deutschland e.V. (BNGO)
Dr. Kremer	Deutsche Gesellschaft der Plastischen, Rekonstruktiven und Ästhetischen Chirurgen
Nicht benannt	Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin
Prof. Pelz	Deutsche Gesellschaft für Chirurgie
Prof. Dr. A. Günthert	Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (SGGG)

Leitlinienkommission der DGGG

Abb. 1: Grafische Darstellung der Leitlinienkommission

Leitlinienkommission der DGGG, OEGGG und SGGG



Leitlinienprogramm

Präsidentin und Vorstand der DGGG Prof. Dr. Birgit Seelbach-Göbel		
Leitlinienbeauftragter AWMF-Leitlinienbeauftragter Prof. Dr. Matthias W. Beckmann	Leitliniensekretariat Dr. Paul Gaß, Marion Gebhardt, Christina Fuchs	
Stellv. Leitlinienbeauftragter Prof. Dr. Erich-Franz Solomayer	Ehrevorsitzende Prof. Dr. Dietrich Berg Prof. Dr. Rolf Kreienberg	
Delegierte der DGGG Leitlinienkommission		
Gynäkologische Onkologie Prof. Dr. Olaf Ortman Prof. Dr. Tanja Fehm	Wiederherstellende und plastische Gynäkologie PD Dr. Max Dieterich Dr. Hermann Zoche	Operative Gynäkologie Prof. Dr. Uwe Ulrich Prof. Dr. Erich-Franz Solomayer
Reproduktionsmedizin Prof. Dr. Bettina Toth Prof. Dr. Wolfgang Würfel	Gynäkologische Endokrinologie Prof. Dr. Ludwig Kiesel Prof. Dr. Petra Stute	Urogynäkologie Prof. Dr. Werner Bader PD Dr. Kaven Baessler
Pränatalmedizin Prof. Dr. Franz Kainer Prof. Dr. Ulrich Gembruch	Konservative Gynäkologie PD Dr. Friederike Siedentopf Prof. Dr. Matthias David	Geburtsmedizin Prof. Dr. Holger Stepan Prof. Dr. Frank Louwen
Junges Forum Dr. Julian Puppe Lena Gabriel	BLFG Prof. Dr. Michael Untch Dr. Hermann Zoche	BVF Dr. Christian Albring (Präsident) Dr. Klaus Doubek
Österreichische Vertretung (OEGGG) Prof. Dr. Karl Tamussino Prof. Dr. Hanns Helmer		Schweizerische Vertretung (SGGG) Prof. Dr. Daniel Surbek Prof. Dr. René Hornung

Stand: November 2017 <http://www.dggg.de/leitlinien> © DGGG, SGGG und OEGGG 2017

<https://www.dggg.de/start/ueber-die-dggg/organe-der-dggg/kommissionen/>

Leitlinienbeauftragter der DGGG

Prof. Dr. med. Matthias W. Beckmann

Universitätsklinikum Erlangen

Frauenklinik

Universitätsstrasse 21-23

D-91054 Erlangen

<http://www.frauenklinik.uk-erlangen.de>

Leitlinienbeauftragter der SGGG

Prof. Dr. med. Daniel Surbek

Universitätsklinik für Frauenheilkunde, Geburtshilfe und feto-maternale Medizin

Inselspital Bern

Effingerstraße 102

CH-3010 Bern

Leitlinienbeauftragter der OEGGG

Prof. Dr. med. Karl Tamussino

Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe Graz

Auenbruggerplatz 14

AT-8036 Graz

Leitliniensekretariat der Leitlinienprogramme der DGGG, OEGGG und SGGG

Dr. med. Paul Gaß, Christina Meixner

Universitätsklinikum Erlangen

Frauenklinik

Universitätsstrasse 21-23

D-91054 Erlangen

Telefon: +49 (0) 9131-85/44063 oder +49 (0) 9131-85/33507

Telefax: +49 (0) 9131-85/33951

fk-dggg-leitlinien@uk-erlangen.de

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

Finanzierung

Das DGGG Leitlinienprogramm unterstützte finanziell das Leitlinienprojekt mit 3.000 €. Dazu gehörten Reisekostenerstattungen, Literaturrecherchen, Methodikern, Konsensuskonferenzen usw. Die redaktionelle Unabhängigkeit wurde mit folgenden Maßnahmen gewahrt: Davon wurden ausschließlich die Reisekosten zu den Kommissionsitzungen, auf denen die Leitlinie gemeinsam durchgesehen wurde (s. Kap. Leitlinienreport), finanziert.

Publikation

Das derzeitige Publikationsorgan ist die *Geburtshilfe und Frauenheilkunde (GebFra)* des Thieme Verlags. In diesem wird nach Veröffentlichung der Leitlinie angestrebt, die Langversion (bei maximal 10-12 Seiten des Leitlinientexts) oder die Kurzversion zu publizieren. Ein Supplement im *Frauenarzt* ist möglich. Die aktuelle Version zum Download dieser Leitlinie finden Sie auf der Website der AWMF.

<http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/032-042.html>

Zitierweise

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

Diagnosis, Therapy, and Follow-Up Care of Vaginal Cancer and its Precursors. Guideline of the DGGG and OEGGG (S2k-Level, AWMF Registry No. 032/042, October 2018).

<http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/032-042.html>

Leitliniendokumente

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

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

Des Weiteren wird für die Erstellung einer Leitlinie ab S2-Niveau (S2e/S2k/S3) ein ausführlicher Leitlinienreport mit ggf. Evidenztabellen (S2e/S3) eingefordert und wird mit der Langversion publiziert. Dazu befinden sich weitere Ausführungen im separaten Kapitel IV „Methodik“.

Die Zusammenfassung der Interessenkonflikte aller Leitlinienautoren und den Leitlinienreport finden Sie in diesem Dokument in einem separaten Kapitel **Leitlinienreport**.

Urheberrecht

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

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

Genderhinweis

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

Besonderer Hinweis

Die Medizin unterliegt einem fortwährenden Entwicklungsprozess, sodass alle Angaben, insbesondere zu diagnostischen und therapeutischen Verfahren, immer nur dem Wissensstand zurzeit der Drucklegung der Leitlinie entsprechen können. Hinsichtlich der angegebenen Empfehlungen zur Therapie und der Auswahl sowie Dosierung von Medikamenten wurde die größtmögliche Sorgfalt beachtet. Gleichwohl werden die Benutzer aufgefordert, die Beipackzettel und Fachinformationen der Hersteller zur Kontrolle

heranzuziehen und im Zweifelsfall einen Spezialisten zu konsultieren. Fragliche Unstimmigkeiten sollen bitte im allgemeinen Interesse der Redaktion mitgeteilt werden.

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

Abkürzungen

Tab. 7: Verwendete Abkürzungen

5-HT3 RA	5-hydroxytryptamine-3 Rezeptorantagonist
ADT	Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren
AG	Arbeitsgemeinschaft
AGO	Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie
AIN	Anale Intraepitheliale Neoplasie
AQUA	Institut für angewandte Qualitätsförderung und Forschung im Gesundheitswesen
ASCO	American Society of Clinical Oncology
AUC	Area under the curve
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BfArM	Bundesministerium für Arzneimittel und Medizinprodukte
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
BNGO	Berufsverband Niedergelassener Gynäkologischer Onkologen in Deutschland
BNHO	Berufsverband Niedergelassener Hämato-Onkologen in Deutschland
CAHCIM	Consortion of Academic Health Centers for Integrative Med
CAM	Komplementäre und Alternative Medizin
CAM	Komplementär- und Alternativmedizin
CCC	Comprehensive Cancer Center
CIN	Cervikale intraepitheliale Neoplasie
COI	Conflicts of Interest
CT	Computertomographie
DET	Datensparsame Einheitliche Tumordokumentation
DGGG	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft
DRV	Deutsche Rentenversicherung
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer

EQD2	Biologisch äquivalente Dosis zu einer 2-Gy Fraktionierung
ESAS	Edmonton Symptom Assessments Scale
FDG-PET	Fluordesoxyglukose-Positronen-Emissions-Tomografie
FIGO	Fédération International de Gynécologie et Obstetric
FN	febrile Neutropenie
G-BA	Gemeinsamen Bundesausschuss
G-CSF	Granulocyte-Colony Stimulating Factor,
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.
Gy	Gray (Dosis)
HE	Hämatoxinlin-Eosin
HEC	hohes emetogenes Risiko
HPV	Human papillomaviruses
HSIL	High grade squamous intraepithelial lesion
KFRG	Krebsfrüherkennungs- und -registergesetz
KM	Kontrastmittel
KoQK	Kooperationsverbund Qualitätssicherung durch Klinische Krebsregister (KoQK)
LAG	Lymphabflussgebiet
IdCT	native low dose Computertomographie
LEC	niedrig emetogenes Potential
LEEP	Loop Electrical Excision Procedure
LEER	Laterally Extended Endopelvic Resection
LK	Lymphknoten
LL	Leitlinie
LSIL	Low grad squamous intraepithelial lesion
L-Status	Lymphgefäßinvasions-Status
LVA	Landesversicherungsanstalten
MEC	moderat emetogenes Risiko
MRT	Magnetresonanztomographie
NCCAM	National Center of Complementary and Alternative Medicine
NCDB	National Cancer Data Base
OEGGG	Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
OL	Leitlinienprogramm Onkologie
PET	Positronen-Emissions-Tomografie
Pn-Status	Perineuralscheiden-Status
POS	Palliative Outcome Scale

QI	Qualitäts-Indikator
QLQ	Quality of Life Questionnaire
R1	Mikroskopischer Tumorrest
R2	Makroskopischer Tumorrest
RA	Neurokinin-1-Rezeptor-Antagonist
RCTX	Radio(chemo)therapie
SGB	Sozialgesetzbuch
SGGG	Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
SN	Sentinel Node
SNB	Sentinel Node Biopsy
SPECT	Single-Photon-Emissions-Computertomografie
TNM-System	Tumor-Nodus-Metastasen-Klassifikation
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
VaIN	Vaginale intraepitheliale Neoplasie
VIN	Vulväre intraepitheliale Neoplasie
V-Status	Vessel-Status = Blutgefäßinvasion
WHO	World Health Organization
WLE	Wide Local Excision

III Leitlinienverwendung

Begründung für die Auswahl des Leitlinienthemas

Nachdem für die gynäkologischen Organtumoren der Zervix uteri, des Endometrium, der Ovarien und der Vulva S3- bzw. S2k-Leitlinien erstellt und publiziert wurden, fehlt noch eine entsprechende Leitlinie zu den Vaginalkarzinomen. Auch wenn die Vaginalkarzinome zu den seltenen Tumorentitäten gehören, so fehlt doch eine Zusammenfassung der bisherigen Erfahrungen mit entsprechenden Empfehlungen für die Behandler in diesen seltenen Fällen. Da die Strahlentherapie auch bei der Behandlung der Vaginalkarzinome eine große Rolle spielt, ermöglicht die interdisziplinäre Erstellung einer AWMF-Leitlinie eine angemessene Berücksichtigung aller Therapiemodalitäten Operation, Bestrahlung und systemische Therapie. Diese Leitlinie soll allen Behandlungsteams das Experten-Wissen zur Diagnostik und Therapie der Vaginalkarzinome in Form von Empfehlungen, Statements und erläuterndem Text zugänglich machen. Wegen der Seltenheit der Tumoren und verschiedener möglicher Behandlungswege werden auch Angebote zur individuellen Beratung gemacht.

Änderungen / Neuerungen

Die vorangegangene Leitlinie zum Vaginalkarzinom war eine S1-Leitlinie, die seit 2012 ihre Gültigkeit verloren hatte. Die hier vorliegende Leitlinie wurde vollständig neu erarbeitet und mit Informationen aus der aktuellen Gynäkologischen Onkologie angereichert.

Gesonderte inhaltliche Ausführungen zu Änderungen in einzelnen klinischen Kapiteln sind daher nicht zweckmäßig, die Überarbeitung ist zu weitgehend.

Besonders erwähnenswert im Vergleich zur der vorangegangenen S1-Leitlinie ist die Neuabfassung von Kapiteln, die wesentliche allgemeine Informationen aus der aktuellen Gynäkologischen Onkologie in Deutschland beitragen. Dabei sind zu nennen: Die Kapitel „I Vorwort“, „II Leitlinieninformationen“, „III Leitlinienverwendung“, „IV Methodik“, „3 Versorgungsstrukturen“, „6 Aufklärung der Patientinnen“, „12 Supportive Therapie“, „13 Psychoonkologie und Lebensqualität“, „14 Rehabilitation“, „18 Palliativmedizinische Begleitung“. Diese Kapitel sind neu eingefügt in diese Leitlinien-Version. Sie wurden auf der Grundlage der entsprechenden gleichnamigen Kapitel der S2k-Leitlinie Vulvakarzinom (AWMF-Registernummer 015/059OL) für die Vaginalneoplasien adaptiert. Das Kapitel „16 Integrative Medizin“ wurde vollständig neu verfasst. Das Kapitel „V Qualitätsindikatoren“ wurde nach Durchlaufen einer eigenen Methodik verfasst, Näheres wird zu Beginn des Kapitels V niedergelegt.

Fragestellung und Ziele

Das Vaginalkarzinom ist unverändert in den letzten Jahrzehnten ein seltener Tumor. Wegen seiner zumeist oberflächlichen Lage in der Scheide sind die Veränderungen zwar nicht ohne Hilfsmittel sichtbar, aber dem Auge eines untersuchenden Gynäkologen und dem tastenden Finger gut zugänglich. Die Therapie wird entscheidend durch die Nähe der ableitenden Harnorgane und des Darmes mitbestimmt. Eine operative Therapie wird nur in den Fällen indiziert, in denen der Tumor in toto ohne dauerhafte Beeinträchtigung dieser Nachbarorgane entfernt werden kann. In den anderen Fällen wird die Bestrahlung eingesetzt, nach den Erfahrungen bei den benachbarten Plattenepithelkarzinomen der Zervix und der Vulva zumeist simultan mit einer Chemotherapie. Die Therapie wird in zunehmenden Maße mitgesteuert von einer präziseren Ausbreitungsdiagnostik insbesondere durch den Einsatz der MRT und der Sentinel-Lymphknoten-Darstellung und -Biopsie. Die Operationen und die Bestrahlungen können dadurch deutlich individualisierter durchgeführt werden. Der operativen Wiederherstellung durch onkoplastische Rekonstruktionen wird eine wachsende Bedeutung zugeordnet.

Die Verbreitung dieser Behandlungs-Empfehlungen soll beim Vaginalkarzinom dazu beitragen, sowohl die operativen und radiotherapeutischen Übertherapien zu vermeiden als auch die gefährlichen Untertherapien bei unerwarteter Lymphabflussrichtung.

Diese Leitlinie soll eine Hilfe für alle Ärztinnen und Ärzte darstellen, eine seltener Tumorerkrankung früh zu erkennen und eine präzise Ausbreitungsdiagnostik zur Grundlage einer an den individuellen Fall angepassten Therapie zu machen. Die Empfehlungen basieren auf der Aufarbeitung der raren verfügbaren Evidenz nach den Kriterien der evidenzbasierten Medizin oder – bei Fehlen einer Evidenzgrundlage – auf dem Konsens der beteiligten Fachexperten. Alle Empfehlungen wurden durch eine multidisziplinäre Gruppe von Fachexperten und Vertretern von Patientenorganisationen bewertet und abgestimmt.

Die wissenschaftlichen Grundlagen für diese Leitlinie sind keine Ergebnisse von randomisierten prospektiven Studien. Viele Erkenntnisse stammen von retrospektiven Aufarbeitungen kleiner Kollektive. Unter diesen Voraussetzungen sind die ausgesprochenen Empfehlungen überwiegend Expertenmeinungen auf bestmöglichem Niveau, die nicht mit klarer wissenschaftlicher Evidenz unterfüttert werden können.

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

- ➔ Etablierung eines „Qualitäts-Standards“ als Basis für eine individuell zugeschnittene, qualitativ hochwertige Therapie;
- ➔ Verbesserung der Lebensqualität und mittel- und langfristige Senkung der Mortalität dieser Patientinnen durch Umsetzung der Empfehlungen dieser Leitlinie;
- ➔ Flächendeckende Umsetzung einer multidisziplinären, qualitätsgesicherten und Sektor übergreifenden Versorgung des Vaginalkarzinoms, dabei auch konkretes Hinwirken auf

Verbesserungen hinsichtlich einer bedarfsgerechten und qualitätsgesicherten psychosozialen Betreuung und Rehabilitation:

- ➔ Unterstützung von Ärzten und Patientinnen in der Entscheidungsfindung bei medizinischen Entscheidungen durch formal konsentierete Empfehlungen;
- ➔ Unterstützung der Einbindung der Patientinnen in Therapieentscheidungen unter Berücksichtigung ihrer individuellen Bedürfnisse;
- ➔ Schaffung einer Grundlage für inhaltlich gezielte ärztliche Aus-, Fort- und Weiterbildungsmaßnahmen mit systematischer Berücksichtigung der Leitlinienempfehlungen in der Aus-, Fort- und Weiterbildung und in Qualitätsmanagementsystemen.

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

Versorgungsbereich

Bei der LL zur Diagnostik und Therapie des Vaginalkarzinoms und seiner Vorstufen handelt es sich um ein Update der vorangegangenen S1-LL unter der AWMF Registernummer 032/042, die 2012 abgelaufen war. Der LL-Beauftragte der DGGG, Prof. Beckmann, hat die Organkommission Vulva/Vagina der AGO mit der Überarbeitung der bestehenden S1-Leitlinie und mit dem Upgrading zu einer S2k-LL beauftragt. Die Leitlinie soll die Versorgung von Frauen mit dieser eher seltenen gynäkologischen Tumorerkrankung verbessern, vereinheitlichen und optimieren.

Die LL richtet sich an alle Ärzte und Personengruppen, die in die Behandlung (Diagnostik, Therapie und Nachsorge) des Vaginalkarzinoms und seiner Vorstufen (VaIN) involviert sind (V.a. Gynäkologen in Praxis und Klinik, Strahlentherapeuten, Onkologen, Dermatologen, Radiologen, Nuklearmediziner, Psychoonkologen, Palliativmediziner, Physiotherapeuten, aber auch Selbsthilfegruppen etc.). Die LL soll den Ärzten in Praxis und Klinik helfen, diese Tumorerkrankungen eher und umfassender zu diagnostizieren und die Therapie und Nachsorge dieser Patientinnen zu optimieren. Alle Fragen zur Behandlung dieser Erkrankung werden in der LL angesprochen und beantwortet. Neben der Diagnostik und Therapie ist die Nachsorge, Aufklärung der Patientinnen, Anbindung an Selbsthilfegruppen, Rehabilitation, supportive Maßnahmen sowie psychoonkologische und physiotherapeutische Betreuung der Frauen ein Thema in der Leitlinie.

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

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

Der Anwendungsbereich der Leitlinie ist sektorübergreifend. Er umfasst sowohl den ambulanten als auch den stationären Versorgungssektor und die Rehabilitation.

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

Adressaten

Patientinnenzielgruppe

Diese S2k-Leitlinie richtet sich an alle Patientinnen, die an einem Vaginalkarzinom und/oder an mikroinvasiven Läsionen und/oder hochgradigen Vorstufen erkrankt sind sowie an deren Angehörige.

Anwenderzielgruppe

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

Weitere Adressaten sind

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

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

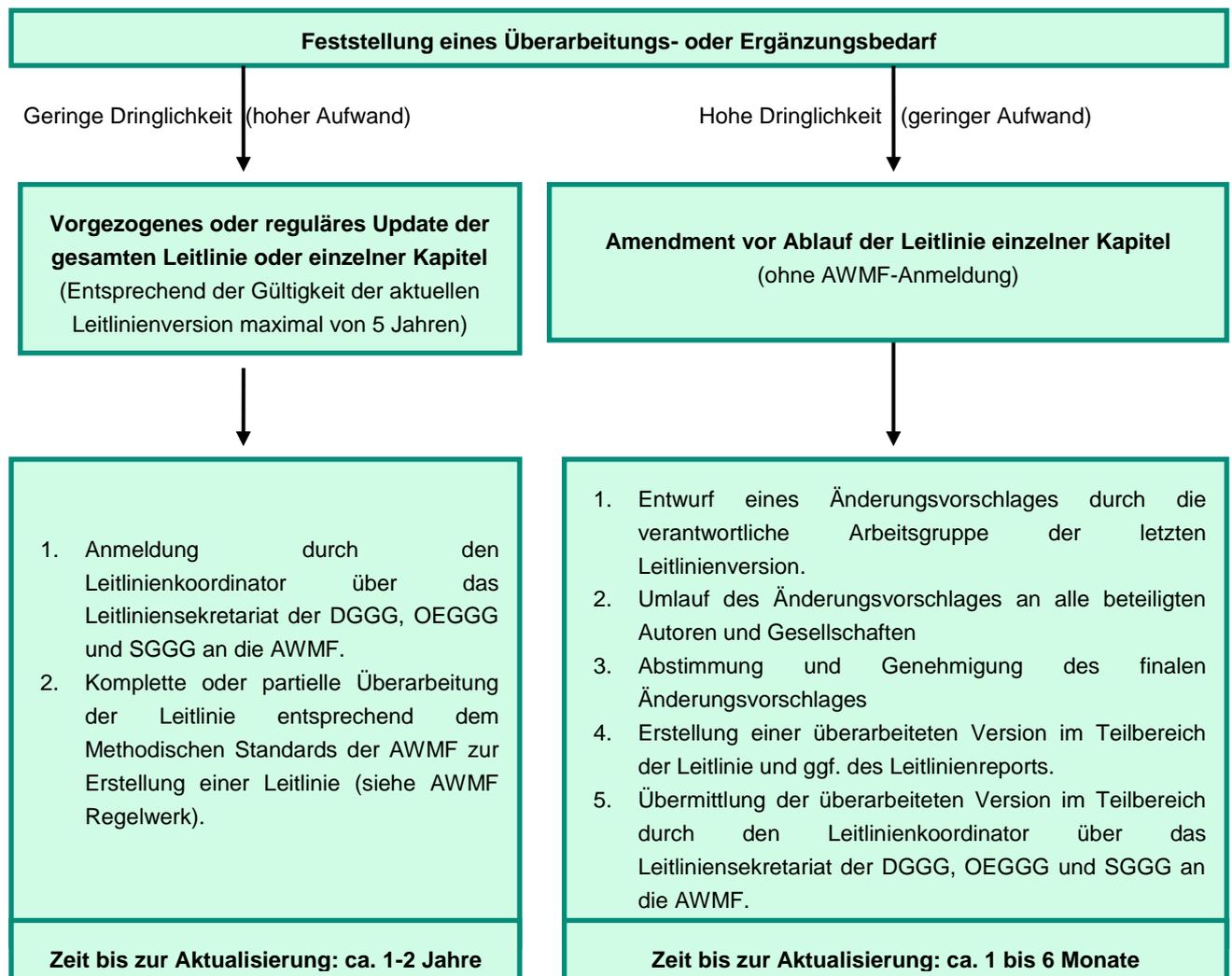
Verabschiedung und Gültigkeitsdauer

Die Gültigkeit dieser Leitlinie wurde durch die Vorstände/Verantwortlichen der beteiligten Fachgesellschaften/Arbeitsgemeinschaften/Organisationen/Vereine, sowie durch den Vorstand der DGGG und der DGGG-Leitlinienkommission sowie der OEGGG im Q3/2018 bestätigt und damit in seinem gesamten Inhalt genehmigt. Diese Leitlinie besitzt eine Gültigkeitsdauer von 01.10.2018 bis 30.09.2023. Diese Dauer ist aufgrund der inhaltlichen Zusammenhänge geschätzt.

Überarbeitung und Aktualisierung

Bei dringendem Bedarf kann eine Leitlinie früher aktualisiert werden, bei weiterhin aktuellem Wissenstand kann ebenso die Dauer auf maximal 5 Jahre verlängert werden.

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



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

Leitlinienimplementierung

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

Die verschiedenen Dokumentenversionen dieser Leitlinien dienen dem Klinik-nahen Einsatz, welche in Kapitel Leitliniendokumente zu finden sind.

Das Verfahren zur Ermittlung von potentiellen Qualitätsindikatoren wird im Kapitel V beschrieben.

IV Methodik

Grundlagen

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

Diese Leitlinie entspricht der Stufe: **S2k**

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

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

Die bestehende S1-AWMF-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Vaginalkarzinoms“ (AWMF Register Nr 032-042) diente als Ausgangspunkt für die Überarbeitung und Erneuerung der Leitlinie. Die Kapitel wurden unter den 15 Mitgliedern der Kommission Vulva und Vagina der AGO und den 3 assoziierten Mitgliedern aus der Strahlentherapie, Pathologie und Radio-Onkologie der Kommission aufgeteilt und von diesen zunächst überarbeitet bzw. neu erstellt. Eine ausführliche Literaturrecherche wurde von den einzelnen Mitgliedern zu den entsprechenden Stichpunkten ihres Kapitels in Eigenarbeit durchgeführt. Da es sich bei der alten LL um eine S1-LL handelte, mussten mehrere Kapitel neu erstellt bzw. aus verwandten aktuellen S2- und S3-LL übernommen und adaptiert werden. Zu den adaptierten Kapiteln gehören die Aufklärung, Supportivtherapie, Psychoonkologie und Lebensqualität, Rehabilitation, komplementäre und alternative Medizin und palliativmedizinische Begleitung, die aus der Vulvakarzinomleitlinie (AWMF Register Nr. 015/059) übernommen und an das Vaginalkarzinom adaptiert wurden.

Empfehlungsgraduierung

Während mit der Darlegung der Qualität der Evidenz (Evidenzstärke) die Belastbarkeit der publizierten Daten und damit das Ausmaß an Sicherheit / Unsicherheit des Wissens ausgedrückt wird, ist die Darlegung der Empfehlungsgrade Ausdruck des Ergebnisses der Abwägung erwünschter / und unerwünschter Konsequenzen alternativer Vorgehensweisen.

Die Verbindlichkeit definiert die medizinische Notwendigkeit einer Leitlinienempfehlung ihrem Inhalt zu folgen, wenn die Empfehlung dem aktuellen Stand der Wissenschaft entspricht. In nicht zutreffenden

Fällen darf bzw. soll von der Empfehlung dieser Leitlinie abgewichen werden. Eine juristische Verbindlichkeit ist durch den Herausgeber nicht definierbar, weil dieser keine Gesetze, Richtlinien oder Satzungen (im Sinne des Satzungsrechtes) beschließen darf. Dieses Vorgehen wird vom obersten deutschen Gericht bestätigt (Bundesgerichtsurteil VI ZR 382/12).

Die Evidenzgraduierung und Empfehlungsgraduierung einer Leitlinie auf S2k-Niveau ist nicht vorgesehen. Es werden die einzelnen Empfehlungen nur sprachlich – nicht symbolisch – unterschieden. Die Wahl der Semantik wurde durch die Leitlinienkommission der DGGG, OEGGG und SGGG mit dem Hintergrund festgelegt, dass es sowohl im Deutschen als auch im Englischen keine eindeutige bzw. zweifelsfreie Semantik für eine Verbindlichkeit geben kann. Die gewählte Formulierung des Empfehlungsgrades sollte im Hintergrundtext erläutert werden.

Tab. 8: Graduierung von Empfehlungen (deutschsprachig)

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

Tab. 9: Graduierung von Empfehlungen (englischsprachig)

nach Lomotan et al. Qual Saf Health Care.2010)

Description of binding character	Expression
Strong recommendation with highly binding character	must / must not
Regular recommendation with moderately binding character	should / should not
Open recommendation with limited binding character	may / may not

Statements

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

Konsensusfindung und Konsensusstärke

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

Tab. 10: Einteilung zur Zustimmung der Konsensusbildung

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

Expertenkonsens

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

Leitlinienreport

M. Hampl

In den Jahren 2015-2017 wurden 10 (bis Dezember 2017) Präsenz-Sitzungen der AGO Kommission Vulva/Vagina abgehalten und drei Telefonkonferenzen.

Die erste Sitzung fand am 20.5.2015 statt. Auf dieser Sitzung wurden die klinischen Kapitel unter den Kommissionsmitgliedern wie folgt zur Überarbeitung aufgeteilt:

- 1 Epidemiologie und Risikofaktoren: C. Böing
- 2 Prävention und Früherkennung: C. Dannecker, U. Torsten
- 4 Pathologie bei Vorstufen und Karzinomen : L.C. Horn
- 5 Diagnostik: P. Hantschmann, C. Alt-Radtke
- 7 Therapie der VAIN : M. Hampl
- 8 Operative Therapie des invasiven Karzinoms : W. Weikel
- 9 Operative Therapie der Lymphabflusswege: H.-G. Schnürch, L. Wölber
- 10 Radiotherapie und Radio(chemo)therapie: S. Marnitz-Schulze
- 11 Systemische Therapie: J. Barinoff
- 12 Supportive Therapie, 13 Psychoonkologie und Lebensqualität, 14 Rehabilitation, 18 Palliativmedizinische Begleitung: Adaptation aus S2k LL Vulvakarzinom: P. Mallmann
- 15 Komplementäre und alternative Medizin: an N.B.M. Hüttner, C.C. Hack, M.W. Beckmann
- 16 Nachsorge: G. Mehlhorn, F. Giesecking
- 17 Therapie bei lokoregionärem Rezidiv und Fernmetastasen: A. Günthert

Das Kapitel Qualitätsindikatoren (V.) wurde von H.-G. Schnürch in einer QI-Arbeitsgruppe (HG Schnürch, L. Wölber, J. Barinoff, P. Hantschmann) primär diskutiert und entwickelt werden. Die zugehörige Methodik wird zu Beginn des Kapitels detailliert dargelegt.

Die formalen Kapitel „I Vorwort, II Leitlinieninformationen, III Leitlinienverwendung“ und das Kapitel „3 Versorgungsstrukturen“ wurden teilweise vom Template vorgegeben und teilweise von H.-G. Schnürch an die Situation beim Vaginalkarzinom angepasst.

Die psychoonkologische Betreuung wird durch ein eigenes Kapitel (13) abgebildet, das weitgehend auf dem entsprechenden Kapitel der Vulvakarzinom-LL aufbaut - dieses wurde unter Beteiligung der Psychoonkologen erstellt. Die S3-Leitlinie zur Psychoonkologie (AWMF-Registernummer: 032/051OL. 2014) wird entsprechend im Kapitel 13 zitiert.

Dieses Unterkapitel „Leitliniereport“ wurde von M. Hampl entworfen parallel zum Fortschreiten des Entstehungsprozesses der Leitlinie. Eine Durchsicht und Vervollständigung erfolgte durch H.-G. Schnürch vor der Eingliederung in das Template.

Die Autoren haben jeweils im Team oder alleine die Ihnen zugeteilten Kapitel aktualisiert resp. erstellt. Dabei wurden zunächst umfangreiche Literaturrecherchen in Medline (via pubmed) von den benannten Autoren selbst durchgeführt, um die aktuellen Daten zu dem Thema zu bekommen. Der Anspruch auf eine systematische Literaturrecherche bestand bei der gewählten Entwicklungsstufe S2k nicht. Diese Daten und die eigene Expertise der Autoren dienten als Grundlage zur Überarbeitung bzw. Erstellung des Ihnen zugeteilten Kapitels. Ein Teil der allgemeingültigen Kapitel (s. oben) wurden aus der Leitlinie „Vulvakarzinom“ übernommen und auf die Verhältnisse beim Vaginalkarzinom/VAIN angepasst. Zu jedem Kapitel wurde von den Autoren eine Literaturliste erstellt.

In den darauffolgenden 10 Sitzungen der Organkommission wurden alle überarbeiteten Kapitel Wort für Wort mit Beamer-Technik projiziert, vorgelesen und von den anwesenden Mitgliedern in informeller Übereinkunft angenommen oder verbessert. Auch Ergänzungen wurden vorgenommen.

In der zweiten Sitzung am 30.9.2015 wurden Therapie der VaIN und operative Therapie des invasiven Karzinoms diskutiert, verbessert und informell abgestimmt. Die Sitzung am 14.1.2016 diente der internen Abstimmung der Kapitel Epidemiologie und Risikofaktoren, Pathologie, und Fertigstellung des Kapitels VAIN (nach Verbesserungen). Am 24.2.2016 fand im Rahmen des DKK eine dreistündige Sitzung statt mit Durchsicht der Kapitel Prävention und Risikofaktoren, Radio(chemo)therapie (partiell). In der Sitzung am 2.6.2016 wurden die Kapitel Nachsorge und systemische Therapie besprochen. Am 6.10.2016 wurden die von P. Mallmann aus der Vulvakarzinom Leitlinie übernommenen und angepassten allgemeingültigen Kapitel besprochen und das von H.-G. Schnürch angepasste Kapitel Versorgungsstrukturen vorgestellt und verabschiedet. Das Kapitel Integrative Medizin war von der AG Integrative Medizin aus Erlangen aktualisiert und an das Vaginalkarzinom adaptiert worden und wurde in großen Teilen diskutiert und finalisiert. Nach Zirkulieren der verabschiedeten Fassung an alle Kommissionsmitglieder wurde das Kapitel freigegeben. Die nach Verbesserungen noch ausstehenden Kapitel wurden finalisiert. Das Kapitel Diagnostik wird diskutiert und nahezu finalisiert.

Die Sitzung auf dem State of the Art Kongress der AGO am 6.4.2017 in München diente der Vorbereitung der Konsensuskonferenz mit Festlegung der Gesellschaften, die eingeladen werden sollen. Es wurden im Wesentlichen die Teilnehmer an der Konsensuskonferenz für die Vulvakarzinom-LL sowie einige zusätzliche Gesellschaften (z.B. Gesellschaft für Chirurgie, Plastische Chirurgie, Urologie, Zytologie.) ausgewählt. Es erfolgt die Aufforderung an alle Autoren, Statements und Empfehlungen zu ihren Kapiteln vorzubereiten, die im Rahmen der nächsten Konferenz dann intern besprochen und abgestimmt werden sollen. Das Kapitel integrative Medizin wurde verabschiedet, das Kapitel Behandlung der Lymphabflusswege erneut ausführlich diskutiert und es wurde beschlossen, das Sentinel-Konzept analog zum Zervixkarzinom bei Vaginalkarzinomen anzuwenden. Die angepassten Kapitel aus der Vulvakarzinom LL wurden finalisiert.

In einer zweistündigen Telefonkonferenz am 1.6.2017 wurden die noch ausstehenden Kapitel Klinische Diagnostik (P. Hantschmann), Epidemiologie der VaIN und des Vaginalkarzinoms

(verbesserte Version, C. Böing) und das angepasste Kapitel Palliativmedizinische Betreuung (P. Mallmann) durchgearbeitet und intern verabschiedet.

In der Sitzung am 24.8.2017 wurde das umfassend diskutierte und mehrmals verbesserte innovative Kapitel zur operativen Therapie der Lymphabflußwege, nachdem eine aktuelle Metaanalyse zum Einsatz der Sentinel Node Biopsie beim Zervixkarzinom vorgestellt worden war (Tax 2015), endgültig finalisiert. Da in diesem Kapitel der neuen Leitlinie der Einsatz der Sentinel Node Biopsie auch bei der Therapie des Vaginalkarzinoms angeboten wird, was bisher nicht der Fall war, ist dieses Kapitel am längsten und meisten diskutiert und überarbeitet worden. Desweiteren wurde von der assoziierten Radiologin C. Alt-Radtke das Kapitel Diagnostik aus Sicht der Radiologin vorgestellt, diskutiert und zur Überarbeitung an die Autorin zurückgegeben. Die Formalkapitel (Vorwort, Leitlinieninformation, Leitlinienverwendung, Versorgungsstrukturen) wurden von H.-G. Schnürch überarbeitet, vorgestellt und abgesegnet.

Die Einladungen an die Fachgesellschaften zur Benennung der Mandatsträger/Vertreter wurden primär im Frühjahr 2017 verschickt. Bis auf 5 Gesellschaften haben alle geantwortet und einen Mandatsträger benannt. Eine Gesellschaft wird keinen Vertreter schicken. Im August 2017 wurden die 5 Gesellschaften, die nicht geantwortet haben, mit einem 2. Schreiben erinnert. Alle 5 haben geantwortet und einen Mandatsträger benannt. Somit haben insgesamt 30 Gesellschaften einen Vertreter für die Konsensuskonferenz benannt. Zusammen mit dem Leitlinienkoordinator der DGGG, Prof. Beckmann, wurde eine Verlängerung des Termins zur Fertigstellung bei der AWMF beantragt (bis Mitte 2018).

Drei MandatsträgerInnen hatten Doppelmandate, als Vertreter ihrer Dachgesellschaft und Vertreter der entsprechenden Arbeitsgemeinschaft in der DKG: L.-C. Horn (Pathologie) und Frau S. Marnitz-Schulze (Strahlentherapie), dazu Frau S. Letsch (DGHO), die nach kurzfristiger Absage von Domschke zusätzlich das Mandat der DG Palliativmedizin übernahm. Dies wurde im Vorfeld mit der Moderatorin der Konsensuskonferenz abgestimmt.

Am 19.10.2017 musste eine geplante Video-Konferenz aufgrund technischer Schwierigkeiten auf Seiten der Telekom erfolglos abgebrochen werden und eine erneute Präsenzsitzung zur Finalisierung der Statements für den 7.12.2017 vereinbart werden.

Am 7.12.2017 wurden von den anwesenden 11 Mitgliedern die von jedem Autor zu seinem Kapitel erarbeiteten Statements/Empfehlungen besprochen. Die Statements/Empfehlungen wurden z.T. komplett umgeschrieben, verbessert bzw. Statements in Empfehlungen geändert oder auch der Empfehlungsgrad geändert. Alle Statements/Empfehlungen wurden intern einstimmig finalisiert. Diese von der Kommission vorbereiteten Statements/Empfehlungen waren die Grundlage für die Abstimmung bei der Konsensuskonferenz. Prof. Schnürch und Frau Dr. Wölber wurden mit der Literatureinarbeitung und der Finalisierung des Layouts beauftragt.

Die Konsensuskonferenz wurde für den 17. April 2018 geplant. Frau M. Hampl wurde mit der Organisation der Konsensuskonferenz beauftragt. Die von den zur Mitarbeit eingeladenen Gesellschaften ernannten Mandatsträger wurden zur Teilnahme Anfang 2018 eingeladen und die COI der Mandatsträger angefordert. Die Konsensuskonferenz wird in der Repräsentanz der DGGG in Berlin stattfinden, M. Koch vom LL-Sekretariat der DGGG (Leiter: Prof. Beckmann) wurde zur Mitarbeit und Schriftführung eingeladen und sagte zu. Er sollte sich um die Bestellung eines

Moderators (Vorschlag: Frau M. Nothacker von der AWMF) kümmern und nach Eingang der Col von den Mandatsträgern diese zusammen mit M. Hampl bewerten.

Zum Interessenkonfliktmanagement: Am 26.03.2018 erfolgte eine Telefonkonferenz zwischen Dr. Martin Koch und Prof. Monika Hampl, in der die Cols aller angemeldeten Mandatsträger bewertet wurden. Als Ergebnis wurden folgende Maßnahmen in Bezug auf die redaktionelle Unabhängigkeit getroffen: Zum Thema „HPV-Impfung“ wurden Dr. Giesecking und Prof. Hampl als moderat befangen eingestuft. Sie wurden von Abstimmungen zu diesem Thema ausgeschlossen.

In der Konsensuskonferenz am 17.04.2018 in den Räumen der DGGG in Berlin wurden die Statements und Empfehlungen von den anwesenden Mandatsträgern (s. Tab. 5) abgestimmt. Die Diskussion zwischen 9.00 Uhr und 17.00 Uhr wurde von Fr. Dr. M. Nothacker (AWMF) geleitet, die Protokollierung der Abstimmungsergebnisse (TED-Verfahren) wurde für alle sichtbar auf der Leinwand von Dr. M. Koch (Leitliniensekretariat der DGGG, Erlangen) vorgenommen.

Unter der neutralen Moderation wurden die Empfehlungen von Leitliniengruppenmitgliedern vorgestellt und erläutert. Nach inhaltlichen Nachfragen wurden Änderungsvorschläge aufgenommen und mittels eines TED-Systems abgestimmt. Konnte zu einer Empfehlung kein Konsens erzielt werden, wurde diese diskutiert mit ggf. Aufnahme weiterer Änderungsvorschläge und erneuter Abstimmung. Wenige Empfehlungen konnten in der Konferenz nicht finalisiert werden. Diese wurden ausgearbeitet und in einem strukturierten Delphi-Verfahren schriftlich in einer Runde mit hohem Konsens abgestimmt, so dass für alle Empfehlungen ein Konsens erzielt wurde.

Für mehrere Textstellen des Hintergrundtextes wurden nachträgliche Bearbeitungen verabredet: Kap. 2, 5 und 7 mit Dr. Mangold, Kap. 14.4 und 18 mit Fr. Dr. Letsch, Kap.14.2 mit Fr. Dr. Zraik. Durch einen verzögerten Ablauf dieser Nachbearbeitungen konnte die geplante erneute Rundsendung der aktualisierten Version an die Mandatsträger erst am 21.06.2018 sowie eine zweite Nachsendung am 02.07.2018 mit einer Frist bis zum 12.07.2018 versandt werden. Die insgesamt etwa 6wöchige Verzögerung führte auch zu einer Modifikation des geplanten Erstellungstermins auf den 31.12.2018.

Am 15.07.2018 wurden die vom Koordinator H.-G. Schnürch gesammelten und zusammengestellten Ergebnisse der Abfrage des Umlaufverfahrens an die Moderatorin Frau M. Nothacker und an Herrn M. Koch vom Leitlinien-Sekretariat in Erlangen gesandt mit der Bitte um Hinweise zur Verwertung für die Leitlinie. Die 2 geänderten Empfehlungen, die neue Empfehlung sowie die Abstimmung über den Versorgungsalgorithmus wurden am 03.08.2018 eingearbeitet. Die Version 32 des LL-Entwurfs wurde dann zur Einarbeitung der Literatur an L. Wölber gegeben, anschließend die letzten inhaltlich wichtigen Abschnitte „Kap. V Qualitätsindikatoren“ und der Hintergrundtext zur Nationalen Registerstudie eingefügt (HG Schnürch) und das Unterkapitel „Leitlinienreport“ vollendet. Die Leitlinie wurde am 05.10.2018 zur formalen Finalisierung an das Leitlinien-Sekretariat der DGGG (P. Gaß) geschickt (Version 36). Eine erneute Durchsicht und weitere Korrekturen sowie die Rücksendung an das Leitliniensekretariat erfolgten am 18.10.2018 (Version 38). Nach Durchsicht im 4-Augenprinzip durch die AWMF erfolgten geringfügige Korrekturen und Ergänzungen, die sämtlich von HG Schnürch und dem Leitliniensekretariat (P. Gaß) eingearbeitet wurden (Version 41).

Interessenkonflikte

Die Erfassung und Bewertung der Interessenskonflikte der Mandatsträger der S2k-Leitlinie Vaginalkarzinom folgte dem AWMF-Regelwerks. An alle Teilnehmer an der Leitlinienerstellung und/oder an der aktiven Teilnahme an Konsensusprozessen wurde das „AWMF-Formular zur Erklärung von Interessenkonflikten im Rahmen von Leitlinienvorhaben“ (Stand: 17.01.2018) verschickt. Diese wurden vom federführenden Leitlinienautor/in zur Veröffentlichung zusammengefasst und befindet sich im vollen Umfang tabellarisch anbei.

Im Vorfeld der Konsensuskonferenz wurden alle COI-Formulare anhand der AWMF-Regel für das Leitlinienregister: Erklärung von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten bei Leitlinienvorhaben Version 2.4, Stand: 17.01.2018

http://www.awmf.org/fileadmin/user_upload/Leitlinien/Werkzeuge/20180117_AWMF-Regel_Interessenkonflikte_V2.4.pdf

gesammelt und bewertet bezüglich der Relevanz und der Funktion in der Leitliniengruppe. Die Einschätzung der Relevanz, sowie die daraus abgeleiteten Konsequenzen zur Interaktion in der Leitliniengruppe finden Sie ebenfalls tabellarisch aufgelistet.

Der Umgang mit allen potenziellen Interessenkonflikten gestaltet sich in Bezug auf die redaktionelle Unabhängigkeit durch folgende vorher festgelegten Maßnahmen: Die Angaben in den COI-Erklärungen der Teilnehmer der Konsensuskonferenz wurden in einer Telefonkonferenz zwischen Frau Prof. Hampl und Dr. Koch aus der Universitätsfrauenklinik Erlangen als Vertreter des LL Koordinators der DGGG (Prof. M.W. Beckmann) bewertet. Bis auf einen conflict of interest von Frau F. Giesecking und Frau M. Hampl in Bezug auf eine Abstimmung zur HPV Impfung wurden keine Interessenskonflikte mit Bezug zur bzw. Relevanz für die S2k-Vaginalkarzinom-Leitlinie festgestellt. Frau Giesecking und Frau Prof. Hampl wurden bei Abstimmungen mit Themenbezug zur HPV-Impfung ausgeschlossen.

Tab. 11: Zusammenfassung aller Interessenkonflikte der Mandatsträger

	Berater-bzw. Gutachter-tätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- /oder Schulungs-tätigkeit	Bezahlte Autoren- /oder Coautore n-schaft	Forschungs- vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer- interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen (u.a. Mitglied in Fach-gesellschaften, klinischer Schwerpunkt, pers. Beziehungen)	Von COI betroffene Themen der Leitlinie ¹ , Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
Alt-Radtke Dr. C.	Bayer	Scientific Course Member ECR	Nein	Thieme Verlag	Nein	Nein	Mandatsträger DRG, AG Uroradiol	Nein
Anleitner-Boubenizek Dr.	Nein	Roche, Tesaro,	Nein	Nein	Nein	Nein	Mandatsträger OEGGG	Nein
Dauelsberg Dr. T	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mandatsträger AG supp. Maßnahmen in Onko und Reha der DKG	Nein
Fehm Prof.	Nein	Novartis	Roche, Pfizer, Astra Zeneca, Novartis, Daicho, Saurho	Riemser, Publikations-kosten	Novartis	Nein	Mandatsträger AGO	Nein
Gaase Dr.	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mandatsträger Berufsverband der Frauenärzte	Nein
Gebhardt Fr.	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mandatsträger Frauen-Selbsthilfegruppe nach Krebs	Nein
Giesecking Dr.	Nein	Nein	MSD	Nein	Nein	Nein	Mandatsträger AGCPC	Ja, moderat, Stimmenthaltung HPV Impfung
Hack Dr. C.	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mandatsträgerin AG Integrative Medizin der AGO	Nein
HAMPL Prof. M.	Nein	Nein	Gedeon Richter, TEVA, Astra	Thieme, Springer, Omni Med	MSD, Gardasil Impfung,	Nein	Mandatsträger AGO Kommission Vulva/Vagina	Ja, moderat, Stimmenthaltung HPV Impfung

Berater-bzw. Gutachter-tätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- /oder Schulungs-tätigkeit	Bezahlte Autoren- /oder Coautore n-schaft	Forschungs- vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer- interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen (u.a. Mitglied in Fach-gesellschaften, klinischer Schwerpunkt, pers. Beziehungen)	Von COI betroffene Themen der Leitlinie ¹ , Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz	
			Zeneca, MSD, Sanofi					
Horn Prof.	Novartis, Mamma Ca	Nein	Roche, Novartis, Mamma Ca	Nein	Nein	Nein	Mandatsträger Deutsche Gesellschaft Pathologie und Berufsverband der Pathologen	Nein
Koch Dr.	Nein	Nein	Roche	Daisy View	Nein	Nein	Mandatsträger der Cervixkarzinom Leitlinie	Nein
Letsch PD	Nein	Nein	BMS, Janssen Cilag, Merck, Tesaro, Novartis,	Nein	Novartis, kein Bezug zur LL	Nein	Mandatsträger Palliativmedizin und DGHO	Nein
Mallmann Prof.	Frauenselbst- hilfe	Zeitschrift Gynäkologie und Geburtshilfe	Roche, Astra Zeneca, Abb Vie, Pharma Mar, Jenapharm, Medtronic, Ferring, Aristo, Pierre- Fabre	Nein	Olaparib, Trastuzumab, Atezolizumab, DCVB, Pazpanib, Avelumab, Sorafenib, Rezidiv Ovarial Ca Studie	Nein	Mandatsträger AGO Kommission Uterus	Nein
Mangold Dr.	Nein	nein	Vorträge Screening Cervix Ca	Screening Cervix Ca	Nein	Nein	Mandatsträger Deutsche Gesellschaft Zytologie	Nein
Marnitz- Schulze Prof.	Nein	nein	DEGRO	Ja	Ja	Nein	Mandatsträger AG Radiologische Onkologie und Deutsche Gesellschaft Strahlentherapie	Nein
Paradies, Fr.	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mandatsträger KOK	Nein
Reinhardt Prof.	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mandatsträger Deutsche Gesellschaft Nuklearmedizin	Nein

	Berater-bzw. Gutachter-tätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit	Bezahlte Autoren-/oder Coautorenschaft	Forschungs-vorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer-interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen (u.a. Mitglied in Fach-gesellschaften, klinischer Schwerpunkt, pers. Beziehungen)	Von COI betroffene Themen der Leitlinie ¹ , Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
Schnürch Prof.	Gutachter Landgerichte	Nein	MedConcept	Springer Verlag, Buch Vulvaonkologie,	nein	Nein	Mandatsträger der AGO Kommission Vulva/Vagina	Nein
Tholen Fr.	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mandatsträger Deutsche Gesellschaft Physiotherapie	Nein
Weikel Prof.	Ethikkommission der LÄK Rheinland Pfalz,	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mandatsträger DGGG	Nein
Wetzig PD	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mandatsträger Deutsche Gesellschaft Dermatologie	Nein
Zraik Dr.	Nein	Nein	Nein	Thieme Verlag, Harninkontinenz	Nein	Nein	Mandatsträger Deutsche Gesellschaft Urologie	Nein

Tab. 12: Zusammenfassung aller Interessenkonflikte der Autoren

	Berater-bzw. Gutachter-tätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit	Bezahlte Autoren-/oder Coautoren-schaft	Forschungs-vorhaben / Durchführung klinischer Studien	Eigentümer-interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen ³ (u.a. Mitglied in Fach-gesellschaften, klinischer Schwerpunkt, pers. Beziehungen)	Von Col betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
Ackermann, Sven	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	DGGG, DKG, AGO, AGE	nein
Alt-Radtke, Celine D.	Nein	Nein	Nein	Thieme-Verlag	Nein	Nein	DRG AG Uroradiol.	nein
Andreas Günthert	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Roche, Novartis (Aktienbesitz)	DGGG, ESGO DKG, AGO	nein
Barinoff, Jana	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	nein
Beckmann, Matthias Wilhelm	Ja	Ja	Ja	Nein	Ja	Nein	DGGG, DKG, DKH, DGS, AGO, CCC ER-EMN	nein
Böing, Carsten	Gutachter bei Gericht und Ärztekammer	FEG (Dynamesh), Aachen	Workshop CESA/VASA	Ja	Nein	Nein	DGGG, DKG, AGO WHO-Unicef-Initiative Babyfreundl.	nein

	Berater-bzw. Gutachter-tätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit	Bezahlte Autoren-/oder Coautoren-schaft	Forschungs-vorhaben / Durchführung klinischer Studien	Eigentümer-interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen ³ (u.a. Mitglied in Fach-gesellschaften, klinischer Schwerpunkt, pers. Beziehungen)	Von Col betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							Krh.	
Dannecker, Christian	Nein	Nein	Roche, Sanofi, GSK	Nein	Nein	Nein	DGGG, DKG, AGO	nein
Giesecking, Friederike	Nein	Nein	DGZ, AZÄD, MSD, Horizonte Sylt, FBA	Nein	Nein	Nein	DGGG, DKG, AGO, AG-CPC	Ja, moderat, Stimmenthaltung HPV Impfung
Hack, Carolin	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Madatsträgerin AG Integretative Medizin der AGO	nein
HAMPL Monika	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein	Nein	DGGG, DKG, ISSVD, AGO	Ja, moderat, Stimmenthaltung HPV Impfung
Hantschmann, Peer	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	DGGG, DKG, AGO, BGGF, ISSVD, ECSVD	nein
Horn, Lars Christian	Nein	Novartis	Novartis, Roche	Nein	Nein	Nein	DGP, BAGP, ISGP, DKG, AGO	nein

	Berater-bzw. Gutachter-tätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit	Bezahlte Autoren-/oder Coautoren-schaft	Forschungs-vorhaben / Durchführung klinischer Studien	Eigentümer-interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen ³ (u.a. Mitglied in Fach-gesellschaften, klinischer Schwerpunkt, pers. Beziehungen)	Von Col betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
Hüttner, Nina Bianca Monika	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	DGGG, AG-CPC,	nein
Koch, Markus	Nein	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	DGGG, DKG, AGO, AGE, AG-CPC, BGGF	nein
Mallmann, Peter	Ja	Nein	Roche, Astra Zeneca	Pfizer	Novartis	Nein	Nein	nein
Marnitz, Simone	Nein	Nein	DEGRO	Ja	Ja	Nein	Ja	
Mehlhorn, Grit	Nein	Nein	Sanofi, Roche, AG-PCP	Ja	Nein	Nein	DGGG, DKG, AGO, AG-CPC	nein
Schnürch, Hans-Georg	Gerichtsgut-achter (Land-gerichte)	Nein	MedConcept	DeGruyter	Nein	Nein	DGGG, DKG, AGO, ISSVD	nein
Torsten, Uwe	LG, OLG	Vorstand ÄK	Nein	Ja	Ovar-Studien NOGGO	Nein	Hartmannbund Med. Board Sprecher Gyn Vivantes	nein

	Berater-bzw. Gutachter-tätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit	Bezahlte Autoren-/oder Coautoren-schaft	Forschungs-vorhaben / Durchführung klinischer Studien	Eigentümer-interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen ³ (u.a. Mitglied in Fach-gesellschaften, klinischer Schwerpunkt, pers. Beziehungen)	Von Col betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
Weikel, Wolfgang	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	DGGG, DKG, AGO	nein
Wölber, Linn	Nein	Ja	Ja	Nein	Medac, MSD, Vaccibody, Sanofi	Nein	DGGG, DKG, AGO, ASCO, AG-CPC	nein

V Qualitätsindikatoren

H.-G. Schnürch

Grundsätzlich gehören sorgfältig erarbeitete Qualitätsindikatoren (QI) zu jeder Leitlinie. Ausnahmen von dieser Regel bedürfen der Erklärung. Die Erarbeitung der QIs fußt auf den starken Empfehlungen der Leitlinie. Sie sollen möglichst aus Merkmalen bestehen, die aus dem Datensatz der ADT rekrutiert werden können. Der Modus der Erarbeitung ist methodisch aufwändig.

Die QIs zu einer Tumorentität werden in der Regel im Text der zugehörigen Leitlinie in einem entsprechenden Kapitel niedergelegt und sind damit öffentlich zugänglich. Der eigentliche Zweck dieser QIs ist die Prüfung der Tätigkeit von zertifizierten Organkrebszentren. Dazu wählen die zuständigen Zertifizierungskommissionen aus der Gesamtheit der QIs in den zutreffenden Leitlinien nach eingehender Diskussion in der Jahressitzung die QIs für den Erhebungsbogen aus.

Die in den Leitlinien niedergelegten QIs werden mittlerweile von anderen Institutionen herangezogen, um Qualitäts-Beurteilungen von Einzelkliniken vorzunehmen. Dazu gehören Einrichtungen wie das IQTIG, das mit Hilfe dieser Qualitäts-Indikatoren Regulierungen der Leistungshonorierung durchführt. Dieser Umstand mahnt die Autoren einer Leitlinie zu äußerster Präzision und Reduktion auf das Wesentliche bei der Formulierung und Publikation von QIs.

Die Entität der Vaginalkarzinome gehört zu den seltenen Tumorerkrankungen. Studien zur Therapie sind rar, prospektiv randomisierte Studien existieren nicht und somit gibt es keine Grundlagen für Evidenzen zur Behandlung. Damit ist diese Leitlinie auf Kohortenberichte, individuelle Erfahrungen und Expertenmeinungen gegründet – das gilt auch für sämtliche Empfehlungen und Statements.

Die QI-Vorschläge sollen von einer Arbeitsgruppe der Kommission Vulva- und Vaginaltumoren der AGO vorgeschlagen werden. Diese Arbeitsgruppe (Barinoff, Hantschmann, Schnürch, Wölber) hat in der Kommissionssitzung vom 22.02.2018 alle Mitglieder aufgerufen, sich Gedanken zu QIs beim Vaginalkarzinom zu machen und diese an die Arbeitsgruppe zu Hd. von HG Schnürch weiterzugeben.

Vorschläge für QI wurden aus dem Kreis der Kommissionsmitglieder und Leitlinienautoren bis zum 12.06.2018 nicht eingereicht. Eine erneute Anfrage am 13.06.2018, diesmal beschränkt auf die Arbeitsgruppe, bot als Grundlage der Überlegungen eine Zusammenstellung der „harten“ soll-Empfehlungen der Leitlinie sowie als weitere Vorlage die QI der Leitlinien Vulvakarzinom aus 2015. Eine Empfehlung erging seitens der AWMF (Dr. Nothacker), ggf. mehrere harte Empfehlungen gemeinsam in einem QI zu verarbeiten.

Die gemeinsame Durchsicht und Beratung der „Arbeitsgruppe QI beim Vaginalkarzinom“ mit den übrigen Mitglieder der Kommission Vulva und Vagina der AGO in der Kommissionssitzung am 20.09.2018 ergab nach längerer Diskussion über die Schwierigkeit, Qualitätsindikatoren bei einer relativ seltenen Tumorentität zu entwickeln, einen Vorschlag, der das grundlegende Faktum der histologischen Tumorsicherung vor Therapieplanung betrifft. In Abweichung von der normalen Entwicklung von QIs ist diese Forderung nicht in einer darauf abzielenden Empfehlung in der Leitlinie zu finden, weil sie selbstverständlich erscheint. Dennoch erscheint die Abfrage beim Vaginalkarzinom

bedeutsam aufgrund der Tatsache, dass bei diesem Tumorleiden bisher überwiegend eine primäre Radio(chemo)therapie zum Einsatz kommt. Die Form der Abfrage entspricht der Aufdeckung von „sentinel events“, d.h.in jedem abweichenden Einzelfall wird eine Auffälligkeit festgestellt. Dadurch ist dieser QI nicht an eine bestimmte Fallzahlhöhe gebunden.

Der von der Arbeitsgruppe erarbeitete Vorschlag für einen QI wurde in der Kommission diskutiert und befürwortet. Nach Überarbeitung durch die Methodikerin und Bereichsleiterin Zertifizierung der DKG S. Wesselmann lautet dieser QI wie folgt:

QI 1 Histologische Sicherung vor Therapieplanung				
Kennzahlen- definition	Kennzahlenziel	Zähler	Nenner	Plausib. unklar
Histologische Sicherung	Immer histologische Sicherung bei primärem Vaginalkarzinom vor Therapieplanung in Tumorkonferenz	Anzahl Patientinnen mit Erstdiagnose Vaginalkarzinom (ICD-10 C52) ohne histologische Sicherung bei Vorstellung in der prätherapeutischen Tumorkonferenz	Alle Patientinnen mit histologischer oder ausschließlich klinischer Erstdiagnose Vaginalkarzinom (ICD-10 C52), die in der prätherapeutischen Tumorkonferenz vorgestellt werden	> 0,01%

Der Methodiker und Leitlinienbeauftragte der DKG M. Follmann wurde zu der Erstellung des QI angefragt. Er wies darauf hin, dass formal alle Mandatsträger im optimalen Fall zu QIs befragt werden. Auch eine Empfehlung dazu könne noch nachträglich in die Leitlinie eingebracht werden, nachdem sie von der Gruppe der Mandatsträger abgestimmt wurde. Die Abstimmungsaufforderung zum abgebildeten QI wurde am 26.09.2018 ausgesandt an 19 Mandatsträger/innen mit 22 Stimmen. Bis zum 29.09.2018 hatten sich 8 Mandatsträger geäußert. Eine Erinnerung am gleichen Tag sowie am 01.10.2018 erbrachte 9 weitere Rückmeldungen. Damit haben 17 von 19 (89,5 %) Mandatsträgern abgestimmt. Von den insgesamt 22 Stimmen wurden damit 20 abgegeben (90,9 %). Diese verteilten sich auf 18 Ja-Stimmen (19/20 = 95,0 %) und 1 Nein-Stimme (1/20 = 5,0 %). Diese Prozedur wurde von M. Follmann als erfolgreiche Abstimmung begrüßt.

Mit einer Zustimmung von 95 % der Mandatsträgerstimmen wird dieser Qualitätsindikator vorgeschlagen.

1 Epidemiologie

C. Böing

Die Inzidenz des plattenepithelialen Vaginalkarzinoms liegt zwischen 0,4 bis 1,2 pro 100.000 Frauen [3]. Das entspricht etwa 500 Neuerkrankungen pro Jahr in Deutschland.

Die Mehrheit aller invasiven Vaginalkarzinome sind Plattenepithelkarzinome (>95%). Adenokarzinome sind mit <5% deutlich seltener [4]. Maligne Melanome sind mit weniger als 1% aller Vaginalmalignome sehr selten [5]. Adenoide Basalzellkarzinome und neuroendokrine Karzinome stellen extrem seltene Varianten dar [6].

Die Mehrheit der klarzelligeren Adenokarzinome stellt eine Sonderform dar, die mit der mütterlichen Einnahme von Diethylstilbestrol (DES) in der Schwangerschaft assoziiert ist. Die Verordnung des Diethylstilbestrol erfolgte vor allem in den USA zwischen 1941 und 1971. Typischerweise erkranken die dem DES ausgesetzten weiblichen Feten als Frauen vor dem 20. Lebensjahr [7].

Häufiger als das primäre Vaginalkarzinom und von diesem abzugrenzen sind Vaginalmetastasen und -rezidive oder die Vaginalinfiltration per continuitatem durch angrenzende Malignome u.a. der Zervix, Vulva, des Endometrium und des Rektum.

1.1 Altersverteilung

Das Erkrankungsalter bei einem primären Vaginalkarzinom liegt in mehr als 50 % der Fälle jenseits des 70. Lebensjahres. Nur 15 % der Karzinome werden bei Patientinnen zwischen dem 20. - 49. Lebensjahr diagnostiziert [8].

1.2 Überlebensrate

Die absolute 5-Jahres-Überlebensrate korreliert mit dem histologischen Subtyp.

Bei Patientinnen mit einem Plattenepithelkarzinom liegt die 5-Jahres-Überlebensrate bei 54 % und mit einem Adenokarzinom bei 60 %. Patientinnen mit einem malignen Melanom der Vagina haben eine 5-Jahres-Überlebensrate von 13 % [8].

Die Überlebensrate korreliert ebenfalls mit dem Stadium bei Erstdiagnose. Die 5-Jahres-Überlebensrate des Stadium IV beträgt nur 20 %. Unabhängig vom Stadium ist die Sterberate am höchsten in den ersten 2 Jahren nach der Primärdiagnose festzustellen.

1.3 Risikofaktoren

Konsensbasiertes Statement 1.S1	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Die Risikofaktoren für die Entstehung eines Vaginalkarzinoms sind denen des Zervixkarzinoms vergleichbar.	

Konsensbasiertes Statement 1.S2	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Eine Infektion mit humanen Papillomaviren (HPV) ist einer der wichtigsten Risikofaktoren. Vorschlag redaktionell: Eine Infektion mit humanen high-risk Papillomaviren (HPV) ist einer der wichtigsten Risikofaktoren.	

Konsensbasiertes Statement 1.S3	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Nach einer VaIN ist in bis zu 5 % der Fälle die Entstehung eines Vaginalkarzinoms beschrieben. Eine VaIN II-III/HSIL ist eine Präkanzerose.	

Die Risikofaktoren für die plattenepithelialen Tumoren der Vagina sind die gleichen wie für das Zervixkarzinom:

- eine Infektion mit humanen Papillomaviren der Hochrisikogruppe
- Zustand nach Therapie präinvasiver oder invasiver HPV-induzierter Läsionen,
- Promiskuität
- frühe Kohabitarche
- und Tabakrauchen [9].

1.3.1 HPV

Bei den meisten Vaginalkarzinomen lässt sich eine Infektion mit humanen Papillomaviren nachweisen [10]

HPV DNA wurde in 74% der Vaginalkarzinome und in 96% der VaIN 2/3 Läsionen nachgewiesen. HPV 16 ist der am häufigsten nachgewiesene Subtyp sowohl bei den VaIN als auch den invasiven Tumoren (59%).

1.3.2 Lichen sclerosus

Als weiterer Risikofaktor kann der Lichen sclerosus angesehen werden. Patientinnen mit einem Lichen sclerosus entwickeln in 3-5% der Fälle ein Vulvakarzinom. Analog hierzu besteht auch ein Risiko für die Entstehung eines Vaginalkarzinom [11,12].

1.3.3 VaIN

Eine vaginale intraepitheliale Neoplasie (VaIN) kann sequentiell oder auch simultan zu einem Vaginalkarzinom gefunden werden.

Die genaue Inzidenz der VaIN ist nicht gesichert. Sie wird häufig bei 0,2 bis 0,3 Fällen pro 100.000 Frauen und Jahr angegeben [13].

Es gibt eine Koinzidenz mit anderen Neoplasien des unteren Ano-Genitaltraktes. 50 - 90 % der Patientinnen mit einer VaIN hatten eine intraepitheliale Neoplasie oder ein Karzinom der Vulva /der Zervix in der Vorgeschichte [14].

Die Frage, wie hoch das Risiko ist, dass eine Patientin mit einer VaIN im weiteren Verlauf ein invasives Vaginalkarzinom entwickelt, wurde untersucht. Eine der größten retrospektiven Studien zu dieser Fragestellung mit 127 behandelten Patientinnen konnte bei einem medianen Follow-up von 34 Monaten keinen Fall eines invasiven Karzinoms feststellen [15]. Eine andere Studie beschreibt bei 32 Patientinnen, die aufgrund der Diagnose einer VaIN 3 eine Kolpektomie erhielten, 9 invasive Herde in der endgültigen histologischen Aufarbeitung [16]. In einer weiteren Studie hatten 18 von 23 Patientinnen mit einer VaIN, die exspektativ beobachtet worden waren, eine Komplettregression. 3 Patientinnen hatten unveränderte Befunde und 2 hatten einen Progress in ein invasives Karzinom, davon eine mit einer VaIN 3 und eine andere mit einer low-grade VaIN [14].

Gunderson et al. beschreiben in einer retrospektiven Auswertung bei 136 behandelten Fällen in sechs Fällen eine Progression in ein invasives Karzinom. Diese sechs Patientinnen hatten bei Erstvorstellung ein VaIN 2 oder 3. In der Studiengruppe hatten insgesamt 23% ein VaIN 1; 37% ein VaIN 2 und 35% ein VaIN 3. Ein Rezidiv nach der Behandlung einer VaIN war unabhängig vom VaIN-Typ [17].

In einer aktuellen retrospektiven Auswertung von 65 Patientinnen mit VaIN waren diese in 42 % der Fälle multifokal aufgetreten. Zwei Drittel der Patientinnen hatten aufgrund einer high-grade CIN bereits eine Hysterektomie erhalten. Die Behandlung erfolgte meist in Form einer CO₂-Laservaporisation. Trotz der Therapie trat bei 57% der Fälle ein VaIN-Rezidiv auf. HR-HPV war hier ein signifikanter Risikofaktor. In 3 Fällen trat ein Vaginalkarzinom auf, die alle HR-HPV positiv waren [18].

Die Daten belegen, dass bei einer VaIN eine kontinuierliche Nachbeobachtung erforderlich ist. Die Progressionsrate einer VaIN in ein Vaginalkarzinom liegt in Anlehnung an die oben genannten Arbeiten bei 2-5%.

2 Prävention und Früherkennung

C. Dannecker, U. Torsten, B. Mangold

2.1 Primäre Prävention

Bis zu 74% aller Vaginalkarzinome (Plattenepithelkarzinome) sind HPV-assoziiert [10,19]. HPV 16 findet sich in über 53% der positiven Fälle dabei am häufigsten, gefolgt von den Typen 18 (8%) und 31 (6%) [20]. Faktoren, welche das Risiko für eine HPV-Infektion erhöhen, sind deshalb - ähnlich wie beim Zervixkarzinom - auch Risikofaktoren für ein Vaginalkarzinom. Hierzu zählen eine frühe Kohabitarche (< 17 Jahre; OR 2.0, 95% CI 1.2 - 3.5) und multiple Sexualpartner (≥ 5 Partner; OR 3.1, 95% CI 1.9 - 4.9) [21]. Auch Tabakkonsum gilt als wichtiger Risikofaktor (OR: 2.1, 95% CI 1.4 to 3.1) [21,22]

Auf der Basis der HPV-Typenverteilung ließen sich theoretisch bis zu 60% aller Vaginalkarzinome durch eine HPV-Impfung verhindern [23]. Eine HPV-Impfung - entsprechend der aktuellen Empfehlungen der STIKO - ist demnach auch unter dem Aspekt einer Primärprävention des Vaginalkarzinoms und seiner Vorstufen sinnvoll

Da Zigarettenrauchen bei Frauen mit positivem HPV-Nachweis (high risk-Typen) das Risiko für die Entstehung einer VaIN erhöht [24], sollte bei Raucherinnen deshalb stets eine entsprechende Aufklärung auch unter dem Aspekt der Vermeidung einer VaIN erfolgen. Ob Rauchen jedoch auch das Rezidiv- oder Progressionsrisiko (zum Karzinom) nach einer VaIN-Therapie erhöht, ist bei der insgesamt seltenen Erkrankung nicht geklärt. Interventionsstudien, die belegen, dass das Beenden des Zigarettenrauchens die Rezidiv- oder Progressionsrate einer VaIN reduzieren, existieren nicht. Dennoch sollte jede Raucherin ermutigt werden, das Rauchen aufzuhören, auch unter den Aspekten einer möglichen Reduktion der Wahrscheinlichkeit eines VaIN-Rezidivs oder der Entstehung eines Vaginalkarzinoms [22].

Schutzmaßnahmen wie bei anderen sexuell übertragbaren Erkrankungen empfohlen (z.B. die Verwendung eines Kondoms) stellen keinen sicheren Schutz vor einer Infektion mit HPV dar [25]. So finden sich bei mit HPV high-risk Viren infizierten Personen diese oft gemeinsam am Genitale und anderen Schleimhäuten (z.B. Oropharynx) [26]. Untersuchungen an besonderen Kollektiven (kein Genitalverkehr vor Studienaufnahme) weisen allerdings bei konsequenter Kondomanwendung eine Reduktion der Infektionsrate nach [27].

Konsensbasiertes Statement 2.S4

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Eine spezielle Sexualhygiene, wie sie bei anderen sexuell übertragbaren Erkrankungen empfohlen wird, kann bei heterogener Datenlage in ihrer präventiven Wirkung in Bezug auf vaginale Neoplasien nicht endgültig abgeschätzt werden.

2.2 Früherkennung (Sekundäre Prävention)

Das Erkennen von Vorstufen des Vaginalkarzinoms (VaIN) bzw. des frühen, klinisch noch stummen Vaginalkarzinoms, ist möglich [28,29]. Im Rahmen der derzeit gültigen gesetzlich geregelten Krebsvorsorge haben Frauen einen Anspruch auf einen Zellabstrich (PAP-Abstrich) vom Muttermund oder, nach Hysterektomie, aus dem verbliebenen Scheidenabschluss. Im Rahmen dieser Untersuchung kommt es regelmäßig zu auffälligen Befunden und zur Diagnose von VaIN und frühen Vaginalkarzinomen.

Von besonderer Bedeutung ist, dass mehr als 30% aller Frauen mit Vaginalkarzinom (oder einer VaIN) eine anogenitale - meist zervikale (CIN3 oder Zervixkarzinom) - Läsion in der Vorgeschichte aufweisen [24,30]. Das Risiko für ein Vaginalkarzinom ist demnach nach einer zervikalen Läsion (CIN3 oder Zervixkarzinom) deutlich erhöht. Zudem konnte in einigen Fällen gezeigt werden, dass sich die vaginale Läsion monoklonal über eine vorbestehende zervikale Läsion entwickelt hat [31]. Ähnlich wie beim Zervixkarzinom gilt auch eine HIV-Infektion als Risikofaktor für ein Vaginalkarzinom oder dessen Vorstufen [32,33]. Frauen sollten daher – insbesondere nach Zervix- und Vulvakarzinomen sowie bei HPV-bedingten Läsionen des Anogenitaltrakts – weiterhin am gynäkologischen Screening teilnehmen (siehe S3-Leitlinie Prävention des Zervixkarzinoms; AWMF-Registernummer 015/027OL) [1].

Bei persistierenden abnormen Screeningbefunden, die nicht durch eine Veränderung an der Zervix uteri erklärt werden können, ist daher die gezielte Untersuchung der Vagina (evtl. in einer zertifizierten Dysplasiesprechstunde/-einheit, siehe Kapitel 5) anzuraten.

Konsensbasiertes Statement 2.S5	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Das gesetzliche Früherkennungsprogramm im Rahmen des Zervixkarzinomscreenings birgt die Möglichkeit, Vorstufen bzw. Vaginalkarzinome in einem frühen Stadium zu diagnostizieren.	

Einige Autoren berichten von einer Assoziation ulzerierender Karzinome mit dem Zustand nach chronischen Reizzuständen in der Folge eines Genitalprolaps [34,35] bzw. dessen Behandlung mit Pessaren.

Ob der vaginale Lichen ruber/planus ein prädisponierender Faktor für die Entstehung eines Vaginalkarzinoms darstellt, ist nicht gesichert. Die seltene Form des Adenokarzinoms der Vagina war in einer älteren Studie mit vaginalen Adenosen assoziiert, trat aber vor allem in den USA nach einer in utero-Exposition mit Diethylstilboestrol in den Jahren 1947-1971 gehäuft auf [36-38].

3 Versorgungsstrukturen

H.-G. Schnürch

Diesem Kapitel liegen die Ausführungen zum selben Thema in der S2k-Leitlinie Vulvakarzinom zugrunde [39].

3.1 Vorbemerkungen

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

3.2 Behandlung in onkologischen Zentren

Konsensbasierte Empfehlung 3.E1	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Patientinnen mit einem Vaginalkarzinom sollten von einem interdisziplinären und interprofessionellen Team behandelt werden. Dieses Team sollte im sektorenübergreifenden Netzwerk auf alle notwendigen Fachdisziplinen und Berufsgruppen zugreifen können. Dies wird am ehesten in einem zertifizierten Zentrum realisierbar sein.	

Die Begründung für diese Empfehlung liegt in dem Wissen um die onkologisch qualifizierte Versorgung der Patientinnen in zertifizierten Gynäkologischen Krebszentren. Diese unterliegen einer regelmäßigen und engmaschigen strengen Überprüfung durch elektronische Abfragen und Auditorenbesuche, wie sie außerhalb von Zentren nicht erfolgt. Die Qualität wird in zertifizierten Zentren jährlich objektiv gemessen durch validierte Qualitätsindikatoren, die im Hinblick auf die Vulvakarzinom-Behandlung durch spezifische Vulvakarzinom-bezogene Qualitätsindikatoren aus dieser Leitlinie heraus ergänzt werden. Aus dem Benchmarking-Bericht 2014 geht beispielhaft hervor, dass im Median 97,0 % aller gynäkologischen Krebspatientinnen in interdisziplinären Tumorkonferenzen vorgestellt werden [40].

Andererseits liegen zurzeit noch keine Daten aus vergleichenden Untersuchungen „Zertifizierte Krebszentren versus Nicht-zertifizierte Behandlungseinrichtungen“ zur Behandlungsqualität beim Vaginalkarzinom vor. Deshalb ist eine zurückhaltende Formulierung in der Empfehlung gewählt worden. Mit dem Einsatz des neuen Qualitätsindikators, der Teil dieser Leitlinie ist und unter Mitarbeit von Methodikern (s. Kap. V) erarbeitet wurde, wird zukünftig die ein Teil der Qualität der Vaginalkarzinom-Behandlung in den Gynäkologischen Krebszentren bezüglich der abgebildeten Aspekte darstellbar werden.

3.2.1 Interdisziplinäre und sektorübergreifende Versorgung

Die Versorgung der Patientin mit Verdacht auf Vaginalkarzinom beziehungsweise der Diagnose Vaginalkarzinom ist eine interdisziplinäre und sektorübergreifende Aufgabe. Damit für jede Patientin ein optimales Behandlungsergebnis erreicht werden kann, ist es erforderlich, dass die verschiedenen Strukturen und handelnden Personen entlang der Versorgungskette aufeinander abgestimmt interdisziplinär und kooperativ zusammen arbeitet [41,42]. Grundlage für diese Versorgung ist die im Rahmen des Nationalen Krebsplans aufgestellte Definition von Zentren: „Ein Netz von qualifizierten und gemeinsam zertifizierten, interdisziplinären und transsektoralen, ggf. standortübergreifenden Einrichtungen (Krankenhäuser, Praxen, Rehabilitationseinrichtungen), die, sofern fachlich geboten, möglichst die gesamte Versorgungskette für Betroffene abbilden, bildet ein Zentrum“ [42]. Ergebnisse von Befragungen in zertifizierten Brust- und Darmkrebszentren konnten zeigen, dass die Umsetzung des

beschriebenen Zentrumskonzepts aus Sicht der Leistungserbringer positive Auswirkungen auf die Qualität der Versorgung der Patienten in den zertifizierten Netzwerken hat [43,44] und zudem die Patientinnenzufriedenheit sehr hoch ist [43]. 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 [45]. Bislang können in Deutschland diese Daten für das Vaginalkarzinom noch nicht vorliegen, weil erst mit dieser Leitlinie der erste methodisch erarbeitete Qualitätsindikator publiziert wird. Diese können zukünftig zur Qualitätsbewertung der Zentren bei Zertifizierungen und Auditierungen eingesetzt werden.

In diesem System ist eine hohe Qualität in der Prävention, Diagnostik und Therapie bis hin zur Rehabilitation und Palliation für die Patientin anzustreben. Hierzu müssen Abläufe und Strukturen innerhalb des Netzwerks interdisziplinär und sektorübergreifend optimiert werden. Das 3-stufige Zentrumsmodell des Nationalen Krebsplanes mit Bildung von Organkrebszentren, Onkologischen Zentren und Comprehensive Cancer Centern (CCC) mit kooperierenden Partnern (z.B. Praxen) auf allen Versorgungsebenen ist die Grundlage für diese qualitativ hochwertige Versorgungsstruktur [42,46,47].

Seit 2008 werden Gynäkologische Krebszentren von der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) in Zusammenarbeit mit der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) und der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie (AGO) zertifiziert. Mit Stand 31.12.2017 bestehen in Deutschland 133 zertifizierte Gynäkologische Krebszentren.

Analog zu den Brustkrebszentren ist auch hier die Etablierung einer flächendeckenden Versorgung geplant, damit die Versorgung der Patientin mit Genitalkarzinomen und damit auch Vaginalkarzinomen in qualitäts-gesicherter, zertifizierter, interdisziplinärer und sektorübergreifender Form stattfindet. Gewisse Mindestfallzahlen sind notwendig, um eine qualitätsgesicherte Versorgung nach derzeitigem Standard zu ermöglichen [48]. Die Versorgung in spezialisierten Einheiten [49], beziehungsweise durch spezialisierte Operateure (Gynäkologische Onkologen) führt zum Beispiel zu einer Reduktion der Rezidivrate und Verbesserung des Überlebens [49,50]. Untersuchungen mit Zahlen dieser Art gibt es für das Vaginalkarzinom zurzeit noch nicht, weil die Tumorzahlen sehr niedrig sind. In den zertifizierten Zentren ist die qualitative und quantitative Expertise der Behandelnden, zum Beispiel über die Schwerpunktbezeichnung Gynäkologische Onkologie [50], oder die Anzahl der durchgeführten operativen und systemischen Therapien nachzuweisen. Ziel muss es sein, dass auch die Patientinnen mit der Diagnose Vaginalkarzinom die Möglichkeit haben, sich an die Zentren zu wenden, die ihre Qualität transparent darstellen, hohe Professionalität auch in der Behandlung von Vaginalkarzinomen aufzeigen und die entsprechenden Kriterien erfüllen [46,47,51].

3.2.2 Zentrumsbegriff – Interdisziplinäre Tumorkonferenz

Konsensbasierte Empfehlung 3.E2	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Alle Patientinnen mit Vaginalkarzinom sollen in einer interdisziplinären Tumorkonferenz vorgestellt werden.	

Die interdisziplinäre Tumorkonferenz ist das zentrale Element für die erforderliche Koordination der verschiedenen Versorgungsstufen und patientinnenbezogenen Entscheidungen zu Diagnostik und Therapie, an der die verschiedenen Behandlungspartner beteiligt sind. Hier werden die Entscheidungen über die diagnostischen und therapeutischen Behandlungsabläufe der Patientinnen festgelegt. Die Festlegung des interdisziplinär abgestimmten Behandlungskonzeptes für eine Patientin mit Erstmanifestation oder neu aufgetretenem Rezidiv/Metastasen eines Vaginalkarzinoms im Rahmen dieser interdisziplinären Tumorkonferenz wird als zentrale Voraussetzung angesehen, um patientinnenbezogen optimale onkologische Behandlungsergebnisse bei gleichzeitig geringstmöglicher Morbidität zu erreichen. Deshalb ist die interdisziplinäre Tumorkonferenz ein zentraler Punkt bei der Zertifizierung. Die interdisziplinäre Tumorkonferenz zur Behandlung von Patientinnen mit gynäkologischen Malignomen, darunter dem Vaginalkarzinom, besteht zumindest aus einem anwesenden Gynäkologischen Onkologen, Pathologen, Radiologen und Radioonkologen, weitere Disziplinen wie z.B. Nuklearmediziner werden bei Bedarf hinzugezogen.

Wie schon oben erwähnt, werden im Median 97% aller Patientinnen mit Gynäkologischen Tumorleiden in Gynäkologischen Krebszentren in interdisziplinären Tumorkonferenzen vorgestellt, darunter sind anteilig auch die Patientinnen mit Vaginalkarzinom zu finden [40]. 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 [46,51].

Die Vaginalkarzinome sind so selten, dass nicht jeder Gynäkologe in seiner klinischen/praktischen Tätigkeit mindestens eines sehen wird. Die in dieser Leitlinie beschriebenen möglichen Therapiewege bieten zudem mehrere Alternativen, so dass die wenigen Fälle auch noch sehr unterschiedlich behandelt werden können. In dieser Situation ist es geboten, möglichst alle Fälle in Behandlung und Krankheitsverlauf zu dokumentieren. Eine wesentliche Erleichterung für die Dokumentation wäre die Behandlung der wenigen Fälle in einer geringen Anzahl von geeigneten Einrichtungen unter den Gynäkologischen Krebszentren.

3.2.3 Interdisziplinäre Versorgungskette

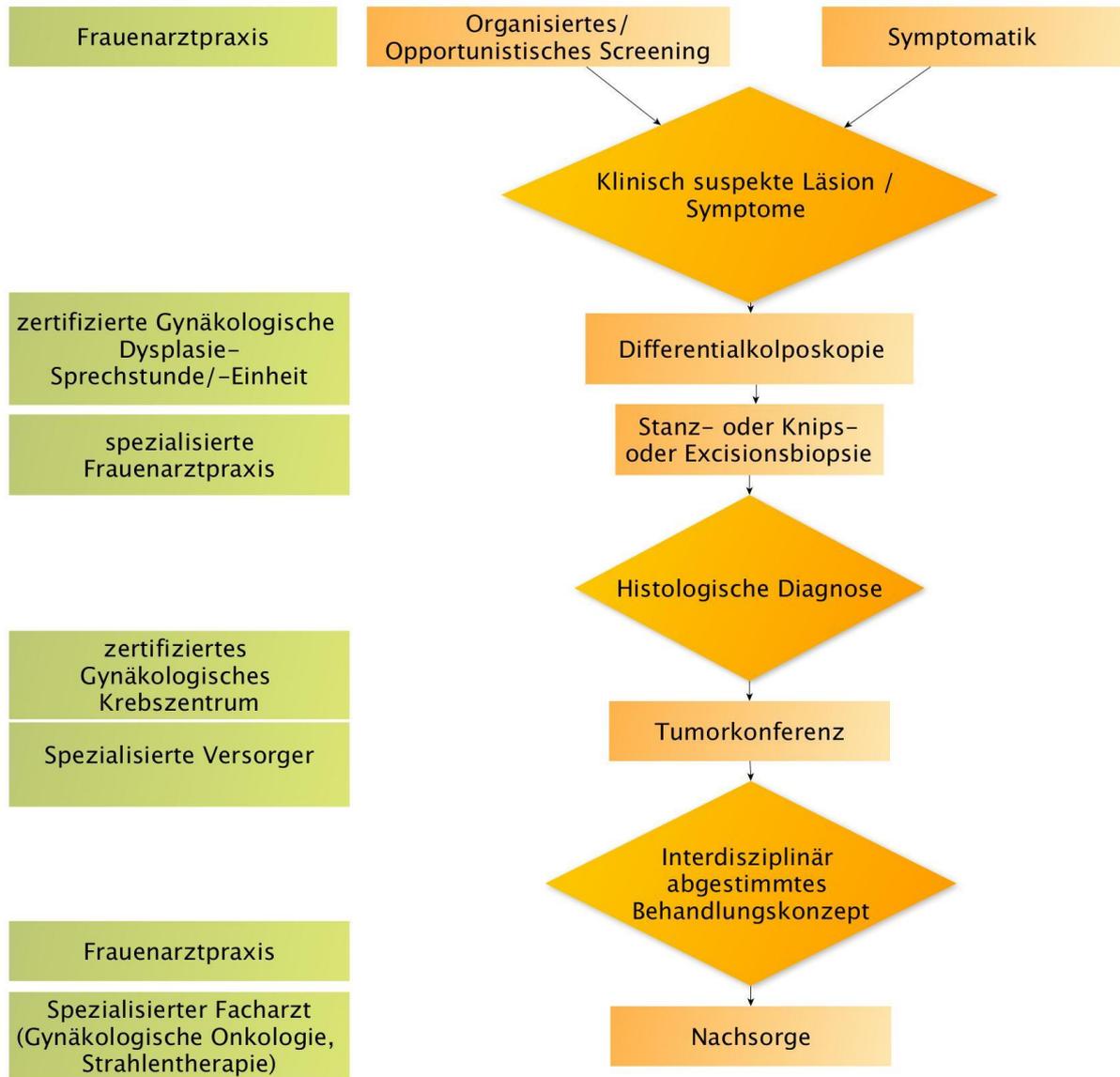
Das erste Glied in der Versorgungskette ist die niedergelassene Frauenärztin/der Frauenarzt, der die Patientin mit Vaginalkarzinom entweder durch die Teilnahme an den gesetzlichen Krebsfrüherkennungsuntersuchungen oder durch auffallende Symptomatik identifiziert. Nach der gynäkologischen Untersuchung wird die Patientin bei entsprechender Expertise entweder vor Ort oder in einer Gynäkologischen Dysplasie-Sprechstunde/-Einheit (zertifiziert) weiter histologisch abgeklärt (siehe unten Abb. 2)

Konsensbasiertes Statement 3.S6	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Die geforderten Versorgungsstrukturen und Versorgungsschritte entsprechen dem in Abbildung 2 gezeigten Ablauf..	

Abb. 2: Konsentierter Versorgungsalgorithmus der Leitliniengruppe

Versorgungsstrukturen

Versorgungsschritte



Legende: = Versorgungsziel = Versorgungsbestandteil = Versorgungsort

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

Mit histologischer Bestätigung der Verdachtsdiagnose und Festlegung des klinischen Tumorstadiums nach FIGO-Klassifikation (siehe Kap. 5.7, Tab. 16) erfolgt die Überweisung der Patientin an eine Einheit, die entsprechende Diagnostik und Therapieoptionen gewährleistet. Hierzu sind von der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) in Zusammenarbeit mit der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) und der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie (AGO) die zertifizierten Gynäkologischen Krebszentren etabliert worden [41,47]. Durch die Zertifizierung wird gewährleistet, dass eine interdisziplinäre und sektorübergreifende Zusammenarbeit stattfindet, die im Rahmen der Interdisziplinären Tumorkonferenz den Diagnostik- und Therapiealgorithmus für die Patientinnen festlegt. Diese Prozesse werden begleitet von einer differenzierten, detaillierten und ggf. interdisziplinären Aufklärung über die Diagnosen und Therapieempfehlungen und Einholung des Konsenses der Patientin, wenn mehrere Behandlungsmodalitäten geplant sind.

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

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

3.2.4 Longitudinale Dokumentation der Patientinnengeschichte

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

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

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

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

3.2.5 Prospektive Dokumentation der Behandlungen und Krankheitsverläufe

Wie bereits im Vorwort ausgeführt beinhaltet diese Leitlinie mehrere Behandlungswege, die vom Behandlungsteam und der Patientin gewählt werden können. Diese Mehrgleisigkeit ist eine Folge der Seltenheit des Tumorleidens und der damit fehlenden Evidenz infolge des Mangels an Behandlungsstudien. Um diese Situation zu verbessern, soll eine zentrale Dokumentationsstelle für die individuellen Behandlungsformen und die Krankheitsverläufe in Deutschland eingerichtet werden. Die AGO und die Kommission Vulva- und Vagina der AGO arbeitet zurzeit an der Umsetzung dieses Vorhabens.

3.2.6 Möglichkeit zur Aus- und Weiterbildung

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

Da heute die überwiegende Zahl der Vaginalkarzinome in zertifizierten Netzwerken behandelt wird, konzentriert sich auch die Ausbildung der Ärzte, die Vaginalkarzinompatientinnen behandeln, in den zertifizierten Netzwerken [47,50,51]. Allerdings verfügt nicht jedes Gynäkologische Krebszentrum über die wünschenswerte Anzahl von zu behandelnden Vaginalkarzinomen – im Zweifelsfall ist eine individuelle Nachfrage angezeigt. Die in der Weiterbildungsordnung des Jahres 2004 festgelegten Richtlinien über die Leistungszahlen, die im Rahmen der Facharztweiterbildung, der Schwerpunktweiterbildung und/oder der fakultativen Weiterbildungen erbracht werden müssen, können sowohl von den Zeitabläufen wie auch von den Richtzahlen nur schwerlich außerhalb dieser Versorgungsstrukturen erbracht werden. Der Einsatz der Strahlentherapie beim Vaginalkarzinom, 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 Ärztinnen und Ärzte mit entsprechenden Weiterbildungs- bzw. Qualifikationsanforderungen und ausgewiesener onkologischer Erfahrung in der interdisziplinären Versorgung von Patientinnen mit Vaginalkarzinom behandelt werden. Die derzeit hohe Zahl von Fachärzten und Schwerpunkthabern in den verschiedenen Gebieten der Versorgungsbereiche macht gegenwärtig eine flächendeckende Versorgung möglich, die Anzahl der Weiterbildungsberechtigungen stagniert jedoch oder ist leicht rückläufig über die letzten Jahre. Es zeichnet sich ab, dass zukünftig die Anzahl der Personen in der spezialisierten Weiterbildung geringer und damit die zukünftige Versorgung der Patientin mit gynäkologischen Karzinomen schwieriger wird [46,51].

4 Pathologie

L.-C. Horn

4.1 Klassifikation der Präkanzerosen

In Analogie zum Dysplasie-Konzept bei der Cervix uteri werden die Präkanzerosen der Vagina als vulväre intraepitheliale Neoplasien (VaIN) bezeichnet [52]. Die histomorphologische Definition beinhaltet den Nachweis zellulärer Atypien des Plattenepithels mit Störung des geweblichen Aufbaus sowie oft auch Keratinisierungsstörungen.

Die Nomenklatur der VaIN ist in den vergangenen Jahren zahlreichen Änderungen unterzogen worden und in Tabelle 13 zusammengefasst.

Tab. 13: Nomenklatur der HPV-assoziierten Präkanzerosen der Vagina [52-54]

Deskription	kondylomatöse Läsion	geringgradige Dysplasie	mäßiggradige Dysplasie	hochgradige Dysplasie	Carcinoma in situ
WHO (2003)		VaIN 1	VaIN 2	VaIN 3	
LAST-Projekt*		Low grade squamous intraepithelial lesion (LSIL)**	High grade squamous intraepithelial lesion (HSIL)		
WHO (2014)		Low grade squamous intraepithelial lesion (LSIL) Syn.: VaIN 1	High grade squamous intraepithelial lesion (HSIL) Syn.: VaIN 2 und VaIN 3		

* LAST = Lower Anogenital Squamous Terminology Project des College of American Pathologists und der American Society of Colposcopy and Cervical Pathology [55].

Pathogenetisch basieren die VaIN auf einer Infektion sowohl mit low-risk- als auch high risk-HPV-Infektion [23,56-58], wobei die Rate an high-risk-HPV bei den VaIN 3 deutlich höher ist [57,59-61]. So weisen 35% der VaIN 1 low-risk HPV und 94% der VaIN 3 high-risk HPV auf [59].

Im distalen Drittel der Vagina können Präkanzerosen eine idente Morphologie und entsprechende Pathogenese wie die differenzierte Form der vulvären intraepithelialen Neoplasie (d-VIN) zeigen, so daß ein Teil der vermeintlich distalen Vaginalkarzinome eigentlich Karzinome der Vulva, bzw. ontogenetisch korrekter, Karzinome des Urogenitalsinus sind [62], die histopathologisch zumeist als verhornende Plattenepithelkarzinome auftreten.

4.2 Morphologie der vaginalen Präkanzerosen

Innerhalb der HPV-induzierten Veränderungen des Plattenepithels der Vagina unterscheidet die aktuelle WHO-Klassifikation niedriggradige (*low-grade squamous intraepithelial lesion; LSIL*) und hochgradige intraepitheliale Läsionen (*high-grade squamous intraepithelial lesion; HSIL*; [52]). Siehe Tabelle 14 .

Die low-grade squamous intraepithelial lesions (LSIL) entsprechen HPV-assoziierten Epithelveränderungen mit Hyperplasie des Plattenepithels, einer Anisonukleose, Para- und/oder Hyperkeratose mit oder ohne Nachweis von Koilozyten mit immunhistochemisch basaler/parabasaler (linearer, nicht vertikaler) p16-Positivität i.S. flacher oder spitzer Condylomata. Die Läsionen entsprechen allgemeinpathologisch einer fakultativen Präkanzerose mit hoher Regressions- und geringer Progressionsrate [14,55,63,64].

Demgegenüber handelt es sich bei den high-grade squamous intraepithelial lesions (HSIL) um obligate Präkanzerosen, die unbehandelt in ein Vaginalkarzinom progredieren können [59,63-65]. Histologisch findet sich ein hyperchromatisches, nicht-ausreifendes Epithel, zumeist mit Keratinisierungsstörungen, Akanthose, Anisozytose mit einer variablen Zahl an Koilozyten und Mitosefiguren bei immunhistochemisch zumeist diffuser und vertikal ausgerichteter p16-Immunreaktivität (sog. block staining [10,52,54,61,66,67].

Konsensbasierte Empfehlung 4.E3

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Der klinischen Terminologie und der morphologischen Diagnostik vaginaler Präkanzerosen (vaginale intraepitheliale Neoplasien; VaIN) soll die jeweils gültige Auflage der WHO-Klassifikation zugrunde gelegt werden.

Neben der Einteilung in LSIL und HSIL sollte eine Spezifizierung in HPV-assoziierte Veränderungen (z.B. Kondylome) und eine Graduierung in VaIN 1 bis 3 erfolgen.

In der distalen Vagina kann eine Stromasklerose vorkommen [68], die morphologisch dem Lichen sclerosus der Vulva ähnelt. Im Bereich des Introitus vaginae/Vestibulum vaginae kann es morphologisch zu Überschneidungen mit der differenzierten Form der vulvären intraepithelialen Neoplasie (d-VIN) kommen. Pathogenetisch steht hier eine Inaktivierung/Mutation von p53 im Vordergrund, ohne eine Assoziation zu einer HPV-Infektion [61]. Betroffene Frauen haben oft eine chronische Vulvaerkrankung, zumeist einen Lichen sclerosus in der Umgebung bzw. Anamnese. Aufgrund der Pathogenese ist die p16-Immunhistochemie hier negativ; der Einsatz von p53 bzw. Ki-67 kann hilfreich sein [54,66].

VaIN verursachen ähnliche kolposkopische Veränderungen wie CIN-Läsionen an der Cervix uteri und können auffällige zytologische Abstriche hervorrufen [65,69-71]. Die Befunde der Abstrichzytologie werden in der Regel entsprechend der Münchner Nomenklatur III eingeteilt [72]. Um eine Korrelation zu kolposkopischen und zytologischen Befunden zu ermöglichen und eine adäquate Therapie zu

gewährleisten, sollte neben der Einteilung der VaIN in LSIL und HSIL eine Spezifizierung in HPV-assoziierte Veränderungen (z.B. Kondylome) und eine Graduierung in VaIN 1 bis 3 erfolgen.

4.3 M. Paget der Vagina

Der extramammäre M. Paget ist in der Regel eine Erkrankung der Vulva. Dabei handelt es sich zumeist um eine primäre Erkrankung. In bis zu 20% liegt ein sog. sekundärer M. Paget der Vulva vor, bei dem eine intraepidermale Ausbreitung eines lokoregionären Karzinoms (z.B. ausgehend von Harnblase, Cervix uteri, Rektum, Karzinomen der Hautanhangsgebilde) vorliegt [73]. Pagetoide Veränderungen können jedoch auch im Bereich der Vagina vorkommen. Im Gegensatz zur Vulva handelt es sich hier in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle um eine sekundäre Beteiligung des Vaginalepithels bei zugrundeliegenden lokoregionären Karzinomen [74-76], oder um eine Beteiligung der (distalen) Vagina bei einem M. Paget der Vulva. Immunhistochemisch muß ein Melanoma in situ der Vagina ausgeschlossen werden [5].

Konsensbasierte Empfehlung 4.E4	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Beim histologischen Nachweis pagetoider Veränderungen in einem Vaginalbiopsat soll ein lokoregionäres Karzinom und ein M. Paget der Vulva mit vaginaler Beteiligung klinisch ausgeschlossen werden.	

4.4 Morphologie maligner Tumoren der Vagina

4.4.1 Tumortypisierung

Die Tumortypisierung maligner Tumoren der Vagina erfolgt entsprechend der WHO-Klassifikation [52].

Die Majorität aller invasiven Vaginalkarzinome sind Plattenepithelkarzinome (>95%). Die WHO-Klassifikation unterscheidet keratinisierende, nicht-keratinisierende, papilläre, basaloide, kondylomatöse (warty) und verruköse Karzinome plattenepithelialer Morphologie [52,77]. Die Majorität aller Plattenepithelkarzinome der Vagina weisen eine Assoziation mit high-risk HPV auf [10,56,78]. In Analogie zur Pathogenese des Vulvakarzinoms [79] wird, insbesondere bei distalen Vaginalkarzinomen, ein HPV-unabhängiger Pathogeneseweg diskutiert [78,80,81]. Zum einen lässt sich nicht in allen Vaginalkarzinomen (high risk) HPV nachweisen [78]. Andererseits und in Analogie zum Vulvakarzinom ist der Anteil HPV-positiver Vaginalkarzinome unter den nicht-keratinisierenden Plattenepithelkarzinomen deutlich höher als unter den keratinisierenden [78,82]. Hellman et al. [81] konnten in distalen Vaginalkarzinomen gehäuft eine Alteration von p53 nachweisen, die auch beim Vulvakarzinom pathogenetisch relevant ist [79]. Frauen mit HPV-positiven Vaginalkarzinomen sind signifikant jünger

[82]. Die Annahme unterschiedlicher Pathogenesewege wird unterstützt durch Untersuchungen, die belegen, dass der distale Vaginalanteil mit dem Introitus/Vestibulum vaginae ontogenetisch der Vulva zugehörig sind [62]. Adenokarzinome sind mit <5% deutlich seltener [4]. Die WHO-Klassifikation unterscheidet das adenosquamöse, endometriode, klarzellige, muzinöse und mesonephrische Adenokarzinom [52]. Maligne Melanome sind mit weniger als 1% aller Vaginalmalignomen sehr selten [5]. Adenoide Basalzellkarzinome und neuroendokrine Karzinome stellen extrem seltene Varianten dar.

Konsensbasierte Empfehlung 4.E5	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Die histologische Klassifikation maligner Vaginaltumoren soll nach der jeweils aktuellen Auflage der WHO-Klassifikation erfolgen.	

4.4.2 Stadieneinteilung des Vaginalkarzinoms

Die postoperative Stadieneinteilung erfolgt nach der pTNM-Klassifikation [83]; die Angabe des FIGO-Stadiums [84] ist optional.

Unter morphologischen Gesichtspunkten problematisch ist die Definition des Vaginalkarzinoms durch die WHO. Diese definiert das Plattenepithelkarzinom der Vagina als ein Karzinom der Vagina ohne vorangegangenes Zervix- bzw. Vulvakarzinom 10 Jahre vor der aktuellen Diagnosestellung [52,80,85]. Anderenfalls würde ein Vaginalkarzinom als Rezidiv des jeweils zuvor therapierten Karzinoms darstellen. Gleichermäßen problematisch erscheint die Festlegung der FIGO, dass ein (Plattenepithel-) Karzinom der Scheide mit Beteiligung der Cervix uteri als Zervixkarzinom einzuordnen ist [85].

Im Gegensatz zum Zervix- und Vulvakarzinom sind die Invasionsstiefe und die Tumordicke nicht Staging-relevant [83,84,86]. Ein mikroinvasives Vaginalkarzinom wird von der FIGO, der UICC in der TNM-Klassifikation und von der WHO nicht definiert [52,83,84,86], dennoch scheinen Plattenepithelkarzinome mit minimaler Stromainvasion prognostisch günstiger zu sein [87]. Unter möglichen prognostischen Gesichtspunkten erscheint es daher sinnvoll, beide Parameter im histopathologischen Befundbericht anzugeben. In Analogie zum Zervix- und Vulvakarzinom erscheint es sinnvoll, die Invasionsstiefe zu definieren als das Ausmaß der Stromainvasion, gemessen von der Epithel-Stroma-Grenze der an die Invasion angrenzend oberflächlichsten Epithelpapille bis zum tiefsten Punkt der Invasion [55,83,88]. Eine über die tiefste Stelle der Invasion hinausgehende Lymphgefäßinfiltration soll dabei nicht in die Messung der Invasionsstiefe bzw. Tumordicke mit eingehen, sondern als L1 klassifiziert werden [55,83,88]. Die Tumordicke ergibt sich aus der Messung zwischen der Tumeroberfläche, bei (stark) verhornenden Plattenepithelkarzinomen von der Oberfläche des Stratum granulare, bis zum tiefsten Punkt der Invasion [55,89].

4.4.3 Definition TNM-relevanter Parameter

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 [90,91].

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; [92]). Das TNM-Komitee hat festgelegt, dass beim Nachweis von Tumorzellen innerhalb von Spalträumen ohne eindeutige Endothelauskleidung der Befund als L0 (keine Lymphgefäßinfiltration) zu klassifizieren ist, da es sich zumeist um schrumpfungsbedingte Artefakte handelt [92].

Die Invasion in Venen (V-Kategorie) unterscheidet zwischen einer makroskopisch sichtbaren (V2) und einer histologisch gesicherten Veneninfiltration (V1). Die makroskopische Veneninfiltration hat beim Vaginalkarzinom keine Relevanz. 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 [92].

4.4.4 Aufarbeitung des Gewebes

Konsensbasierte Empfehlung 4.E6	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Die entnommenen Biopate bei V. a. VaIN sollen in Stufenschnitten aufgearbeitet werden.	

4.4.4.1 Diagnostische Biopsien

Konsensbasierte Empfehlung 4.E7	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Der Befundbericht soll zu Nachweis und Art der VaIN, des Vorhandenseins einer dermatologischen Erkrankung, virusassoziierten Veränderungen und einer eventuellen Invasion Stellung nehmen.	

In Analogie zum Zervixkarzinom und seinen Vorstufen sollen die zur histologischen Sicherung einer VaIN bzw. eines invasiven Karzinoms entnommenen Gewebeproben in Stufenschnitten aufgearbeitet werden [1,93]. Dies gilt insbesondere für Biopsien, die auf den initialen Schnitten keine Korrelation zum klinischen und/oder vaginoskopischen Befund aufweisen [1]. In der Regel sind 3 Stufenschnitte in einem Abstand von ca. 200µm ausreichend. Der Befundbericht sollte zum Nachweis einer VaIN, virusassoziierten Veränderungen, ggf. einer dermatologischen Erkrankung 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 [53,85,94].

4.4.4.2 Präparate nach lokaler Exzision, Kolpektomie, Hysterokolpektomie und Lymphknotenstatus

Voraussetzung für eine adäquate morphologische Aufarbeitung ist die Übersendung eines intakten und markierten Präparates (z.B. Fadenmarkierung bei 12 Uhr). Der pathologische Befundbericht muss zur Größe und Beschaffenheit des Präparates Stellung nehmen. Zusätzlich sollten Probenentnahmen aus auffälligen Epithelabschnitten (z.B. Diskoloration, Keratinisierungs- bzw. Pigmentierungsstörungen) zum Ausschluß bzw. Nachweis von Hauterkrankungen und/oder Präkanzerosen erfolgen [53,93,94].

Der vaginale und ggf. die jeweiligen vulvären Resektionsränder sollen vollständig aufgearbeitet werden.

Die morphologische Aufarbeitung soll so erfolgen, dass alle in der nachfolgenden Liste erforderlichen Angaben erhoben werden können [52,93-95]. Der Befunderstellung soll die WHO-Klassifikation zur Tumortypisierung [52] und die aktuelle pTNM-Klassifikation zur Stadieneinteilung [83] zugrunde gelegt werden.

Konsensbasierte Empfehlung 4.E8	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Die morphologische Aufarbeitung von Kolpektomiepräparaten beim Vaginalkarzinom 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.	

Anforderungen an den histologischen Befundbericht beim Kolpektomiepräparat [53,93,94,96]:

- histologischer Typ nach WHO
- Grading
- Nachweis/Fehlen von Lymph- oder Blutgefäßeinbrüchen (L- und V- Status)
- Nachweis/Fehlen von Perineuralscheideninfiltraten (Pn-Status)
- Staging (pTNM)
- Invasionstiefe in mm

- dreidimensionale TumorgroÙe in cm
- metrische Angabe des minimalen Abstandes des Karzinoms und ggf. einer assoziierten VaIN zum Resektionsrand
- metrische Angabe des minimalen Tumorabstandes zum Weichgewebsresektionsrand (parakolpisches Gewebe)
- R-Klassifikation (UICC)

Zur Definition der Bestimmung der Invasionstiefe und der Tumordicke sowie anderer Parameter siehe Abschnitt Definition TNM-relevanter Parameter (4.4.3.) in diesem Kapitel.

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

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

Konsensbasierte Empfehlung 4.E9	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
<p>Der histologische Befundbericht bei (radikalen) Kolpektomiepräparaten wegen eines Vaginalkarzinoms soll folgende Angaben beinhalten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • histologischer Typ nach WHO • Grading • Nachweis/Fehlen von Lymph- oder BlutgefäÙeinbrüchen (L- und V- Status) • Nachweis/Fehlen von Perineuralscheideninfiltraten (Pn-Status) • Staging (pTNM) • Invasionstiefe in mm • dreidimensionale TumorgroÙe in cm • metrische Angabe des minimalen Abstandes des Karzinoms und einer ggf. assoziierten VaIN zum Resektionsrand • metrische Angabe des minimalen Tumorabstandes zum Weichgewebsresektionsrand (parakolpisches Gewebe) • R-Klassifikation (UICC) 	

Bei Lymphonodektomiepräparaten im Rahmen der operativen Therapie eines Vaginalkarzinoms sollen alle entfernten Lymphknoten histologisch untersucht werden, dabei sollten Lymphknoten bis ca. 0,3 cm Größe komplett eingebettet und größere Lymphknoten entlang ihrer Längsachse halbiert und ebenfalls komplett eingebettet werden [97-99]; die Anfertigung von Stufenschnitten (mit einem Abstand von ca. 200µm) erhöht die Chance der Detektierung kleinerer Metastasen bzw. von Mikrometastasen sowie isolierter Tumorzellen [97,100,101].

Entsprechend der UICC- und TNM-Klassifikation sind Mikrometastasen definiert als der histologische Nachweis von Tumorzellen im Lymphknoten von $\geq 0,2$ mm, aber nicht größer als 0,2 cm [92,102]. Tumorzellen von $< 0,2$ mm Gesamtausdehnung werden als isolierte Tumorzellen im Lymphknoten definiert [92,102]. Der Nachweis von isolierten Tumorzellen und von Mikrometastasen ist beim Vaginalkarzinom nicht Staging-relevant.

Die prognostische bzw. therapeutische Bedeutung des Nachweises isolierter Tumorzellen ist unklar [103]. Gleiches gilt für den alleinigen Nachweis von Lymphgefäßeinbrüchen im perinodalen Fettgewebe bzw. der Lymphknotenkapsel, ohne gleichzeitig vorliegende Lymphknotenmetastasen.

Konsensbasierte Empfehlung 4.E10

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

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

Konsensbasierte Empfehlung 4.E11

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

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

Anforderungen an den histologischen Befundbericht bei Lymphonodektomiepräparaten[97-99] sind:

- Angabe der Zahl der befallenen Lymphknoten im Verhältnis zur Zahl der entfernten/untersuchten Lymphknoten in Zuordnung zur Entnahmelokalisation (z.B. 4/13 Nil. Iliacae externae sinister bzw. bei inguinale Lymphonodektomie 0/15 Nil. inguinales sinister)
- Angabe der größten Ausdehnung der größten Lymphknotenmetastase in mm/cm
- Angabe des Fehlens/Nachweises eines Kapseldurchbruches der Lymphknotenmetastase
- Angabe des Nachweises isolierter Tumorzellen im Lymphknoten sowie des Nachweises von Lymphgefäßeinbrüchen im perinodalen Fettgewebe und/oder der Lymphknotenkapsel.

Konsensbasierte Empfehlung 4.E12	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
<p>Der Befundbericht über Lymphonodektomiepräparate beim Vaginalkarzinom soll folgende Angaben beinhalten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Angabe der Zahl der befallenen Lymphknoten im Verhältnis zur Zahl der entfernten Lymphknoten in Zuordnung zur Entnahmelokalisation mit Seitenangabe (pelvin, ggf. inguinofemoral) • Angabe der größten Ausdehnung der größten Lymphknotenmetastase in mm • Angabe des Fehlens/Nachweises eines Kapseldurchbruches der Lymphknotenmetastase • Angabe des Fehlens/Nachweises isolierter Tumorzellen im Lymphknoten, in Lymphgefäßen im perinodalen Fettgewebe und/oder in der Lymphknotenkapsel 	

4.4.4.3 Sentinel-Lymphknoten

Die Aufarbeitung von Sentinel-Lymphknoten beim Vaginalkarzinom orientieren sich am Vorgehen beim Vulva- und Zervixkarzinom [1,104].

Zur histopathologischen Untersuchung von Sentinel-Lymphknoten beim Vaginalkarzinom gibt es derzeit kein einheitliches Protokoll [105], dennoch soll immer ein sog. Ultrastaging der jeweiligen Lymphknoten erfolgen. Aufgrund von Ergebnissen großer Studien sollen der/die klinisch identifizierten Lymphknoten vollständig eingebettet werden. Dabei ist es sinnvoll, diese entlang ihrer Längsachse in ca. 0,2 cm starke Scheiben zu lamellieren und einzubetten [99,106,107]. In Analogie zum Zervixkarzinom sollten von den Paraffinblöckchen mindestens drei Stufenschnitte jeweils in einem Abstand von ca. 200 µm angefertigt und HE-gefärbt werden [1]. Lassen sich in den HE-gefärbten Schnittpräparaten keine Tumorzellen nachweisen, ist eine immunhistochemische Untersuchung mit einem Pan-Zytokeratinantikörper sinnvoll. Die alleinige Verwendung eines Antikörpers gegen p16 ist nicht sinnvoll, da nicht alle Vaginalkarzinome HPV-positiv sind [10,78].

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

Konsensbasierte Empfehlung 4.E13	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
<p>Sentinel-Lymphknoten beim Vaginalkarzinom sollen vollständig eingebettet und in Stufenschnitten untersucht werden. Zusätzlich sollen bei in der HE-Morphologie negativen Sentinel Lymphknoten immunhistochemische Untersuchungen durchgeführt werden (sog. Ultrastaging).</p>	

4.4.5 Morphologische Prognosefaktoren

Etablierte Prognosefaktoren beim Vulvakarzinom sind das Tumorstadium [23,108-111], der Nachweis von pelvinen bzw. inguinalen Lymphknotenmetastasen [112-114].

Die Tumorgröße ist offenbar prognostisch relevant [23,112]. In Analogie zum Zervixkarzinom wird auch hier ein cut-off Wert von 4cm diskutiert [108,109,113,115], wobei die Tumorgröße vor allem bei Patientinnen mit alleiniger Strahlentherapie relevant ist [108,116].

Die Lokalisation des Karzinoms besitzt möglicherweise prognostische Relevanz [23]. Primäre radiotherapierte Karzinome des oberen Scheidendrittels weisen eine bessere Prognose auf [117,118]. Arbeiten mit strahlentherapeutischen Ansatz berichten über eine schlechtere Prognose proximaler Karzinomen im Bereich der Hinterwand [119]. Andere Arbeiten fanden keine Unterschiede in Bezug zur Tumorlokalisierung [113,120-122]. Karzinome mit zirkumferentem Wachstum haben offenbar eine ungünstigere Prognose [113], wobei dieser Parameter mit der Tumorgröße korreliert. Die bisher vorliegenden prognostischen Daten zur Lokalisation des Karzinoms zeigen eine unzureichende Evidenz.

Bei Analyse des makroskopischen Wachstumstyps des Karzinoms haben möglicherweise solche mit exophytem Wachstum eine bessere Prognose als ulzerierend wachsende Tumoren, wobei erstere eher und damit in niedrigerem Tumorstadium diagnostiziert werden [113,123].

Es ist davon auszugehen, dass inkomplett resezierte Vaginalkarzinome (R1- oder R2-Resektion) eine ungünstige Prognose zeigen, detaillierte Untersuchungen dazu fehlen jedoch; auch wird in Übersichtsarbeiten dazu keine Stellung genommen [23,110,124].

Bezüglich der prognostischen Relevanz des Abstandes des Karzinoms zum Resektionsrand gibt es derzeit keine ausreichende Evidenz. Gaducci et al. [23] fordern einen minimalen Abstand zum vaginalen Resektionsrand von 1cm; eine Zahl, die jedoch in der Publikation nicht belegt ist.

Die prognostische Bedeutung des histologischen Tumortyps ist unklar. Verruköse und warzige (warty) Plattenepithelkarzinome sind sehr selten, so dass keine Aussagen zur prognostischen Relevanz möglich sind [85]. Einige Autoren berichten über eine ungünstige Prognose vaginaler Adenokarzinome [109,124], wobei diese nicht selten im fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert werden [110]. Inwieweit (kleinzellige) neuroendokrine Karzinome der Vagina in Analogie zur Cervix uteri als prognostisch ungünstig einzustufen sind, ist unklar [125].

In der WHO-Klassifikation [52] gibt es kein einheitliches Grading für das Vaginalkarzinom. Einige Studien messen dem Grading eine prognostische Relevanz zu [126,127], andere Studien finden keine Unterschiede [109,113]. Schlecht differenzierte Karzinome sind häufig assoziiert mit einem höheren Tumorstadium [109], so dass zum gegenwärtigen Zeitpunkt dieser Parameter als alleiniger Faktor zur Risikoabschätzung keine ausreichende prognostische Evidenz besitzt.

Die Lymphgefäßinfiltration ist ein bisher unzureichend untersuchter Parameter [23], dem bisher keine prognostische Relevanz zugeordnet werden konnte [109,126].

Die Beurteilung der prognostischen Relevanz der Veneninfiltration sowie der Perineuralscheideninfiltration ist nicht möglich, da dieser Parameter in Studien bisher nicht dezidiert untersucht ist [23,110,124].

Einzelne Studien berichten über eine prognostische Bedeutung des HPV-Nachweises im Vaginalkarzinom [128,129], andere Untersuchungen konnten das nicht bestätigen [82,127]. Die Evidenz des HPV-Nachweises ist derzeit jedoch ungenügend, da die Fallzahl innerhalb der Studien klein war, unterschiedliche HPV-Nachweismethoden verwandt wurden, die Lokalisation des Karzinoms nicht berücksichtigt wurde und keine multivariaten sowie keine Stage-by-Stage-Analysen erfolgten.

Die proliferative Aktivität (Mitosezahl/10 HPF) besitzt offenbar keine prognostische Relevanz [113].

Molekulare Marker spielen derzeit bei der Prognoseabschätzung des Vulvakarzinoms und als mögliches therapeutisches Target keine Rolle [23,81].

Tab. 14: Prognosefaktoren beim Vaginalkarzinom

Name	Standardfaktor	Risiko/Prognosefaktor	Therapierelevanz
Tumorstadium	ja	Ja	Ja
Lymphknotenstatus	ja	Ja	Ja
Größe der jeweiligen Lymphknotenmetastasen	ja	Unklar	Ja
Zahl metastatisch befallener inguinaler Lymphknoten	ja	Unklar	Ja
Extrakapsuläre Ausbreitung inguinaler Lymphknotenmetastasen	ja	Unklar	Ja
Perineuralscheideninfiltration (Pn-Status)	ja	Unklar	Nein
Lymphgefäßinfiltration (L-Status)	ja	Unklar	Nein
Veneninvasion (V-Status)	ja	Unklar	Nein
Resektionsränder (Residualtumorstatus; R-Klassifikation)	ja	Ja	Ja
Invasionstiefe in mm	ja	unklar	Nein
Grading	ja	unklar	Nein
Dreidimensionale Tumorgöße in cm	ja	unklar	Ja
Lokalisation des Karzinoms in der Vagina	ja	unklar	ja (ggf. operatives Vorgehen)

Makroskopische Wuchsform des Karzinoms	ja	unklar	Nein
Multifokale Karzinome	ja	unklar	ja (operatives Vorgehen)
Peritumorale VaIN	ja	unklar	ja (operatives Vorgehen)
Histologischer Tumortyp	ja	unklar	Nein (reine Adenokarzinome möglicherweise nicht radiosensibel)
HPV-Nachweis im Karzinom	Nein	unklar	Nein
Invasionsmuster	Nein	unklar	Nein
Immunhistochemisches Ultrastaging von Lymphknoten auf Metastasen	Nein	unklar	unklar
Molekulare Marker	Nein	unklar	unklar

5 Diagnostik

P. Hantschmann, C. Alt-Radtke

5.1 Anamnese

Vaginalkarzinome weisen keine typischen Frühsymptome auf. Häufig fehlen Symptome vollkommen oder sie sind unspezifisch (z.B. vaginale Blutung, Fluor, Dyspareunie). Ein von der Patientin bemerkter Tastbefund ist selten, aber unbedingt abzuklären. Ein auffälliger Pap-Abstrich ohne Korrelat an der Zervix kann auf eine Neoplasie der Vagina hinweisen.

5.2 Klinische Diagnostik

Konsensbasiertes Statement 5.S7

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Die Diagnostik bei einer suspekten Vaginalläsion soll je nach Ausprägung klinisch, zytologisch und kolposkopisch erfolgen. Bei auffälligen Befunden soll eine Gewebeentnahme erfolgen.

Die Primärdiagnostik beim Vaginalkarzinom erfolgt klinisch, zytologisch und kolposkopisch. Je nach Ausprägung der Läsion sind dabei nicht alle Verfahren in jedem Fall zwingend erforderlich. Die Inspektion der Vagina muss zum Nachweis eines VaIN oder frühen Vaginalkarzinoms mit einem Kolposkop und unter Anwendung von Essigsäure / Lugolscher Lösung durchgeführt werden. Wie an der Zervix uteri, so werden im Falle einer Atrophie auch an der Vagina die kolposkopischen Untersuchungsbedingungen durch eine vorangehende topische Östrogengabe verbessert. Die ausreichende Beurteilung der gesamten Vagina kann manchmal schwierig sein, sodass in diesen Situationen eine Analgosedierung oder Narkose erforderlich sein kann. Auffällige Läsionen sollen histologisch abgeklärt werden.

Die sonographische Darstellung eines Vaginalkarzinoms gelingt nur bei größeren Befunden. Möglicherweise kann die Gel-Sonovaginographie zur besseren Darstellung angewendet werden [130].

Bezüglich der Lymphabflussregionen ist die Leiste palpatorisch zu beurteilen. Allerdings ist bezüglich der korrekten Metastasenprädiktion die Palpation der Leisten zumindest beim Vulvakarzinom unzuverlässig. Dabei werden fälschlicherweise 16-24% als unauffällig und 24-41% als befallen eingeschätzt [131-133].

Zusätzlich kann eine sonographische Diagnostik der Leisten durchgeführt werden. Die sonographische Beurteilung der pelvinen Lymphknoten gelingt nicht mit ausreichender Sicherheit [134]. Inguinalsonographisch konnte für die häufigere Entität Vulvakarzinom eine Sensitivität von 87% und eine Spezifität von 69%, unter Anwendung einer Aspirationszytologie eine Sensitivität von 80% und eine Spezifität von 100% gezeigt werden [135].

5.3 Histologische Diagnostik

Alle suspekten Läsionen sollen histologisch abgeklärt werden.

5.4 Zum prätherapeutisches Staging bei einem Karzinom

Konsensbasierte Empfehlung 5.E14	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
<p>Prätherapeutisch sollen bei einem nachgewiesenen Karzinom folgende Untersuchungen erfolgen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gynäkologische Untersuchung des gesamten Anogenitalbereichs (cave: Multizentrität/Multifokalität) • Bestimmung der Lokalisation, Ausdehnung und Größe des Tumors (Kolposkopie) • Beurteilung der Infiltrationstiefe (Palpation und ggf. Histologie) • Beurteilung der Ausdehnung auf Nachbarorgane • Urethrozystoskopie, Rektoskopie, ggf. Analsonographie je nach Lokalisation • Bildgebende Untersuchungen in Abhängigkeit von der klinischen Ausdehnung des Tumors 	

Wenn die Diagnose eines Karzinoms der Vagina festgestellt ist, erfolgen Untersuchungen zur Ausdehnung des Tumorleidens. Dazu gehören:

- Klinisch-Gynäkologische Untersuchung des gesamten Anogenitalbereichs (cave: Multizentrität/Multifokalität)
- Bestimmung der Lokalisation, Ausdehnung und Größe des Tumors (Kolposkopie)
- Beurteilung der Infiltrationstiefe (Palpation und ggf. Histologie)
- Beurteilung der Ausdehnung auf Nachbarorgane (ggf. Urethrozystoskopie, Rektoskopie, ggf. Analsonographie)
- Bildgebende Diagnostik (stadien- und lokalisationsabhängig, s.unter 5.6)

5.5 Zur Diagnostik bei fortgeschrittenen Tumoren

Aufgrund der unmittelbaren Nähe der Nachbarorgane und der häufig erforderlichen großen Eingriffe bei einer operativen Therapie im Gesunden sollten endoskopische und bildgebende Verfahren großzügig indiziert werden.

Ein Fernmetastasenscreening soll aus entsprechender Überlegung bei größeren Tumoren prätherapeutisch durchgeführt werden (siehe 5.6)

5.6 Bildgebende Diagnostik beim Vaginalkarzinom

5.6.1 Primärtumordiagnostik

Konsensbasiertes Statement 5.S8	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Die Becken-MRT ist die Schnittbildgebung der Wahl zum lokalen Staging des histologisch gesicherten Vaginalkarzinoms ab Stadium FIGO II.	

Die Effizienz der Bildgebung mittels Magnetresonanztomographie (MRT) ist insbesondere beim Zervixkarzinom, welches vergleichbare epidemiologische Merkmale und histologische Charakteristika wie das Vaginalkarzinom aufweist, gesichert [136]. Aufgrund eines hervorragenden Weichteilkontrastes liefert die MRT bei hochaufgelösten Bildern relevante morphologische und funktionelle Informationen ohne Strahlenbelastung. Evidenzbasierte Daten zum Zervixkarzinom belegen, dass die MRT dem CT und dem klinischen Staging in der Einschätzung des Primärtumors und der Invasion von Nachbarorganen überlegen ist [137-139]. In einer Übersichtsarbeit über die Auswirkungen des FIGO Stagings auf die MR-Bildgebung wurden die Vorteile der Bildgebung für das Zervixkarzinom wie folgt belegt: Genauigkeit für die Bestimmung der lokalen Tumorgöße von 93%, Genauigkeit der Detektion einer parametranen Infiltration von 88-97% mit einer Spezifität von 93% und einem negativ prädiktiven Wert von 94-100%, Ausschluss einer vesikalen oder rektalen Infiltration mit einem negativ prädiktiver Wert von 100% [136]. Die MRT des Beckens ist daher beim Zervixkarzinom ab dem Stadium FIGO IB2 zur Visualisierung der lokoregionären Tumorausbreitung in den aktuellen Leitlinien empfohlen [1,139]. Studien zeigen die diagnostische Überlegenheit der MRT auch für das Vaginalkarzinom [140-142], so dass die MRT zur lokalen Tumorausdehnung, insbesondere zur Beurteilung einer tiefen Infiltration in Blase, Urethra, Rektum oder die Parametrien Anwendung findet [143].

Konsensbasierte Empfehlung 5.E15	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Bei der Durchführung einer funktionellen Becken-MRT sollen die aktuellen Empfehlungen für gynäkologische Beckentumoren (Protokoll) eingehalten werden, um eine möglichst hohe diagnostische Genauigkeit zu gewährleisten.	

Die vaginale Füllung mit Ultraschallgel (ggf. mit lokalanästhesierender und desinfizierender Komponente) ist insbesondere beim Vaginalkarzinom empfehlenswert, da damit die genaue Tumorlokalisierung und die Dicke des Tumors überlagerungsfrei und für die Patientin schmerzfrei dargestellt werden kann [141,144-146]. Für die korrekte Darstellung müssen die axialen Schichten orthogonal zum Vaginalschlauch gekippt werden, um die Vaginalwand und die Lagebeziehung zu den angrenzenden Organen valide beurteilen zu können [147,148]. Der Primärtumor und eine mögliche Blasen- oder Rektumwandinfiltration ist am Besten in hochaufgelösten T2-gewichteten Aufnahmen zu beurteilen [141,148,149]. Funktionelle Aufnahmen wie eine Kontrastmitteldynamik oder diffusionsgewichtete Aufnahmen haben in Studien zum Zervixkarzinom vielversprechende Ergebnisse geliefert und sollten neben den hochaufgelösten T2-gewichteten Sequenzen ebenfalls Bestandteil des Becken-MRT-Protokolles sein [142,150-153]. Diese funktionelle Becken-MRT sollte zugunsten der Bildqualität und eines besseren Signal-zu-Rausch-Verhältnisses mit einer hochauflösenden Beckenspule in einem Scanner mit mindestens 1,5 Tesla Feldstärke durchgeführt werden.

Vaginalkarzinome, die in der klinischen Untersuchung oberflächlich zu liegen scheinen, können bereits eine nicht sichtbare Tiefenausdehnung vorweisen oder abhängig von ihrer Lokalisation bereits in Harnblase, Urethra oder Rektum vorgewachsen sein. Die MRT kann bei V.a. ein in die Tiefe wachsendes oder umgebend infiltrierendes Vaginalkarzinom therapierelevante Zusatzinformationen bezüglich der Ausdehnung liefern, so dass die Durchführung einer funktionellen Becken-MRT nach histologischer Diagnosestellung zur weiteren Therapieplanung sinnvoll sein kann [142,148,154-157].

Konsensbasiertes Statement 5.S9	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Die FDG-PET/CT hat in der Primärsituation für das lokale Staging des Vaginalkarzinoms keinen belegten Stellenwert.	

Für den Einsatz der FDG/PET-CT beim primären Vaginalkarzinom gibt es bisher nur sehr wenige Daten. In einer Studie mit 21 Patientinnen mit primärem Vaginalkarzinom lag die Detektionsrate mittels PET-CT im Vergleich zur CT bei 100% gegenüber 43%, auch wurden mehr Patientinnen mit positiven Lymphknoten detektiert (6 statt 4 Patientinnen) [158]. Einschränkend ist zu sagen, dass diese Studie nicht mit dem MRT verglichen hat und dass die PET/CT in der Routinediagnostik und Therapieplanung des primären Zervixkarzinoms bisher ebenfalls keinen Stellenwert hat, da die Differenzierung zwischen einer Superinfektion und einem infiltrierenden Tumor im Zervikalbereich kaum möglich ist [159-161]. In Einzelfällen kann eine FDG-PET/CT bei fortgeschrittenem Tumorleiden in der Primärsituation jedoch sinnvoll sein.

Die FDG-PET/CT kann bei Patientinnen mit der Erstdiagnose eines fortgeschrittenen Primärtumors und hoher Wahrscheinlichkeit von Fernmetastasen zum umfassenden Staging eingesetzt werden.

5.6.2 Lymphknotendiagnostik

Konsensbasiertes Statement 5.S10	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Die Aussagekraft der bildgebenden Verfahren zur Beurteilung der pelvinen Lymphabflusswege beim primären Vaginalkarzinom nimmt zu vom CT resp. nativer MRT zur funktionellen MRT.	

Die Lymphknoten iliakal und tief im kleinen Becken (pararektal, präsakral, obturatorisch) sind im Gegensatz zu den inguinalen Lymphknoten mittels Palpation und Sonographie nicht ausreichend zu beurteilen, aber durch die Schnittbildgebung überlagerungsfrei darstellbar. Neben den morphologischen Merkmalen und der Größe als Kriterien für die Diagnose eines Lymphknotenbefalles ist die Diffusionsbildgebung in der MRT seit Jahren im Fokus der Wissenschaft. Gong et al. haben in einem systematischen Review und einer Meta-Analyse Daten hinsichtlich unterschiedlicher Bildgebungsmodalitäten zur Detektion befallener Lymphknoten bei gynäkologischen Tumoren ausgewertet [162]. Die Daten zeigten einen signifikanten Vorteil der Diffusionsbildgebung (DWI) gegenüber der konventionellen MRT, der CT, der PET und der PET/CT bezüglich der Sensitivität bei vergleichbarer Spezifität, mit jedoch zur PET und PET/CT vergleichbarer Area under the curve (AUC) der ROC-Analyse [162] (Tabelle 15).

Eine andere Metaanalyse untersuchte die Detektionsrate von Lymphknotenmetastasen speziell beim Zervixkarzinom [163]. Diese Analyse zeigte eine signifikant höhere Sensitivität der CT und PET(CT) gegenüber der MRT bei jedoch signifikant höherer Spezifität für die MRT und PET(CT) gegenüber der konventionellen CT, so dass die PET(CT) als die beste bildgebende Diagnostik zur Detektion von Lymphknotenmetastasen gewertet wurde [163] (Tabelle 15).

Betrachtet man Daten von Patientinnen mit primärem Zervixkarzinom, dann kann die PET/CT zum Einsatz kommen, wenn die Patientinnen nicht operiert werden und aufgrund ihres höheren

Tumorstadiums eine statistisch hohe Wahrscheinlichkeit für Lymphknotenmetastasen haben [139]. Für die Indikation der PET/CT zur Lymphknotendetektion beim primären Vaginalkarzinom liegen bis dato keine ausreichenden Daten vor.

Zur Beurteilung der Lymphabflusswege kann in der Primärsituation zunächst die MRT mit Diffusionsbildgebung Informationen liefern, da sie im Vergleich zur PET/CT auch gleichzeitig morphologische Informationen hinsichtlich der Karzinomausdehnung gibt und ohne Strahlenbelastung und ohne Radiopharmakon (zumeist F¹⁸-FDG) auskommt. Aktuell wird die PET/CT eher bei einem fortgeschrittenen Tumorstadium zum Gesamtstaging oder bei unklaren bzw. diskrepanten Befunden bei Karzinomen mit hoher Wahrscheinlichkeit für Lymphknotenmetastasen eingesetzt.

Tab. 15: Ergebnisse der diagnostischen Verfahren zur Detektion von Lymphknotenmetastasen

Detektion befallener Lymphknoten in der Primärsituation	AUC	Sensitivität (%)	Spezifität (%)	Referenz
1 gynäkologische Beckentumore				[162]
- konventionelle MRT	0.8039	50	95	
- Diffusionsbildgebung	0.9523	84	95	
- CT	0.7424	47	93	
- PET	0.9592	56	97	
- PET/CT	0.9363	68	97	
2 primäres Zervixkarzinom				[163]
- MRT	na	38	97	
- CT	na	52	92	
- PET	na	54	97	
- PET/CT	na	54	97	

5.6.3 Fernmetastasen

Konsensbasierte Empfehlung 5.E16

Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Eine kontrastmittelgestützte CT des Abdomens und des Thorax sollte bei fortgeschrittenem Vaginalkarzinom (\geq FIGO II) oder bei einem begründeten Metastasenverdacht zum Komplettstaging durchgeführt werden.	

Konsensbasierte Empfehlung 5.E17	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Eine PET/CT kann bei Patientinnen mit primärem Vaginalkarzinom zum Einsatz kommen, um vor geplanter Beckenexenteration das Vorliegen von Fernmetastasen mit möglichst hoher Wahrscheinlichkeit auszuschließen.	

Die Leber- bzw. Abdomensonographie und die Röntgen-Thorax-Untersuchung waren lange Zeit die bildgebende Primärdiagnostik zum prätherapeutischen Staging, wobei sie aber durch die Computertomographie zunehmend abgelöst werden. Auch bei Patientinnen mit einem primärem Zervixkarzinom ist eine CT des Thorax und des Abdomens zur Beurteilung der extrapelvinen Tumorausbreitung bereits ab dem frühen FIGO Ib2 Stadium empfohlen [1,139]. Entsprechend der Empfehlungen für das Zervixkarzinomes sollte in der Primärdiagnostik eines zumindest lokal begrenzten, aber beginnend in die Tiefe wachsenden Vaginalkarzinoms (\geq FIGO II) die CT des Thorax und des Abdomens durchgeführt werden, um einen sicheren Ausschluss von Fernmetastasen zu erhalten, bevor die Patientin sich einer ausgedehnten und sie belastenden Operation unterzieht. Für die Fernmetastasendiagnostik mittels PET/CT liegen für das primäre Vaginalkarzinom bisher keine Daten vor. Die PET/CT kann, wie bei Patientinnen mit primärem Zervixkarzinom, aber sinnvoll zum Einsatz kommen, wenn die Patientinnen bei geplanter Beckenexenteration einen umfassenden Metastasenausschluss benötigen [164].

5.6.4 Bildgebung in der Strahlentherapie

Konsensbasierte Empfehlung 5.E18

Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Bei Patientinnen, die eine perkutane Strahlentherapie, eine kombinierte Radiochemotherapie oder eine Brachytherapie erhalten, soll eine MRT initial zur Therapieplanung und zur Therapiekontrolle durchgeführt werden, wenn möglich als funktionelles MRT.	

Im Vergleich zur CT zeigt die MRT aufgrund des hervorragenden Weichteilkontrastes nicht nur die Organgrenzen auf, sondern gibt auch Informationen über die morphologische Beschaffenheit und Abgrenzbarkeit des Tumors zum umgebenden Gewebe. Durch das errechnete Tumolvolumen und die Definition der Risikoorgane im Strahlenfeld (insbesondere Blase und Rektum) kann zielgenau eine hohe Dosis im Tumor appliziert werden, während die umgebenden Organe geschont werden [142,165-167]. Die MRT ist auch bei der Planung einer Brachytherapie hilfreich, da die Möglichkeiten der genauen Visualisierung der Tumorausdehnung und Bestimmung des Tumolvolumens voll ausgenutzt werden können [142,166,167]. Aufgrund eines besseren Signal-zu-Rausch-Verhältnisses (SNR) sollte für die Aufnahmen wie auch bei der Primärdiagnostik mindestens ein 1,5 Tesla Magnet mit hochauflösender Beckenspule verwendet werden. Zur Einschätzung eines Therapieansprechens sind neben den morphologischen Sequenzen auch funktionelle Sequenzen (Diffusionswichtung, Kontrastmitteldynamik) empfohlen, um residuelle Tumoranteile oder einen Rezidivtumor zu diagnostizieren [153]. Einschränkend ist zu bemerken, dass die neben der Bestimmung des Tumolvolumens relevante Komponente der Dosiskalkulation mit der MRT aktuell nur geschätzt werden kann, weshalb hierfür die CT weiterhin ihren Stellenwert hat [165,166,168].

5.6.5 Rezidivdiagnostik

Konsensbasierte Empfehlung 5.E19	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Bei Patientinnen mit Verdacht auf ein Lokalrezidiv eines Vaginalkarzinoms sollte zur Beurteilung der lokalen Ausdehnung im Becken eine funktionelle Becken-MRT durchgeführt werden.	

Konsensbasierte Empfehlung 5.E20	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++

Bei Patientinnen mit Verdacht auf ein ausgedehntes und das Becken überschreitendes Vaginalkarzinomrezidiv kann vor einer Therapieplanung die Durchführung einer PET/CT indiziert werden.

Bei klinischem Verdacht auf ein Vaginalkarzinomrezidiv kann die funktionelle Becken-MRT (Kombination aus T2-Wichtung, Diffusionswichtung und Kontrastmitteldynamik) ab 6 Monaten posttherapeutisch gut zwischen Narbengewebe und Rezidivtumor unterscheiden [142], während in der CT insbesondere kleine Lokalrezidive aufgrund des schlechten Weichteilkontrastes der Diagnostik entgehen können. Die Verwendung der funktionellen Becken-MRT zeigt bei der Bewertung intrapelviner Rezidive von gynäkologischen Beckentumoren einen sichtbaren Vorteil gegenüber der alleinigen Sequenzinterpretation im MRT und ist mit Ergebnissen der PET/CT vergleichbar, wobei diese jedoch mit einer Strahlenexposition und einer Radiotracergabe vergesellschaftet ist [169-171] (Tabelle 2). Zudem wird mit der PET/CT die lokale Tumorf infiltration und das Tumolvolumen schlechter eingeschätzt als mit der MRT, so dass die PET/CT eher bei beckenüberschreitenden Rezidiven und zur Detektion okkulterer Metastasen sinnvoll zum Einsatz kommt [142].

Tab. 16: Ergebnisse der diagnostischen Verfahren zur Detektion von Beckenrezidiven gynäkologischer Primärtumoren

Detektion Beckentumore	Beckenrezidive gynäkologischer	AUC	Sensitivität (%)	Spezifität (%)	Accuracy (%)	Scanner
1 Detektion mit funktioneller MRT, Kombination native T2-Wichtung + Diffusionswichtung + Kontrastmitteldynamik [169]						1,5T + 3T
- Detektion intrapelvines Rezidiv		0.892	83	94	94	
- Detektion Beckenlymphknotenrezidiv		0.927	78	98	92	
- patientenbasierte Analyse Detektion Beckenrezidiv		0.862	80	91	84	
2 Detektion Lokalrezidiv mit MRT [170]						1,5T
- native T2-Wichtung		0.849 ± 0.050	87.5	47.2	70.2	
- Diffusionswichtung		0.884 ± 0.061	100	50	78.6	

		0.948 ±				
- Kontrastmitteldynamik		0.021	95.8	58.3	79.8	
- Fusion native T2-Wichtung + Diffusionswichtung		0.949 ±				
		0.033	93.8	72.2	84.5	
3 Detektion Lokalrezidiv und Lymphknotenmetastasen [171]						
a) Lokalrezidiv						
- MRT (T2+Diffusionswichtung+KMdynamik)	na		87.5	100	93.3	1,5T
- PET/MRT	na		87.5	100	93.3	
- PET/CECT	na		62.5	100	80	
- PET/IdCT	na		50	100	73.3	
b) Lymphknotenmetastasen						
- MRT (T2+Diffusionswichtung+KMdynamik)	na		62.5	100	90	1,5T
- PET/MRT	na		87.5	100	96.7	
- PET/CECT	na		87.5	100	96.7	
- PET/IdCT	na		87.5	95.5	93.3	

AUC= Area under the curve ; T= Tesla ; T2-Sequenz als hochaufgelöste turbo spin echo Sequenz ; Diffusionswichtung mit hohem b-Wert von 1000 ; PET= Positronen-Emissions-Tomographie; CECT= kontrastmittelgestützte Computertomographie ; IdCT= native low dose Computertomographie; KM = Kontrastmittel

5.7 Staging

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

Als regionäre Lymphknoten werden für Tumoren der oberen zwei Drittel der Vagina die pelvinen Lymphknoten angesehen (obturatorische, iliakal interne, iliakal externe und nicht näher bezeichnete sonstige pelvine LK). Für Tumoren des unteren Drittels der Vagina werden die inguino-femorale LK als regionäre LK bezeichnet.

Tab. 17: Staging des Vaginalkarzinoms nach AJCC 2017 [172] / FIGO (2018) [84]/ TNM 2017 [83]

UICC	FIGO	Tumorausbreitung
TX		Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0		Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	¹⁾	Carcinoma in situ, Vaginale Intraepitheliale Neoplasie (VaIN) Grad 3
T1a	I	Tumor begrenzt auf die Vagina und nicht größer als 2 cm, keine Streuung (N0, M0)
T1b	I	Tumor begrenzt auf die Vagina und größer als 2 cm, keine Streuung (N0, M0),
T2a	II	Tumor infiltriert paravaginales Gewebe (Parakolpium), ist nicht größer als 2 cm, erreicht aber nicht die Beckenwand, keine Streuung (N0, M0)
T2b	II	Tumor infiltriert paravaginales Gewebe (Parakolpium), ist größer als 2 cm, erreicht aber nicht die Beckenwand, keine Streuung (N0, M0)
T1 bis T3 N1	III	Tumor wächst in die Beckenwand ein und/oder das untere Vaginaldrittel und/oder blockiert den Harnabfluss und verursacht Nierenprobleme Streuung in die regionären LK pelvin oder Leiste, keine Fernmetastasen
T3 N0 M0	III	Tumor wächst in die Beckenwand und/oder das untere Vaginaldrittel und/oder blockiert den Harnabfluss keine Streuung (N0,M0)
T4 Jedes N	IVA	Tumor infiltriert die Mukosa der Blase und/oder des Rektums und/oder überschreitet die Grenzen des kleinen Beckens ²⁾

UICC	FIGO	Tumorausbreitung
M0		Streuung in die regionären LK oder nicht, keine Fernmetastasen
Jedes T Jedes N M1	IVB	Tumor streut Fernmetastasen (einschl. pelvine LK-Metastasen), kann Nachbarstrukturen infiltrieren oder nicht Streuung in die regionären LK oder nicht

¹⁾ In der FIGO-Klassifikation ist das Stadium 0 (Tis) nicht vorgesehen.

²⁾ Das Vorhandensein eines bullösen Ödems der Blasenschleimhaut genügt nicht, um einen Tumor als T4 zu klassifizieren.

6 Patientinnenaufklärung

P. Mallmann

Diesem Kapitel liegen die Ausführungen zum selben Thema in der S2k-Leitlinie Vulvakarzinom zugrunde [39].

6.1 Patientinneninformation und Aufklärungsinhalte bei der Primärbehandlung

Dieses Kapitel wurde in enger Adaptation an die bereits bestehenden S3-Leitlinien „Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms“ (AWMF-Registernummer 032/045OL, [173]) und „Diagnostik, Therapie und Nachsorge Maligner Ovarialtumoren“ (AWMF-Registernummer 032/035OL, [174]), „Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Zervixkarzinoms“ (AWMF-Registernummer: 032/033OL, [1]) und „Diagnostik und Therapie des Vulvakarzinoms und seiner Vorstufen (AWMF-Registernummer 015/059 OL, [39]) als gynäkologische Tumorerkrankungen der Frau erstellt.

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

Konsensbasierte Empfehlung 6.E21	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Qualifizierte und sachdienliche Informationsmaterialien (Print- oder Internetmedien) sollen nach definierten Qualitätskriterien für Gesundheitsinformationen erstellt und Patientinnen zur Verfügung gestellt werden, um sie durch eine allgemeinverständliche Informationen über Risikoreduktionen in ihrer selbstbestimmten Entscheidung für oder gegen medizinische Maßnahmen zu unterstützen.	

Durch die Nutzung neuer Informationstechnologien wie beispielsweise das Internet und wegen zunehmenden Bedürfnissen von Patientinnen nach Information und Mitbestimmung bei der Behandlung ihrer Erkrankung kommt der verständlichen Informationsvermittlung und differenzierten Aufklärung der Patientin eine zunehmende Bedeutung zu. Ihr Stellenwert für die Arzt-Patienten-Beziehung, den Krankheitsverlauf und die Erreichung des Therapiezieles ist durch zahlreiche Studien belegt [175-177].

Eine ergebnisoffene Patientinnenaufklärung in Kombination mit einer gemeinsamen (partizipativen) Entscheidungsfindung ermöglicht eine vertrauensvolle Zusammenarbeit. Gemäß dem etablierten Modell nach Beachamps & Childress wirken bei diesen Interaktionen vier ethische Prinzipien: 1. Respekt vor der Patientenautonomie, 2. Nicht-Schaden (Non-Malefizienz), 3. Fürsorge (Benefizienz), 4. Gleichheit und Gerechtigkeit. Zwei dieser Prinzipien stehen dabei zueinander häufig in einem Spannungsverhältnis: die Selbstbestimmung (Autonomie) der Patientin und die ärztliche Fürsorge [178]. Ziel ist die weitest mögliche Achtung der Autonomie der Patientin, begründet sie doch die Grundsätze im "informed consent". Patientinnen können sich für oder gegen medizinische Maßnahmen in Diagnostik und Therapie aussprechen oder sich auch für ein „Nicht-Wissen-Wollen“ entscheiden. Damit Patientinnen eine Entscheidung im Sinne einer wirksamen Einwilligung („informed consent“) treffen können, sind bestehende Informationsdefizite durch den Arzt auszugleichen.

Dem persönlichen Gespräch zwischen Patientin und Arzt kommt als Grundlage für eine vertrauensvolle und respektvolle Verständigung eine besondere Bedeutung zu. Der partizipativen Entscheidungsfindung kommt dabei ein hoher Stellenwert zu („shared decision making“) [179]. Voraussetzung hierfür ist das patientinnenzentrierte Gespräch. Die Aufklärung durch den Arzt sollte umfassend, wahrheitsgemäß, und vollständig hinsichtlich Art der Maßnahme, Zweck, Nutzen und Risiken erfolgen und insbesondere verständlich (u. a. Angaben von Häufigkeiten statt Relativprozenten) dargelegt werden [180,181]. Die individuelle somatische, psychische und soziale Situation, das Alter und die Komorbiditäten der Patientin sind im Rahmen der Gesprächsführung zu berücksichtigen. Dabei sind sowohl die Ängste als auch die Sorgen und die spezifischen Belastungen sowie insbesondere auch der Informationsbedarf der Patientin, ihre Behandlungserwartungen und ihre Präferenzen vom Arzt direkt anzusprechen [182-186]. Die ärztliche Aufklärung der Patientin sollte die folgenden Aspekte umfassen: Informationen über die Krankheit, erhobene Untersuchungsergebnisse, den bisherigen Behandlungsverlauf, Diagnose- und Therapieoptionen einschließlich der zu erwartenden Nebenwirkungen sowie die Einschätzung der damit verbundenen Prognose und der Einfluss auf die Lebensplanung der Patientin[179,187,188].

Flankierend, unterstützend und hilfreich für eine Entscheidungsfindung der Patientin sind die Bereitstellung und der Zugang zu schriftlichen Informationen. Hierzu zählen fach- und sachkompetente, verständlich aufbereitete und qualitätsgesicherte Informationsmaterialien [179,187,188].

6.1.1 Diagnosemitteilung

Konsensbasierte Empfehlung 6.E22	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Der Patientin soll angeboten werden, den Partner/die Partnerin oder Angehörige in das Gespräch bzw. die Gespräche einzubeziehen.	

Konsensbasierte Empfehlung 6.E23

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

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

Konsensbasierte Empfehlung 6.E24

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

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

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

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

Im ersten Gespräch erwartet die Patientin in erster Linie Information und Aufklärung. Ein weiteres, wichtigstes Anliegen ist aber auch, Verständnis zu finden, wahrgenommen zu werden mit Ängsten und Gefühlen, um Vertrauen zum Arzt aufbauen zu können. Das Recht auf Information und Beratung ist ein

markantes und sehr umfangreiches Patientenrecht, das ohne eine gute Kommunikation nicht eingelöst werden kann. Es ist gut geeignet, eine feste Grundlage für eine Arzt-Patienten-Beziehung zu schaffen, die während des Behandlungsprozesses wachsen und sich in Krisenzeiten bewähren kann. Dieses Patientenrecht ist seit dem 01.01.2013 gesetzlich im Patienten-Rechte-Gesetz verankert. Hier steht klar und deutlich, dass Patienten umfassend über alles informiert und aufgeklärt werden müssen. Dazu gehören sämtliche wesentlichen Umstände der Behandlung wie Diagnose, Folgen, Risiken und mögliche Alternativen der Behandlung. Die notwendigen Informationen beziehen sich nicht nur auf medizinische, sondern können sich auch auf wirtschaftliche Aspekte der Behandlung. Von einer umfänglichen Aufklärung darf nur abgesehen werden, wenn die Patientin diese ablehnt und diese Ablehnung per Unterschrift bestätigt.

Konsensbasierte Empfehlung 6.E25	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Der Patientin soll eine soziale und psychoonkologische Unterstützung angeboten werden. Psychische, sexuelle oder partnerschaftliche Probleme sollen aktiv angesprochen werden.	

Konsensbasierte Empfehlung 6.E26	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Die Patientin soll auf die Möglichkeit, Selbsthilfegruppen zu kontaktieren, hingewiesen werden.	

Dieses Kapitel wurde in enger Adaptation an die bereits bestehenden S3-Leitlinien „Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms“ [173] und „Diagnostik, Therapie und Nachsorge Maligner Ovarialtumoren“ [174] als gynäkologische Tumorerkrankungen der Frau, sowie „Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms“ [189] als einen weiteren Unterleibstumor erstellt. Die auch dort auf Expertenkonsensniveau verabschiedeten Empfehlungen wurden von der Leitliniengruppe als übertragbar angesehen und - wo notwendig - an die Besonderheiten der Erkrankung angepasst.

Sobald die histopathologische Diagnose Vaginalkarzinom gesichert ist, soll die Patientin durch ihren behandelnden Arzt nach den beschriebenen Kriterien aufgeklärt werden [179]. Eine grundlegende Patientinnenaufklärung erfolgt normalerweise bereits beim niedergelassenen Arzt/Ärztin oder dem Arzt/Ärztin, der/die die Erstdiagnose gestellt hat oder bei dem/der ein Rezidiv oder eine Metastasierung festgestellt wurde. Da der Zeitraum zwischen und während der Diagnosestellung und dem Therapiebeginn für die Patientinnen oft sehr schwer zu ertragen ist, sollte bereits zu diesem frühen Zeitpunkt situationsabhängig auf die Möglichkeiten der Selbsthilfe, der psychoonkologischen Betreuung

oder der psychosozialen Krebsberatung hingewiesen werden (siehe auch S3-Leitlinie „Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von Krebspatienten“ [190]). Angebote hierzu können mit Adresse und Kontaktdaten über die begleitende Patientinnenleitlinie bezogen werden.

Über die letztendliche Therapieempfehlung, deren Alternativen und die jeweiligen Auswirkungen wird dann ggf. in einem erneuten Gespräch beim behandelnden Arzt gesprochen (z. B. Behandlung im Rahmen von Studien, ist eine OP 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 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 [181]. Der Arzt muss seine Patientin wahrheitsgemäß informieren, ohne Inhalte zu verharmlosen; trotzdem soll der Hoffnung auf Heilung oder die Hoffnung auf Linderung in Abhängigkeit vom Stadium der Erkrankung nicht der Weg versperrt werden. Der aufklärende Arzt hat darauf zu achten, dass seine Aufklärung entsprechend dem derzeitigen Behandlungsstandard erfolgt [179]. Als Patientinnenaufklärung ist nicht die Unterschrift auf dem Aufklärungsbogen zu verstehen, sondern der Beginn des Gesprächs über die Erkrankung und der dokumentierten Therapieoptionen. Die Unterschrift stellt das vorläufige Ende des Aufklärungsprozesses dar.

6.1.2 Aufklärung über die Behandlung

Konsensbasierte Empfehlung 6.E27	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
<p>Gemäß dem „Gesetz 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 Sexualleben, ihre Harn- und Stuhlkontrolle (Inkontinenz) und Aspekte des weiblichen Selbstverständnisses (Selbstbild, Fertilität) eingegangen werden.</p>	

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

Im Speziellen ist das eine Aufklärung über die Behandlungsempfehlungen, insbesondere wenn sie in einer fallbezogenen interdisziplinären Konferenz konsentiert sind. Die Prinzipien der Behandlung und

potentiell erwartbare(r) Nutzen bzw. Risiken sind darzustellen. Alternative Behandlungsformen, die z.B. im Rahmen einer Teilnahme an einer klinischen Studie für die Patientin infrage kommen, sind zu erklären. Im Gespräch sind Auswirkungen auf die Lebensführung der Patientin und ihre Lebensqualität zu erörtern.

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

Infokasten 1 – Aufklärungsinhalte mit der Patientin mit primärem Vaginalkarzinom

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

Operative Therapiemaßnahmen:

- Wide excision

Möglichkeiten der operativen Therapie und die damit einhergehenden weiteren Maßnahmen:

- Formen der Lymphadenektomie
- Formen der Kolpektomie
- Möglichkeiten der operativen Rekonstruktion
- Operative Behandlungsmöglichkeiten des Rezidivs

Strahlentherapie:

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

Systemische Therapie:

- Kombinierte Radio(chemo)therapie

Nebenwirkungen der Therapie und ihre Behandlungsmöglichkeiten

Spätfolgen der Erkrankung und der Therapie und ihre Behandlungsmöglichkeiten

Komplementäre Therapie:

- Erfassen des Hinzuziehens von Komplementärmedizin zur Reduktion von Nebenwirkungen

Teilnahme an klinischen Studien:

- Prinzipien und angestrebte Behandlungsziele
- Dauer und Durchführung der Therapie
- bisher bekannte Wirkungen und Nebenwirkungen

- Besonderheiten (Monitoring, zusätzliche Maßnahmen, Mitwirkung, Datenspeicherung und -verarbeitung)

Sonstige Informationen:

- Psychoonkologische Unterstützung sowie Leistungen der Selbsthilfegruppen
- Möglichkeiten der Rehabilitation
- Notwendigkeit der Nachsorge
- Aspekte der Eigenverantwortung und Mitwirkung (z. B. Mitteilung von Symptomen und Problemen, Therapiecompliance)

Insbesondere der Einfluss der Therapie bei prämenopausalen Frauen auf die Fertilität bzw. vorzeitige Menopause sowie bei allen Frauen auf die Sexualität ist Bestandteil der Aufklärung [173,191,192].

Ebenfalls wichtig sind individuelle Informationen über Nebenwirkungen und Interaktionen von Medikamenten und Komplementärmedizin. Diese sollen explizit Teil der Patientinnenaufklärung sein, da sowohl in der Primär- als auch in der Rezidiv- oder metastasierten Situation eine große Nachfrage der Patientinnen nach Maßnahmen der Komplementärmedizin besteht.

Die Patientin muss über die Notwendigkeit der onkologischen Nachsorge und über Rehabilitation (soziale, finanzielle und psychoonkologische Unterstützung) informiert werden. Für die oben genannten Bereiche (Rehabilitation, Sozialmedizin, Psychoonkologie) sind bei Bedarf weiterführende fachliche Beratungen zu empfehlen und in die Wege zu leiten. Jede Behandlung erfordert die Mitwirkung der Patientin. Aspekte, die im Bereich der Eigenverantwortung liegen, sind anzusprechen [173]. 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.

Patientinnen sind im Wunsch nach weiteren Informationen und in ihren aktiven Beteiligungswünschen zu bestärken und sollen durch die Behandler mit direkten und praktischen Hilfestellungen zur Erfüllung dieser Ziele unterstützt werden [193,194]. Hierzu zählen Hinweise auf schriftliche Informationen, insbesondere auf die Patientinnenleitlinie, aber auch weitere Entscheidungshilfen, Adressen von Selbsthilfegruppen, Krebsinformationsdienste, Internetadressen und der Hinweis, eine eigene Patientinnenakte/Krankengeschichte zu führen [173]. Die Patientin soll auch auf die Patientinnen-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Vaginalkarzinom hingewiesen werden.

Gemeinsam mit den Patientenvertretern wird eine an den Inhalten der vorliegenden Leitlinie orientierte evidenzbasierte Patientenleitlinie (<http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Patientenleitlinien.8.0.html>) erstellt. Ein anderes unabhängiges Patienteninformationsportal <http://www.patienten-information.de> wird von Bundesärztekammer und Kassenärztlicher Bundesvereinigung betrieben und ermöglicht sowohl einen Überblick über zahlreiche Patienteninformationen zum Thema als auch eine transparente Qualitätsbewertung der Informationen, so dass sich die Patientin über die Seriosität und Zuverlässigkeit der angebotenen Informationen selbst ein Bild machen kann [189].

Konsensbasierte Empfehlung 6.E28	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Die Erkrankung Vaginalkarzinom ist kein Notfall! Der Patientin soll zu jedem Zeitpunkt ausreichend Zeit für ihre Entscheidungsprozesse eingeräumt werden!	

Der Wunsch nach Information und die Einbeziehung in medizinische Entscheidungen sind bei betroffenen Patientinnen sehr unterschiedlich und können sich über die Zeit verändern [195-197]. Im Sinne der partizipativen Entscheidungsfindung ist der Umfang der Informationsvermittlung situationsbedingt während der gesamten Diagnose-, Behandlungs- und Versorgungskette an die Bedürfnisse der Patientin anzupassen.

6.2 Aufklärungsinhalte für die Patientin mit metastasiertem bzw. rezidiviertem Vaginalkarzinom

Konsensbasierte Empfehlung 6.E29	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
<p>Als Inhalte eines Gesprächs in der Palliativsituation können folgende Punkte angesprochen werden:</p> <p><u>Ziele der palliativmedizinischen Therapie</u> (Linderung von Leiden, Behandlung von Schmerzen – oberstes Ziel: Lebensqualität der Patientin):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ängste und Befürchtungen der Patientin mit Einbeziehung von Partner und Angehörigen • Radio(chemo)therapie, Dauer und damit angestrebtes Ziel • Palliative CHT • Palliative Operationsmöglichkeiten • Schmerztherapie • Individuelle Therapieentscheidungen abhängig von der persönlichen Lebensplanung der Patientin <p>Bei eingeschränkten Therapieeffekten kann das Ergebnis der Entscheidungsfindung der bewusste Verzicht auf palliative Tumortherapie sein</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nebenwirkungen und Interaktionen von Medikamenten und Komplementärmedizin • Ggf. Einbinden der lokalen Hospizinitiative 	

- Hinzuziehen palliativmedizinisch spezialisierter Ärzte und Pflegedienste

Problemsituationen im Krankheitsverlauf:

- Schmerzen
- Fisteln
- Fötider Ausfluss
- Blutungen
- Dyspareunien
- Thrombose, Lungenembolie
- Atemnot

Symptomatische, supportive Therapie: (Verw. Supportivtherapie)

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

Die Empfehlung basiert auf dem Konsens der beteiligten Fachexperten, ansonsten verweist die Leitliniengruppe auf die übergeordneten fachübergreifenden S3-Querschnittsleitlinien „Palliativmedizin“ (AWMF-Registernummer 128 - 001OL) [198], „Supportive Therapie bei onkologischen Patienten“ (AWMF-Registernummer 032-054OL) [199] und „Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von Krebspatienten“ (AWMF-Registernummer 032 - 051OL) [190] und die entsprechenden Kapitel in der vorliegenden Leitlinie.

7 Therapie der Vaginalen Intraepithelialen Neoplasie (VaIN)

M. Hampl

Die Therapie hängt vom Schweregrad und der Verteilung der Läsionen ab, sowie von den Patientinnencharakteristika und Vortherapien. Sie erfolgt bei der Erstdiagnose einer VaIN in der Regel als Oberflächentherapie (Laservaporisation) unter kolposkopischer Sicht. Eine Resektion ist aufgrund der Nähe zu Urethra, Blase und Rektum eine meist aufwendige Operation mit erhöhtem Risiko der Verletzung der Nachbarorgane und wird deshalb v.a. bei Rezidiven und invasiven Karzinomen eingesetzt.

7.1 Lokale operative Therapien

Konsensbasiertes Statement 7.S11	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Vor jeder Oberflächentherapie einer VaIN soll ein invasives Karzinom mittels Biopsie(n) möglichst ausgeschlossen werden. Bei zytologischem Verdacht auf Invasion soll keine destruktive Therapie erfolgen, sondern ein exzidierendes Verfahren.	

Vor der therapeutischen Entscheidung steht die obligate histologische Verifizierung der abklärungsbedürftigen Läsion(en) mittels multipler Biopsien und/oder unilokulärer Exzisionen. Das Vorliegen eines invasiven Karzinoms muss mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden. Andernfalls ist eine Oberflächentherapie kontraindiziert.

Wenn die diagnostischen Methoden Kolposkopie, Zytologie und Histologie im Hinblick auf die klinische Konsequenz relevant voneinander abweichen, soll eine interdisziplinäre Besprechung der beteiligten Disziplinen über die diskrepanten Befunde erfolgen und die definitive Abklärung geplant werden. Diese soll unter optimierten diagnostischen Bedingungen ablaufen, dazu gehören die vorangehende Östrogenisierung in Fällen der Atrophie, die Untersuchung in Narkose mit erneuter Kolposkopie unter Verwendung von Essigsäure und Lugolscher Lösung sowie die Entnahme multipler Biopsien.

Die chirurgischen Behandlungsmethoden sind:

- Destruktion (CO₂-Laser)
- Lokale Exzision (CO₂-Laserexcision, Skalpell, Elektrochirurgie/Schlingenexcision). Eine Kombination der Methoden ist möglich.
- Komplette Skinning-Resektion der Vaginalhaut (Skalpell oder per Laser)
- Partielle oder totale Kolpektomie

Konsensbasierte Empfehlung 7.E30	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Die Entscheidung darüber, welche der zur Verfügung stehenden leitlinienorientierten Therapie-Optionen der VaIN eingesetzt wird, soll individuell getroffen werden.	

Die Entscheidung darüber, welche der genannten Therapien eingesetzt wird, soll individuell getroffen werden. In die Entscheidung einbezogen werden soll die Lokalisation der VaIN, der Schweregrad (VaIN 1-3, LSIL, HSIL), die Ausdehnung/Multifokalität, das Alter der Patientin und die Grunderkrankung (HPV-induzierte Läsion oder auf dem Boden eines Lichen planus (siehe Tabelle 2)). Inzwischen wird die VaIN gemäß WHO-Kriterien in LSIL und HSIL unterteilt (s.Kapitel Pathologie).

Eine grobe Empfehlung ist in Tabelle 2 zusammengestellt, die jedoch die individuelle Entscheidung nicht ersetzt. Auch eine Kombination verschiedener Verfahren ist möglich.

Tab. 18: Therapieoptionen bei high grade VaIN in Abhängigkeit von der Lokalisation

VaIN 2-3 (HSIL)	Unteres Drittel	Mittleres Drittel	Scheidenblindsack	Gesamte Scheide
HPV induziert	Excision, PE/Laservaporisation, lokale medik. Therapie	Excision, PE/Laservaporisation, lokale medik. Therapie	Excision, PE/Laservaporisation, obere Kolpektomie	Skinning Resektion Vaginalepithel, Kolpektomie, lokale medik. Therapie
HPV negativ	Excision	Excision	Excision, obere Kolpektomie	Kolpektomie, Skinning-Resektion Vaginalepithel

Der CO₂ Laser ist eine häufig genutzte Methode bei der Therapie der HPV induzierten (multifokalen) VaIN 2-3, sowohl zur Destruktion als auch zur Excision [200-204]. Die Vaporisation muss auf eine Tiefe von 1,5-3 mm erfolgen und darf nur eingesetzt werden, wenn der Operateur die gesamte Läsion gut einsehen kann [205] und klinisch/kolposkopisch kein Verdacht auf eine Invasion besteht (Review Frega et al, 2013). Vor allem bei multifokalen Herden ist sie gut einsetzbar und erspart insbesondere jungen Frauen eine Komplettresektion. Die Rezidivrate wird mit 21-50% angegeben [206]. Das Übersehen eines invasiven Karzinoms und das Risiko der Entwicklung eines invasiven Karzinoms beim Rezidiv wird dieser Technik als Nachteil angelastet [16,206-209].

Die Wide Local Excision (WLE) [210], die obere Vaginektomie [16,208,211] oder die LEEP Excisionsmethode des Scheidenblindsacks wird bei der VaIN am Vaginalstumpf durchgeführt [209,212,213]. Allerdings wird die Komplikationsrate bei einer LEEP am Vaginalstumpf mit 7% angegeben [209] und eine Arbeit beschreibt sogar eine Sigmaperforation als Komplikation nach Schlingenexcision des Vaginalstumpfes [214]. Aufgrund dieser Komplikationen sollte die LEEP am Scheidenblindsack nicht durchgeführt werden.

Die Rezidivraten bei der Schlingenexcision/WLE liegen bei 0-37,5% [209,210,213]. Bei einigen Patientinnen ergab sich in der Histologie des Vaginalstumpfresektates die Diagnose eines okkultes Karzinom (Indermaur 2005 bei 12% [208], Hoffmann 1992 bei 28% [16], Fanning 1999 in 1/15 Frauen [209], Gunderson 2013 bei 6/117 Frauen [17]), weshalb diese Autoren vor ablativen Verfahren warnen. Insgesamt finden sich bei der Therapie der HSIL in ca 10% in der Endhistologie invasive Karzinome [28].

In einer neueren Arbeit aus dem Jahre 2014 wird die Technik der Skinning-Laserkolpektomie bei 33 vorbehandelten Frauen mit ausgedehntem Rezidiv einer VaIN evaluiert [200]. In 10 der 33 Fälle ergab sich auch hier ein invasives (Mikro)Karzinom im Skinning Resektat der Scheide. Die Heilungsrate wird mit 87% nach > 12 Monaten Follow Up angegeben, bei 2 der 33 Frauen musste wegen Vaginalstrikturen eine Re-Operation erfolgen.

Zusammenfassend kann man sagen, dass es keine randomisierten Studien / Daten für die Überlegenheit einer der beschriebenen operativen Methode gibt, die beschriebenen Rezidivraten in kleinen Kollektiven sind hoch, wohl etwas geringer bei der Resektion einer VaIN am Scheidenblindsack als nach Lasertherapie, aber mit der Komplikation einer Vaginalverkürzung vergesellschaftet.

7.2 Lokale medikamentöse Therapie

Alternativ zu den chirurgischen Verfahren können lokale Therapien eingesetzt werden. Dazu zählen die Therapie mit 5-FU oder Imiquimod (beide im off-label use).

5-FU wird zur Therapie der multifokalen VaIN bzw. Rezidiven eingesetzt. Da die Therapie nur oberflächlich erfolgt und die VaIN in Einziehungen am Scheidenblindsack nicht behandelt, ist die Rezidivrate hoch (7-59%) [215-217]. Die Nebenwirkungen sind Brennen und Schmerzen. Die Heilungsraten werden mit 30-90% angegeben [64,218].

Der Immun-Modifizier Imiquimod wird zur Therapie von Genitalwarzen und HPV-induzierter VIN eingesetzt (lavazzo, review 2008). Auch bei der HPV induzierten VaIN 1-3 wurde Imiquimod in 2 Studien verwendet: 56 Frauen wurden 1-2x/Woche für 1-3 Zyklen (jeweils 3 Wochen) behandelt, die Heilungsrate lag bei

86% [219]. In einer weiteren Untersuchung konnte mit kolposkopischer Applikation (3x/Woche für 8 Wochen) ein Rückgang des Schweregrades verzeichnet werden [220,221].

Alternativ zur operativen Entfernung oder lokalen medikamentösen Therapie kann die VaIN mittels Brachytherapie behandelt werden. Bei inoperablen Frauen mit einer ausgedehnten VAIN 3 ist eine Bestrahlung zu erwägen. Die Rate an Komplettheilungen liegt bei 80-100%, in Abhängigkeit von der Dosis (low oder high dose). Die Nebenwirkungsrate ist hoch. Eine genaue Beschreibung ist im Kapitel Radiotherapie zu finden.

Das therapeutische Vorgehen richtet sich u.a. nach den VaIN-Schweregraden (siehe Tabelle 13).

Tab. 19 Therapieempfehlung in Abhängigkeit vom Grad der VaIN

VaIN 1 (condylomatöse Läsion) Low grade squamous intraepithelial lesion LGSIL, flat condyloma	VaIN 2-3 High grade intraepithelial neoplasia HGSIL
Beobachtung, in Ausnahmefällen Destruktion, Exzision, Imiquimod lokal (off Label use)	Ausgiebige PEs, danach Destruktion oder chirurg. Entfernung (Exzision, Skinning- Kolpektomie* , Laser Skinning Excision, partielle/totale Kolpektomie) oder Radiatio

7.3 Rezidiv- und Progressionsraten

Konsensbasierte Empfehlung 7.E31	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Patientinnen sollen nach therapierter VaIN regelmäßig lebenslang Kontrolluntersuchungen angeboten werden, weil die Rezidivrate einer VaIN hoch ist.	

Die Rezidiv- und Progressionsrate bei mit Excision, Ablation, medikamentöse Therapie oder Kombination der Verfahren behandelten Frauen mit VaIN 1-3 ist hoch und liegt in einer Beobachtungsstudie von 163 Frauen zwischen 31 und 71 % [17]. 6 von 117 Frauen (5,1%) mit VaIN 2/3 entwickelten ein invasives Karzinom innerhalb von 11 Monaten.

In einer zweiten Studie [65] an 69 Frauen mit operativ behandelter VaIN war die Progressionsrate zum Vaginalkarzinom in der behandelten Gruppe von 69 Frauen 3% innerhalb 59 Monate. Frauen mit Rezidiv von niedriggradiger cytologischer Veränderung und unauffälliger Kolposkopie nach Behandlung können primär konservativ behandelt werden (Rezidivrate 29% innerhalb von 12 Monaten), rezidivierende hochgradige Zellveränderungen nach Behandlung führen in 79% zum Rezidiv innerhalb von 7 Monaten und sollten deshalb therapiert werden.

In einem Review von Frega et al. (2013) wird die Rezidivrate nach geeigneter Therapie im Durchschnitt mit 33% angegeben [222]. Sie hängt ab vom Grad der VAIN, Immunsuppression, dem Vorliegen weiterer intraepithelialer oder invasiver Läsion und Lokalisation in den "Ecken" nach Hysterektomie. Auch eine VaIN nach Radiotherapie eines gynäkologischen Malignoms ist mit einem höher Rezidiv- und Progressionsrisiko verbunden [223].

Frauen nach Therapie einer VaIN bedürfen deshalb einer regelmäßigen möglichst lebenslangen Nachsorge.

8 Operative Therapie des invasiven Karzinoms

W. Weikel

Die Mehrheit der invasiven Vaginalkarzinome wird radio(chemo)therapiert [23,111,224,225].

Die lokale operative Behandlung bietet ein Spektrum, das von der lokalen Exzision über die partielle und totale Kolpektomie bis zur vorderen und/oder hinteren Exenteration reicht [114].

In einer Studie wurde auch über eine erfolgreiche Lasertherapie bei frühen (mikro-)invasiven Vaginalkarzinomen berichtet [200].

Für die Entscheidung zur operativen Intervention spielt die Lokalisation eine entscheidende Rolle [226].

In der neueren Literatur gibt es mehrere Berichte über einen erfolgreichen laparoskopischen oder transvaginalen endoskopischen operativen Zugangsweg, allesamt in einem frühen Tumorstadium und mit kleinen Fallzahlen [227-230].

In allen Fällen mit erhöhtem Gewebeverlust kann der Patientin eine Vaginalrekonstruktion mittels plastischer Operation angeboten werden (s.u.).

8.1 Stadium FIGO I

Konsensbasiertes Statement 8.S12	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Vaginalkarzinome im Stadium FIGO I sind einer operativen Therapie zugänglich.	

Kleinere, umschriebene T1- Tumoren lassen sich lokal im Gesunden ausschneiden (z.B. mit Hilfe der Jodprobe) und die Vaginalhaut ohne Folgen für die Funktion primär per Naht adaptieren.

Konsensbasierte Empfehlung 8.E32	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Im Stadium FIGO I sollten umschriebene Tumoren lokal im Gesunden exzidiert und größere Tumoren mit einer Kolpektomie und ggf. Hysterektomie operiert werden.	

Größere Stadium I-Tumoren im hinteren oder lateralen oberen Drittel der Vagina sollten mit einer partiellen oder kompletten Kolpektomie sowie einer radikalen Hysterektomie operiert werden [111,226].

Ziel der Operation ist eine R0-Resektion. Ist diese absehbar nicht erreichbar, ist eine primäre Radio(chemo)therapie vorzuziehen. Für eine bestimmte Breite des gesunden Gewebsrandes gibt es keine belastbaren Daten.

Voraussetzung ist eine Aufklärung. Bei befallenen Präparaterändern ist eine Nachresektion angezeigt. Ist dies nicht möglich oder nicht gewünscht, kann mit einer lokalen adjuvanten Strahlentherapie oder kombinierten Radiotherapie behandelt werden [111,231].

8.2 Stadium FIGO II

Konsensbasiertes Statement 8.S13	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Standardtherapie in den Stadien II bis IV ist eine Radio(chemo)therapie. Im Stadium IV sind exenterative Verfahren Teil einer individuellen Therapieentscheidung.	

Standardtherapie ist eine Radio(chemo)therapie (Einzelheiten Kap. 10). Daten zur Chemotherapie als Sensitizer der Strahlentherapie gibt es bisher beim Vaginalkarzinom nicht, aber bei den benachbarten Karzinomen der Cervix uteri und der Vulva. Insofern ist die Empfehlung zur simultanen Radiochemotherapie beim Vaginalkarzinom eine Übertragung der Erfahrungen mit diesem Verfahren bei anderen Tumoren.

In seltenen Fällen können lateral im oberen Vaginaldrittel gelegene gut abgegrenzte Tumoren, wenn sie nicht die Beckenwand erreichen, operativ behandelt werden. Angepasst an die Tumorausdehnung erfolgt die Kolpektomie partiell oder total mit Parakolpium in Kombination mit der radikalen Hysterektomie sowie der Lymphonodektomie mit dem Ziel einer R0 Resektion [232,233].

8.3 Stadium III/IV

Standardtherapie ist eine Radio(chemo)therapie.

Bei wanddurchsetzender Infiltration der Nachbarorgane (Blase und/oder Rektum) bleiben in einer individuellen Therapieentscheidung als operative Verfahren die vordere und/oder hintere Exenteration mit Anlegen einer Ersatzblase und/oder eines Anus praeter.

Die Publikationen zu exenterativen Verfahren beziehen sich alle auf mehrere Tumorentitäten und Rezidive, die Mehrzahl der beobachteten Tumorentitäten waren Zervixkarzinome [234,235].

8.4 Plastische Rekonstruktion

Konsensbasierte Empfehlung 8.E33	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Vor einer Kolpektomie sollte die Patientin über die Möglichkeit einer plastischen Rekonstruktion der Vagina informiert werden.	

Patientinnen sollte nach Kolpektomie entsprechend der Vorstellung der individuellen Patientin und der Lebenssituation eine simultane vaginale Rekonstruktion angeboten werden

Die Ziele einer plastischen Vaginalrekonstruktion sind:

- Wiederherstellung einer befriedigenden Sexualfunktion
- Erhaltung des Körperbildes

Es sind verschiedene Rekonstruktionsverfahren möglich. Die Literatur betrachtet meistens ein spezielles Rekonstruktionsverfahren und weniger die Tumorentität [236-240].

9 Operative Behandlung der Lymphabflusswege

H.-G. Schnürch, L. Wölber

9.1 Einführung

Die konventionelle Behandlung des Vaginalkarzinoms besteht bei einem relevanten Risiko für Lymphknotenmetastasen in der Behandlung der Vagina ggf. einschließlich der Nachbarorgane und der Lymphabflussgebiete in den Leisten und im kleinen Becken.

Die Indikationsstellung zu einem primär operativen oder radio(chemo)therapeutischen Therapie-Ansatz hängt von der Ausdehnung des Tumors, der Beteiligung von Lymphknoten und auch der Ausrichtung der jeweiligen Therapeuten ab (s. Kap. 8 und 10).

Auf eine operative Diagnostik der Lymphabflusswege wird derzeit häufig ganz verzichtet, weil bisher die meisten Vaginalkarzinome einschließlich ihrer Lymphabflussgebiete primär bestrahlt wurden.

Das Verfahren der Sentinel-Lymphknoten-Darstellung hat bisher keine nennenswerte Rolle in Diagnostik und Therapie der Vaginalkarzinome gespielt. Es gibt keine Datenbasis für den Einsatz des Verfahrens beim Vaginalkarzinom. Der wesentliche Grund dafür ist die Seltenheit der Vaginalkarzinome und die dadurch fehlenden Untersuchungen zur Zuverlässigkeit und Aussagekraft des Verfahrens. Gleiches gilt im Übrigen auch für andere operative Maßnahmen im Bereich der Lymphabflussgebiete beim Vaginalkarzinom.

Gleichwohl begründet die Unkenntnis hinsichtlich des individuellen Lymphabflusses beim Vaginalkarzinom den sinnvollen Einsatz für eine Abfluss-Darstellung mittels Tracer. Die derzeitige mutmaßliche Übertherapie unter Einschluss aller regionalen Lymphknotenstationen sowohl operativ als auch radiotherapeutisch könnte durch die gezielte Darstellung und Biopsie der Sentinel-Lymphknoten individuell reduziert werden.

Da das Sentinel-Verfahren in den letzten Jahren zunehmend und erfolgreich von den gynäkologischen Onkologen bei anderen Primärtumoren in den gleichen Lymphabflussgebieten eingesetzt wird, liegt die Anwendung auch beim Vaginalkarzinom nahe. Diese Leitlinie führt sowohl die „konventionelle Strategie“ aus als auch den Ablauf, mit dem das Sentinel-Verfahren beim Vaginalkarzinom unter Einhaltung strenger Kriterien zum Einsatz kommen kann. Letzteres Verfahren erfordert eine Reihe von technischen Voraussetzungen und umfängliche Erfahrungen des Behandler-Teams, kann aber für Betroffene nach ausführlicher Aufklärung über Nutzen und Risiko eine Verringerung der Therapieausdehnung und damit der therapiebedingten Morbidität bedeuten.

9.2 Indikation

Die Frage nach der operativen Diagnostik und Therapie der Lymphknoten (LK) beim Vaginalkarzinom stellt sich sowohl für Patientinnen mit der Indikation zu einer primären Operation als auch zu einer primären Radio(chemo)therapie.

Hinsichtlich einer Operation der Lymphabflussgebiete bei Vaginalkarzinom bestehen folgende Indikationen:

- Ein operatives Lymphknotenstaging im entsprechenden Abflussgebiet kann zur Planung der weiteren definitiven (operativen oder bestrahlungstechnischen) Primärtherapie analog zum Vorgehen beim Zervixkarzinom oder Vulvakarzinom indiziert werden [1,39].
- Debulking bei großen tumorbefallenen Lymphknoten im Rahmen eines multimodalen Therapiekonzeptes (vor Beginn einer Radio(chemo)therapie) verbessert die Chancen einer nachfolgenden Radio(chemo)therapie.

Als mögliche Operationsverfahren an den regionären Lymphknoten sind zu nennen:

- die systematische Lymphonodektomie (LNE), inguinofemoral, und/oder pelvin und ggf. paraaortal
- die Sentinel-Lymphknoten-Biopsie (SNB),
- das alleinige Debulking, selektive Entfernung vergrößerter Lymphknoten

Wenn keine operative Abklärung der Lymphknotengebiete möglich scheint oder von der Patientin nicht gewünscht wird, ist eine primäre Radio(chemo)therapie indiziert, ggf. auch unter Einbeziehung des Primärtumorsitzes (s. Kap. 10).

9.3 Lymphabfluss aus der Vagina

Konsensbasiertes Statement 9.S14	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Wegen unsicherer Korrelation zwischen Tumorsitz und Lymphabflussrichtung aufgrund der ausgedehnten lymphatischen Anastomosen der Vagina und des kleinen Beckens ist eine sichere Zuordnung von Tumorlokalisierung in der Vagina und Lymphabflussrichtung im Einzelfall nicht möglich.	

Während der Lymphabfluss von der Vulva konstant über die Leisten verläuft, ist der Lymphabfluss der Vagina sowohl über die LK des kleinen Beckens als auch über die LK der Leiste möglich. Eine präzise und sichere Zuordnung des Abflussgebietes alleine aufgrund der Lokalisation des Primärtumors in der Scheide ist nicht möglich. Jeglicher Metastasierungsweg ist möglich, auch wenn eine gewisse Assoziation zum Tumorsitz von einigen Autoren beschrieben wird [241]. Zaino (2011) [242] führt aus, dass der Lymphabfluss der Vagina komplex und variabel sei. Die Lymphe der vorderen proximalen Vagina und des Fornix münde wie die Lymphe der Zervix uteri primär in die iliakalen Lymphknoten. Der dorsale Teil der Vagina drainiere in die glutealen, sacralen und anorektalen Lymphknoten, die distale Portion drainiere wie die Vulva in die inguinofemorale Lymphknoten. Aufgrund der ausgedehnten

lymphatischen Anastomosen könnten Vaginalkarzinome jedes Teils der Vagina aber in alle pelvinen, anorektalen und inguinofemorale Lymphknoten drainieren.

Zwar wird von einigen Autoren [23,95,243] beschrieben, dass der Lymphabstrom aus dem distalen Drittel der Vagina über die Leistenlymphknoten verlaufe und der aus dem proximalen Drittel über die Beckenlymphknoten, aber evidente Beweise dafür werden nicht gegeben oder zitiert. Man findet auch die Aussage, dass die oberen 2/3 der Vagina über die Beckenlymphknoten drainieren [23]. Kurman [244] schreibt zum Lymphabfluss der Vagina: „Tumoren der oberen Hälfte der Vagina können zu pelvinen Lymphknotenmetastasen führen wie Zervixkarzinome, während die der unteren Hälfte in die inguinofemorale Lymphknoten streuen wie Plattenepithelkarzinome der Vulva.“

Eine retrospektive Zusammenstellung von 99 primären Vaginalmalignomen zeigt Daten von 35 Patientinnen mit Lymphknotendissektionen (Tab.20, [156]).

Tab. 20: Lokalisation der LK-Metastasen in Abhängigkeit vom Primärtumorsitz bei 35 Fällen von Vaginalmalignom [156]

Tumorsitz Vaginales Drittel	LNE (n)	Pos. LK	
		Becken	Leiste
Distales Drittel	13	3	5
Mittleres Drittel	3	0	0
Proximales Drittel	13	3	0
Gesamte Vagina	6	4	1

Diese Untersuchung zeigt bei 8 lymphogen metastasierten Vaginalmalignomen des distalen Vaginaldrittels 3 Fälle mit Befall von Becken-LK ohne gleichzeitige inguinale Lymphknotenmetastasen, also in 38% der Metastasen eine unerwartete Positionierung.

Größere systematische Untersuchungen zum Lymphabfluss aus der Vagina sind nicht verfügbar. Dazu trägt sicherlich die geringe klinische und forschende Aktivität bei, die wiederum durch die kleinen Patientenkollektive bedingt ist. Zudem werden Vaginalkarzinome bisher überwiegend mittels primärer Bestrahlung behandelt, die bislang häufig auf die regionären LK-Stationen ausgedehnt wird, ohne dass ein Nachweis für eine LK-Metastasierung geführt wurde. Somit verbleibt derzeit für jeden primär bestrahlten Einzelfall Unklarheit über die Richtung des Lymphabflusses.

9.4 Lymphatisches Metastasierungsrisiko von Vaginalkarzinomen

Konsensbasiertes Statement 9.S15	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Es gibt keine evidenzbasierten Parameter beim Vaginalkarzinom, die mit dem Metastasierungsrisiko eng korrelieren. Als Anhaltspunkt für ein beginnend relevantes Risiko für eine lymphatische Metastasierung kann die Infiltrationstiefe von > 1 mm in Analogie zum Vulvakarzinom angenommen werden.	

Neben der Richtung des Lymphabflusses ist die Frage von Bedeutung, ab welcher Tumorausbreitung mit einem relevanten Risiko der Streuung in die Lymphknoten gerechnet werden muss.

Im Stadium FIGO I ist die Wahrscheinlichkeit der Streuung in die Lymphknoten noch begrenzt, insbesondere wenn bei geringer Infiltrationstiefe keine Lymphangiosis carcinomatosa zu erkennen ist [87]. Auch Plentl [245] fasst 1971 zusammen, dass oberflächliche Vaginalkarzinome mit ≤ 3 mm Stromainvasion ohne Lymphgefäß- und Angioinvasion (L0 und V0) eine geringe Wahrscheinlichkeit für eine Lymphknotenmetastasierung zeigen. Ob - wie beim Vulvakarzinom - aber ein Parameter (z.B. die Infiltrationstiefe) existiert, der eine sichere und hinreichend scharfe Trennung zwischen dem Kollektiv ohne und mit relevantem Metastasierungsrisiko ermöglicht, ist bisher nicht untersucht worden. Daten zum Metastasierungs-Risiko aufgrund von Tumormerkmalen gibt Waggoner (1994) [246] an für Klarzellkarzinome der Vagina: im Stadium FIGO I und einer Stroma-Invasion ≤ 3 mm betrug die Rate an Beckenlymphknotenmetastasen 5% gegenüber 16% für das gesamte Stadium FIGO I.

Um die Gruppe der Plattenepithelkarzinome ohne ein relevantes Metastasierungsrisiko (0 – 1%) zu beschreiben, kann man nicht auf Daten der Literatur zurückgreifen. In Anlehnung an das Verhalten der gleichartigen Karzinome der benachbarten Zervix und Vulva ist die Infiltrationstiefe potentiell der am besten geeignete Parameter. Für das Zervixkarzinom gilt lt. Leitlinie (Leitlinienprogramm Onkologie Zervixkarzinom 2014): Bei Tumoren mit einer Oberflächenausdehnung ≤ 7 mm und mit einer Infiltrationstiefe ≤ 3 mm und ≤ 1 Risikofaktor ist eine Lymphknotenentfernung nicht indiziert. Beim Vulvakarzinom bis 2 cm Durchmesser gilt: Bei einer Infiltrationstiefe von 1,0 mm oder weniger (Wilkinson 1982) besteht kein relevantes Risiko für eine lymphogene Beteiligung. Zusätzlich darf keine Lymphangiosis oder Hämangiosis carcinomatosa befundet werden (L0, V0). Dieser Grenzwert kann als Anhaltspunkt beim Vaginalkarzinom herangezogen werden.

Für die selteneren verrukösen Karzinome gilt wie an der Vulva die Erfahrung, dass sie so gut wie nie in die Lymphknoten metastasieren und eine Lymphknotenbehandlung nicht indiziert ist [247,248]. Gleiches gilt für die Basalzellkarzinome. Die Entität der warzigen („warty“) Karzinome zeigt dagegen gelegentlich Lymphknotenmetastasen [249] und bedarf des LK-Staging.

9.5 Sentinel-Lymphknoten-Verfahren

Die korrekte Wahl der Diagnostik und Therapie der Lymphabflusswege beim Platten- und Adenokarzinom der Vagina kann eine zentrale Bedeutung quoad vitam haben. Nicht behandelte (da nicht erkannte) Lymphknotenmetastasen sind Ausgangspunkt lokoregionärer Rezidive bzw. auch hämatogener Metastasen. Dadurch wird die Prognose der Patientin erheblich verschlechtert.

Bei unklarer Abflussrichtung der Lymphe von individuellen Vaginalkarzinomen kann eine zuverlässige Darstellung entscheidend für die richtige Auslegung der Primärtherapie sein. Ein Verfahren, das sich in den letzten Jahren zunehmend für das Lymphknoten-Mapping verbreitet hat, ist die Sentinel-Lymphknoten-Technik mit Technetium und Farbstoffdarstellung.

9.5.1 Einordnung des Sentinel-Verfahrens

Aufgrund fehlender Studien zum Sentinel-Verfahren beim Vaginalkarzinom handelt es sich um ein experimentelles Verfahren. Es gibt jedoch belastbare Hinweise von Untersuchungen bei benachbarten Primärtumoren, dass der Einsatz hilfreich für die Planung der Therapie sein kann. Die Detektion der beim Vaginalkarzinom im Einzelfall unklaren Lymphabflussrichtung wird möglich. Voraussetzung dafür ist die Abwesenheit jeglicher pathologischer Lymphknoten inguinal oder pelvin in den bildgebenden Untersuchungen. Wie belastbar die Ergebnisse des Lymphknoten-Mappings im Einzelfall bei Vaginalkarzinomen sind, ist zurzeit nicht belegbar.

Die Aussagekraft eines negativen Ergebnisses einer Sentinel-Lymphknotenbiopsie beim Vaginalkarzinom ist nicht erforscht. Da diese Daten in absehbarer Zeit aufgrund der Seltenheit des Tumors nicht erreichbar sein werden, ist abzuwägen, hilfsweise Studien-Ergebnisse der häufigeren und besser untersuchten Plattenepithel-Karzinome der Zervix uteri und der Vulva zugrunde zu legen. Ein Fließschema mit dem konventionellen und dem experimentellen Ablauf von Diagnostik und Therapie zeigt Abb. 3, der Ablauf wird in Kap. 9.6 beschrieben.

9.5.2 Lymphknoten-Mapping mit der Sentinel-Technik

Konsensbasiertes Statement 9.S16	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Das Sentinel-Lymphknoten-Mapping hilft als Voraussetzung für die SNB beim Vaginalkarzinom, den Lymphabfluss darzustellen und damit das weitere operative und/oder radiotherapeutische Vorgehen individuell zu planen.	

Die Ausgangssituation mit unsicherer Lymphabflussrichtung stellt bei gut erreichbarem Primärtumor vom Grunde her eine der klassischen Indikationen zum Sentinel-Lymphknoten-Verfahren dar. Dieses ist auch wiederholt bei Vaginaltumoren angewandt worden. Beschrieben wurde es vor allem von den Dermatologen bei Melanomen der Vagina, weil die Sentinel-LK-Biopsie (SNB) bei kutanen Melanomen ein Standard-Verfahren darstellt [250-255]. Das Sentinel-Verfahren ist erfolgreich im Hinblick auf die individuelle Darstellung des Lymphabflusses [105,256], jedoch ergab sich nach Auswertung einer Untersuchung an 11 Patientinnen keine sichere Relation zwischen Ort des Primärtumors und der Lokalisation des Sentinel-LK (s. Tab. 21 [257]).

Tab. 21: Lokalisation der Sentinel-LK in Abhängigkeit vom Primärtumorsitz bei 11 Fällen von Vaginalmalignom (2 Melanome, 2 Adenokarzinome, 7 Plattenepithelkarzinome) [257]

Tumorsitz Vaginales Drittel	Lokalisation der SLK		
	Leiste	Becken	Beide
Distales Drittel	3	1	2
Mittleres Drittel	0	1	0
Proximales Drittel	2	2	0

Die Tabelle 21 lässt erkennen, dass 5 von 11 (45%) der Sentinel-LK in einem Lymphabflussgebiet lagen, das nicht der primären Erwartung entsprach.

Eine weitere Untersuchung [256] zeigt bei ebenfalls sehr kleiner Fallzahl einen Lymphabfluss, der eher der Erwartung entspricht (Tab. 22), auch wenn ein Tumor von 7 aus dem mittleren und distalen Drittel der Vagina unerwartet in das kleine Becken drainiert.

Tab. 22: Lokalisation der Sentinel-LK in Abhängigkeit vom Primärtumorsitz bei 7 Fällen von Vaginalkarzinomen [256]

Tumorsitz Vaginales Drittel	Lokalisation der SLK		
	Leiste	Becken	Beide
Prox. und mittl. Drittel (3)	0	3	0
Alle Drittel (2)	0	1	1
Mittleres und dist. Drittel (1)	0	1	0
Distales Drittel (1)	1	0	0

Konsensbasierte Empfehlung 9.E34

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Folgende Rahmenbedingungen sollen bei der Anwendung der Sentinel Technik beim Vaginalkarzinom eingehalten werden:

- Es liegen keine klinisch und/oder bildgebend suspekten Lymphknoten vor,
- Der Primärtumor überschreitet nicht einen Durchmesser von 4 cm in der Vaginalebene und infiltriert nicht über die Vagina hinaus (FIGO I).
- Es sind keine Voroperationen in den zu behandelnden Lymphabflussregionen abgelaufen.
- Die Darstellung erfolgt mit ^{99m}Techneium Nanokolloid.
- Bei operativer LK-Suche soll eine Gamma-Sonde eingesetzt werden, als zusätzliche Farbstoffe werden entweder Patent-Blau oder -insbesondere bei laparoskopischer Suche – Indocyaningrün (ICG) verwendet.
- Die entfernten in der HE-Färbung nicht befallenen Sentinel-LK werden in der Pathologie einem Ultrastaging mit Immunhistochemie unterzogen.
- Die im Sentinelverfahren nicht dargestellten Lymphabflussgebiete der Leisten und des kleinen Beckens werden systematisch operativ abgeklärt oder in die primäre Behandlung (systematische LNE oder RCTX) einbezogen.

Die Frage, ob das Sentinel-Verfahren im Einzelfall hinreichend sicher beim Vaginalkarzinom eingesetzt werden kann, kann derzeit nicht beantwortet werden. Es liegen keine Ergebnisse größerer systematischer Untersuchungen vor. Das Verfahren zeigt bei benachbarten Tumorlokalisationen vermehrt falsche Ergebnisse, wenn die Primärtumoren eine bestimmte Größe überschreiten. Bei Vulvakarzinomen wird deshalb eine Obergrenze von < 4 cm Tumordurchmesser gesetzt, bei Zervixkarzinomen bislang von < 2 cm (Leitlinienprogramm Onkologie Zervixkarzinom 2014). Allerdings zeigt ein Review [258] eine sehr niedrige falsch-negativ-Rate bei Zervixkarzinomen bis zu 4 cm Durchmesser: 0,08%. Auch multizentrische Tumoren der Mamma werden als Risiko für ein korrektes Ergebnis genannt.

Ebenso gelten Einschränkungen der Zuverlässigkeit bei Narben z.B. nach vorangegangenen Operationen in der untersuchten Abflussregionen, die den Lymphabfluss stören.

Um eine möglichst **valide** Darstellung zu ermöglichen, haben die Experten der Kommission folgende Bedingungen für den Einsatz formuliert:

- Es sollten keine klinisch und/oder bildgebend suspekten Lymphknoten vorliegen,
- Der Primärtumor sollte unilokulär sein und einen Durchmesser von < 4 cm in der Vaginalebene nicht überschreiten und nicht über die Vagina hinaus infiltrieren (FIGO I).
- Es sollen keine Voroperationen in den zu untersuchenden Lymphabflussregionen abgelaufen sein.

- Die Darstellung sollte mit ^{99m}Techneium-Nanokolloid erfolgen. Bei der intraoperativen LK-Suche ist eine Gamma-Sonde einzusetzen, als zusätzliche Farbstoffe sind Patent-Blau und insbesondere bei laparoskopischer Suche ggf. Indocyaningrün zu verwenden.
- Für die histologische Bearbeitung der Sentinel-LK gilt: Die entfernten tumorfreien Sentinel-LK sollen einem Ultrastaging (Stufenschnitte mit immunhistochemischen Zusatzuntersuchungen) unterzogen werden.
- Zeigt sich im kleinen Becken oder in den Leisten kein oder kein bilateraler Abfluss, so müssen die negativen Regionen systematisch operativ abgeklärt oder in die primäre Therapie einbezogen werden.

Mit dem SPECT-CT kann präoperativ gegenüber den planaren Szintigrammen die Darstellung insbesondere im kleinen Becken verbessert und erleichtert werden [256,259].

9.5.3 Zur Validität der Sentinel-Lymphknoten-Biopsie

Konsensbasierte Empfehlung 9.E35	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Die Sentinel-Technik kann eingesetzt werden, wenn die Patientin nach umfänglicher Aufklärung über die begrenzte Aussagekraft der Methode mangels Daten beim Vaginalkarzinom zustimmt.	

Bei möglichst valider Detektion und histologisch auch im Ultrastaging negativen Sentinel-LK kann unter folgenden Bedingungen auf die weitere Therapie der entsprechenden Lymphknotenregionen verzichtet werden:

- Keine Kontraindikationen in der Ausgangssituation zur SN-Darstellung
- Reguläre Lymphknoten-Darstellung
- Einverständnis der Patientin nach Aufklärung über die eingeschränkte onkologische Sicherheit

Welche Sensitivität die SNB beim Vaginalkarzinom erreicht, ist bisher nicht systematisch untersucht. Wenn man sich der SNB beim Vaginalkarzinom bedient, kann das zurzeit nur auf der Basis von Daten zu den häufigeren Plattenepithelkarzinomen der benachbarten Regionen Zervix uteri und Vulva geschehen. Überträgt man die Sensitivität der SNB von 90 – 92 % von den genannten Karzinomen auf die Vaginalkarzinome, wäre in 8 – 10 % der metastasierten Fälle trotz negativem SN eine lymphatische Metastasierung vorhanden. Dieses Risiko soll bei der Therapieplanung und insbesondere beim Aufklärungsgespräch mit jeder Patientin ausführlich diskutiert und konsentiert werden. Ebenso muss darauf hingewiesen werden, dass es sich bei diesen Zahlen um Übernahmen von Untersuchungen an anderen Primärtumoren handelt.

Eine jüngere Metaanalyse zu den Sentinel-Lymphknoten des kleinen Beckens bei Zervixkarzinomen hat eine sehr niedrige Falsch-negativ-Rate ermittelt: Wenn nur die Stadien IA2 bis IIA bis 4,0 cm größtem Tumordurchmesser untersucht werden und keine suspekten LK in den Voruntersuchungen oder während der Operation diagnostiziert wurden und das Ultrastaging negativ war, betrug die Falsch-negativ-Rate 1/1.257 Patientinnen (= 0,08) [258].

Konsensbasiertes Statement 9.S17	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Valide Daten für die diagnostische Sicherheit der SNB beim Vaginalkarzinom wird es wegen der Seltenheit der Tumoren auf absehbare Zeit nicht geben.	

Valide Daten für die Sensitivität der SNB beim Vaginalkarzinom wird es wegen der Seltenheit der Tumoren auf absehbare Zeit nicht geben. In dieser Situation muss individuell entschieden werden, ob dem Ergebnis der negativen SNB vertraut wird und die Patientin willens ist, das damit verbundene onkologische Risiko zu akzeptieren. Eine größere onkologische Sicherheit unter Inkaufnahme einer höheren Nebenwirkungsrate bietet wahrscheinlich die systematische inguinofemorale bzw. pelvine Lymphonodektomie bzw. die Bestrahlung resp. Radio(chemo)therapie der entsprechenden Gebiete.

Das Mapping allein kann die Therapieplanung beeinflussen, wenn SN an Stellen dargestellt werden, die für eine SNB oder LNE sehr schwer erreichbar sind: in diesen Fällen kann dies der Grund für eine primäre RCTX der LAG sein.

Um u. a. das Verfahren der Sentinel-Node-Biopsie beim Vaginalkarzinom bewerten zu können, sollen die Behandlungsdaten und die Krankheitsverläufe aller Patientinnen in Deutschland in einem neuen zentralen Register gesammelt werden. Dieses Register soll umfängliche Auswertungen zu sämtlichen Therapie-Ergebnissen bei der seltenen Entität „Vaginalkarzinom“ ermöglichen und damit neues Wissen aus der Versorgungsforschung generieren, das nicht durch Studien erarbeitet werden kann („Wissensgenerierende Versorgungsforschung“ der DKG). Dieses „Nationale Interdisziplinäre Register Vaginalkarzinom“ wird von den Fachgesellschaften DGGG, AGO und DEGRO unterstützt, die Leitung haben Prof. Dr. S. Marnitz (Univ.-Strahlenklinik Köln) und Prof. Dr. T. Fehm (Univ.-Frauenklinik Düsseldorf). Das Register wird beim Zentrum für klinische Studien in Tübingen (ZKS, Leiter: Prof. Dr. Wolfgang Bethge) angesiedelt. Die Meldung von Fällen mit Vaginalkarzinom soll über die Klinik für Strahlentherapie der Universität Köln (Mail-Adresse <martina.illig@uk-koeln.de>) erfolgen. Alle Kliniken, die Vaginalkarzinome in der Tumorkonferenz besprechen und dann behandeln, werden aufgerufen, den Kontakt mit der Registerstelle herzustellen. Die Datengenerierung und Anonymisierung wird durch Dokumentations-Kräfte der Registerstelle („flying study nurses“) unterstützt. Die spätere Auswertung kann erstmals belastbare Daten zur Wertigkeit der unterschiedlichen Therapieverfahren beim Vaginalkarzinom aufzeigen, so auch zum Sentinel-Node-Biopsy-Verfahren.

9.5.4 Bei Planung einer operativen Therapie

Das Sentinel-Verfahren kann die beim Vaginalkarzinom unsichere Lymphabflussrichtung detektieren und dadurch das Ausmaß der diagnostisch-therapeutischen Intervention eingrenzen bzw. erweitern. Systematische Analysen oder prospektive klinische Studien zum Einsatz der SNB beim Vaginalkarzinom liegen nicht vor. Dennoch erscheint es auf der Basis der vorliegenden Daten zum Zervixkarzinom [1,258] und Vulvakarzinom [260] gerechtfertigt, das Verfahren unter Einhaltung der genannten Voraussetzungen zumindest diagnostisch einzusetzen und dann in Abhängigkeit vom Ergebnis der SNB die weitere Therapie zu planen. Bei im Sentinel-Mapping fehlenden Abflussregionen sollen diese systematisch operativ abgeklärt werden oder der RCTX zugeführt werden. Konsequenzen aus der Einschränkung der Operabilität aus jedweden Gründen sind für die einzelnen Behandlungsregionen in Tab. 25 dargestellt.

9.5.5 Bei Planung einer primären Radio(-chemo)therapie

Konsensbasierte Empfehlung 9.E36	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Bei primärer Strahlentherapie sollte das Ergebnis im Fall der Anwendung der präoperativen SN-Darstellung und der intraoperativen SN-Biopsie für die Planung der Bestrahlungsfelder berücksichtigt werden.	

Im Rahmen der primären Radio(chemo)therapie sind die relevanten regionären Lymphabflussgebiete Teil des Therapievolumens. Da zu den Lymphabflusswegen beim Vaginalkarzinom keine validen eingrenzenden Daten vorliegen, erfolgt die Therapie derzeit meistens unter Einschluss der beidseitigen inguinalen und pelvinen Lymphknotenregionen. Dies führt eher zu einer Übertherapie im Sinne des behandelten Volumens und damit zu therapiebedingten Toxizitäten, die das Gesamtergebnis der Behandlung deutlich verschlechtern.

Eine negative SNB der Leisten führt, wie oben beschrieben, in einem hohen Prozentsatz der Patientinnen zu richtigen Ergebnissen (lediglich 8-10% der metastasierten Fälle werden nicht entdeckt), so dass bei diesen Patientinnen nach ausführlicher Aufklärung und Einwilligung potentiell auf eine inguinofemorale Lymphonodektomie und auch eine Bestrahlung der Leisten verzichtet werden kann.

Bei positiver SNB der Leiste(n) soll analog zum Vulvakarzinom eine inguinofemorale LNE durchgeführt werden, da die alleinige Radiotherapie der Leiste der Kombination beider Verfahren hinsichtlich des Rezidivrisikos unterlegen ist [39]. Anschließend wird ggf. eine adjuvante Radio(chemo)therapie der befallenen Leiste empfohlen. Die Indikationen dazu orientieren sich an den Indikationen zur adjuvanten Bestrahlung bei Leistenmetastasen von Vulvakarzinomen [39]

Ob immer eine beidseitige LNE auch bei nur einseitig positivem SN durchgeführt werden muss, ist letztlich auch für das Vulvakarzinom nicht abschließend geklärt. Die bisherigen Empfehlungen zur beidseitigen LNE in diesem Fall basieren auf Daten zum Vulvakarzinom, die bei unilateralem Tumor mit

positiven ipsilateralen Lymphknoten und nur unilateraler inguino-femorale LNE eine etwas erhöhte Rezidivrate für die kontralaterale Leiste mit 2.6% zeigen, verglichen mit 0.4% bei ipsilateral negativen Lymphknoten [261,262].

Andererseits wurde in einer retrospektiven Datenerhebung von 163 Patientinnen mit unilateralem Vulvakarzinom (>1 cm von der Mittellinie) gezeigt [263], dass unabhängig von der Anzahl der befallenen ipsilateralen Lymphknoten keine der Patientinnen mit einer Tumorgroße von ≤ 2 cm Durchmesser und Invasionstiefe ≤ 5 mm einen kontralateral befallenen Lymphknoten zeigte.

In der GROINSS-V-I Studie [260] wurde bei Auftreten von mehr als einer intranodalen und/oder extranodalen Metastase und erfolgter LNE die adjuvante Radiatio mit 50Gy empfohlen. Bei insgesamt 34 Patientinnen mit initial nur unilateral positivem SNL und nachfolgend nur unilateraler inguino-femorale LNE lag die Rezidivrate der kontralateralen Leiste bei 2,9%. Wieviele dieser Patientinnen aber eine bilaterale Radiatio der Leisten trotz nur unilateraler kompletter LNE erhalten haben, ist leider unklar, so dass die Rezidivrate schwer zu bewerten ist. Bei insgesamt 23 Patientinnen erfolgte im Rahmen der Studie trotz nur unilateral positiven SN auf der SN-negativen Seite eine komplette LNE, bei 1/23 (4.3%) wurde dabei eine Non-SNL-Metastase detektiert (*oral communication Arte van der Zee 10-2014*).

Bekräftigt werden die vorliegenden Daten durch eine retrospektive monozentrische Analyse aus Hamburg [264]. Von 140 eingeschlossenen Patientinnen mit SN-LNE (medianes Alter 57 J., 20-87 J.) erhielten 53 Patientinnen (53/140, 37.9%) eine komplette inguino-femorale LNE bds.. 41/53 (77.4%) hatten zuvor einen positiven SN (33 unilateral, 8 bilateral). 28 Patientinnen erhielten eine beidseitige inguino-femorale LNE und hatten zuvor eine bilaterale SN-LNE mit nur unilateralem positivem SNL und negativem kontralateralen SN (28/33, 84.9%). Von diesen Patientinnen zeigte keine eine kontralaterale Non-SN-Metastase (0/28, 0%). Eine Patientin entwickelte aber im Verlauf ein Leistenrezidiv in der initial SN-negativen Leiste (1/28, 3.6 %).

Die verfügbaren Daten lassen bei einseitig positivem SN und dann einseitiger LNE ein Metastasenrisiko kontralateral von etwa 3 % erwarten

Dennoch ist insgesamt das Risikoniveau mit etwa 3% niedrig, so dass im Falle erheblicher Komorbiditäten nach Information und Einverständnis der Patientin die kontralaterale Leiste unbehandelt bleiben kann.

Nach der Auswertung umfangreicher Studien beim Zervixkarzinom [258] besteht bei Tumorfreiheit in den pelvinen SN keine Indikation mehr für eine Weiterbehandlung.

Auch durch eine (laparoskopische) systematische pelvine Lymphonodektomie kann, wenn keine Lymphknotenmetastasen pelvin vorliegen, auf eine pelvine Bestrahlung verzichtet werden und damit erhebliche Toxizität vermieden werden.

9.6 Diagnostik und Therapie mit und ohne Einsatz des Sentinel-Verfahrens

Das Vaginalkarzinom ist ein seltener Tumor, bei dem kaum Therapie-Studien durchgeführt werden und somit für Therapie-Empfehlungen sehr geringe bis keine Evidenz aus der derzeit existierenden Literatur zu gewinnen ist. An dieser Situation wird sich absehbar wenig ändern.

Wenn ein operatives Staging und eine operative Behandlung medizinisch nicht möglich sind oder von der Patientin nicht gewünscht werden, dann ist eine primäre Radio(chemo)therapie des Primärtumors und der Lymphabflussgebiete inguinal und pelvin und ggf. paraaortal indiziert. In Abb. 3 ist diese Situation mit ⑱ und ⑲ gekennzeichnet.

In den letzten Jahren gibt es neu in die Routine aufgenommene Diagnostik-Verfahren wie z.B. die Sentinel-Node-Biopsie, die zunehmend erfolgreichen Einsatz beim Zervix- und Vulvakarzinom findet. Diese Nachbarkarzinome haben den gleichen morphologischen Charakter wie das Vaginalkarzinom, nur der Lymphabfluss aus der Vagina ist deutlich schlechter vorhersagbar.

So kann dieses Verfahren die beim Vaginalkarzinom unklare Richtung des Lymphabflusses prätherapeutisch erkennen lassen, Sentinel-Lymphknoten-Biopsien ermöglichen und in geeigneten Fällen bei der endgültigen Therapieplanung eingrenzend zugrunde gelegt werden. Damit könnte die heute in vielen Fällen noch praktizierte Bemessung der Therapiezone von allen regionären Lymphabflussstationen auf die relevanten beschränkt werden und so eine Übertherapie vermieden werden.

Diese Leitlinie zeigt einen Weg, das Sentinel-Lymphknoten-Verfahren als Mapping und als Staging in die Behandlung der Vaginalkarzinome einzuführen. Das dazu ausgearbeitete Ablauf-Schema sollen für die Therapeuten, die Expertise mit dem Sentinel-Verfahren haben, den klinischen Ablauf mit den Voraussetzungen und Bedingungen skizzieren und damit den nach Auffassung der Kommission gangbaren Weg zum Einsatz anbieten. Die grundsätzliche Entscheidung für eine Therapie mit oder ohne SN-Verfahren trifft das jeweilige onkologische Team zu Beginn der Behandlung.

Wenn keine grundsätzlichen Hindernisse für ein operatives Staging und eine operative Behandlung bestehen, ergeben sich Möglichkeiten zur Begrenzung des Behandlungsgebietes. Im Folgenden wird das Behandlungsablauf-Schema für Patientinnen mit Primärtumoren < 4 cm Tumor-Durchmesser in der vaginalen Oberfläche beschrieben. Die eingekreisten Ziffern in den Diagrammen korrespondieren mit den Ziffern im folgenden Unterkapitel.

Es wird erkennbar, dass die Integration des SN-Verfahrens zu komplexeren aber in sich logischen Abläufen bei der Diagnostik und Therapie des Vaginalkarzinoms führen kann. Es ist damit zu rechnen, dass ggf. mehrere Eingriffe hintereinander angesetzt werden müssen. Es erscheint andererseits nicht möglich, die Vorteile des SN-Verfahrens mit Eingrenzung des Therapie-Gebietes zu nutzen, ohne die vielfältigen Überlegungen zur Aufrechterhaltung der onkologischen Sicherheit mit einzusetzen.

9.6.1 Ablaufbeschreibung der Diagnostik und Therapie

Dieses Kapitel beschreibt den empfohlenen Behandlungsablauf bei primären Vaginalkarzinomen mit und ohne Einsatz des Sentinelverfahrens, die eingekreisten Ziffern entsprechen den so markierten Schritten in Abb. 3.

Im ersten Schritt ist die Frage zu beantworten, ob das vorliegende Vaginalkarzinom ein relevantes lymphogenes Metastasierungsrisiko mit sich bringt oder nicht ① (s. Kapitel 9.3). Wenn dem nicht so ist, muss nur der Primärtumor behandelt werden, in der Regel dürfte es sich dabei um eine operative Excision in sano ⑮ handeln, in seltenen Fällen um eine primäre Strahlentherapie ⑯.

Wenn dagegen ein relevantes lymphogenes Metastasierungsrisiko gegeben ist (s. Kap. 9.3), sollte ein bildgebendes Staging der regionären Abflussregionen ② durchgeführt werden mit einer funktionellen MRT des Beckens und einer Sonographie der Leistenlymphknoten.

Werden bei diesem Staging durch Klinik und Bildgebung verdächtige LK-Strukturen (cN1) gefunden, so ist damit die Voraussetzung für eine aussagekräftige und valide SN-Darstellung nicht mehr gegeben. In diesen Fällen ist eine umfängliche Behandlung der LK-Stationen in den Leisten und im kleinen Beckens erforderlich. Wird ein operativer Ansatz gewählt, werden die Leisten systematisch inguinofemoral lymphonodektomiert ④, die Becken-LK werden ebenfalls systematisch entfernt, es sei denn man findet unerwartet große metastatische befallene LK – in diesen Fällen wird nur ein pelvines Debulking durchgeführt ⑤. Die regionären LK-Stationen sollten nachbestrahlt werden, wenn dazu eine Indikation besteht. Die Indikationen werden entsprechend den Nachbestrahlungs-Indikationen beim Vulvakarzinom gestellt ⑥ [39].

Wenn beim Staging der Leisten und des kleinen Beckens keine verdächtigen LK entdeckt werden, ist vom onkologischen Team grundsätzlich eine Entscheidung über den Einsatz des SN-Verfahrens zu treffen ⑦. Dabei sind die Vorbedingungen für eine valide Darstellung zu prüfen ⑧. Fällt die Entscheidung gegen den Einsatz des Sentinel-Verfahrens, so gilt die weitere Behandlung wie bei suspekten LK im Staging.

Fällt die Entscheidung für den Einsatz des Sentinel-Verfahrens, so wird die Patientin aufgeklärt und hinsichtlich des Einsatzes des SN-Verfahrens beim Vaginalkarzinom der Konsens vereinbart, bei dem die Erfahrungen von anderen Karzinomen (Vulva, Zervix) übertragen werden ⑨. Stimmt die Patientin diesem Verfahren nicht zu, so erfolgt die weitere Behandlung wie bei suspekten LK im Staging.

Stimmt die Patientin zu, wird ein Mapping mit einer SN-Darstellung der Leisten und des kleinen Beckens angestrebt ⑩. Gelingt diese nicht, so wird ebenfalls vorgegangen wie bei suspekten LK im Staging. Gelingt das Mapping, so werden die dabei nicht angeströmten Regionen grundsätzlich entweder durch LNE abgeklärt oder primär in die RCTX einbezogen ⑳. Bezüglich der angeströmten Regionen wird mit der Patientin ein Konsens angestrebt über die Durchführung der SNB mit eingeschränkter onkologischer Sicherheit analog zu den Erfahrungen bei Vulva- und Zervixkarzinomen ⑪. Stimmt die Patientin nicht zu, so wird wiederum weiter vorgegangen wie bei suspekten LK. Stimmt die Patientin zu, wird die SNB entsprechend dem Mapping sowohl in beiden Leisten und per Laparoskopiam beidseits im kleinen Becken durchgeführt ⑫.

Finden sich in der SNB in einer Leiste Metastasen, so wird eine systematische inguinofemorale LNE indiziert ④. Die Notwendigkeit einer bilateralen inguino-femorale LNE bei Patientinnen mit nur unilateral positivem SN nach beidseitiger SNB ist zu relativieren, nachdem die beidseitige systematischen LNE bisher als Standard angesehen wird (s.a. Kap. 9.5.5).

Findet sich im kleinen Becken kein befallener SN, so ist aufgrund der Daten der SNB beim Zervixkarzinom die Erwartung für einen falsch negativen Befund sehr niedrig: 0,08% bei Einhaltung der strengen Ausgangsbedingungen [258]. Deshalb besteht bei negativen SN im kleinen Becken keine Indikation zu einer weiteren Behandlung dieser Region. ⑤. Findet sich im kleinen Becken mindestens eine Metastase, so wird keine systematische LNE angeschlossen, sondern eine RCTX der betroffenen LAG indiziert. Bei unerwartet vergrößert angetroffenen tumorbefallenen Beckenlymphknoten erfolgt ein gezieltes Debulking ⑬ vor der RCTX.

Finden sich in den SN beider Leisten keine Metastasen, weder in der HE-Färbung noch im Ultrastaging, so können sie bei Primärtumoren < 4cm ohne weitere Therapie bleiben. Finden sich im kleinen Becken keine Metastasen in den SN, so kann bei Tumoren < 4 cm auf eine Weiterbehandlung verzichtet werden. Im Hinblick auf den Primärtumor kann bei Intention einer operativen Therapie eine Tumorexcision in sano ⑮ durchgeführt werden, bei geplanter Strahlentherapie kann diese auf den Lokalbefund beschränkt werden ⑯.

Neben der Abb. 3 mit dem Flusschema des Behandlungsablaufs bieten die Tabellen schematische Übersichten zur Reaktion auf die Mapping-Resultate (Tab. 23) und zur Reaktion auf die Ergebnisse der Sentinel-Lymphknoten Biopsie (Tab. 24).

9.7 Systematische Lymphonodektomie

Die für das Vaginalkarzinom relevanten Abflussgebiete umfassen pelvine, anorektale und inguinofemorale Lymphknoten. Weit fortgeschritten lymphogen metastasierte Vaginalkarzinome können neben den erwähnten auch die paraaortalen LK betreffen. Eine prätherapeutische systematische LNE des oder der mutmaßlichen oben genannten Abflussgebiete kann analog dem SLN Verfahren sinnvoll sein, um die Strahlentherapievolumina einer folgenden primären Radio(chemo)therapie im Sinne eines Stagings festzulegen. Nachweislich nicht metastatisch befallene Lymphknotenregionen sollten nicht bestrahlt werden.

Bei den pelvinen Lymphknoten wird auch bei einer befallenen Seite immer beidseitig bestrahlt in Anlehnung an das einheitliche Vorgehen bei Beckenlymphknoten-Metastasen anderer Primärtumoren (Karzinome der Zervix uteri, Prostata sowie des Endometrium, Rektum, Anus), Für eine Bestrahlung des „Hemipelvis“ fehlen jegliche Daten.

9.8 Operative Reduktion der Tumorlast („Debulking“) vor Radio(chemo)therapie

Die einer Radio(-chemo)therapie vorangehende gezielte Entfernung von großen tumorbehafteten Lymphknoten bietet bei Karzinomen der Zervix [265-267], des Endometrium [268] und der Vulva [269,270] zumeist Vorteile für die lokale Tumorkontrolle, während ein Überlebensvorteil in randomisierten Studien bisher nicht nachgewiesen werden konnte. Für das seltene Vaginalkarzinom existieren diesbezüglich keine Daten. Aufgrund des zum Teil vergleichbaren biologischen Verhaltens gynäkologischer Tumoren ist es aus heutiger Sicht sinnvoll, etablierte Vorgehensweisen in der gynäkologischen Onkologie auch auf das Vaginalkarzinom anzuwenden: Besteht ein fortgeschrittenes Stadium des Vaginalkarzinoms mit abgegrenzten großen Lymphknotenmetastasen in der Leiste oder im Becken, so ist die Option eines vorgeschalteten operativen „Debulking“ zur Verbesserung des Ansprechens auf eine Radio(-chemo)therapie zu erwägen. Dabei sind die onkologische Gesamtsituation, die allgemeine Operabilität der Patientin und die lokale Resektabilität und die zu erwartende Therapiemorbidity zu berücksichtigen.

Tab. 23: Übersicht über die Reaktionen auf die Mapping-Resultate

Tumorgröße	LK-Region	Mapping	
		Negativ ¹	Positiv ²
< 4cm	Leiste	LNE od. prim. RCTX	SNB möglich
	Becken	LNE od. prim. RCTX	SNB möglich

¹ Lymphabflussregion nicht dargestellt

² Lymphabflussregion und SN dargestellt

Tab. 24: Übersicht über die Konsequenzen aus den Ergebnissen der SNB

Tumorgröße	LK-Region	SNB	
		Negativ ¹	Positiv ²
< 4cm	Leiste	0	LNE bds. oder RTX betr. Seite. Bei unilateral positivem SLN und kontralateral negativen SLN evt. Verzicht auf kontralaterale systematische LNE möglich (s. Kap. 9.5.5).
	Becken	0	Keine LNE, ggf. Debulking, RCTX bds.

¹ ohne metastatischen Befall

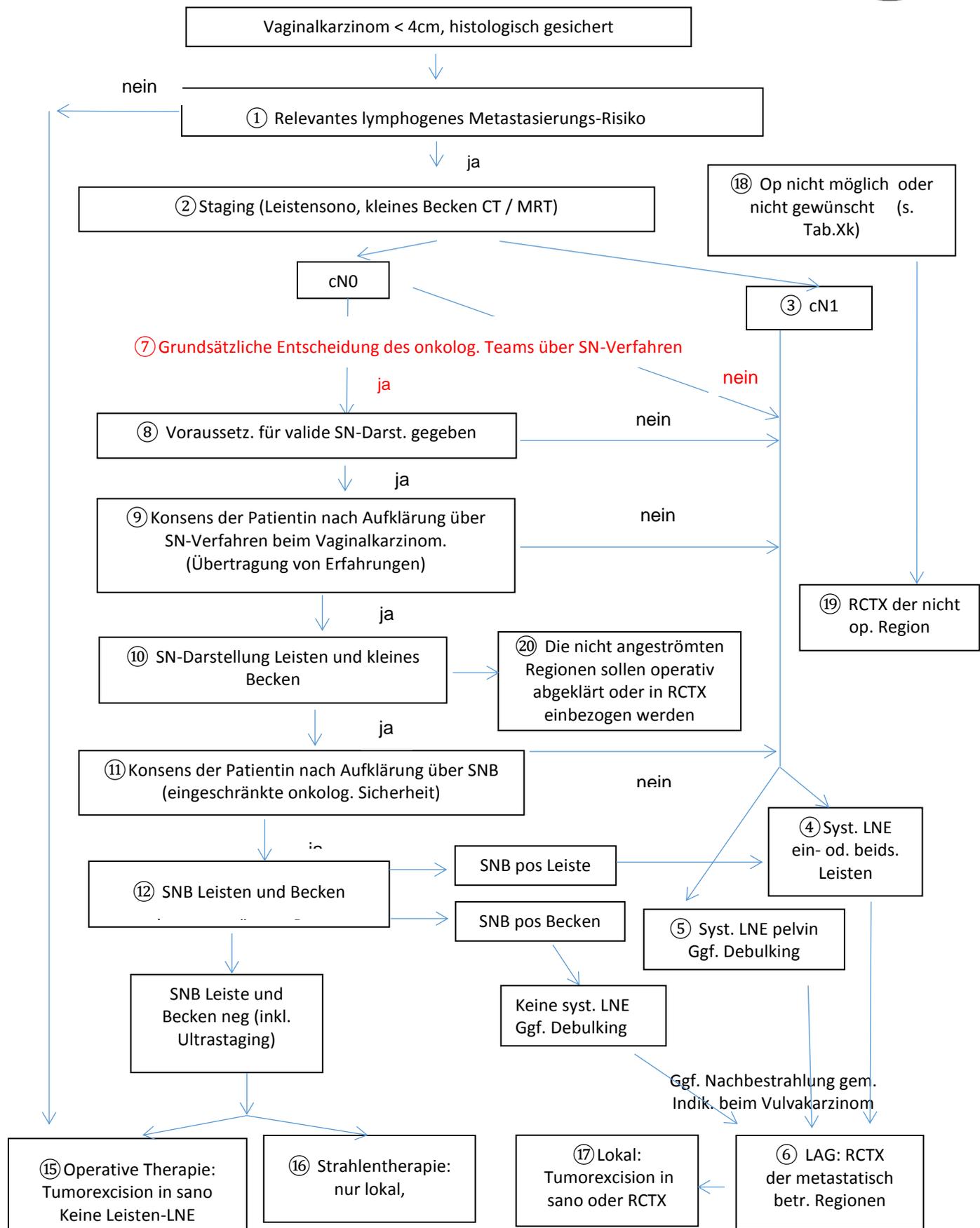
² mit metastatischem Befall

Tab. 25: Vorgehen bei eingeschränkter Operabilität

Op-Einschränkung	Vorgehen Primärtumor	Vorgehen LAG
Primärtumor und LAG	RCTX	RCTX
Primärtumor	RCTX	Operativ, ggf. SN-Verfahren
LAG	Operativ	ggf. SN-Verfahren, RCTX

Abb. 3: Ablaufschema für die Diagnostik und Therapie des Vaginalkarzinoms unter fakultativer Einbeziehung des Sentinel-LK-Verfahrens (die eingekreisten Ziffern entsprechen den so markierten Textstellen unter 9.6.1)

Konsensbasierte Empfehlung 9.E37	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Das Ablaufschema für die Diagnostik und Therapie des Vaginalkarzinoms (Abb. 3) sollte der Therapieplanung bei Patientinnen mit Vaginalkarzinom zugrundegelegt werden.	



10 Radio(chemo)therapie des Vaginalkarzinoms

S. Marnitz

10.1 Einleitung

Randomisierte Studien zur Therapie des Vaginalkarzinoms existieren nicht. Die Empfehlungen basieren auf den vorhandenen, meist retrospektiven Untersuchungen mit kleinen Patientenzahlen und der Expertenmeinung der Leitlinienkommission.

Die alleinige Strahlentherapie wird seit vielen Jahrzehnten für die Therapie von Platten- und Adenokarzinomen der Vagina für lokal begrenzte wie fortgeschrittene Befunde eingesetzt. Wegen der sich verändernden FIGO-Klassifikationen, unterschiedlichen Techniken und Dosierungskonzepten sind die ohnehin inhomogenen Daten schwer zu vergleichen.

Die alleinige Strahlentherapie erzielt hohe lokale Kontrollraten, abhängig vom Tumorstadium von 85-95% im FIGO-Stadium I, von 70-80% im FIGO-Stadium II und von ca. 50-70% in den Stadien FIGO III–IVA [115,271-274].

Das Erreichen einer sicheren und dauerhaften lokalen Kontrolle ist für die Patientinnen mit Vaginalkarzinomen nach einer primären Bestrahlung von entscheidender Bedeutung. Von den lokal kontrollierten Patientinnen kann bei fast 90% ein Langzeitüberleben jenseits der 5 Jahre erzielt werden, hingegen überleben weniger als ein Viertel der nicht lokal kontrollierten Tumoren fünf Jahre nach Beginn der Therapie [274]. Über Dreiviertel der Rezidive von Patientinnen mit Vaginalkarzinomen weisen auch eine lokoregionäre Komponente auf [275]. Nach 5 Jahren hatten knapp 20% der Patientinnen Fernmetastasen entwickelt [119].

10.2 Dosis-Wirkungsbeziehung

Neben der Tumorgroße hat die Bestrahlungsdosis einen Einfluss auf die lokale Kontrolle. Die primäre Radio(chemo)therapie erzielt eine sehr gute lokale Kontrolle, wenn eine Dosis von mindestens 70 bis 85 Gy (EQD2) im Primärtumor verabreicht wird [108,118,272,276,277]. Diese kann durch eine perkutane Strahlentherapie, die Brachytherapie oder durch eine Kombination aus perkutaner Therapie und Brachytherapie bzw. modernen stereotaktischen Verfahren erreicht werden [271,278]. Retrospektive Daten zeigen, dass die Überlebensrate sinkt, wenn Dosen im Tumor von <70 Gy zur Anwendung kommen [118].

10.3 Strahlentherapietechniken

Der Einsatz intensitätsmodulierter Techniken ermöglicht zum einen eine Dosisescalation (siehe Dosis-Wirkungsbeziehung), zum anderen aber auch eine Reduktion von radiogener Toxizität in der Therapie gynäkologischer Malignome [108,274]. Alle zur Verfügung stehenden modernen Techniken (intensitätsmodulierte Radiotherapie, volumetrische Arc-Technik und die helikale Tomotherapie) sind für die Therapie des kleinen Beckens als gleichwertig anzusehen [279,280]. Die Kombination von perkutaner

Strahlentherapie und Brachytherapie ermöglicht die Applikation hoher Tumordosen unter Schonung des Normalgewebes und erzielt exzellente lokale und lokoregionäre Kontrollraten [272]. Bezüglich der Häufigkeit und Schwere von therapiebedingten Nebenwirkungen zeigt sich erwartungsgemäß eine Abhängigkeit von der applizierten Dosis und Technik.

10.4 Zielvolumendefinition

Bezüglich der Zielvolumendefinition besteht international kein Konsens. Hintergrund ist der nicht sicher vorhersagbare Lymphabfluss von Vaginalkarzinomen. Die elektive Therapie der pelvinen und/oder inguinalen Lymphabflusswege wird uneinheitlich gehandhabt [272,281]. Deshalb erhalten Patientinnen mit distal gelegenen Vaginalkarzinomen häufig eine inguinale Lymphonodektomie, solche mit proximal gelegenen Vaginalkarzinomen eher eine pelvine Lymphonodektomie, jeweils mit oder ohne inguinaler bzw. pelviner Bestrahlung [274]. In einer retrospektiven Auswertung von Greenwalt et al. haben von 16 Patientinnen mit distalem Tumorsitz 9 Patientinnen keine elektive inguinale Radiatio erhalten. Zwei von sieben dieser Patientinnen entwickelten ein inguinales Rezidiv, hingegen keine der neun Patientinnen nach elektiver Leistenbestrahlung [272].

Dieses von der Lokalisation des Tumors in der Vagina abhängige Vorgehen wird nach einer Publikation von Frumovitz et al. [257] in Frage gestellt, die nach Anwendung der Sentineltechnik keine sichere Korrelation zwischen Tumorlokalisation in der Vagina und Lymphabstrom (eher inguinal oder pelvin) nachweisen konnte. Hingegen konnten andere Autoren zeigen, dass auch Patientinnen mit proximalem Tumorsitz im Rahmen einer Sentinellymphonodektomie einen pelvinen Abfluss aufwiesen. War ausschließlich oder zusätzlich das distale Vaginaldrittel betroffen, wurden sowohl inguinale als auch pelvine SLN detektiert (siehe Kapitel Sentinelbiopsie) [256].

10.5 Strahlentherapie der Tumorregion

Bei nicht vollständig resezierten Tumoren sollte eine Nachresektion erwogen werden. Ist diese nicht möglich oder werden unbefriedigende funktionelle Ergebnisse erwartet, sollte eine lokale Strahlentherapie zur Verbesserung der lokalen Kontrolle durchgeführt werden. Daten zur Dosis liegen nicht vor. Es wird bei einer R1-Resektion eine Dosis von 66 Gy empfohlen, bei R2-Resektionen orientiert sich die Dosisempfehlung nach der für die primäre Therapie.

Zu beachten ist die klinische Situation nach bereits erfolgter Scheidenrekonstruktion. Hier ist die Bestrahlungsdosis und –technik der sehr variablen Strahlensensitivität der eingesetzten Gewebe anzupassen (sog. Sigmascheide versus Muskelflap-Rekonstruktion). Daten hierzu sind nicht publiziert.

10.6 Strahlentherapie der Lymphabflusswege

Konsensbasierte Empfehlung 10.E38

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

In der primären Radio(chemo)therapie sollte das Zielvolumen den Primärtumor mit Sicherheitssaum mit einer Dosis von >70 Gy erfassen.

Konsensbasierte Empfehlung 10.E39

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Für die R1-Situation und R2-Situation soll, wenn eine Nachresektion nicht möglich ist, eine postoperative Strahlentherapie der Tumorregion empfohlen werden.

Konsensbasiertes Statement 10.S18

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Es gibt keine Evidenz über einen bestimmten minimalen histologischen Sicherheitsabstand des Tumors vom Präparaterand, dessen Unterschreitung die Indikation für eine postoperative Strahlentherapie der ehemaligen Tumorregion darstellt.

10.6.1 Leistenlymphknoten

Bei histologisch gesicherten Lymphknotenmetastasen in der Leiste richten sich die Empfehlungen für eine postoperative Radiotherapie nach den Empfehlungen zur Therapie des Vulvakarzinoms. Bei histologisch gesicherten Leistenlymphknotenmetastasen wird empfohlen, bei mehr als einem befallenen Lymphknoten bzw. ab einer Metastasengrösse von 5 mm und immer bei extrakapsulärem Wachstum bzw. verbackenen Lymphknoten die befallene Leiste zu behandeln. Auf den Einsatz von Elektronenfeldern ist zugunsten einer modernen Strahlentherapieplanung mit Photonen zu verzichten.

10.6.2 Pelvine Lymphknoten

Bei histologisch gesicherten pelvinen Lymphknoten wird eine Strahlentherapie der beidseitigen pelvinen Lymphabflusswege empfohlen. Das Zielvolumen sollte die iliakal kommunen, iliakal externen, iliakal internen, und interiliakalen Lymphknoten einschließen. Die Bestrahlung erfolgt immer beidseits, auch wenn nur einseitig Metastasen nachgewiesen wurden.

Für die Situation klinisch und bildgebend unauffälliger Lymphknoten ohne erfolgte Lymphonodektomie sollte zunächst eine Lymphonodektomie erwogen werden. Sollte diese nicht möglich oder von der Patientin nicht gewünscht sein, erfolgt die Entscheidung bezüglich Durchführung der Strahlentherapie, Zielvolumen und Dosis nach Diskussion mit der Patientin unter Berücksichtigung von klinischem Zustand, Nebenerkrankungen und Alter der Patientin (siehe auch operative Therapie der Lymphabflusswege Kap. 9).

10.7 Radio(chemo)therapie

Konsensbasierte Empfehlung 10.E40

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Die primäre Bestrahlung sollte als simultane Radiochemotherapie angeboten werden.

Konsensbasierte Empfehlung 10.E41

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Bei vorhandener Indikation zum operativen Lymphknotenstaging, aber nicht durchgeführtem operativen Staging, sollten die Lymphabflussgebiete inguinofemoral und pelvin beidseits in die Bestrahlung einbezogen werden.

Konsensbasierte Empfehlung 10.E42

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Der Einsatz von Cisplatin ± 5-FU bzw. Mitomycin ± 5-FU sollte unter Berücksichtigung von Komorbiditäten, dem Wunsch der Patientin und der klinischen Situation erfolgen.

Konsensbasiertes Statement 10.S19

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Die Erzielung suffizienter Tumordosen in der primären Strahlentherapie ist entscheidend für den Therapieerfolg. In diesem Zusammenhang ist der Einsatz der Brachytherapie, ggf. in Kombination mit perkutaner Strahlentherapie wichtig.

Konsensbasierte Empfehlung 10.E43

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Analog zum Vorgehen bei Vulvakarzinom sollte die adjuvante Radio(chemo)therapie bei R1/R2-Resektion im Tumorgebiet bei Leistenlymphknotenmetastasen in der betroffenen Leiste und bei pelvinen Metastasen beidseits erfolgen.

Daten zur Chemotherapie als Sensitizer der Strahlentherapie gibt es bisher beim Vaginalkarzinom nicht, aber bei den benachbarten gynäkologischen Karzinomen der Cervix uteri und der Vulva. Insofern ist die Empfehlung zur simultanen Radiochemotherapie beim Vaginalkarzinom eine Übertragung der Erfahrungen mit diesem Verfahren bei anderen Tumoren. Diese Relativierung der Empfehlung wird in dieser Leitlinie durch die Schreibweise „Radio(chemo)therapie“ zum Ausdruck gebracht.

Bzgl. der zu verwendenden Chemotherapie kann auf der Basis der vorliegenden Literatur keine generelle Empfehlung ausgesprochen werden. Es werden Monotherapien bzw. Kombinationen von Cisplatin, 5-FU, Mitomycin C verwendet [276,277]. Seit der Etablierung der simultanen Chemotherapie in der Therapie des Zervixkarzinoms werden seit Ende der 90er Jahre in Analogie zunehmend Patientinnen mit Vaginalkarzinomen kombiniert radio(chemo)therapiert. Ihr Anteil stieg 7,5% vor 1999 auf über 30% nach 1999 [282]. Die retrospektive Auswertung des National Cancer Data Base (NCDB) zeigt eine signifikante Verbesserung des Überlebens durch den Einsatz der simultanen Radio(chemo)therapie verglichen mit der alleinigen Radiotherapie im Kontext der primären Therapie [283].

In Analogie zu Daten anderer Tumorentitäten wird erwartet, dass Patientinnen, die in Zentren mit größeren Patientenzahlen behandelt werden, davon bzgl. des Therapieergebnisses profitieren. Gerade aufgrund der Seltenheit der Erkrankung ist dies auch für die Therapie des Vaginalkarzinoms zu empfehlen [284-286].

10.8 Stellenwert der Hyperthermie

Der Stellenwert der Hyperthermie in der Therapie des Vaginalkarzinoms ist nicht gesichert. Auf der Basis einer retrospektiven Auswertung von 44 Patientinnen mit Vaginalkarzinomen profitieren solche mit Tumoren von über 4 cm bzgl. der lokalen Kontrolle und des Überlebens von einer während der Strahlentherapie durchgeführten Hyperthermie verglichen mit einer alleinigen Bestrahlung [116]. Daten zur Radio(chemo)therapie \pm Hyperthermie existieren nicht. Für die routinemäßige Anwendung existiert keine Datengrundlage.

10.9 Nebenwirkungen der Therapie und deren Prophylaxe und Behandlung

10.9.1 Radiogene Akutnebenwirkungen

Radiogene Nebenwirkungen werden nach ihrem zeitlichen Auftreten in Akut- und Spättoxizitäten eingeteilt. Erstere treten innerhalb von 90 Tagen nach Beginn auf, betreffen, je nach Bestrahlungsvolumen, das blutbildende System, den Darm, die Blase und die Vagina. Sie sind gekennzeichnet durch Mukositiden des Darmes und der Vagina, Reizung der Harnblase mit Pollakisurie und Nykturie, vermehrtem Schleimabgang bzw. Blutungen aus dem Enddarm und Diarrhoen.

Die therapiebedingte Toxizität wurde unsystematisch und uneinheitlich dokumentiert. Über 20% der Patienten entwickeln höhergradige Akutnebenwirkungen [108,118,271,281]. Nach 20 Jahren werden radiogene Nebenwirkungen an Blase, Darm und Scheide bei bis zu 26% der Patientinnen beschrieben. Chyle et al. beschreiben 19% radiogene Nebenwirkungen nach 19 Jahren [119], Stryker et al. 26% [120], Lian et al. 12,3% [118] Grad 1 und 2 Nebenwirkungen nach 18 Jahren, aber keinerlei Grad 3 und 4 Nebenwirkungen. Sehr limitierte Daten wurden zum Fistelrisiko publiziert. In einer großen monozentrischen Auswertung entwickelten 6 von 146 Patientinnen (4%) eine therapiebedingte Fistel [121]. Ähnliche Daten finden sich bei anderen Autoren [119]. Dieses Risiko muss mit Patientinnen diskutiert werden, die sowohl operiert als auch bestrahlt werden könnten.

Die Wahl der Bestrahlungstechnik und der Zielvolumina hat einen entscheidenden Einfluss auf die zu erwartende therapiebedingte Toxizität. Während die alleinige Brachytherapie kleiner Tumoren mit einer geringen gastrointestinalen, urogenitalen und vaginalen Toxizität, aber höherem Fistelrisiko verbunden ist, führt die Kombinationsbehandlung von perkutaner Strahlentherapie und Brachytherapie zu einem ungünstigeren Nebenwirkungsprofil den Dünndarm betreffend. Die Kombination ist jedoch unvermeidbar bei größeren Tumoren und/oder Lymphknotenbefall [118]. Umso wichtiger ist der Einsatz intensitätsmodulierter Strahlentherapieverfahren, die die Rate und Schwere von Akut- und Spätnebenwirkungen in der Therapie gynäkologischer Tumoren signifikant senken [287,288]. Sinnvoll kann zur Definition des Zielvolumens eine MRT-basierte Planung, sowohl für die perkutane Bestrahlung als auch die Brachytherapie sein [142].

Symptomatische Maßnahmen wie Behandlung der Diarrhoen, Sitzbäder, Scheidenspülungen und intravaginaler Anwendung von pflegenden Cremes (ggf. mit einem Tampon) zur Vermeidung von Adhäsionen sind sinnvoll. Akutreaktionen sind häufig, heilen aber nach Ende der Bestrahlungen meist folgenlos aus.

10.9.2 Radiogene Spätnebenwirkungen

Davon abzugrenzen sind Spätnebenwirkungen, die selten sind, aber zu Chronifizierung neigen. Dazu gehört die Trockenheit, Verkürzung und Verklebung der Scheide. Wichtige prophylaktische Maßnahmen sind o.g. konsequente Therapien der Akutreaktionen und der frühe und regelmäßige Einsatz von Scheidendilatoren v.a. für junge bzw. sexuell aktive Patientinnen. Empfohlen wird, nach Abklingen der Akutsymptomatik, mit der Scheidendilatation 2-3mal wöchentlich für 1-3 Minuten zu beginnen und diese

mindestens für ein Jahr nach Therapieende fortzuführen [289-291]. Der Einsatz topischer Östrogene kann im Einzelfall hilfreich sein [292].

10.9.3 Erhalt der Ovarfunktion und/oder Fertilität

Bei jungen Patientinnen sollte auf die Möglichkeit des Erhalts der Ovarfunktion mittels Ovariopexie mit Clipmarkierung und Anwendung modernster Techniken in der Radioonkologie hingewiesen werden [293-297]. Zu den Indikationen und Techniken siehe auch AWMF-S2k-Leitlinie "Fertilitätserhalt bei onkologischen Erkrankungen" [298].

Für Patientinnen nach Kolpektomie kann die Rekonstruktion der Scheide mittels verschiedener Techniken eine deutliche Verbesserung der Lebensqualität erzielen [299,300]. Daten zu Komplikationen einer Strahlentherapie nach Scheidenrekonstruktion existieren nicht.

11 Systemische Therapie

J. Barinoff

Es gibt bis heute keine prospektive Studie, die das Thema „systemische Therapie eines Vaginalkarzinoms“, „adjuvante“, „neoadjuvante“ Chemotherapie eines Vaginalkarzinoms oder Radio(chemo)therapie eines Vaginalkarzinoms untersucht hat. Auch die systemische Therapie im Fall eines Rezidivs oder einer Metastasierung wurde noch nie mit einer prospektiven Untersuchung belegt. Die aktuelle Datenlage basiert auf Einzelfallberichten und kleinen Serien, die retrospektiv analysiert wurden. Die therapeutischen Konzepte sind in der Regel von der Therapie eines Zervixkarzinoms abgeleitet.

11.1 Adjuvante Chemotherapie

Die alleinige adjuvante Chemotherapie spielt bei der Therapie eines Vaginalkarzinoms aktuell keine nennenswerte Rolle. Die dazu publizierten Arbeiten beschäftigten sich mit einem gemischten Kollektiv der Patientinnen mit gynäkologischen Tumoren [301-303], eine klare Aussage über dieses Konzept für Vaginalkarzinome ist nicht möglich.

11.2 Neoadjuvante Chemotherapie

Konsensbasiertes Statement 11.S20	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Die neoadjuvante Chemotherapie beim Vaginalkarzinom ist zum gegenwärtigen Zeitpunkt ein experimentelles Therapiekonzept.	

Eine neoadjuvante Chemotherapie, die auf ein Downstaging zur Verbesserung der Operabilität abzielt, wurde an kleinen Serien geprüft. Die erste Publikation zu diesem Thema erschien 1994 und berichtete über einen Fall mit pathologischer Komplettremission nach neoadjuvanter Chemotherapie mit Carboplatin [304]. Die größte Serie von 11 Frauen mit Vaginalkarzinom wurde von Benedetti-Panici et al veröffentlicht [305]. Diese 11 Patientinnen (FIGO II) wurden im neoadjuvanten Setting mit Paclitaxel 175 mg/m² und Cisplatin 75 mg/m² q 21 über 3 Zyklen behandelt, gefolgt von einer radikalen Hysterektomie sowie Kolpektomie. Drei (27%) bzw. sieben (64%) der Patientinnen erreichten präoperativ klinisch komplette bzw. partielle Remissionen. Nach medianer Beobachtungszeit von 75 Monaten lebten zehn dieser Patientinnen und acht von elf Frauen waren tumorfrei.

Dennoch findet dieses Konzept kaum Beachtung in den beiden publizierten Reviews [23,306]. Dagegen sprach eine frühere Literaturübersicht [307] von einer validen Alternative zur Standardmethode.

Weitere Einzelfallberichte zur Neoadjuvanz liegen vor [308-310]. Es scheint, dass die neoadjuvante Therapie funktioniert und zum Downstagen genutzt werden kann.

11.3 Radio(chemo)therapie

Die Chemotherapie, die analog der Zervixkarzinom-Therapie simultan zur Radiatio appliziert wird und somit als eine Radio(chemo)therapie definiert wird, basiert in ihren Ursprüngen beim Vaginalkarzinom eben auf dieser Analogie zum Zervixkarzinom [117,311]. Das Konzept wurde mittlerweile durch relativ (für diese Tumoridentität) größere retrospektive Studien in seiner Effektivität untersucht [275,278,283]. Als Chemotherapeutikum wurde am häufigsten Cisplatin 40 mg/m² wöchentlich eingesetzt. Allerdings bekamen nicht alle Patientinnen durchgehend simultan Chemotherapie, die Kollektive sind heterogen in Bezug auf das strahlentherapeutische sowie chemotherapeutische Konzept (Anzahl den Zyklen). Versuchte man den Vorteil der Gruppe mit Radio(chemo)therapie herausarbeiten, so gelang dies z.B. in der zuletzt publizierten Arbeit von Chang et al. nicht [275,312]. Diesen Daten gegenüber steht die Publikation aus 2014 von Rajagopalan et al. mit Auswertung einer Datenbank mit 13 689 Patientinnen, diagnostiziert zwischen 1998-2011; der Einsatz der Radio(chemo)therapie verlängerte das mediane Gesamtüberleben von 41,2 auf 56,2 Monate. Gleichzeitig bestätigt die Analyse die Tatsache, dass die Radio(chemo)therapie nicht standardmäßig eingesetzt wird (21% der Fälle in den früheren und 59% in den letzten Jahren) [283].

Weitere Substanzen, die für eine Radio(chemo)therapie benutzt wurden, sind 5-Fluorouracil und Mitomycin C, dabei wurde entweder 5-Fluorouracil allein eingesetzt oder in Kombination mit Cisplatin oder Mitomycin C. Das Schema wurde aus der Radio(chemo)therapie des Analkarzinoms übernommen [276].

Konsensbasiertes Statement 11.S21	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Die Radio(chemo)therapie bei Patientinnen mit Vaginalkarzinom wird analog zu den Konzepten bei Zervix- und Vulvakarzinom eingesetzt.	

Die Details zur Radio(chemo)therapie sind im Kapitel 10 „Radiotherapie und Radio(chemo)therapie“ beschrieben.

11.4 Chemotherapie im palliativen Setting (Rezidive, sekundäre Metastasierung, primär metastasierende Vaginalkarzinome)

Nur wenige Fälle werden in der Literatur berichtet. Ein seltener Fall eines primär hepatisch und pulmonal metastasierenden Vaginalkarzinoms (FIGO IVB) wurde von Kim et al 2013 publiziert; nach einer palliativen Therapie mit Cisplatin und 5-FU blieb die Patientin über 40 Monate in kompletter Remission [313].

In zwei weiteren Arbeiten wird über Kombinationstherapien mit Cisplatin berichtet [314,315]. Es scheint vertretbar, die Konzepte, die im Rahmen einer neoadjuvanten Chemotherapie eingesetzt wurden, auch bei der Rezidivtherapie in Betracht zu ziehen, so lange die Patientin damit noch nicht therapiert wurde.

Bei dieser extrem dünnen Datengrundlage sollten bei der Therapieentscheidung im palliativen Setting der Allgemeinzustand der Patientin, die vorhandene Symptomatik und die Vortherapien berücksichtigt werden [96,316].

12 Supportivtherapie

P. Mallmann

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

Die Supportivtherapie ist ein integraler Bestandteil des Behandlungskonzeptes. Die Nebenwirkungen können als akute Veränderungen während bzw. direkt im Anschluss an die Therapie oder als Spätfolgen auftreten. Dieses Unterkapitel behandelt die Aspekte der Supportivtherapie, die bezogen sind auf die Therapie der Patientin mit Vaginalkarzinom. Eine übergeordnete fachübergreifende S3-Querschnittsleitlinie „Supportive Therapie bei onkologischen Patienten“ (AWMF-Registernummer 032 - 054OL) liegt vor [199].

Konsensbasierte Empfehlung 12.E44

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

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

12.1 Antiemetische Prophylaxe und Therapie

Um möglichst eine optimale Verhinderung von Übelkeit und Erbrechen und damit die Verträglichkeit bzw. die regelrechte Durchführung der Therapie zu realisieren, sollte die antiemetische Prophylaxe gemäß der evidenzbasierten aktuellen Leitlinien erfolgen, die regelmäßig z.B. von der MASCC und ASCO herausgegeben werden [317,318].

12.1.1 Chemotherapie-induzierte Übelkeit und Erbrechen

Nachdem sowohl intravenöse und orale Zytostatika als auch hormonelle und biologische Substanzen nach 4 Risikoklassen stratifiziert sind (Tabelle 26 und 27), erfolgt die Auswahl des jeweiligen antiemetischen Therapieregimes entsprechend der Zugehörigkeit zur hoch-, moderat-, gering- oder minimal emetogenen Gruppe.

Tab. 26: Emetogenes Potenzial intravenös applizierter antineoplastischer Substanzen

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

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

Tab. 27 Emetogenes Potenzial oral applizierter antineoplastischer Substanzen

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

Bei den oral applizierten Zytostatika kann die antiemetische Prophylaxe mitunter von dem in Tab. 28 angegeben Schema abweichen und muss individualisiert werden.

12.1.2 Antiemetische Strategie

Es ist wichtig, vor Beginn der Chemotherapie die antiemetische Strategie für die akute und verzögerte Phase des Erbrechens festzulegen (Tabelle 28). Eine erst im Verlauf der Therapie einsetzende symptomorientierte Behandlung ist nur noch bedingt wirksam, insbesondere auch für die Prophylaxe in der verzögerten Phase des Erbrechens. Als erstes wird das emetogene Potenzial der Chemotherapie festgelegt. Hierbei ist das Zytostatikum mit dem höchsten emetogenen Potenzial ausschlaggebend; es

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

Tab. 28: Antiemetische Prophylaxe des chemotherapie-induzierten Erbrechens, gemäß der Leitlinien des ASCO Updates 2011 [317]

Emetogenes Potential	Akute Phase (bis 24 h nach Chemotherapie)	Verzögerte Phase (ab Stunde 24 bis Tag 5 nach CTX)
Hoch (incl. AC basierte CTx)	5-HT₃-RA Granisetron: 2 mg p.o./1mg i.v. Ondansetron: 16 mg p.o./8 mg i.v. Palonosetron: 0,5 mg p.o./0,25 mg i.v. Tropisetron: 5 mg p.o./i.v. + Steroid Dexamethason: 12 mg p.o./i.v. + NK-1-RA Aprepitant: 125 mg p.o. oder Fosaprepitant: 150 mg i.v. einmalig	Steroid Dexamethason: 8 mg p.o./i.v. Tag 2-3 (4) + NK-1-RA Aprepitant: 80 mg p.o. Tag 2-3
Moderat	5-HT₃-RA, Palonosetron bevorzugt: 0,5 mg p.o./0,25 mg i.v. + Steroid Dexamethason: 8 mg p.o./i.v.	Steroid Dexamethason: 8 mg p.o./i.v. Tag 2-3
Gering	Steroid Dexamethason: 8 mg p.o./i.v.	keine Routineprophylaxe
Minimal	keine Routineprophylaxe	keine Routineprophylaxe

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

12.1.3 Strahlentherapieinduzierte Übelkeit und Erbrechen

Bei Patienten, die eine Strahlentherapie erhalten, ist ebenfalls das emetogene Risiko anhand der Risikokategorien (Tabelle 12) zu prüfen und eine leitliniengerechte Prophylaxe und Therapie einzuleiten [317,318].

Tab. 29: Risikokategorien der Strahlentherapie für Übelkeit/Erbrechen

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

Bewährt haben sich folgende Schemata mit Dosierungen analog der Tabelle 11. Bei *hohem emetogenem Risiko (HEC)* sollten 5-HT₃ RA vor jeder Fraktion während der Strahlentherapie, fortgesetzt bis 24 Stunden nach Abschluss der Strahlentherapie sowie Dexamethason während der Fraktionen 1-5 appliziert werden. Bei *moderatem emetogenem Risiko (MEC)* sollten 5-HT₃ RA vor jeder Fraktion während der Strahlentherapie sowie Dexamethason während der Fraktionen 1-5 appliziert werden. Bei *gering emetogenem Potential* sollten 5-HT₃ RA entweder als Rescue Therapie oder als Prophylaxe eingesetzt werden. Wenn eine Rescue-Therapie genutzt wird, sollte eine Weiterbehandlung bis zum Ende der Strahlentherapie erfolgen. Bei *minimal emetogenem Potential (LEC)* empfiehlt sich Metoclopramid oder Prochlorperazin. Bei Bedarf können die Patientinnen eine Rescue-Therapie erhalten. Wenn eine Rescue-Therapie genutzt wird, sollte eine Weiterbehandlung bis zum Ende der Strahlentherapie erfolgen.

Bei Patienten, die eine kombinierte Radio(chemo)therapie erhalten, wird das emetogene Risiko in der Regel durch die Chemotherapie definiert, vorbehaltlich dass das Risiko der Strahlentherapie durch die Tumorlokalisation höher sein sollte.

12.2 Diarrhoe/Enteritis

Typische Symptome der Diarrhö sind neben der Erhöhung der Stuhlfrequenz häufig Bauchschmerzen und Tenesmen. Blut- und Schleimabgänge sowie Fieber und Übelkeit sind begleitend ebenfalls möglich. In extremen Fällen können der Volumenmangel und die Elektrolytentgleisungen zu lebensbedrohlichen Situationen mit Nierenversagen und metabolischer Azidose führen [319], insbesondere bei Patientinnen mit tumorbedingtem Harnstau und Kreatininerhöhung.

Klinisch evidenzbelegte Hauptrisikofaktoren für die Erhöhung sowohl der Inzidenz als auch des Schweregrades von Diarrhö sind eine parallele Bestrahlung des Abdomens und des Beckens,

gleichzeitige Neutropenie und koexistierende Symptome wie Stomatitis, Emesis, Anorexie, Anämie, Bauchkrämpfe oder eine Kombination dieser Symptome.

12.2.1 Chemotherapie-induzierte Diarrhoe/Enteritis

Für die Therapie der durch Zytostatika induzierten Diarrhöen werden in den Konsensus-Leitlinien von 2004 immer noch ausschließlich Loperamid, Octreotid und Opiumtinktur empfohlen, wobei Loperamid das Mittel der ersten Wahl ist [320]. Die Initialdosierung beträgt 4 mg, gefolgt von 2 mg alle 2-4 Stunden oder nach jedem Abgang von ungeformtem Stuhl, bis zu maximal 12 mg. Opiumtinktur (z.B. 3x tgl. 15 Tropfen) selbst ist eher bei therapieresistenten Diarrhöen zu empfehlen. Octreotid, ein synthetisches Somatostatin-Analogen, vermindert die Sekretion einer Reihe von Hormonen, darunter VIP (*vasoactive intestinal peptide*), verlängert die gastrointestinale Passagezeit und erhöht die Absorption von Flüssigkeiten und Elektrolyten. Obwohl sich Octreotid (z.B. 100-150µg 3x tgl; bis 500µg 3x tgl) in einer randomisierten Studie dem Loperamid als überlegen gezeigt hat (90% versus 15% Durchfallfreiheit nach 3 Tagen), ist es angesichts der hohen Behandlungskosten als Reservemittel bei therapieresistenten Patienten einzuordnen [321,322].

12.2.2 Radio(chemo)therapie-induzierte Diarrhoe/Enteritis

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

12.3 Therapie der Anämie

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

Die Häufigkeit und Schwere der Anämie ist abhängig von Tumortyp und –stadium, so betrifft sie ca. 50% der Patienten mit soliden Tumoren. Als therapeutische Optionen der Anämie stehen Bluttransfusionen, Erythropoese stimulierende Agenzien (ESA) und die Substitution essenzieller Nahrungsbestandteile der Erythropoese zur Verfügung. Hier ist eine akkurate Risiko-Nutzen Abwägung notwendig. Zudem sind der funktionelle Eisenmangel und die daraus resultierenden potentiellen therapeutischen Optionen zu berücksichtigen (s. Kapitel 12.2 Anämie unter Radio(chemo)therapie) [323].

12.4 Prophylaxe der febrilen Neutropenie mit G-CSF

Die Myelotoxizität kann dosislimitierend für eine Chemotherapie sein und zu Therapieunterbrechungen führen. Die aktuellen Leitlinien (ASCO und EORTC) empfehlen bei der Chemotherapie, G-CSF bereits bei einem Risiko der febrilen Neutropenie (FN) $\geq 20\%$ einzusetzen [324,325]. Bei einem moderaten FN Risiko von 10-20% (z.B. Cisplatin/Topotecan oder Cisplatin bei Radio(chemo)therapie) empfehlen die Leitlinien vor jedem Chemotherapiezyklus das individuelle FN Gesamtrisiko zu ermitteln (Tabelle 13), um ggf. eine entsprechende G-CSF Prophylaxe zu planen.

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

Tab. 30: Patientenbezogene Riskofaktoren für febrile Neutropenie (FN) [324]

Patientenbezogene Riskofaktoren für febrile Neutropenie (FN)	
Hohes Risiko	<ul style="list-style-type: none"> Alter > 65 Jahre
Erhöhtes Risiko (Evidenzlevel I und II)	<ul style="list-style-type: none"> Fortgeschrittene Erkrankung Vorhergehende FN-Episoden Keine Antibiotika-Prophylaxe, kein Einsatz von G-CSF
Andere Faktoren (Evidenzlevel III und IV)	<ul style="list-style-type: none"> Schlechter Performance-Status und/oder schlechter Ernährungszustand Weibliches Geschlecht Hämoglobin < 12 g/dl Leber-, Nieren- oder kardiovaskuläre Erkrankungen

12.5 Mukositis

Mukositis ist eine eher seltene Erkrankung im Rahmen der Therapie der Patientin mit Vaginalkarzinom. Es wird auf die fachübergreifenden S3-Querschnittsleitlinie „Supportive Therapie bei onkologischen Patienten“ (AWMF-Registernummer 032-054OL) verwiesen [199].

12.6 Lokoregionäre Nebenwirkungen

12.6.1 Radiogene Proktitis

Eine medikamentöse Prophylaxe der radiogenen Proktitis ist nicht bekannt. 5-Aminosalicylsäure (5-ASA) ist aufgrund erhöhter Komplikationsraten während der Strahlentherapie im Abdomen kontraindiziert. Bei einer akuten Proktitis ist die topische Therapie mit Butyraten möglich. Die Behandlung der späten radiogenen Veränderungen des Rektums ist eine interdisziplinäre Aufgabe. Es liegen einzelne Daten zu endoskopischen Verödungen vor. Bei Therapieversagen können lokale antiphlogistische Behandlungen und Einläufe mit Sucralfat (2 x 2 g in 20 ml Wasser Supp./Tag), Natrium, Pentosanpolysulfat oder

Metronidazol mit Kortison erfolgen. Diese Therapien werden z.B. in erfahrenen Zentren interdisziplinär (Gynäkologische Onkologie, Radioonkologie, Gastroenterologie) durchgeführt.

12.6.2 Radiogene Zystitis

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

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

Der präventive Einsatz von Amifostin (= Aminothioll) zur Reduktion strahlentherapie-bedingter Toxizität kann lt. ASCO Leitlinie (2008 clinical practice guideline update: use of chemotherapy and radiation therapy protectants) bedacht werden. Ethyol® (Amifostin) ist in Deutschland in dieser Indikation nicht zugelassen. Die kritische Abwägung der Nebenwirkungen und des Nutzens von Amifostin ist hier notwendig [326].

12.6.3 Radiogene Vulvovaginitis

Die akute radiogene Vulvovaginitis tritt bis zu 90 Tage nach Radiatiobeginn auf und ist häufig reversibel. Zur Therapie der Vulvovaginitis stehen Dexpantenol, 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 (Östrogen-haltige Cremes oder Gele, Ovula, Inserts oder Vaginaltabletten) oder Benzydamin-haltige Cremes eingesetzt.

12.7 Lymphödem

Beim Lymphödem wird in der klinischen Praxis die Kombinationstherapie aus manueller Lymphdrainage und Kompressionstherapie durchgeführt. Die Frequenz und Dauer dieser kombinierten Maßnahmen richten sich nach dem Lymphödemstadium I-III. Nach Ausschluss von Kontraindikationen erfolgt die Durchführung nach Abwägung des zu erwartenden Nutzens (s. a. Kap. 14.3 und 18.4).

12.8 Sexuelle Funktionsstörungen

Die ausreichende Information der Patientinnen über Auswirkungen der Therapie auf ihr Sexualleben und über die Möglichkeiten prophylaktisch-therapeutischer Maßnahmen (z.B. vaginale Dilatation) ist ein essentieller Bestandteil der Therapie der Patientin mit Vaginalkarzinom (s. a. Kap. 16.5).

13 Psychoonkologie und Lebensqualität

P. Mallmann

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

13.1 Psychoonkologische Hilfen

Patientinnen mit einem Vaginalkarzinom weisen wie Patientinnen mit anderen gynäkologischen Tumoren eine Reihe von psychosozialen Belastungen auf [327-331]. Neben Beeinträchtigungen der psychischen Befindlichkeit stehen Störungen der Sexualfunktionen im Vordergrund, die Auswirkungen auf das Selbstwertgefühl, das Körperbild und die wahrgenommene sexuelle Attraktivität und damit auch die Lebensqualität haben. Beim Vaginalkarzinom ist die Sexualität der Patientinnen besonders beeinträchtigt, wenn eine umfassende Operation oder Radio(chemo)therapie durchgeführt werden musste. Diese Behandlungen können den Geschlechtsverkehr unter anderem durch Schmerzen sehr erschweren, wenn nicht unmöglich machen [324,332].

Konsensbasiertes Statement 13.S22

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

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

Die psychoonkologische Beratung und Behandlung von Patientinnen mit Vaginalkarzinom ist integraler Bestandteil der onkologischen Diagnostik, Therapie und Nachsorge und stellt eine interdisziplinäre Aufgabe dar [190,330,331,333,334]. Die psychoonkologische Versorgung der Patientinnen wird auf der Basis eines interdisziplinären Ansatzes zwischen allen an der Behandlung beteiligten Berufsgruppen realisiert. Die psychoonkologischen Maßnahmen sollen in ein Gesamtkonzept der onkologischen Behandlung integriert werden.

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

Konsensbasierte Empfehlung 13.E45	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Eine psychoonkologische Beratung und Unterstützung soll allen Patientinnen und deren Angehörigen bedarfsgerecht angeboten werden.	

Psychoonkologische Hilfen (Beratung und Behandlung) umfassen eine patientengerechte Information und Beratung, eine qualifizierte psychosoziale Diagnostik, sowie eine gezielte psychoonkologische Unterstützung. Diese schließt die Verarbeitung der Tumorerkrankung, ihrer 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, Beratungen durch Sozialarbeiter, onkologische Rehabilitationen und weitere professionelle Einrichtungen erbracht werden. Diese Hilfen richten sich an Betroffene und Angehörige des Umfeldes und betreffen die gesamte Krankheitsphase von Diagnose, Aufklärung, Therapie, supportiver Behandlung, Rehabilitation, bis zur Nachsorge und ggf. zu palliativmedizinischer Versorgung.

Die diagnostische Abklärung sowie Indikationsstellung für psychoonkologische Interventionen sollten entsprechen der S3-Leitlinie „Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von Krebspatienten“ (AWMF-Registernummer 032 - 051OL) erfolgen [190]. Dies beinhaltet, dass die Patientin frühzeitig nach Diagnosestellung oder im Behandlungsverlauf über die Möglichkeiten psychoonkologischer Hilfestellungen informiert werden sollte. Hierbei sollte eine enge Absprache mit allen in die Versorgung der Patientin involvierten Personen (z.B. Gynäkologischer Onkologe, Hausarzt, Frauenarzt, Radioonkologe, ambulanter Pflegedienst...) angestrebt und ein kontinuierlicher Informationsfluss sichergestellt werden [330].

Konsensbasierte Empfehlung 13.E46	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Die Feststellung des individuellen Bedarfs an psychoonkologischer Hilfestellung sowie die daraus abgeleitete Beratung und Behandlung soll entsprechend der S3-Leitlinie „Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von Krebspatienten“ (AWMF-Registernummer 032 - 051OL) über ein standardisiertes Screeningverfahren erfolgen.	

Konsensbasierte Empfehlung 13.E47

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

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

Probleme der Sexualität sollten von den Behandlern immer aktiv angesprochen werden, da aufgrund der Schambesetztheit sowie Tabuisierung des Themas Sexualität die Patientinnen von sich aus das Thema selten ansprechen.

Zur Feststellung der psychosozialen Belastungen sowie des psychoonkologischen Behandlungsbedarfs sollen standardisierte und validierte Screeningverfahren eingesetzt werden [335]. Der Einsatz eines psychoonkologischen Screeninginstrumentes sollte frühestmöglich erfolgen und in angemessenen Abständen, wenn klinisch indiziert oder bei Veränderung des Erkrankungsstatus der Patientin (z.B. Wiederauftreten oder Fortschreiten der Erkrankung) wiederholt durchgeführt werden. Entsprechend den Vorgaben in der S3-Leitlinie „Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von Krebspatienten“ (AWMF-Registernummer 032 - 051OL) wird vor allem die Verwendung des Distress Thermometers oder der Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) empfohlen [336]. Im Falle eines positiven Ergebnisses eines Screening soll ein Gespräch zur weiteren diagnostischen Abklärung erfolgen.

Psychoonkologische Interventionen sind entsprechend der S3-Leitlinie „Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von Krebspatienten“ (AWMF-Registernummer 032 - 051OL, [190]) definiert als eine nicht-pharmakologische Intervention, in welcher psychologische Methoden wie z.B. Psychoedukation, Stressbewältigungstraining, Psychotherapie und Entspannungsverfahren allein oder in Kombination von einem professionellen Therapeuten in einer persönlichen Interaktion mit Krebspatienten durchgeführt werden, um ihre psychischen und sozialen Belastungen zu vermindern und die Lebensqualität zu erhöhen. Zu den psychoonkologischen Interventionen gehören:

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

Die genannten psychoonkologische Interventionen sind sowohl bei schweren psychischen Belastungen, Paarkonflikten sowie bei psychischen Störungen insbesondere depressiven Störungen und Angststörungen indiziert [190,337]. Die psychoonkologischen Interventionen sollten am individuellen Bedarf der Patientin ausgerichtet werden [338] und dem in der S3-Leitlinie „Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von Krebspatienten“ (AWMF-Registernummer 032 - 051OL) festgelegten Algorithmus folgen. Ebenso sollte der Wunsch der Patientin berücksichtigt sowie der Partner und die Angehörigen in die psychosoziale Beratung und Behandlung der Patientin eingebunden werden.

13.2 Messung der Lebensqualität

P. Mallmann

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

13.2.1 Bedeutung der Lebensqualitätsforschung

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

Gesundheitsbezogene Lebensqualität ist als ein multidimensionales Konstrukt zu verstehen, das physische, psychische und soziale Aspekte der Gesundheit zusammenfasst und dabei das subjektive Empfinden in den Vordergrund stellt [339]. Neben dem körperlichen Status liegt der Fokus der Lebensqualitätsforschung also u. a. auch auf dem psychischen Zustand und den sozialen Beziehungen. Die wahrgenommene Lebensqualität kann darüber hinaus durch den kulturellen Hintergrund und individuelle Wertesysteme beeinflusst werden.

13.2.2 Erhebung von gesundheitsbezogener Lebensqualität

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

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

Eine allgemeine Übersicht zu Messinstrumenten der gesundheitsbezogenen Lebensqualität findet sich in der „Patient-Reported Outcome and Quality of Life Instruments Database“ (www.proqolid.org). Eine

Vernetzung von Forschungsaktivitäten erfolgt durch die „International Society for Quality of Life Research“ (www.isoqol.org).

13.2.3 Messinstrumente

Neben den allgemeinen Messverfahren existiert auch eine Reihe von krebsspezifischen Instrumenten, die eine höhere Sensitivität bei der Erhebung von krankheits- und therapiebedingten Lebensqualitätsveränderungen aufweisen. Zu den am häufigsten eingesetzten Fragebögen, die sich mit der Erfassung von Lebensqualität bei Tumorerkrankungen beschäftigen, gehören der EORTC QLQ-C30 sowie der FACT-G [340,341]. Beide Instrumente wurden einer intensiven Validierung unterzogen sowie in eine Vielzahl von Sprachen übersetzt und in entsprechenden Anwendungen getestet [342]. Beide Instrumente haben gemeinsam, dass sie sich aus einem jeweiligen Kernmodul und verschiedenen Zusatzmodulen zusammensetzen, die diagnose-, behandlungs- und symptom-spezifische Aspekte aufgreifen. So wird gewährleistet, dass neben dem allgemeinen Gesundheitsstatus auch erkrankungsspezifische Implikationen unterschiedlicher Tumorentitäten berücksichtigt werden können. Die Leitliniengruppe äußert sich dezidiert nicht dazu, welcher spezifische Fragebogen als Standard zu werten ist und mit welchen potentiell anfallenden Kosten zu rechnen ist.

Der EORTC QLQ-C30 hat sich mittlerweile als europäisches Standardinstrument zur Lebensqualitätserhebung in der Onkologie etabliert und liegt auch in deutscher Sprache vor. Er besteht aus einem 30 Fragen umfassenden Kernfragebogen und wird durch diagnose- bzw. behandlungsspezifische Module ergänzt. Der EORTC QLQ-CX24 enthält dabei hauptsächlich Fragen zu urologischen, gastrointestinalen und vaginalen Symptomen, zur Körperwahrnehmung sowie zu sexuellen Funktionsbeeinträchtigungen.

14 Rehabilitation

P. Mallmann

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

Konsensbasierte Empfehlung 14.E48	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Die medizinisch-onkologische Rehabilitation dient der spezifischen Behandlung von Krankheits- und Therapiefolgestörungen. Alle Patientinnen sollen über die gesetzlichen Möglichkeiten zu Beantragung und Inanspruchnahme von Rehabilitationsmaßnahmen informiert und beraten werden.	

Der Rehabilitationsbedarf im somatischen und psychosozialen Bereich ergibt sich aus der Feststellung der Krankheits- und Behandlungsfolgestörungen in Orientierung an Einteilungsprinzipien der ICF-Klassifikation der WHO (2001) (ICF = International Classification of Functioning, Disability and Health). Diese lassen sich in Funktionsstörungen, Fähigkeitsstörungen, Beeinträchtigungen sowie Kontext- und Risikofaktoren detaillierter unterscheiden und auch kodiert erfassen: Die häufigsten Folgen der Therapie des Vaginalkarzinoms sind genitale Atrophieerscheinungen, Dyspareunie bis hin zur Unmöglichkeit des vaginalen Geschlechtsverkehrs, Lymphödeme der unteren Extremitäten, radiogene Reaktionen am unteren Harntrakt, Darm und Folgen des Östrogenmangels sowie Fatigue.

Bei Vorliegen von Beeinträchtigungen im Sinne einer Rehabilitationsbedürftigkeit kann nach den gesetzlichen Bestimmungen (SGB V, VI, IX) binnen 2 Wochen nach Beendigung der Primärtherapie eine Anschlussheilbehandlung in einer geeigneten Rehabilitationsklinik aufgenommen werden. Die primär behandelnde Klinik leitet diese Maßnahme über Sozialarbeiter ein. Alternativ kann auch eine sogenannte Regelheilbehandlung binnen 2 Jahren nach Primärtherapie über die gesetzlichen Renten- oder Krankenversicherungen beantragt und genehmigt werden. Alle Patientinnen sind über die gesetzlichen Möglichkeiten zu Anschlussheilbehandlung, Regelheilbehandlung und ambulanten Reha-Angeboten in Zusammenarbeit aus dem jeweils behandelnden Arzt und Sozialarbeitern eingehend zu informieren und zu beraten.

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

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

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

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

Konsensbasierte Empfehlung 14.E49	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Therapiebedingte Störungen sollen im Rahmen der Rehabilitation und Nachsorge erfragt und behandelt werden.	

14.1 Berufliche Reintegration

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

Der physiotherapeutische Teil der Nachbehandlung ist fokussiert 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 Tumoren durch Operation oder Strahlentherapie kann es zu Funktionsstörungen im Becken kommen. Hier handelt es sich um Symptome der Harn- (Drang-, Belastungs- und Mischinkontinenz) und Stuhlinkontinenz, Schmerzen, Dyspareunie (verkürzte, vernarbte oder fehlende Scheide, Probleme mit Ersatzscheiden), kreislaufbedingte Veränderungen bzw. mangelnde Elastizität von Narbengewebe.

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

14.2 Behandlung der Inkontinenz

Konsensbasierte Empfehlung 14.E50	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Bei Belastungs-/ Drang- oder Mischharninkontinenz und/oder Stuhlinkontinenz sollte den Patientinnen mit Vaginalkarzinom ein Beckenbodentraining angeboten werden.	

In Bezug auf die Harninkontinenz ist Beckenbodentraining nach wie vor die Therapie der Wahl [343-345]. Spezifische Daten für Patientinnen mit einem Vaginalkarzinom liegen nicht vor, deshalb kommt es zu einem Empfehlungsgrad B. Das Beckenbodentraining ist besonders bei Belastungs- und Mischinkontinenz und vor allem auch bei Frauen unter 60 Jahre effektiv [346]. Darüber hinaus gibt es Hinweise dafür, dass supervidiertes Training erfolgreicher ist, als wenn das Training eigenverantwortlich durchgeführt wird [347,348]. Werden zusätzlich zum Beckenbodentraining unterstützende Therapieformen nach entsprechender Diagnostik eingesetzt, wie beispielsweise apparatives Biofeedback oder Elektrostimulation, können diese das Beckenbodentraining verstärken [347,348].

Bei der Behandlung von Dranginkontinenz zeigt eine kombinierte Therapie aus Blasentraining, Beckenbodentraining und edukativen Maßnahmen die besten Ergebnisse und ist durchaus mit einer medikamentösen Behandlung vergleichbar [349]. Eine weitere Option bei der Behandlung von Dranginkontinenz könnte die Behandlung mit funktioneller Elektrostimulation sein. [350,351]. Bei der Behandlung von Stuhlinkontinenz gibt es eine starke Evidenz für Afterschließmuskel- bzw. Beckenbodentraining [352,353]. Ob der zusätzliche Einsatz von Biofeedback und Elektrostimulation bessere Ergebnisse zeigen als Beckenbodentraining allein ist unklar [352,353].

14.3 Therapie von Lymphödemen

Konsensbasierte Empfehlung 14.E51	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Bei manifestem Lymphödem sollte eine kombinierte Therapie aus Hautpflege, manueller Lymphdrainage, Bewegungstherapie und Kompression angeboten werden.	

Durch die ausgedehnte Entfernung der Lymphknoten aus den Leisten, ggf. dem kleinen Becken oder durch die alleinige bzw. adjuvante Radio(chemo)therapie mit unterschiedlichen Zielvolumina, kann es zu Lymphödemen in den unteren Extremitäten kommen. Genaue Zahlenangaben hierzu sind unterschiedlich. Dies ist bedingt durch die unterschiedlichen Therapien und auch Zeitpunkte der Bestandsaufnahme. Langzeitbeobachtungen zeigen aber auch eine Zunahme noch nach 10 Jahren nach Therapie [354]. Die Diagnose eines Lymphödems erfolgt durch eine genaue klinische Untersuchung über den „Hautfaltentest nach Stemmer“ (Abheben von Gewebe zwischen Daumen und Zeigefinger), der immer im Seitenvergleich durchgeführt wird. Mithilfe eines Maßbandes kann der Umfang der Beine im Verlauf standardisiert gemessen werden – sinnvollerweise immer an mehreren definierten Stellen des Unter- und Oberschenkels und ohne Zug auf das Maßband. Datum und Tageszeit sollten ebenfalls notiert werden, da Ödemschwankungen über den Tag bzw. je nach Jahreszeit (Sommer/Winter) auftreten. Beide Beine sollen bereits vor OP oder Bestrahlung als Ausgangsbefund und regelmäßig danach gemessen werden [355]. Als günstige Messzeitpunkte bieten sich z. B. die onkologischen Nachsorgetermine an. Die Studienlage zur Behandlung von Lymphödemen der unteren Extremitäten ist sehr unbefriedigend. Allerdings kann auf Erfahrungen aus der Brustkrebsforschung bei Lymphödemen in den oberen Extremitäten zurückgegriffen werden und diese Daten können dann extrapoliert werden. Eine kombinierte Physiotherapie (komplexe physikalische Entstauungstherapie) aus Hautpflege, manuelle Lymphdrainage, Bewegungstherapie und Kompression ist hier die geeignetste Behandlungsmethode [356]. Im Anfangsstadium wird eine zweimalige wöchentliche Therapiefrequenz und im chronischen Stadium von 1 x wöchentlich empfohlen. Das Bewegungsprogramm stellt kein erhöhtes Risiko dar [357,358], wirkt sich aber positiv auf die Mobilität und Lebensqualität aus. Für die bleibende Volumenreduzierung der Lymphödeme eignen sich vor allem die Kompression (Bandagen oder Bestrumpfung) und auch die Lasertherapie [359,360]. Die Lasertherapie wird in Deutschland bei fehlender Erfahrung kaum eingesetzt. Die Kompression mit Bandagen scheint wirkungsvoller zu sein als die pneumatische Kompression. Das Kinesio-Tape kann eine Alternative zu den konventionellen Bandagen darstellen, ist aber mit erhöhten Kosten verbunden [361]. Für die Wirksamkeit der manuellen Lymphdrainage als Ödemprävention gibt es derzeit keinen Hinweis.

Für weitere Details der Diagnostik und Therapie sei auf die AWMF-LL „Diagnostik und Therapie der Lymphödeme“ [362] verwiesen.

14.4 Linderung des Fatigue-Syndroms

Unter Mitarbeit von A. Letsch

Diesem Kapitel liegen die Ausführungen zum selben Thema in der S3-Leitlinie Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung“ (AWMF-Nr. 128-001OL), Kap. 22 von L. Radbruch, P Heuser, zugrunde [198].

Konsensbasierte Empfehlung 14.E52	
Expertenkonsens	Konsensusstärke ++
<p>Patienten mit einer Belastung oder Beeinträchtigung durch Fatigue sollen spezifische Informationen und therapeutische Unterstützungen angeboten werden. Weiterhin soll überprüft werden, ob die Symptomatik durch eine behandelbare Ursache (z.B eine Depression oder Medikamentennebenwirkungen) verursacht wird.</p>	

Konsensbasierte Empfehlung 14.E53	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
<p>Bei Fatigue sollten den Patientinnen aktive Trainingsformen (Kraft- und/oder Ausdauertraining) sowie ergänzende psycho-educative Maßnahmen angeboten werden.</p>	

Fatigue bei Tumorpatientinnen beschreibt eine ungewöhnlich anhaltende Müdigkeit, die während oder nach der Therapie auftritt. Das National Comprehensive Cancer Network (NCCN) definiert Fatigue als „besorgniserregendes, anhaltendes, subjektives Gefühl von körperlicher, emotionaler und/ oder kognitiver Müdigkeit oder Erschöpfung mit Bezug zur Tumorerkrankung oder Tumorbehandlung, das nicht im Verhältnis zu aktuellen Aktivitäten steht und die übliche Funktionsfähigkeit beeinträchtigt“ [363]. Neben physischen Einschränkungen wie Schmerzen, Übelkeit oder Müdigkeit sind hier auch psychische Aspekte wie Depressionen oder Angst von großer Bedeutung. Differentialdiagnostisch sollten andere, insbesondere behandelbare Ursachen (z.B. Eisenmangel, Hypothyreose, etc siehe Tabelle) immer zuerst ausgeschlossen werden. Neben den in Tabelle 31 aufgeführten Differentialdiagnosen gibt es auch deutliche Überschneidungen, v.a. zwischen Fatigue und Depression, die nicht immer einfach zu trennen sind [364]. Schwächegefühl und Antriebslosigkeit sind wesentliche Symptome bei der Depression, und ein depressives Gefühl ist Teil der affektiven Komponente von Fatigue. Allerdings werden manche Beschwerden nur bei Depression berichtet (z.B. anhaltendes Gefühl von Wertlosigkeit, unangemessene Schuldgefühle und wiederkehrende Gedanken an den Tod), während andere Symptome typisch für Fatigue sind (z.B. inadäquate Erschöpfung nach Anstrengung)[364].

Tab. 31: Laborparameter für potentiell behandelbare Differentialdiagnosen zu Fatigue

Ko-Morbiditäten	Parameter
Anämie	Hämoglobin
	Transferrin, Ferritin, Eisen
	Erythropoetin
Elektrolyte	Kalzium (und Albumin), Magnesium, Phosphat
Organische Dysfunktionen	Kreatinin, Harnstoff, Bilirubin, Cholinesterase
Hypothyreose	TSH, freies T3 und T4
Infektion	C-reaktives Protein, Procalcitonin
Hormone	ACTH, Cortisol, Freies Testosteron
	Melatonin
Vitaminmangel	Vitamin B1, Vitamin B6, Vitamin B12

Die Diagnose-Kriterien u.a. der American Fatigue Coalition für das tumorbedingten Fatigue-Syndrom (siehe Tabelle 32) [365] umfassen neben mindestens fünf Begleitsymptomen und einer Zeitspanne von zwei Wochen unabdingbar den Zusammenhang mit dem Tumor oder seiner Behandlung und diese sollten nicht auf eine komorbide psychiatrische Erkrankung zurückzuführen sein. Diese Definition von tumorbedingter Fatigue stimmt weitgehend überein mit der Definition des Chronic Fatigue Syndroms (G93.3: Chronisches Müdigkeits-Syndrom), das als eigene Krankheitsentität definiert worden ist, wahrscheinlich ausgelöst durch zentralnervöse Dysfunktion (Übersicht bei 5) [366].

Tab. 32: Definition von Fatigue nach der Fatigue Coalition [365]

A1 und mindestens 5 der Kriterien A2 – A11 müssen an den meisten Tagen von mindestens zwei konsekutiven Wochen im letzten Monat präsent sein	
A1	Signifikante Fatigue, Energiemangel, gesteigerter Bedarf an Ruhepausen, der nicht im Verhältnis steht zur aktuellen Aktivität
A2	Allgemeine Schwäche, Schwere der Gliedmaßen
A3	Verringerte Aufmerksamkeit oder Konzentrationsfähigkeit
A4	Motivationsmangel, fehlendes Interesse an üblichen Aktivitäten
A5	Schlaflosigkeit oder vermehrte Schläfrigkeit/Schlafsucht
A6	Schlaferleben als nicht erfrischend oder nicht erholsam
A7	Gefühlte Anstrengung, um Inaktivität zu überwinden
A8	Ausgeprägte emotionale Reaktion auf das Gefühl von Fatigue (zum Beispiel Traurigkeit, Frustration, Gereiztheit)
A9	Schwierigkeiten mit der Bewältigung der Alltagsaufgaben aufgrund des Gefühls von Fatigue
A10	Schwierigkeiten mit dem Kurzzeitgedächtnis
A11	nach Anstrengung Unwohlsein über mehrere Stunden
	Die Symptome lösen klinisch signifikante Belastung oder Beeinträchtigungen im sozialen, beruflichen oder anderen wichtigen Funktionsbereichen aus
	Nachweis aus der Anamnese, körperlichen oder Laboruntersuchung, dass die Symptome eine Folge von Tumorerkrankung oder Tumorbehandlung sind
	Die Symptome sind nicht primär als Folge einer psychischen Komorbidität wie zum Beispiel Depression, Somatisierungsstörungen oder Delir zu werten

Maßnahmen der Bewegungstherapie können zur Verbesserung der krebsbezogenen Fatigue führen [367-369]. Das gilt sowohl für Patientinnen während der primären Therapie als auch für sog. *cancer survivors*. Besonders geeignet scheinen hier Trainingsformen wie Ausdauer- als auch Krafttraining bzw. die 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 [370-383]. Ein wichtiger Faktor für eine Verbesserung des Fatigue-Syndroms ist die kontinuierliche Fortführung der Bewegungsinterventionen, diese ist nicht immer leicht zu erreichen insbesondere da Patientinnen oft versuchen sich durch längere und häufigere Ruhepausen von Erschöpfung, Schwäche und Müdigkeit zu erholen [384]. Zusätzliche psychoedukative Verfahren, insbesondere kognitive Verhaltenstherapie, zeigten in drei Studien mit insgesamt 209 Patienten mit fortgeschrittenen Tumorerkrankungen eine signifikante Linderung von Fatigue [385,386]. Daneben sind Beratungsangebote, Anleitung zu Tagebuchführung, Energiekonservierung und –planung sinnvoll [387]. Komplexe multidimensionale Interventionsprogramme sind möglicherweise effektiver als fokussiertere Therapieansätze [370,388].

15 Integrative Medizin

C.C. Hack, M.W. Beckmann

15.1 Einführung

Der Einsatz von komplementären Therapieverfahren im Rahmen der Integrativen Medizin hat in den letzten Jahren besonders in der Onkologie deutlich zugenommen [389-393]. Integrative Therapieverfahren können helfen, die Nebenwirkungen der modernen Krebstherapien bzw. der Krebserkrankung zu reduzieren [394-396] und die Lebensqualität zu steigern [390,397,398].

Nach dem National Center of Complementary and Alternative Medicine (NCCAM) in den USA kann die Integrative Medizin in insgesamt 5 Systeme eingeteilt werden: Medizinische Systeme (whole medical systems), Psyche-Körper-Interventionen (mind body based), Manipulative und Körpertherapien (body based), Biologische Therapien (biology based) und Energetische Therapien (energy based) [399,400].

Häufig eingesetzte Methoden der Integrativen Medizin sind Homöopathie, Anthroposophische Medizin, darunter insbesondere die Misteltherapie, klassische Naturheilverfahren, Phytotherapie, Traditionelle Chinesische Medizin (TCM) inklusive Akupunktur, Sport, Ernährungskonzepte, Vitaminpräparate, Mineralstoffe, Nahrungsergänzungsmittel und Entspannungstherapien [390,393,397,401-403].

Die Motive 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 [393,400,402,404-406]. Der Einsatz von Methoden der Integrativen Medizin ist nicht standardisiert und sehr heterogen [403]. Die Datenlage zur Arzneitherapiesicherheit der Komplementären Medizin ist fehlend bis mangelhaft. Um den Einsatz komplementärer Therapiemethoden zukünftig zu verbessern, soll im Rahmen des Leitlinienprogramms Onkologie eine S3-Leitlinie „Komplementäre Medizin“ entstehen.

15.2 Begriffsdefinition

Integrative Medizin ist ein übergeordneter Begriff, unter dem das Zusammenspiel von wissenschaftlicher, evidenzbegründeter Medizin („Schulmedizin“) und komplementärer, erfahrungsbezogener Medizin (Expertise; „Komplementärmedizin“) verstanden wird. Hierbei werden komplementäre Methoden, die zur ganzheitlichen Betreuung beitragen sollen, in die gegenwärtig praktizierten Medizinkonzepte integriert. Die komplementären Verfahren sind als Ergänzung im derzeitigen Medizinsystem zu sehen, nicht als deren Ersatz [389].

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

Komplementäre Methoden stellen definitionsgemäß eine erfahrungsbasierte Ergänzung zur Standardbehandlung dar und werden zusätzlich (komplementär) zur naturwissenschaftlichen, evidenzbasierten Medizin angewandt. Nachweise von Wirksamkeit und Sicherheit mit evidenzbasierten Wissenschaftsmethoden fehlen oft bei diesen Methoden [399]. Die Methoden der Erkenntnisgewinnung bei diesen Heilmethoden unterscheiden sich häufig von den Methoden der evidenzbasierten Medizin.

Als Alternative Medizin werden in der Regel Praktiken bezeichnet, „die nicht als richtig, angemessen oder geeignet anerkannt werden oder nicht mit den Überzeugungen der dominierenden Gruppe der Ärzteschaft in einer Gesellschaft übereinstimmen“ [407]. Sie werden anstatt (alternativ zu) einer Standardbehandlung durchgeführt und gelten häufig als umstritten oder als Außenseitermethoden.

Unter CAM (Complementary and Alternative Medicine) werden alle komplementären und alternativen Heilmethoden zusammengefasst, von umstrittenen, ungeprüften Produkten und Therapien bis hin zu unterstützenden, wirksamen Maßnahmen. Dies ist sicherlich irreführend ist sicher sachlich falsch und diskreditiert wirksame komplementäre Methoden [399].

15.3 Verbreitung alternativer und komplementärer Medizin

Untersuchungen zur Verbreitung verwenden überwiegend dennoch den kumulativen Begriff der CAM. In Deutschland setzen ca. 40% der Karzinompatienten während oder nach der Krebstherapie CAM ein [408]. Von den 1970er Jahren bis heute stieg die Anzahl der Tumorpatienten, die CAM anwandten, in den westlichen Industrienationen von 25% auf 49% [408-411]. In USA, Australien und Europa nutzen 38% bis 60% aller Karzinompatienten CAM im Krankheitsverlauf zur Therapieunterstützung [173,389,412]. Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Karzinom nutzen CAM häufiger als Tumorpatienten im Frühstadium der Karzinomerkrankung [413,414]. Eine deutsche Studie zur Identifikation von Prädiktionsfaktoren für den Gebrauch von CAM bei Radiotherapiepatienten mit verschiedenen Tumorentitäten (u.a. Mammakarzinom, gynäkologische Genitalkarzinome) ergab, dass 39% der Karzinompatientinnen mit Tumorstadium I und 54% mit Tumorstadium II CAM im Krankheitsverlauf einsetzten. Im Tumorstadium III und IV waren es 70% aller Karzinompatienten [415].

Detaillierte Daten zur Verbreitung Komplementärer Medizin beim Vaginalkarzinom fehlen.

15.4 Beratung zum Bereich Integrative Medizin

Patientinnen wünschen objektive Informationen zur Integrativen Medizin, insbesondere solche, die durch ärztliches Personal zur Verfügung gestellt wurden [416]. Aufgrund der weiten Verbreitung von integrativen Therapiemethoden und des möglichen Interaktionspotentials zwischen integrativen Methoden und onkologischen Therapien bzw. medikamentösen Begleitmedikamenten sollten Patientinnen 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, Patientinnen die größtmögliche Sicherheit und Wirksamkeit der integrativen Therapiemethoden zu bieten und auf diese Weise Nebenwirkungen, Toxizitäten und Wirkungsabschwächungen der Therapien zu vermeiden.

Konsensbasierte Empfehlung 15.E54	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Eine grundsätzliche Beratung zur komplementären und alternativen Medizin (CAM) sollte erfolgen. Wenn Patientinnen entsprechende Methoden anwenden, sollten diese erfasst werden.	

15.5 Bedeutung alternativmedizinischer Methoden

Konsensbasierte Empfehlung 15.E55	
Expertenkonsens	Konsensusstärke ++
Alternativmedizinische Interventionen zur Behandlung des Vaginalkarzinoms unter Verzicht auf Methoden der konventionellen Medizin sollen abgelehnt werden.	

Es liegen keine Untersuchungen zu alternativen Behandlungsmethoden beim Vaginalkarzinom vor. Alternative Therapieverfahren, die bezüglich Nebenwirkungen, Interaktionen und Prognoseverschlechterung als bedenklich und nicht geeignet eingestuft werden, sind abzulehnen [417-420].

15.6 Bedeutung komplementärmedizinischer Methoden

Als Grundlage dieses Kapitels wurde eine systematische Literaturrecherche mit verschiedenen Stichpunkten, die mit Vaginalkarzinom und CAM assoziiert waren, in Pubmed durchgeführt (siehe Methodenteil). Die Literaturrecherche ergab keine themenspezifischen Publikationen zu Maßnahmen und Methoden der Integrativen Medizin bei Vaginalkarzinompatientinnen.

Aus diesem Grund werden überwiegend allgemeine Empfehlungen zur Integrativen Medizin wiedergegeben, die für alle gynäkologischen Tumoren gleichermaßen gültig sind. Dies sind insbesondere Empfehlungen zur Ernährungstherapie und körperlichen Aktivität. Weiterführende Hinweise zur Integrativen Medizin sind der S3-LL Zervixkarzinom [1] und der S3-LL Mammakarzinom [173] zu entnehmen.

Da die zellulären Charaktere der Plattenepithelkarzinome der Zervix uteri, der Vulva und der Vagina sehr ähnlich sind und die Tumoren anatomisch nah beieinander im Genitalbereich der Frau entstehen, können am ehesten die Empfehlungen auf der Grundlage von Untersuchungen bei Zervixkarzinom-Zelllinien und Zervixkarzinompatientinnen für das Vaginalkarzinom übernommen werden. Ob diese Extrapolationen

tragend sind, kann nicht als gesichert gelten. Es wäre andererseits nicht akzeptabel, an dieser Stelle wegen der relativen Seltenheit des Vaginalkarzinoms und fehlender Literatur Hinweise für entsprechende Therapieansätze von nahe verwandten Tumorentitäten nicht zu erwähnen. So folgen an dieser Stelle die Ergebnisse einer Literaturrecherche, die die Einflüsse von Ernährung, körperlicher Aktivität, Vitaminen und sekundären Pflanzenstoffen im Wesentlichen bei Patientinnen mit gynäkologischen Tumoren allgemein wiedergeben.

15.6.1 Ernährung und Diätinterventionen

Gesunde Ernährung und ein gesunder Ernährungszustand kann bei Karzinomerkrankungen nicht hoch genug geschätzt werden. Es liegen Studien zum Einfluss der Ernährung auf das Disease-Free Survival (DSF), das Overall Survival (OS) und das Nebenwirkungsmanagement bei gynäkologischen Tumoren (insbesondere Mammakarzinom, Ovarialkarzinom, Endometriumkarzinom und Cervixkarzinom) vor. Die aktuelle Datenlage ist aber noch nicht befriedigend [421-423]. Lebensstilmodifikationen und Gewichtsabnahme der Fettmasse bei Adipositas können sich günstig auf das Overall Survival auswirken [423].

Spezielle Diätinterventionen können aufgrund der unzureichenden Datenlage nicht empfohlen werden [424].

15.6.2 Körperliche Aktivität und Sport

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

2012 wurde ein Cochrane-Review publiziert, der die Evidenz zur Wirkung von Sport-Interventionen auf die Lebensqualität bei onkologischen Patientinnen während der Strahlentherapie untersuchte. Es fanden sich Daten für positive Effekte auf die allgemeine, körperliche und soziale Lebensqualität, sowie auf Fatigue, Schlafstörungen, Ängstlichkeit und Depressivität [425].

Eine weitere randomisierte Studie, an der 33 Patientinnen mit einer gynäkologischen Karzinomerkrankung (überwiegend Ovarial- und Endometriumkarzinom) teilnahmen, evaluierte den Effekt von sportlicher Betätigung während oder nach der Standardtherapie auf das tumorassoziierte Fatiguesyndrom [386]. Im Vergleich zur Kontrollgruppe zeigte sich eine signifikante Reduktion der Fatigue bei Patientinnen mit gynäkologischen Tumoren.

15.6.3 Vitamine, Antioxidantien, Spurenelemente

Zu Vitaminen, Antioxidantien und Spurenelementen während der medizinischen Behandlung des Vaginalkarzinoms existieren keine Daten. Aufgrund der Ähnlichkeit der zellulären Charaktere der Plattenepithelkarzinome von Vagina und Vulva könnten jedoch die vorhandenen Daten des Vulvakarzinoms für das Vaginalkarzinom übernommen werden. Aber auch für das Vulvakarzinom existieren nur wenige Daten.

Es gibt Hinweise, dass ein Mangel an Vitamin D möglicherweise eine Rolle in der Entstehung und Progression von Vulvakarzinom spielt. Umgekehrt könnten hohe Vitamin D-Spiegel bzw. die Substitution von Vitamin D das Risiko für Vulvakarzinom senken, die Proliferation von Vulvakarzinomzellen blockieren und die Prognose [426-428]. Die Thematik ist jedoch beim Vulvakarzinom und somit auch beim Vaginalkarzinom nicht ausreichend erforscht, um diesbezüglich eine Empfehlung auszusprechen.

Zwei Studien haben die Wirkung von den fettlöslichen Antioxidantien Vitamin A und E auf das Vulvakarzinom untersucht [429,430]. Antioxidantien sollen freie Radikale, die durch oxidativen Stress entstehen, abfangen, gesunde Zellen vor Zellschäden und Entartung schützen und das Auftreten von Karzinomen verhindern. Heinonen et al. untersuchte in einer prospektiven, unizentrischen Fall-Kontrollstudie die Wirkung von Vitamin A, Vitamin E und Carotinen auf gynäkologische Karzinomerkrankungen. Bei 88 Patientinnen mit gynäkologischem Karzinom, darunter 9 Vulvakarzinompatientinnen, wurden im Vergleich zur Kontrollgruppe die Serumspiegel von Vitamin A, Vitamin E und Carotin gemessen. Die Studie ergab für das Vulvakarzinom keinen Unterschied zwischen den Serumspiegeln, so dass die untersuchten Vitamine im Metabolismus des Vulvakarzinoms keine Rolle zu spielen scheinen [429].

Die Studiengruppe von Parahudus et al. stellte dagegen die Theorie auf, dass die Antioxidantien Vitamin A und E essentiell für den Schutz des weiblichen Genitaltrakts sind und unter anderem in die Pathophysiologie bzw. Karzinogenese des Vulvakarzinoms impliziert sein könnten [430]. Zur Bestätigung dieser Theorie sind jedoch weitere Studien erforderlich. Ein Review zu Retinoiden (chemische Substanzen, die strukturell und in ihrer biologischen Aktivität mit Vitamin A verwandt sind) in der Karzinomprävention und -therapie zeigte, dass die orale Applikation von Retinoiden bei Präkanzerosen der Vulva einen therapeutischen Erfolg hatte [431]. Allerdings nahmen nur 26 Patientinnen mit Vulvadysplasien an der Untersuchung teil. Patientenrelevante Endpunkte wie Gesamtüberleben und krankheitsfreies Überleben wurden nicht untersucht.

Eine amerikanische ökologische Studie zur Mortalitätsrate von Karzinomerkrankungen, ergab, dass Zink beim Vulvakarzinom invers mit dem Erkrankungsrisiko korreliert ist [432]. Inwiefern die Substitution von Zink beim Vulvakarzinom oder Vaginalkarzinom sinnvoll ist, kann daraus nicht abgeleitet werden.

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

15.6.4 Sekundäre Pflanzenstoffe

Auch bei sekundären Pflanzenstoffen können die für das Vulvkarzinom vorhandenen Daten auf das Vaginalkarzinom übertragen werden.

Es liegen 2 in vitro Studien zu Lektinen vor [433,434]. Hierbei handelt es sich um Proteine und Glykoproteine im Sinne von sekundären Pflanzenstoffen, die spezifische Kohlenhydratstrukturen binden und dadurch in der Lage sind, sich spezifisch an Zellen bzw. Zellmembranen zu binden und von dort aus biochemische Reaktionen auszulösen. Sie üben jedoch keine enzymatische Aktivität aus. Die Analyse der Studiendaten für Vulvaneoplasien ergab keine signifikanten Hinweise, dass Lektine möglicherweise die Therapie-Ergebnisse verbessern. Für Vaginalkarzinome gibt es keine Daten.

15.7 Fazit für die Praxis

Evidenzbasierte Empfehlungen zur Integrativen Medizin für Patientinnen mit Vaginalkarzinom sind zum aktuellen Zeitpunkt nicht möglich. Aktuell gibt es keine Empfehlungen, die spezifisch für das Vaginalkarzinom sind, und die Studien, die aufgrund der ähnlichen Tumorentität vom Vulvakarzinoms übertragen wurden, umfassen zu den meisten integrativen Methoden zu wenige bzw. qualitativ schlechte Studien. Allgemeine Empfehlungen der Integrativen Medizin zu Ernährungstherapie und körperlicher Aktivität, die für alle gynäkologischen Tumor gleichermaßen gültig sind, können jedoch sinnvolle integrativmedizinische Maßnahmen sein. Weiterführende Studien zur Wirkung einzelner integrativer Substanzen und Methoden auf das Vaginalkarzinom erscheinen sinnvoll und notwendig.

16 Nachsorge

F. Giesekeing, G. Mehlhorn

16.1 Vaginale intraepitheliale Neoplasien (VaIN)

16.1.1 Allgemeines

Ziel der Nachsorge ist die frühzeitige Erkennung von Rezidiven und Tumorprogressionen.

Konsensbasierte Empfehlung 16.E56	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Bei Patientinnen mit therapierter HSIL der Vagina sollte eine regelmäßige risikoadaptierte Nachkontrolle lebenslang durchgeführt werden.	

Die VaIN tritt oft zusammen mit CIN, VIN und AIN auf [215,222]. Insbesondere nach HPV positiver VaIN ist die Lokalrezidiv-Rate hoch (ca. 60%) [435]. Inzwischen wird die VaIN gemäß WHO-Kriterien in LSIL und HSIL unterteilt. Da bei einer LSIL in der Regel keine Behandlung durchgeführt wird, beschränkt sich die „Nachsorge“ auf klinische Kontrolluntersuchung. Die behandelte HSIL (VaIN 2/3) bedarf einer konsequenten Nachsorge, zytologisch und kolposkopisch [436].

Die Wertigkeit der HPV-DNA-Testung in der Nachsorge der VaIN ist noch nicht abschließend gesichert. In einer aktuellen Arbeit von Lamos et al 2016 [437] zeigten sich 43% Rezidive nach VaIN-Therapie. Davon wurden in 58% der Rezidive HPV-16 nachgewiesen. Es scheint, dass nach Behandlung der VaIN nicht nur eine Risikobewertung bei persistierender HPV-Positivität erfolgen kann, sondern durch den Nachweis der HPV-DNA das Risiko für ein Rezidiv erhöht ist.

Bei der kolposkopischen Untersuchung sollten die Essigprobe und der Schillersche Jodtest zur Anwendung kommen. Bei peri/postmenopausalen Patientinnen kann vor der kolposkopischen Untersuchung eine lokale Östrogenisierung hilfreich sein, um bei der differenzierten Kolposkopie eine bessere Interpretation zu ermöglichen [438,439]. Biopsien werden nicht als Routinemaßnahme empfohlen, jedoch sind sie bei auffälligen Befunden zwingend [28].

Nicht nur nach behandelter VaIN, sondern auch nach benignen Veränderungen, die zur Hysterektomie führten, sind Symptome wie vaginale Blutungen immer abklärungsbedürftig, da dann der Verdacht auf ein Vaginalkarzinom bis zum Beweis des Gegenteils besteht [113].

16.1.2 Impfungen

Die Sinnhaftigkeit einer HPV-Impfung nach Therapie einer VaIN ist aufgrund der Seltenheit der Läsionen in der Literatur nicht sicher belegt. In Analogie zu den Daten bei behandelter CIN und VIN ist durch die Impfung eine Reduktion des Rezidivrisikos wahrscheinlich. Eine präzise Angabe für die VaIN liegt nicht vor, aber für die Gesamtgruppe der CIN / VaIN / VIN beträgt die Reduktion 79,1% [440,441]. Unter Berücksichtigung von individuellen Faktoren kann mit den Patientinnen die Durchführung einer HPV Impfung diskutiert werden.

16.1.3 Prognose und Risikofaktoren für Rezidive

Das Lokalrezidivrisiko beträgt durchschnittlich 33% (s.a. Kap. 7, [222]). Rund 10% der als HSIL (VaIN 2/3) klassifizierten Fälle zeigen in der Histologie aus Exzidaten der Rezidive ein invasives Vaginalkarzinom [442].

Nach Hysterektomie wegen einer HSIL/CIN 2/3 besteht in 7,4% das Risiko der Entwicklung einer VaIN, deshalb ist die Fortführung der zytologischen Abstrichuntersuchung der Vagina obligat [443], auch wenn es Untersuchungen mit weniger erfolgreichen Daten dazu gibt [444].

Immundefiziente Patientinnen haben ein deutlich erhöhtes Risiko für intraepitheliale Neoplasien im Genitalbereich [445,446]. Das Rauchen gilt auch als ein Risikofaktor für Progredienz [442] zum Vaginalkarzinom.

16.2 Vaginalkarzinom

Unter Berücksichtigung einiger Risikofaktoren wie Alter der Patientin bei Diagnosestellung und Tumorstadium entspricht die Nachsorge des Vaginalkarzinoms weitgehend der des Zervix- und des Vulvakarzinoms [1,23,39,109,113,447].

Konsensbasierte Empfehlung 16.E57			
Expertenkonsens		Konsensusstärke +++	
Die Nachsorge nach Vaginalkarzinom sollte folgende Routineuntersuchungen umfassen:			
Untersuchung	1. - 3. Jahr	4. - 5. Jahr	Ab 6. Jahr
Anamnese	3-monatlich	6-monatlich	jährlich
Klinische Untersuchung	3-monatlich	6-monatlich	jährlich
Spekulumeinstellung, Kolposkopie (Zervix/Vagina/Vulva/Anus), Zytologie	3-monatlich	6-monatlich	jährlich
Literatur: Adaptiert nach Salani R et al 2011 [448], Dannecker C et al 2016 [449], Oonk MH et al 2003[450]			

Ziele der Nachsorge sind die frühzeitige Erkennung von Rezidiven und die Betreuung von somatischen und psychosozialen Folgen der Tumorerkrankung und ihrer Behandlung. Die klinische Untersuchung sollte im Vordergrund stehen. Nach spezifischer und symptombezogener Krankheitsanamnese folgt die symptombezogene klinische Untersuchung [1] (S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie des Zervixkarzinoms 2014; S2k-Leitlinie für die Diagnostik und Therapie des Vulvakarzinoms und seine Vorstufen 2015, [39]). Die klinische Untersuchung mittels Speculumuntersuchung und Palpation des äußeren und inneren Genitale inklusive der regionalen Lymphabflussgebiete und des Rektums hat den höchsten Stellenwert. Die lokale Untersuchung kann durch eine Kolposkopie mit Zytologie ergänzt werden. Dabei ist nach einer Bestrahlung die Aussagekraft der Zytologie eingeschränkt. Hinblickend auf die Rezidivwahrscheinlichkeit sollten die Nachsorgeintervalle in den ersten drei Jahren engmaschiger sein (alle 3 Monate). In den folgenden 2 Jahren sind 6-monatlich und ab dem 6. Jahr nach der Diagnose jährliche Kontrollen empfohlen.

Biopsien werden nicht als Routinemaßnahme empfohlen, sind aber bei auffälligen Befunden zwingend erforderlich. Bildgebende Verfahren (MRT, Röntgen und Ultraschall) sind bei Verdacht auf Rezidiv für die weitere Therapieplanung angezeigt und können im individuellen Fall in Abhängigkeit von Tumorstadium und Umfang der Primärtherapie eingesetzt werden. Über die Bestimmung von Tumormarkern liegen keine Daten in der Literatur vor, eine Bestimmung in der Nachsorge ist nicht indiziert.

Aufgrund der geringen Anzahl verfügbarer Daten kann eine signifikante Reduktion von Mortalität oder Morbidität durch die Nachsorge nicht nachgewiesen werden.

16.3 Nebenwirkungen der Behandlung

Bei einer Narbenbildung, die als störend empfunden wird, kann eine operative Korrektur erwogen werden. Bei einer Knotenbildung sollten zunächst eine weitere Abklärung und ein Rezidivausschluss erfolgen, auch hier kann eine operative Korrektur angezeigt sein. Falls Schwellungen bzw. Lymphödeme an den unteren Extremitäten auftreten, sollte eine weitere Abklärung erfolgen, ggfs. auch physikalische Maßnahmen. Nach Strahlentherapie kann eine genitale Atrophie mit entsprechenden Symptomen auftreten. Belege für eine Besserung der Symptomatik durch eine topische Östrogenbehandlung liegen vor [451,452]. Das plattenepitheliale Vaginalkarzinom stellt keine Kontraindikation für eine systemische oder lokale Hormontherapie dar (s.a. Kap. Supportive Therapie).

Um Vaginalstenosen zu verhindern, sollten Vaginaldilatoren ca. ab vier Wochen nach abgeschlossener Therapie über einen Zeitraum von 9 bis 12 Monaten eingesetzt werden [290].

Radiogene Nebenwirkungen auf die Organe des kleinen Beckens (Ureter, Harnblase, Rektum, Darm) können auftreten.

16.4 Lebensstil

Rauchen korreliert deutlich mit verkürzter Überlebenszeit nach behandeltem Vaginalkarzinom [110]. Obwohl keine prospektiven Daten für den klinischen Nutzen des Rauchverzichts nach Vaginalkarzinomerkrankung und ähnlichen Krebsarten vorliegen, scheint der Verzicht auf Tabakkonsum ratsam. Eine entsprechende Beratung führt in rund 1/3 der Fälle zum Verzicht [453,454].

16.5 Psychosexuelle und psychosoziale Nachsorge

Die Therapie des Vaginalkarzinoms führt bei den betroffenen Frauen häufig zu Störungen im Sexualleben [455]. Auf Basis eines Cochrane Reviews erscheint derzeit die Wirksamkeit von entsprechenden Interventionen (Dilatoren, Östrogenisierung) nicht hinreichend belegt (Flynn P et al 2009). Allerdings konnte in einer Befragungsstudie von Patientinnen mit bestrahlten gynäkologischen Karzinomen die positive Wirkung von Vaginaldilatoren belegt werden [289].

Zur Wirksamkeit psychotherapeutischer Maßnahmen in Gruppen liegen lediglich kleine Fallserien vor [456,457]. Dennoch können derartige Maßnahme unterstützend befürwortet werden.

Zur sexuellen Rehabilitation sollten die Patientinnen zur Anwendung von Dilatoren motiviert und bestärkt werden [291].

17 Therapie bei lokoregionären Rezidiven und Fernmetastasen

A. Günthert, P. Mallmann

Das Risiko, ein Rezidiv eines primär behandelten Vaginalkarzinoms zu erleiden, ist insbesondere abhängig vom initialen FIGO-Stadium und einem vorhandenen Nikotinabusus. Andere Faktoren wie Lokalisation des Primärtumors, histologisches Grading, HPV-Infektion oder histologischer Subtyp werden in der Literatur kontrovers diskutiert [23,110,312].

Die meisten Rezidive treten innerhalb der ersten Jahre nach Primärbehandlung auf, etwa 90% innerhalb der ersten fünf Jahre [23,110,142]. Etwa 25% aller Rezidive sind lokal oder lokoregionär [142]. Bei Fernmetastasen besteht ein palliatives Konzept, vor der Therapie-Entscheidung bei einem lokoregionären Rezidiv sollten Fernmetastasen ausgeschlossen werden. Patientinnen mit einem alleinigen lokoregionärem Rezidiv haben eine besser Prognose als Patientinnen mit Fernmetastasen [142].

17.1 Diagnostik

Bei Verdacht auf ein lokoregionäres Rezidiv sollte folgende Diagnostik durchgeführt werden:

- gynäkologische Untersuchung und histologische Sicherung
- Bildgebung durch Vaginalsonographie
- Bildgebung durch MRT des Beckens [142]
- Zysto- und Rektoskopie, Ausschluss von Fistelbildungen
- Ausschluss von Fernmetastasen durch CT Thorax und Abdomen

Hierbei ist zu bemerken, dass die Primärtherapie nicht selten Langzeitkomplikationen bewirken kann, die ein Rezidiv vortäuschen, insbesondere die Fistelbildung [110].

17.2 Therapie des lokoregionären Rezidivs

Die Entscheidung zur Therapie des lokalen oder lokoregionären Rezidivs ist abhängig von der Vortherapie, dem Ausmaß des Rezidivs und dem Allgemeinstatus der Patientin.

- bei einem zentralen oder lokoregionären Rezidiv ohne vorhergehende Radiotherapie sind operative Maßnahmen bis hin zu Exenteration oder LEER (laterally extended endopelvic resection), die Radiotherapie oder die Radio(chemo)therapie Optionen.
- Für den Nutzen einer neoadjuvanten Therapie in der Rezidivsituation zur Verbesserung der Operabilität gibt es keine Evidenz

- bei einem zentralen oder lokoregionären Rezidiv nach vorhergehender Radiotherapie muss das Risiko für ein erneutes radiotherapeutisches Verfahren individuell betrachtet werden (Singh 2015). Alternativ ist die operative Entfernung bis hin zur Exenteration oder LEER eine Option [233,458,459].
- Bei einem inoperablen Rezidiv im radiotherapierten Bereich oder der Ablehnung einer operativen Therapie ist die palliative und Therapie die bestmögliche Option.
- Für das Rezidiv nach Operation bietet die palliative Strahlentherapie die Möglichkeit der Verminderung tumorbedingter Beschwerden. Dabei müssen das Bestrahlungsfeld, die Bestrahlungsmethode und die Dosis an die klinische Situation angepasst werden.
- Eine palliative Strahlentherapie kann insbesondere indiziert sein bei einer vaginalen Blutung sowie bei Schmerzen aufgrund einer Tumorerinfiltration in die Nachbarorgane. Auch Schmerzen durch eine Knocheninfiltration können durch eine Radiotherapie, unter Umständen auch eine hochdosierte Einzeiradiatio gelindert werden. Hirnmetastasen sollten einer Radiatio zugeführt werden [460,461].

Konsensbasiertes Statement 17.S23

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Die Entscheidung zur Therapie des lokalen oder lokoregionären Rezidivs ist abhängig von der Vortherapie, dem Ausmaß des Rezidivs und dem Allgemeinzustand der Patientin. Die Entscheidung wird individuell getroffen, es bestehen die Optionen der Operation, der Radiotherapie, der Radio(chemo)therapie oder best supportive care.

Konsensbasierte Empfehlung 17.E58

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Die Entscheidung über das Therapiekonzept der Patientin mit lokalem oder lokoregionärem Rezidiv soll in einem interdisziplinären Tumorboard erfolgen.

17.3 Therapie bei Fernmetastasen

Therapieoption ist eine bestmögliche palliative und supportive Therapie. Bei Beschwerden kommen situationsbedingt eine Operation, die Radiotherapie, die Chemotherapie (s. Kapitel Systemtherapie) oder kombinierte Verfahren in Frage.

Bei Zweifeln an der Beschaffenheit kann eine histologische Sicherung von Metastasen die Therapieplanung erleichtern.

18 Palliativmedizinische Begleitung

P. Mallmann, A. Letsch

Diesem Kapitel liegen die Ausführungen zum selben Thema in der S3-Leitlinie Zervixkarzinom von J. Gärtner zugrunde (AWMF-Nr. 032/033 [1]) sowie aus der S3-Leitlinie Endometriumkarzinom von B Alt-Epping (AWMF Nr. 032/034-OL, [462]) Weitergehende Ausführungen zu diesem Thema sind in der S3-LL „Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung“ (AWMF Reg.-Nr. 128-001 OL [463]) zu finden.

Konsensbasierte Empfehlung 18.E59

Expertenkonsens

Konsensusstärke ++

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

Allen Patientinnen soll nach der Diagnose einer nichtheilbaren Krebserkrankung eine Palliativversorgung angeboten werden, unabhängig davon ob eine tumorspezifische Therapie stattfindet.

Konsensbasiertes Statement 18.S24

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Palliativmedizinische Bedürfnisse der Patientin sind körperlicher, psychischer, sozialer und spiritueller Natur. Diese Bedürfnisse sollen regelmässig mittels geeigneter Instrumente mit der Patientin gemeinsam festgestellt werden.

Konsensbasierte Empfehlung 18.E60

Expertenkonsens

Konsensusstärke ++

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

Konsensbasierte Empfehlung 18.E61	
Expertenkonsens	Konsensusstärke ++
Patientinnen mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung und einer hohen Komplexität Ihrer Situation sollen eine spezialisierte Palliativversorgung erhalten.	

Palliativmedizin (Synonym: Palliative Care) ist definiert als ein Ansatz zur Verbesserung der Lebensqualität von Patientinnen und ihren Familien, die mit Problemen im Zusammenhang mit einer lebensbedrohlichen Erkrankung konfrontiert werden. Dies geschieht durch Vorbeugen und Lindern von Leiden, durch frühzeitige Erkennung, sorgfältige Einschätzung und Behandlung von Schmerzen sowie anderen Problemen körperlicher, psychosozialer und spiritueller Art [240,464-478].

18.1 Bedürfnisse der Patientinnen

Das oberste palliativmedizinische Therapieziel – die individuelle Lebensqualität – kann nur gemeinsam mit der Patientin bewertet und definiert werden [479,480]. Belastungen der Patientin können körperlicher, psychosozialer, spiritueller und existentieller Art sein [475,477,478]. Der Bedarf soll regelmässig mittels geeigneter Instrumente mit der Patientin gemeinsam festgestellt werden [463].

Voraussetzung der Behandlung der Patientinnen und Bestandteil palliativmedizinischer Grundwerte ist die hohe Wertschätzung von Patienten-Autonomie und –Partizipation [465,469]. Diese beinhaltet neben der oben genannten routinemässigen Erfassung der Selbsteinschätzung von Lebensqualität und Symptomlast der Patientin auch die aktive Einbeziehung und umfassende und adäquate Information und Aufklärung der Patientin in/über die Entscheidungen für bestimmte Behandlungs- und Versorgungspräferenzen [466,475]. Angehörige oder andere von der Patientin benannte Vertrauenspersonen sollten in die Gespräche mit einbezogen werden. Um der Patientin zu ermöglichen, dass ihre Vertrauenspersonen auch im Falle von im Laufe der Krankheit möglicherweise auftretenden Bewusstseinsstörungen den mutmaßlichen Willen der Patientin möglichst gut vertreten können, gibt es das Angebot zur Beratung über Advance Care Planning und Unterstützung für das Abfassen einer „Vorsorgevollmacht für medizinische Belange“, einer Patientenverfügung und ggf. eines Notfallplanes [481]. Bezüglich weiterer palliativmedizinischer Aspekte unabhängig von der zugrunde liegenden Diagnose wird auf die S3-Leitlinie „Palliativmedizin“ des Leitlinienprogramms Onkologie (AWMF Registernummer 128001OL) verwiesen [463]. Sie erörtert ausführlich und organübergreifend Fragen der Symptomkontrolle, Palliativpflege, psychosozialer Begleitung und Versorgungsstrukturen.

18.2 Bedürfnisse von Angehörigen

Ein zentraler Punkt in der Palliativ-Versorgung ist die Einbeziehung der Angehörigen. Die Patientin hat grundsätzlich die Möglichkeit, gemäß ihren Wünschen Angehörige oder andere von der Patientin benannte Vertrauenspersonen in die Gespräche mit einzubeziehen. Aber auch die Wünsche und Ängste der Angehörigen selbst, sowie Ihre Bedürfnisse zum Beispiel nach Information spielen eine wichtige Rolle. Bezüglich weiterer palliativmedizinischer Aspekte zur Betreuung von Angehörigen wird auf die S3-Leitlinie „Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung“ des Leitlinienprogramms Onkologie (AWMF-Registernummer 128-001OL, [463]) verwiesen.

18.3 Palliativmedizinische Versorgung

Palliativmedizinische Versorgung umfasst medizinische Symptomkontrolle, Palliativpflege und psychosoziale Begleitung vom Beginn einer nicht-heilbaren Tumorerkrankung bis zum Tod [465-476,478,482]. In der Palliativsituation werden alle erforderlichen Maßnahmen an den individuellen Therapie- und Lebenszielen der Patientin orientiert [466,475]. Die bedarfsgerechte Verfügbarkeit palliativer Therapieangebote ist ein Ergebnis langjähriger Konsentierungsprozesse [466]. Für eine abgestufte Palliativversorgung ist es eine notwendige Voraussetzung, die Behandlungsintensität entsprechend der Symptombelastung zu variieren und gleichzeitig eine Kontinuität der palliativen Unterstützung zu gewährleisten [483-485].

Symptomkontrolle, Palliativpflege und psychosoziale Begleitung stehen dabei für drei Dimensionen palliativer Behandlung, die in jedem qualifizierten palliativen Betreuungsangebot enthalten sein müssen, unabhängig davon, auf welcher Ebene der Spezialisierung das Angebot angesiedelt ist. Die Palliativversorgung soll zusätzlich zu krankheitsmodifizierenden Therapien (*palliative Therapie*) mit dem primärem Therapieziel der Verbesserung der Lebensqualität, der Prophylaxe oder Behandlung von mit der Erkrankung oder mit diesen Therapien verbundenen Nebenwirkungen (*supportive Therapie*) und der bedarfsgerechten psychosozialen und psychoonkologischen Versorgung erfolgen [464,465,467,475,485-488].

Bei Patientinnen, bei denen eine hohe körperliche, psychosoziale oder spirituelle Belastung trotz allgemeiner palliativmedizinischer Maßnahmen fortbesteht, ist eine spezialisierte palliativmedizinische Mitbehandlung sinnvoll. Diese zeichnet sich dadurch aus, dass ein Team mit spezialisierter Ausbildung (z. B. Palliativpflege-Ausbildung oder ärztliche Zusatzbezeichnung „Palliativmedzin“), das schwerpunktmäßig und überwiegend mit palliativmedizinischen Aufgaben betraut ist, zusätzlich zur Routineversorgung mit in die Behandlung der Patientinnen eingebunden wird (S3-Leitlinie „Palliativmedizin“ (AWMF-Registernummer 128/001OL, [463]). Eine routinemäßige Integration spezialisierter palliativmedizinischer Angebote in örtliche Therapiestandards wird dabei gemäß aktueller internationaler Leitlinienempfehlungen angestrebt [466,475].

Für die Empfehlung zum frühzeitigen Einbezug von Palliativversorgung ab dem Zeitpunkt der Diagnosestellung einer inkurablen Erkrankungssituation (in dem Sinne einer allgemeinen Mitberücksichtigung von Aspekten der palliativen Ausgestaltung der letzten Lebensphase) sowie die

Empfehlung einer konkreten Mitbehandlung durch spezialisierte palliativmedizinische Versorgungsstrukturen bei komplexer Belastungssituation wurde die S3-Leitlinie Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung des Leitlinienprogramms Onkologie [463] aufgegriffen und durch aktuelle, zusätzliche Studienevidenz als nunmehr evidenzbasierte Empfehlung erweitert. Die hierfür herangezogenen zehn kontrollierten Studien aus den Jahren 2007 bis 2018 untersuchten zumeist inkurabel erkrankte Krebspatienten unterschiedlicher Entitäten, denen ärztliche, pflegerische oder multiprofessionelle spezialisierte palliative Mitbehandlungskonzepte zuteilwurden.

Der Aspekt der Frühzeitigkeit der Intervention (z. B. ab dem Zeitpunkt der Diagnosestellung) wurde insbesondere in den Studien von Bakitas et al. 2015 [489], Maltoni et al. 2016 [490], Temel et al. 2016 [491] und Temel et al. 2010 [483] Vanbutsele et al. 2018 [492] aufgegriffen. In den Kontrollgruppen wurden keine, bzw. nur die sonst üblichen oder zeitverzögerte Interventionen entgegengehalten. Als Outcome-Parameter wurde unterschiedliche Dimensionen von Lebensqualität, aber auch Ressourcennutzung, Kosten, Überlebenszeit und Zufriedenheit der Patienten methodisch divergent erfasst und teils signifikant positive Effekte (ohne Nachweis von Schadenspotenzial) beobachtet, wobei die Erfassung der Auswirkungen auf die Gesamtüberlebenszeit [483,489], insbesondere bei Temel et al. 2010 [483] methodisch kritisiert wurde.

Diese bei gemischten Kollektiven gefundene, positiv zu bewertende Evidenz wurde ebenfalls von Gaertner et al.[493] mit Fokus auf multiprofessionelle Teams und spezialisierte Versorgungsstrukturen zusammen getragen (zur Definition der spezialisierten Palliativversorgung vergl. [463]). Dieser Review bestätigte die grundsätzlich positiven Effekten der spezialisierten Palliativversorgung – insbesondere bei onkologischen Patienten und frühzeitiger und bedarfsorientierter Einbindung – auf einer breiteren Datenbasis [493].

Zudem bieten die folgenden Publikationen einen weiterführenden Einblick:[466,475,485,488,494-500].

18.4 Lymphödem der unteren Extremitäten

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

Diese Lymphödeme können die Lebensqualität der Patientinnen durch die Veränderung des Körperbildes, die Einschränkung der Beweglichkeit, Flüssigkeitssekretion und andere Mechanismen massiv beeinträchtigen [501,502].

Die wichtigsten Maßnahmen zur Prophylaxe dieses Symptoms sind die Beratung der Patientinnen über (i) die Vermeidung von Hautläsionen und (ii) die Minimierung der schwerkraftbedingten Ödembildung. Zur Therapie des Lymphödems siehe Kapitel 14.3. Die Wirksamkeit von Selen konnte für diese Indikation in einer Cochrane-Analyse Arbeit nicht nachgewiesen werden [503]. Akupunktur und Moxibustion werden häufig eingesetzt, kontrollierte und belastbare Wirksamkeitsuntersuchungen liegen nicht vor [504]. Die Gabe von Diuretika und Glukokortikoiden für die Behandlung des Lymphödems in der Palliativmedizin hat keine Verbesserung der Symptomkontrolle gezeigt [505]. Gleiches gilt für die Durchführung

mikrochirurgischer Interventionen, die Anwendung von Fibrinkleber und die Gabe von Flavonoiden und Kumarinen [505,506].

In der Palliativsituation ist ein Lymphödem häufig therapierefraktär.



VI Abbildungsverzeichnis

<i>Abb. 1: Grafische Darstellung der Leitlinienkommission</i>	21
<i>Abb. 2: Konsentierter Versorgungsalgorithmus der Leitliniengruppe</i>	62
<i>Abb. 3: Ablaufschema für die Diagnostik und Therapie des Vaginalkarzinoms unter fakultativer Einbeziehung des Sentinel-LK-Verfahrens</i>	122



VII Tabellenverzeichnis

<i>Tab. 1: Federführende und koordinierende Leitlinienautoren:</i>	15
<i>Tab. 2: Weitere Leitlinienautoren/-innen:</i>	15
<i>Tab. 3: Repräsentativität der Leitliniengruppe: Beteiligung der Anwenderzielgruppe</i>	16
<i>Tab. 4: Repräsentativität der Leitliniengruppe: Beteiligung der Patientenzielgruppe</i>	17
<i>Tab. 5: Beteiligte Mandatsträger/innen (alphabetisch geordnet nach Institution):</i>	18
<i>Tab. 6: Eingeladene, aber nicht beteiligte Fachgesellschaften (aphabetisch geordnet nach Institution) ..</i>	20
<i>Tab. 7: Verwendete Abkürzungen</i>	25
<i>Tab. 8: Graduierung von Empfehlungen (deutschsprachig)</i>	35
<i>Tab. 9: Graduierung von Empfehlungen (englischsprachig)</i>	35
<i>Tab. 10: Einteilung zur Zustimmung der Konsensusbildung</i>	36
<i>Tab. 11: Zusammenfassung aller Interessenkonflikte der Mandatsträger</i>	42
<i>Tab. 12: Zusammenfassung aller Interessenkonflikte der Autoren</i>	45
<i>Tab. 13: Nomenklatur der HPV-assoziierten Präkanzerosen der Vagina</i>	65
<i>Tab. 14: Prognosefaktoren beim Vaginalkarzinom</i>	75
<i>Tab. 15: Ergebnisse der diagnostischen Verfahren zur Detektion von Lymphknotenmetastasen</i>	82
<i>Tab. 16: Ergebnisse der diagnostischen Verfahren zur Detektion von Beckenrezidiven gynäkologischer Primärtumoren</i>	85
<i>Tab. 17: FIGO (zit. n. WHO-Klass. 2014) / TNM 2017: Staging des Vaginalkarzinoms</i>	87
<i>Tab. 18: Therapieoptionen bei high grade VaIN in Abhängigkeit von der Lokalisation</i>	99
<i>Tab. 19 Therapieempfehlung in Abhängigkeit vom Grad der VaIN</i>	101
<i>Tab. 20: Lokalisation der LK-Metastasen in Abhängigkeit vom Primärtumorsitz bei 35 Fällen von Vaginalmalignom</i>	108
<i>Tab. 21: Lokalisation der Sentinel-LK in Abhängigkeit vom Primärtumorsitz bei 11 Fällen von Vaginalmalignom</i>	111
<i>Tab. 22: Lokalisation der Sentinel-LK in Abhängigkeit vom Primärtumorsitz bei 7 Fällen von Vaginalkarzinomen</i>	111
<i>Tab. 23: Übersicht über die Reaktionen auf die Mapping-Resultate</i>	121
<i>Tab. 24: Übersicht über die Konsequenzen aus den Ergebnissen der SNB</i>	121
<i>Tab. 25: Vorgehen bei eingeschränkter Operabilität</i>	122
<i>Tab. 26: Emetogenes Potenzial intravenös applizierter antineoplastischer Substanzen</i>	136

VII Tabellenverzeichnis

<i>Tab. 27 Emetogenes Potenzial oral applizierter antineoplastischer Substanzen</i>	<i>136</i>
<i>Tab. 28: Antiemetische Prophylaxe des chemotherapie-induzierten Erbrechens</i>	<i>137</i>
<i>Tab. 29: Risikokategorien der Strahlentherapie für Übelkeit/Erbrechen</i>	<i>138</i>
<i>Tab. 30: Patientenbezogene Riskofaktoren für febrile Neutropenie (FN)</i>	<i>140</i>
<i>Tab. 31: Laborparameter für potentiell behandelbare Differentialdiagnosen zu Fatigue</i>	<i>152</i>
<i>Tab. 32: Definition von Fatigue nach der Fatigue Coalition</i>	<i>153</i>

VIII Literaturverzeichnis

1. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DKH, AWMF). S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom, Langversion, 1.0, AWMF-Registernummer: 032/033OL. In; 2014
2. HPV-Managementforum (HPV-MF), Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. (PEG). S3 Leitlinie - Impfprävention HPV-assoziiierter Neoplasien, AWMF Registernummer 082/002. 2013;
3. Schubert-Fritschle G, Schlesinger-Raab A, Engel J. Malignome der Vulva und Vagina. In: Dannecker C, Kolben M, Kürzl R, Hrsg. Manuale Tumorzentrum München. 2nd. Aufl: Zuckschwerdt Verlag; 2011
4. Lilic V, Lilic G, Filipovic S, Visnjic M, Zivadinovic R. Primary carcinoma of the vagina. Journal of BUON : official journal of the Balkan Union of Oncology 2010; 15: 241-247
5. Seifried S, Haydu LE, Quinn MJ, Scolyer RA, Stretch JR, Thompson JF. Melanoma of the vulva and vagina: principles of staging and their relevance to management based on a clinicopathologic analysis of 85 cases. Ann Surg Oncol 2015; 22: 1959-1966
6. Naves AE, Monti JA, Chichoni E. Basal cell-like carcinoma in the upper third of the vagina. Am J Obstet Gynecol 1980; 137: 136-137
7. Melnick S, Cole P, Anderson D, Herbst A. Rates and risks of diethylstilbestrol-related clear-cell adenocarcinoma of the vagina and cervix. An update. N Engl J Med 1987; 316: 514-516
8. Ries LAG, Young JL, Keel GE, Eisner MP, Lin YD, Horner MJ, (editors). SEER Survival Monograph: Cancer Survival Among Adults: U.S. SEER Program, 1988-2001, Patient and Tumor Characteristics. National Cancer Institute, SEER Program, NIH Pub. No. 07-6215, Bethesda, MD. 2007;
9. Madsen BS, Jensen HL, van den Brule AJ, Wohlfahrt J, Frisch M. Risk factors for invasive squamous cell carcinoma of the vulva and vagina--population-based case-control study in Denmark. International journal of cancer Journal international du cancer 2008; 122: 2827-2834
10. Alemany L, Saunier M, Tinoco L, Quiros B, Alvarado-Cabrero I, Alejo M, Joura EA, Maldonado P, Klaustermeier J, Salmeron J, Bergeron C, Petry KU, Guimera N, Clavero O, Murillo R, Clavel C, Wain V, Geraets DT, Jach R, Cross P, Carrilho C, Molina C, Shin HR, Mandys V, Nowakowski AM, Vidal A, Lombardi L, Kitchener H, Sica AR, Magana-Leon C, Pawlita M, Quint W, Bravo IG, Munoz N, de Sanjose S, Bosch FX, group HVs. Large contribution of human papillomavirus in vaginal neoplastic lesions: a worldwide study in 597 samples. European journal of cancer 2014; 50: 2846-2854
11. 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: 1061-1067
12. Halonen P, Jakobsson M, Heikinheimo O, Riska A, Gissler M, Pukkala E. Lichen sclerosus and risk of cancer. International journal of cancer Journal international du cancer 2017; 140: 1998-2002
13. Henson D, Tarone R. An epidemiologic study of cancer of the cervix, vagina, and vulva based on the Third National Cancer Survey in the United States. Am J Obstet Gynecol 1977; 129: 525-532
14. Aho M, Vesterinen E, Meyer B, Purola E, Paavonen J. Natural history of vaginal intraepithelial neoplasia. Cancer 1991; 68: 195-197

15. Zeligs KP, Byrd K, Tarney CM, Howard RS, Sims BD, Hamilton CA, Stany MP. A clinicopathologic study of vaginal intraepithelial neoplasia. *Obstetrics and gynecology* 2013; 122: 1223-1230
16. Hoffman MS, DeCesare SL, Roberts WS, Fiorica JV, Finan MA, Cavanagh D. Upper vaginectomy for in situ and occult, superficially invasive carcinoma of the vagina. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166: 30-33
17. Gunderson CC, Nugent EK, Elfrink SH, Gold MA, Moore KN. A contemporary analysis of epidemiology and management of vaginal intraepithelial neoplasia. *Am J Obstet Gynecol* 2013; 208: 410 e411-416
18. Jentschke M, Hoffmeister V, Soergel P, Hillemanns P. Clinical presentation, treatment and outcome of vaginal intraepithelial neoplasia. *Archives of gynecology and obstetrics* 2016; 293: 415-419
19. Sinno AK, Saraiya M, Thompson TD, Hernandez BY, Goodman MT, Steinau M, Lynch CF, Cozen W, Saber MS, Peters ES, Wilkinson EJ, Copeland G, Hopenhayn C, Watson M, Lyu C, Unger ER. Human papillomavirus genotype prevalence in invasive vaginal cancer from a registry-based population. *Obstetrics and gynecology* 2014; 123: 817-821
20. 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. *International journal of cancer Journal international du cancer* 2009; 124: 1626-1636
21. Daling JR, Madeleine MM, Schwartz SM, Shera KA, Carter JJ, McKnight B, Porter PL, Galloway DA, McDougall JK, Tamimi H. A population-based study of squamous cell vaginal cancer: HPV and cofactors. *Gynecologic oncology* 2002; 84: 263-270
22. Sherman JF, Mount SL, Evans MF, Skelly J, Simmons-Arnold L, Eltabbakh GH. Smoking increases the risk of high-grade vaginal intraepithelial neoplasia in women with oncogenic human papillomavirus. *Gynecologic oncology* 2008; 110: 396-401
23. Gadducci A, Fabrini MG, Lanfredini N, Sergiampietri C. Squamous cell carcinoma of the vagina: natural history, treatment modalities and prognostic factors. *Critical reviews in oncology/hematology* 2015; 93: 211-224
24. Strander B, Andersson-Ellstrom A, Milsom I, Sparen P. Long term risk of invasive cancer after treatment for cervical intraepithelial neoplasia grade 3: population based cohort study. *Bmj* 2007; 335: 1077
25. Abulizi G, Li H, Mijiti P, Abulimiti T, Cai J, Gao J, Meng D, Abula R, Abudereyimu T, Aizezi A, Qiao Y. Risk factors for human papillomavirus infection prevalent among Uyghur women from Xinjiang, China. *Oncotarget* 2017 Jun 30;8(58) 97955-97964
26. Canadas MP, Bosch FX, Junquera ML, Ejarque M, Font R, Ordonez E, de Sanjose S. Concordance of prevalence of human papillomavirus DNA in anogenital and oral infections in a high-risk population. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 1330-1332
27. Winer RL, Hughes JP, Feng Q, O'Reilly S, Kiviat NB, Holmes KK, Koutsky LA. Condom use and the risk of genital human papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med* 2006; 354: 2645-2654
28. Sopracordevole F, Manciola F, Clemente N, De Piero G, Buttignol M, Giorda G, Ciavattini A. Abnormal Pap Smear and Diagnosis of High-Grade Vaginal Intraepithelial Neoplasia: A Retrospective Cohort Study. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94: e1827
29. Gupta S, Sodhani P, Singh V, Sehgal A. Role of vault cytology in follow-up of hysterectomized women: results and inferences from a low resource setting. *Diagnostic cytopathology* 2013; 41: 762-766

30. Strander B, Hallgren J, Sparen P. Effect of ageing on cervical or vaginal cancer in Swedish women previously treated for cervical intraepithelial neoplasia grade 3: population based cohort study of long term incidence and mortality. *Bmj* 2014; 348: f7361
31. Vinokurova S, Wentzensen N, Eienkel J, Klaes R, Ziegert C, Melsheimer P, Sartor H, Horn LC, Hockel M, von Knebel Doeberitz M. Clonal history of papillomavirus-induced dysplasia in the female lower genital tract. *Journal of the National Cancer Institute* 2005; 97: 1816-1821
32. Jamieson DJ, Paramsothy P, Cu-Uvin S, Duerr A, Group HIVERS. Vulvar, vaginal, and perianal intraepithelial neoplasia in women with or at risk for human immunodeficiency virus. *Obstetrics and gynecology* 2006; 107: 1023-1028
33. Lee YC, Holcomb K, Buhl A, Holden J, Abulafia O. Rapid progression of primary vaginal squamous cell carcinoma in a young HIV-infected woman. *Gynecologic oncology* 2000; 78: 380-382
34. Batista TP, Morais JA, Reis TJ, Macedo FI. A rare case of invasive vaginal carcinoma associated with vaginal prolapse. *Archives of gynecology and obstetrics* 2009; 280: 845-848
35. Ghosh SB, Tripathi R, Mala YM, Khurana N. Primary invasive carcinoma of vagina with third degree uterovaginal prolapse: a case report and review of literature. *Archives of gynecology and obstetrics* 2009; 279: 91-93
36. Harris RM, Waring RH. Diethylstilboestrol--a long-term legacy. *Maturitas* 2012; 72: 108-112
37. Herbst AL, Scully RE. Adenocarcinoma of the vagina in adolescence. A report of 7 cases including 6 clear-cell carcinomas (so-called mesonephromas). *Cancer* 1970; 25: 745-757
38. Smith EK, White MC, Weir HK, Peipins LA, Thompson TD. Higher incidence of clear cell adenocarcinoma of the cervix and vagina among women born between 1947 and 1971 in the United States. *Cancer causes & control : CCC* 2012; 23: 207-211
39. National German Guideline S2k. Diagnosis, Therapy, and Follow-Up Care of Vulvar Cancer and its Precursors, AWMF Registry No. 015/059. In; 2015
40. Deutsche Krebsgesellschaft. Kennzahlenauswertung 2014, Jahresbericht der zertifizierten Gynäkologischen Krebszentren. In: Deutsche Krebsgesellschaft 2014
41. Wesselmann S, Beckmann MW, Winter A. The concept of the certification system of the German Cancer Society and its impact on gynecological cancer care. *Archives of gynecology and obstetrics* 2014; 289: 7-12
42. Beckmann M, Jud S. Gynäkologische Krebszentren- Kompetenzbündelung zur Qualitätsbesserung. *Frauenheilkunde up2date* 2009; 3: 71-74
43. Kowalski C, Wesselmann S, Kreienberg R, Schulte H, Pfaff H. Zertifizierte Brustkrebszentren aus Sicht der Patientinnen: Stärken und Verbesserungspotenziale. *Geburtsh Frauenheilk* 2012; 71
44. Huthmann D, T. S, Post S, Benz S, Stinner B, Wesselmann S. Zertifizierte Darmkrebszentren aus Sicht der Zentrumsleitungen: Ergebnisse einer Schlüsselpersonenbefragung. *Z Gastroenterol* 2012; 50: 753-759
45. Wesselmann S, Winter A, Ferencz J, Seufferlein T, Post S. Documented quality of care in certified colorectal cancer centers in Germany: German Cancer Society benchmarking report for 2013. *International journal of colorectal disease* 2014; 29: 511-518

46. Beckmann MW, Adler G, Albers P, Bruns J, Ehninger G, Hauschild A, Neuhaus P, Schmiegel W, Schmitz S, Schmoll H-J, Weller M, Wiegel T, Bamberg M. Dreistufenmodell optimiert Behandlung unter Kostendeckung. *Dtsch Arztebl* 2007; 104: 3004-3009
47. Beckmann MW, Jud SM. Gynäkologische Krebszentren- Kompetenzbündelung zur Qualitätsbesserung. *Frauenheilkunde up2date* 2009; 3: 71-74
48. Ioka A, Tsukuma H, Ajiki W, Oshima A. Influence of hospital procedure volume on uterine cancer survival in Osaka, Japan. *Cancer Sci* 2005; 96: 689-694
49. Diaz-Montes TP, Zahurak ML, Giuntoli RL, 2nd, Gardner GJ, Bristow RE. Uterine cancer in Maryland: impact of surgeon case volume and other prognostic factors on short-term mortality. *Gynecologic oncology* 2006; 103: 1043-1047
50. Wright JD, Lewin SN, Deutsch I, Burke WM, Sun X, Herzog TJ. The influence of surgical volume on morbidity and mortality of radical hysterectomy for cervical cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 205: 225 e221-227
51. Woo Yin L, Kyrgiou M, Bryant A, Everett T, Dickinson Heather O. Centralisation of services for gynaecological cancer. *Im Internet*: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD007945.pub2/abstract>
<http://onlinelibrary.wiley.com/store/10.1002/14651858.CD007945.pub2/asset/CD007945.pdf?v=1&t=hkl77owo&s=8006bc2fcf2ec1ad2c81e6ff2cccae61a37c5705>
52. Ferenczy AS, Colgan TJ, Herrington CS, Hirschowitz L, Löning T, Park KJ, Stoler M, Wells M, Wilbur DC, Wright T. Epithelial tumors of the vagina. In: Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, Young RH, Hrsg. *WHO Classification of Tumours of the Female Reproductive Tract*. Lyon: IARC Press; 2014:210-217
53. Horn LC, Schierle K. Pathologie der Präkanzerosen und der Karzinome von Vulva und Vagina sowie morphologische Prognosefaktoren. *Onkologe* 2009; 15: 15-27
54. Horn LC, Schierle K, Schmidt D, Ulrich U, Liebmann A, Wittekind C. [Current TNM/FIGO classification for cervical and endometrial cancer as well as malignant mixed müllerian tumors. Facts and background]. *Der Pathologe* 2011; 32: 239-243
55. Darragh TM, Colgan TJ, Thomas Cox J, Heller DS, Henry MR, Luff RD, McCalmont T, Nayar R, Palefsky JM, Stoler MH, Wilkinson EJ, Zaino RJ, Wilbur DC. The Lower Anogenital Squamous Terminology Standardization project for HPV-associated lesions: background and consensus recommendations from the College of American Pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. *International journal of gynecological pathology : official journal of the International Society of Gynecological Pathologists* 2013; 32: 76-115
56. Smith JS, Backes DM, Hoots BE, Kurman RJ, Pimenta JM. Human papillomavirus type-distribution in vulvar and vaginal cancers and their associated precursors. *Obstetrics and gynecology* 2009; 113: 917-924
57. 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 epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology* 2008; 17: 1611-1622
58. Zhang J, Chang X, Qi Y, Zhang Y, Zhang S. A retrospective study of 152 women with vaginal intraepithelial neoplasia. *Int J Gynaecol Obstet* 2016; 133: 80-83
59. Srodon M, Stoler MH, Baber GB, Kurman RJ. The distribution of low and high-risk HPV types in vulvar and vaginal intraepithelial neoplasia (VIN and VaIN). *Am J Surg Pathol* 2006; 30: 1513-1518

60. Alemany L, Saunier M, Tinoco L, Quiros B, Alvarado-Cabrero I, Alejo M, Joura EA, Maldonado P, Klaustermeier J, Salmeron J, Bergeron C, Petry KU, Guimera N, Clavero O, Murillo R, Clavel C, Wain V, Geraets DT, Jach R, Cross P, Carrilho C, Molina C, Shin HR, Mandys V, Nowakowski AM, Vidal A, Lombardi L, Kitchener H, Sica AR, Magana-Leon C, Pawlita M, Quint W, Bravo IG, Munoz N, de Sanjose S, Bosch FX. Large contribution of human papillomavirus in vaginal neoplastic lesions: a worldwide study in 597 samples. *European journal of cancer* 2014; 50: 2846-2854
61. del Pino M, Rodriguez-Carunchio L, Alonso I, Torne A, Rodriguez A, Fuste P, Castillo P, Nonell R, Abu-Lhiga N, Ordi J. Clinical, colposcopic and pathological characteristics of cervical and vaginal high-grade lesions negative for HPV by Hybrid Capture 2. *Gynecologic oncology* 2011; 122: 515-520
62. Hockel M, Horn LC, Illig R, Dornhofer N, Fritsch H. Ontogenetic anatomy of the distal vagina: relevance for local tumor spread and implications for cancer surgery. *Gynecologic oncology* 2011; 122: 313-318
63. Rome RM, England PG. Management of vaginal intraepithelial neoplasia: A series of 132 cases with long-term follow-up. *Int J Gynecol Cancer* 2000; 10: 382-390
64. Sillman FH, Fruchter RG, Chen YS, Camilien L, Sedlis A, McTigue E. Vaginal intraepithelial neoplasia: risk factors for persistence, recurrence, and invasion and its management. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176: 93-99
65. Ratnavelu N, Patel A, Fisher AD, Galaal K, Cross P, Naik R. High-grade vaginal intraepithelial neoplasia: can we be selective about who we treat? *BJOG* 2013; 120: 887-893
66. Hampl M, Wentzensen N, Vinokurova S, von Knebel-Doeberitz M, Poremba C, Bender HG, Kueppers V. Comprehensive analysis of 130 multicentric intraepithelial female lower genital tract lesions by HPV typing and p16 expression profile. *Journal of cancer research and clinical oncology* 2007; 133: 235-245
67. Maniar KP, Sanchez B, Paintal A, Gursel DB, Nayar R. Role of the Biomarker p16 in Downgrading -IN 2 Diagnoses and Predicting Higher-grade Lesions. *Am J Surg Pathol* 2015; 39: 1708-1718
68. Fadare O. Vaginal stromal sclerosis: a distinctive stromal change associated with vaginal atrophy. *International journal of gynecological pathology : official journal of the International Society of Gynecological Pathologists* 2011; 30: 295-300
69. Indraccolo U, Baldoni A. A simplified classification for describing colposcopic vaginal patterns. *J Low Genit Tract Dis* 2012; 16: 75-79
70. Diakomanolis E, Stefanidis K, Rodolakis A, Haidopoulos D, Sindos M, Chatzipappas I, Michalas S. Vaginal intraepithelial neoplasia: report of 102 cases. *Eur J Gynaecol Oncol* 2002; 23: 457-459
71. Gagne HM. Colposcopy of the vagina and vulva. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2008; 35: 659-669; x
72. Griesser H, Marquardt K, Jordan B, Kühn W, Neis K, Neumann HH, Bollmann R, Pöschel P, Steiner M, Schenck U. Münchner Nomenklatur III. *Frauenarzt* 2013; 54: 1042-1048
73. Delport ES. Extramammary Paget's disease of the vulva: An annotated review of the current literature. *Australas J Dermatol* 2013; 54: 9-21
74. Mahdi H, Thrall M, Agoff N, Doherty M. Pagetoid adenocarcinoma in situ of the cervix with pagetoid spread into the vagina. *Obstetrics and gynecology* 2011; 118: 461-463
75. Akgul M, Bomeisl PB, MacLennan GT. Extravesical Pagetoid Spread of Urothelial Carcinoma in Situ. A Report of Five Cases. *Anal Quant Cytopathol Histopathol* 2015; 37: 364-368

76. Lu B, Liang Y. Pagetoid spread of bladder urothelial carcinoma to the vagina and vulva. *J Low Genit Tract Dis* 2015; 19: e13-16
77. Nomura H, Matoda M, Okamoto S, Omatsu K, Kondo E, Kato K, Umayahara K, Takeshima N. Clinical characteristics of non-squamous cell carcinoma of the vagina. *Int J Gynecol Cancer* 2015; 25: 320-324
78. Ferreira M, Crespo M, Martins L, Felix A. HPV DNA detection and genotyping in 21 cases of primary invasive squamous cell carcinoma of the vagina. *Mod Pathol* 2008; 21: 968-972
79. Del Pino M, Rodriguez-Carunchio L, Ordi J. Pathways of vulvar intraepithelial neoplasia and squamous cell carcinoma. *Histopathology* 2013; 62: 161-175
80. Wu X, Matanoski G, Chen VW, Saraiya M, Coughlin SS, King JB, Tao XG. Descriptive epidemiology of vaginal cancer incidence and survival by race, ethnicity, and age in the United States. *Cancer* 2008; 113: 2873-2882
81. Hellman K, Johansson H, Andersson S, Pettersson F, Auer G. Prognostic significance of cell cycle- and invasion-related molecular markers and genomic instability in primary carcinoma of the vagina. *Int J Gynecol Cancer* 2013; 23: 41-51
82. Fuste V, del Pino M, Perez A, Garcia A, Torne A, Pahisa J, Ordi J. Primary squamous cell carcinoma of the vagina: human papillomavirus detection, p16(INK4A) overexpression and clinicopathological correlations. *Histopathology* 2010; 57: 907-916
83. Wittekind C. TNM-Klassifikation maligner Tumoren. In. 8 ed. Weinheim: Wiley-VHC; 2017:213-215
84. Adams TS, Cuello MA. Cancer of the vagina. *Int J Gynaecol Obstet* 2018; 143 Suppl 2: 14-21
85. Kurman RJ, Ronnett BM, Sherman ME, Wilkinson EJ. Tumors of the Vagina. Tumors of the Cervix, Vagina and Vulva. In: Kurman RJ, Ronnett BM, Sherman ME, Wilkinson EJ, Hrsg. *AFIP Atlas of Tumor Pathology, Series 4*. Silver Spring: ARP Press; 2010:255-291
86. FIGO Committee on Gynecologic Oncology. Current FIGO staging for cancer of the vagina, fallopian tube, ovary, and gestational trophoblastic neoplasia. *Int J Gynaecol Obstet* 2009; 105: 3-4
87. Peters WA, 3rd, Kumar NB, Morley GW. Microinvasive carcinoma of the vagina: a distinct clinical entity? *Am J Obstet Gynecol* 1985; 153: 505-507
88. Wilkinson EJ, Rico MJ, Pierson KK. Microinvasive carcinoma of the vulva. *International journal of gynecological pathology : official journal of the International Society of Gynecological Pathologists* 1982; 1: 29-39
89. Crum CP, Herrington CS, McCluggage WG, Regauer S, Wilkinson EJ. Epithelial Tumors of the Vulva. In: Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, Young RH, Hrsg. *WHO Classification of Tumours of the Female Reproductive Tract*. Lyon: IARC Press; 2014:233-242
90. Dunn M, Morgan MB, Beer TW. Perineural invasion: identification, significance, and a standardized definition. *Dermatologic surgery : official publication for American Society for Dermatologic Surgery [et al]* 2009; 35: 214-221
91. Liebig C, Ayala G, Wilks JA, Berger DH, Albo D. Perineural invasion in cancer: a review of the literature. *Cancer* 2009; 115: 3379-3391
92. Wittekind C, Compton C, Brierley J, Sobin L. TNM Supplement. A Commentary on Uniform USe. London: Wiley-Blackwell; 2012

93. Hirschowitz L, Faruqi A, Fulmali R, Ganesan R, McCluggage WG. Royal College of Pathologists. Tissue pathways for gynaecological pathology. 2015; available at http://www.rcpath.org/Resources/RCPPath/Migrated%20Resources/Documents/G/G073_TPGynaee_Jan%2015.pdf. last accessed 29.09.2016
94. CAP: College of American Pathologists. Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Carcinoma of the Vagina. 2013; available at http://www.cap.org/apps/docs/committees/cancer/cancer_protocols/2013/Vagina_13p_rotocol_3103.pdf. last accessed 14.01.2018;
95. Hacker NF, Eifel PJ. Vaginal Cancer. In: Berek JS, Hacker NF, Hrsg. Berek&Hacker`s Gynecologic Oncology. 6. Aufl: Wolters Kluwer; 2015
96. Hacker NF, Eifel PJ, van der Velden J. Cancer of the vagina. Int J Gynaecol Obstet 2015; 131 Suppl 2: S84-87
97. Horn LC, Einkenkel J, Hockel M, Kolbl H, Kommos F, Lax SF, Riethdorf L, Schnurch HG, Schmidt D. [Recommendations for the handling and oncologic pathology report of lymph node specimens submitted for evaluation of metastatic disease in gynecologic malignancies]. Der Pathologe 2005; 26: 266-272
98. Lawrence WD. ADASP recommendations for processing and reporting of lymph node specimens submitted for evaluation of metastatic disease. Virchows Archiv : an international journal of pathology 2001; 439: 601-603
99. Hunt JL, Baloch ZW, LiVolsi VA. Sentinel lymph node evaluation for tumor metastasis. Semin Diagn Pathol 2002; 19: 263-277
100. Cibula D, Oonk MH, Abu-Rustum NR. Sentinel lymph node biopsy in the management of gynecologic cancer. Curr Opin Obstet Gynecol 2015; 27: 66-72
101. Slomovitz BM, Coleman RL, Oonk MH, van der Zee A, Levenback C. Update on sentinel lymph node biopsy for early-stage vulvar cancer. Gynecologic oncology 2015; 138: 472-477
102. Hermanek P, Hutter RV, Sobin LH, Wittekind C. International Union Against Cancer. Classification of isolated tumor cells and micrometastasis. Cancer 1999; 86: 2668-2673
103. Lee YS, Rhim CC, Lee HN, Lee KH, Park JS, Namkoong SE. HPV status in sentinel nodes might be a prognostic factor in cervical cancer. Gynecologic oncology 2007; 105: 351-357
104. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DKH, AWMF). Interdisziplinäre S2k Leitlinie für die Diagnostik und Therapie des Vulvakarzinoms und seiner Vorstufen, AWMF-Registrierungsnummer: 015-059. In. München: W. Zuckschwerdt Verlag; 2009
105. van Dam P, Sonnemans H, van Dam PJ, Verkinderen L, Dirix LY. Sentinel node detection in patients with vaginal carcinoma. Gynecologic oncology 2004; 92: 89-92
106. Hauspy J, Beiner M, Harley I, Ehrlich L, Rasty G, Covens A. Sentinel lymph node in vulvar cancer. Cancer 2007; 110: 1015-1023
107. Boran N, Kayikcioglu F, Kir M. Sentinel lymph node procedure in early vulvar cancer. Gynecologic oncology 2003; 90: 492-493
108. Hiniker SM, Roux A, Murphy JD, Harris JP, Tran PT, Kapp DS, Kidd EA. Primary squamous cell carcinoma of the vagina: prognostic factors, treatment patterns, and outcomes. Gynecologic oncology 2013; 131: 380-385
109. Shah CA, Goff BA, Lowe K, Peters WA, 3rd, Li CI. Factors affecting risk of mortality in women with vaginal cancer. Obstetrics and gynecology 2009; 113: 1038-1045

110. Gunderson CC, Nugent EK, Yunker AC, Rocconi RP, Graybill WS, Erickson BK, Moore KN. Vaginal cancer: the experience from 2 large academic centers during a 15-year period. *J Low Genit Tract Dis* 2013; 17: 409-413
111. Stock RG, Chen AS, Seski J. A 30-year experience in the management of primary carcinoma of the vagina: analysis of prognostic factors and treatment modalities. *Gynecologic oncology* 1995; 56: 45-52
112. Ghezelayagh T, Rauh-Hain JA, Growdon WB. Comparing mortality of vaginal sarcoma, squamous cell carcinoma, and adenocarcinoma in the surveillance, epidemiology, and end results database. *Obstetrics and gynecology* 2015; 125: 1353-1361
113. Hellman K, Lundell M, Silfversward C, Nilsson B, Hellstrom AC, Frankendal B. Clinical and histopathologic factors related to prognosis in primary squamous cell carcinoma of the vagina. *Int J Gynecol Cancer* 2006; 16: 1201-1211
114. Tjalma WA, Monaghan JM, de Barros Lopes A, Naik R, Nordin AJ, Weyler JJ. The role of surgery in invasive squamous carcinoma of the vagina. *Gynecologic oncology* 2001; 81: 360-365
115. Frank SJ, Jhingran A, Levenback C, Eifel PJ. Definitive radiation therapy for squamous cell carcinoma of the vagina. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2005; 62: 138-147
116. Aktas M, de Jong D, Nuyttens JJ, van der Zee J, Wielheesen DH, Batman E, Burger CW, Ansink AC. Concomitant radiotherapy and hyperthermia for primary carcinoma of the vagina: a cohort study. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology* 2007; 133: 100-104
117. Platta CS, Anderson B, Geye H, Das R, Straub M, Bradley K. Adjuvant and definitive radiation therapy for primary carcinoma of the vagina using brachytherapy and external beam radiation therapy. *J Contemp Brachytherapy* 2013; 5: 76-82
118. Lian J, Dundas G, Carlone M, Ghosh S, Pearcey R. Twenty-year review of radiotherapy for vaginal cancer: an institutional experience. *Gynecologic oncology* 2008; 111: 298-306
119. Chyle V, Zagars GK, Wheeler JA, Wharton JT, Delclos L. Definitive radiotherapy for carcinoma of the vagina: outcome and prognostic factors. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 1996; 35: 891-905
120. Stryker JA. Radiotherapy for vaginal carcinoma: a 23-year review. *The British journal of radiology* 2000; 73: 1200-1205
121. Blecharz P, Reinfuss M, Jakubowicz J, Skotnicki P, Luczynska E, Bodzek M, Urbanski K. Radiation therapy complications in patients with primary invasive vaginal carcinoma. *Ginekologia polska* 2013; 84: 206-210
122. Tran PT, Su Z, Lee P, Lavori P, Husain A, Teng N, Kapp DS. Prognostic factors for outcomes and complications for primary squamous cell carcinoma of the vagina treated with radiation. *Gynecologic oncology* 2007; 105: 641-649
123. Beller U, Sideri M, Maisonneuve P, Benedet JL, Heintz AP, Ngan HY, Pecorelli S, Odicino F, Creasman WT. Carcinoma of the vagina. *J Epidemiol Biostat* 2001; 6: 141-152
124. Creasman WT. Vaginal cancers. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2005; 17: 71-76
125. Atienza-Amores M, Guerini-Rocco E, Soslow RA, Park KJ, Weigelt B. Small cell carcinoma of the gynecologic tract: a multifaceted spectrum of lesions. *Gynecologic oncology* 2014; 134: 410-418
126. Blecharz P, Reinfuss M, Rys J, Jakubowicz J, Skotnicki P, Wysocki W. Radiotherapy for carcinoma of the vagina. Immunocytochemical and cytofluorometric analysis of

- prognostic factors. *Strahlentherapie und Onkologie* : Organ der Deutschen Röntgengesellschaft [et al] 2013; 189: 394-400
127. Brunner AH, Grimm C, Polterauer S, Hefler L, Stani J, Heinze G, Horvat R. The prognostic role of human papillomavirus in patients with vaginal cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2011; 21: 923-929
 128. Alonso I, Felix A, Torne A, Fuste V, del Pino M, Castillo P, Balasch J, Pahisa J, Rios J, Ordi J. Human papillomavirus as a favorable prognostic biomarker in squamous cell carcinomas of the vagina. *Gynecologic oncology* 2012; 125: 194-199
 129. Hellman K, Lindquist D, Ranhem C, Wilander E, Andersson S. Human papillomavirus, p16(INK4A), and Ki-67 in relation to clinicopathological variables and survival in primary carcinoma of the vagina. *British journal of cancer* 2014; 110: 1561-1570
 130. Sibal M. Gel Sonovaginography: A New Way of Evaluating a Variety of Local Vaginal and Cervical Disorders. *J Ultrasound Med* 2016; 35: 2699-2715
 131. Karam A, Berek JS, Russell T. Vulvar cancer: Staging, treatment, and prognosis. Im Internet: www.uptodate.com:
 132. 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. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2003; 57: 419-424
 133. Homesley HD, Bundy BN, Sedlis A, Jordan E, Berek JS, Jahshan A, Mortel R. Prognostic factors for groin node metastasis in squamous cell carcinoma of the vulva (a Gynecologic Oncology Group study). *Gynecologic oncology* 1993; 49: 279-283
 134. Palsdottir K, Fischerova D, Franchi D, Testa A, Di Legge A, Epstein E. Preoperative prediction of lymph node metastasis and deep stromal invasion in women with invasive cervical cancer: prospective multicenter study using 2D and 3D ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 45: 470-475
 135. Land R, Herod J, Moskovic E, King M, Sohaib SA, Trott P, Nasiri N, Shepherd JH, Bridges JE, Ind TE, Blake P, Barton DP. Routine computerized tomography scanning, groin ultrasound with or without fine needle aspiration cytology in the surgical management of primary squamous cell carcinoma of the vulva. *Int J Gynecol Cancer* 2006; 16: 312-317
 136. Freeman SJ, Aly AM, Kataoka MY, Addley HC, Reinhold C, Sala E. The revised FIGO staging system for uterine malignancies: implications for MR imaging. *Radiographics* 2012; 32: 1805-1827
 137. Bipat S, Glas AS, van der Velden J, Zwinderman AH, Bossuyt PM, Stoker J. Computed tomography and magnetic resonance imaging in staging of uterine cervical carcinoma: a systematic review. *Gynecologic oncology* 2003; 91: 59-66
 138. Thomeer MG, Gerestein C, Spronk S, van Doorn HC, van der Ham E, Hunink MG. Clinical examination versus magnetic resonance imaging in the pretreatment staging of cervical carcinoma: systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol* 2013; 23: 2005-2018
 139. SIGN, (Scottish Intercollegiate Guidelines Network). Management of cervical cancer - A national clinical guideline, available at <http://www.sign.ac.uk/assets/sign99.pdf>. 2008;
 140. Chang YC, Hricak H, Thurnher S, Lacey CG. Vagina: evaluation with MR imaging. Part II. Neoplasms. *Radiology* 1988; 169: 175-179
 141. Taylor MB, Dugar N, Davidson SE, Carrington BM. Magnetic resonance imaging of primary vaginal carcinoma. *Clin Radiol* 2007; 62: 549-555

142. Gardner CS, Sunil J, Klopp AH, Devine CE, Sagebiel T, Viswanathan C, Bhosale PR. Primary vaginal cancer: role of MRI in diagnosis, staging and treatment. *The British journal of radiology* 2015; 88: 20150033
143. Eifel PJ, Berek JS, Markman MA. Cancer of the cervix, vagina, and vulva. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, Hrsg. *Cancer principles and practice*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005:1295-1341
144. Alt CD, Brocker KA, Eichbaum M, Sohn C, Arnegger FU, Kauczor HU, Hallscheidt P. Imaging of female pelvic malignancies regarding MRI, CT, and PET/CT: Part 2. *Strahlentherapie und Onkologie : Organ der Deutschen Röntgengesellschaft [et al]* 2011; 187: 705-714
145. Lee LJ, Jhingran A, Kidd E, Cardenes HR, Elshaikh MA, Erickson B, Mayr NA, Moore D, Puthawala AA, Rao GG, Small W, Jr., Varia MA, Wahl AO, Wolfson AH, Yashar CM, Yuh W, Gaffney DK. *Acr appropriateness Criteria management of vaginal cancer*. Oncology (Williston Park) 2013; 27: 1166-1173
146. Brown MA, Mattrey RF, Stamato S, Sirlin CB. MRI of the female pelvis using vaginal gel. *AJR Am J Roentgenol* 2005; 185: 1221-1227
147. Alt CD. Weibliches Becken. In: Krombach, Mahnken, Hrsg. *Radiologische Diagnostik Abdomen und Thorax: Thieme* 2015:648-687
148. Parikh JH, Barton DP, Ind TE, Sohaib SA. MR imaging features of vaginal malignancies. *Radiographics* 2008; 28: 49-63; quiz 322
149. Griffin N, Grant LA, Sala E. Magnetic resonance imaging of vaginal and vulval pathology. *Eur Radiol* 2008; 18: 1269-1280
150. Kinkel K, Ariche M, Tardivon AA, Spatz A, Castaigne D, Lhomme C, Vanel D. Differentiation between recurrent tumor and benign conditions after treatment of gynecologic pelvic carcinoma: value of dynamic contrast-enhanced subtraction MR imaging. *Radiology* 1997; 204: 55-63
151. Malayeri AA, El Khouli RH, Zaheer A, Jacobs MA, Corona-Villalobos CP, Kamel IR, Macura KJ. Principles and applications of diffusion-weighted imaging in cancer detection, staging, and treatment follow-up. *Radiographics* 2011; 31: 1773-1791
152. Charles-Edwards EM, Messiou C, Morgan VA, De Silva SS, McWhinney NA, Katesmark M, Attygalle AD, DeSouza NM. Diffusion-weighted imaging in cervical cancer with an endovaginal technique: potential value for improving tumor detection in stage Ia and Ib1 disease. *Radiology* 2008; 249: 541-550
153. Balleyguier C, Sala E, Da Cunha T, Bergman A, Brkljacic B, Danza F, Forstner R, Hamm B, Kubik-Huch R, Lopez C, Manfredi R, McHugo J, Oleaga L, Togashi K, Kinkel K. Staging of uterine cervical cancer with MRI: guidelines of the European Society of Urogenital Radiology. *Eur Radiol* 2010; 21: 1102-1110
154. **Bidus MA, Elkas JC. Cervical and vaginal cancer. In: Berek JS, Hrsg. Berek and Novak's gynecology. 14th. Aufl. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2007:1403-1456**
155. Walker DK, Salibian RA, Salibian AD, Belen KM, Palmer SL. Overlooked diseases of the vagina: a directed anatomic-pathologic approach for imaging assessment. *Radiographics* 2011; 31: 1583-1598
156. Al-Kurdi M, Monaghan JM. Thirty-two years experience in management of primary tumours of the vagina. *Br J Obstet Gynaecol* 1981; 88: 1145-1150
157. Elsayes KM, Narra VR, Dillman JR, Velcheti V, Hameed O, Tongdee R, Menias CO. Vaginal masses: magnetic resonance imaging features with pathologic correlation. *Acta Radiol* 2007; 48: 921-933

158. Lamoreaux WT, Grigsby PW, Dehdashti F, Zoberi I, Powell MA, Gibb RK, Rader JS, Mutch DG, Siegel BA. FDG-PET evaluation of vaginal carcinoma. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2005; 62: 733-737
159. Gouy S, Morice P, Narducci F, Uzan C, Martinez A, Rey A, Bentivegna E, Pautier P, Deandreis D, Querleu D, Haie-Meder C, Leblanc E. Prospective multicenter study evaluating the survival of patients with locally advanced cervical cancer undergoing laparoscopic para-aortic lymphadenectomy before chemoradiotherapy in the era of positron emission tomography imaging. *J Clin Oncol* 2013; 31: 3026-3033
160. Tsai CS, Lai CH, Chang TC, Yen TC, Ng KK, Hsueh S, Lee SP, Hong JH. A prospective randomized trial to study the impact of pretreatment FDG-PET for cervical cancer patients with MRI-detected positive pelvic but negative para-aortic lymphadenopathy. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2010; 76: 477-484
161. Kang S, Kim SK, Chung DC, Seo SS, Kim JY, Nam BH, Park SY. Diagnostic value of (18)F-FDG PET for evaluation of paraaortic nodal metastasis in patients with cervical carcinoma: a metaanalysis. *J Nucl Med* 2010; 51: 360-367
162. Gong Y, Wang Q, Dong L, Jia Y, Hua C, Mi F, Li C. Different imaging techniques for the detection of pelvic lymph nodes metastasis from gynecological malignancies: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget* 2016; 8: 14107-14125
163. Choi HJ, Ju W, Myung SK, Kim Y. Diagnostic performance of computer tomography, magnetic resonance imaging, and positron emission tomography or positron emission tomography/computer tomography for detection of metastatic lymph nodes in patients with cervical cancer: meta-analysis. *Cancer Sci* 2010; 101: 1471-1479
164. 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. *Gynecologic oncology* 2007; 106: 177-180
165. Schmidt MA, Payne GS. Radiotherapy planning using MRI. *Phys Med Biol* 2015; 60: R323-361
166. Barillot I, Reynaud-Bougnoix A. The use of MRI in planning radiotherapy for gynaecological tumours. *Cancer Imaging* 2006; 6: 100-106
167. Khoo VS, Joon DL. New developments in MRI for target volume delineation in radiotherapy. *The British journal of radiology* 2006; 79 Spec No 1: S2-15
168. Martinez-Moller A, Nekolla SG. Attenuation correction for PET/MR: problems, novel approaches and practical solutions. *Z Med Phys* 2012; 22: 299-310
169. Kitajima K, Tanaka U, Ueno Y, Maeda T, Suenaga Y, Takahashi S, Deguchi M, Miyahara Y, Ebina Y, Yamada H, Tsurusaki M, Tamaki Y, Sugimura K. Role of diffusion weighted imaging and contrast-enhanced MRI in the evaluation of intrapelvic recurrence of gynecological malignant tumor. *PLoS One* 2015; 10: e0117411
170. Nishie A, Stolpen AH, Obuchi M, Kuehn DM, Dagit A, Andresen K. Evaluation of locally recurrent pelvic malignancy: performance of T2- and diffusion-weighted MRI with image fusion. *J Magn Reson Imaging* 2008; 28: 705-713
171. Kitajima K, Suenaga Y, Ueno Y, Kanda T, Maeda T, Makihara N, Ebina Y, Yamada H, Takahashi S, Sugimura K. Value of fusion of PET and MRI in the detection of intra-pelvic recurrence of gynecological tumor: comparison with 18F-FDG contrast-enhanced PET/CT and pelvic MRI. *Ann Nucl Med* 2014; 28: 25-32
172. American Joint Committee on Cancer. Vagina. In *AJCC Cancer Staging Manual*. 8. Aufl. New York: Springer; 2017:641-647

173. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DKH, AWMF). S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Version 4.1, AWMF Registernummer:032-045OL, [http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/mammakarzinom/\(abgerufen am: 4.10.18\)](http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/mammakarzinom/(abgerufen%20am%3A%204.10.18)). In; 2018
174. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DKH, AWMF). S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren, Langversion 1.1, AWMF-Registernummer: 032/035OL. In; 2013
175. Gysels M, Higginson IJ. Interactive technologies and videotapes for patient education in cancer care: systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Support Care Cancer* 2007; 15: 7-20
176. Nilsen ES, Myrhaug HT, Johansen M, Oliver S, Oxman AD. Methods of consumer involvement in developing healthcare policy and research, clinical practice guidelines and patient information material. *Cochrane Database Syst Rev* 2006: CD004563
177. Wofford JL, Smith ED, Miller DP. The multimedia computer for office-based patient education: a systematic review. *Patient Educ Couns* 2005; 59: 148-157
178. Horton J. 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. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2002; 96: 107
179. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DKH, AWMF). S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Version 4.1, AWMF Registernummer:032-045OL, [http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/mammakarzinom/\(abgerufen am: 4.10.18\)](http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/mammakarzinom/(abgerufen%20am%3A%204.10.18)). In; 2018
180. Wright EB, Holcombe C, Salmon P. Doctors' communication of trust, care, and respect in breast cancer: qualitative study. *Bmj* 2004; 328: 864
181. NHS. Effective Health Care: Informing, communicating and sharing decision with people who have cancer. NHS Centre for Reviews and Dissemination Plymouth: Latimer Trend & Company Ltd 2000;
182. Jansen SJ, Otten W, Baas-Thijssen MC, van de Velde CJ, Nortier JW, Stiggelbout AM. Explaining differences in attitude toward adjuvant chemotherapy between experienced and inexperienced breast cancer patients. *J Clin Oncol* 2005; 23: 6623-6630
183. Katz SJ, Lantz PM, Janz NK, Fagerlin A, Schwartz K, Liu L, Deapen D, Salem B, Lakhani I, Morrow M. Patient involvement in surgery treatment decisions for breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 5526-5533
184. Wagner K, Koller M, Keil A, Trott D, Engenhart-Cabillic R, Pfab R, Lorenz W. [Radiotherapy in surgical and nonsurgical patients. Therapy expectations, quality of life and physician assessment]. *Chirurg* 1998; 69: 252-258
185. Weis J, Giesler JM. Subjective dimensions of patient competence: relationships with selected healthcare usage behaviors and general features of self-rated competence. *Patient Educ Couns* 2008; 73: 511-518
186. Steinbach K., van Oorschot B., Anselm R., Leppert K, Schweitzer S, Hausmann C, N. K. Wer soll entscheiden? *Deutsches Ärzteblatt* 2004; 41: A2741
187. Klemperer D, Lang B., Koch K., Bastian H., Brunsmann F., Burkhardt M., Dierks M. L., Ehrmann U., Gunther J., Harter M., Muhlhauser I., Sanger S., Simon D., A. S. Gute Praxis Gesundheitsinformation. *ZEFQ* 2010: 66-68
188. Albert US, Schulz KD, Alt D, Beck V, Doherty J, Holsteg K, Kalbheim E, Muller J, Nass-Griegoleit I, Nill J, Nioduschewski G, Schulte H, von Wietersheim A, Kopp I. [A guideline for guidelines--methodological report and use of the guideline women's information]. *Zentralbl Gynakol* 2003; 125: 484-493

189. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DKH, AWMF). Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, Langversion 3.1, AWMF Registernummer: 034/022OL. In; 2011
190. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DKH, AWMF). S3 Leitlinie Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von erwachsenen Krebspatienten, Langversion 1.1, AWMF-Registernummer: 032/051OL. In; 2014
191. Leroy T, Gabelle Flandin I, Habold D, Hannoun-Levi JM. [The impact of radiation therapy on sexual function]. *Cancer radiotherapie : journal de la Societe francaise de radiotherapie oncologique* 2012; 16: 377-385
192. Greimel ER, Winter R, Kapp KS, Haas J. Quality of life and sexual functioning after cervical cancer treatment: a long-term follow-up study. *Psycho-oncology* 2009; 18: 476-482
193. Crockett RA, Sutton S, Walter FM, Clinch M, Marteau TM, Benson J. Impact on decisions to start or continue medicines of providing information to patients about possible benefits and/or harms: a systematic review and meta-analysis. *Med Decis Making* 2011; 31: 767-777
194. O'Connor AM, Rostom A, Fiset V, Tetroe J, Entwistle V, Llewellyn-Thomas H, Holmes-Rovner M, Barry M, Jones J. Decision aids for patients facing health treatment or screening decisions: systematic review. *Bmj* 1999; 319: 731-734
195. Degner LF, Kristjanson LJ, Bowman D, Sloan JA, Carriere KC, O'Neil J, Bilodeau B, Watson P, Mueller B. Information needs and decisional preferences in women with breast cancer. *JAMA* 1997; 277: 1485-1492
196. Butow PN, Maclean M, Dunn SM, Tattersall MH, Boyer MJ. The dynamics of change: cancer patients' preferences for information, involvement and support. *Ann Oncol* 1997; 8: 857-863
197. Leinster SJ, Ashcroft JJ, Slade PD ea. Mastectomy versus conservative surgery: psychosocial effects of the patients choice of treatment. *J Psychosoc Oncol* 1989; 7: 179-192
198. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DKH, AWMF). S3-Leitlinie Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung, AWMF-Registernummer 128 - 001OL, Fertigstellung in 2018. In; 2018
199. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF), 2017. Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen - Langversion 1.1, AWMF Registernummer: 032/054OL, available at <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Supportive-Therapie.95.0.html>, last accessed 04.10.18. In
200. Luyten A, Hastor H, Vasileva T, Zander M, Petry KU. Laser-skinning colpectomy for extended vaginal intraepithelial neoplasia and microinvasive cancer. *Gynecologic oncology* 2014; 135: 217-222
201. Jobson VW, Homesley HD. Treatment of vaginal intraepithelial neoplasia with the carbon dioxide laser. *Obstetrics and gynecology* 1983; 62: 90-93
202. Townsend DE, Levine RU, Crum CP, Richart RM. Treatment of vaginal carcinoma in situ with the carbon dioxide laser. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 143: 565-568
203. Curtin JP, Twiggs LB, Julian TM. Treatment of vaginal intraepithelial neoplasia with the CO2 laser. *J Reprod Med* 1985; 30: 942-944
204. Stuart GC, Flagler EA, Nation JG, Duggan M, Robertson DI. Laser vaporization of vaginal intraepithelial neoplasia. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 158: 240-243

205. Yalcin OT, Rutherford TJ, Chambers SK, Chambers JT, Schwartz PE. Vaginal intraepithelial neoplasia: treatment by carbon dioxide laser and risk factors for failure. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology* 2003; 106: 64-68
206. Diakomanolis E, Haidopoulos D, Rodolakis A, Messaris E, Sakellaropoulos G, Calpaktoglou C, Michalas S. Treating intraepithelial lesions of the uterine cervix by laser CO₂. Evaluation of the past, appraisal for the future. *Eur J Gynaecol Oncol* 2002; 23: 463-468
207. Hoffman MS, Roberts WS, LaPolla JP, Fiorica JV, Cavanagh D. Laser vaporization of grade 3 vaginal intraepithelial neoplasia. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165: 1342-1344
208. Indermaur MD, Martino MA, Fiorica JV, Roberts WS, Hoffman MS. Upper vaginectomy for the treatment of vaginal intraepithelial neoplasia. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193: 577-580; discussion 580-571
209. Fanning J, Manahan KJ, McLean SA. Loop electrosurgical excision procedure for partial upper vaginectomy. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 1382-1385
210. Cheng D, Ng TY, Ngan HY, Wong LC. Wide local excision (WLE) for vaginal intraepithelial neoplasia (VAIN). *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999; 78: 648-652
211. Curtis P, Shepherd JH, Lowe DG, Jobling T. The role of partial colpectomy in the management of persistent vaginal neoplasia after primary treatment. *Br J Obstet Gynaecol* 1992; 99: 587-589
212. Diakomanolis E, Rodolakis A, Boulgaris Z, Blachos G, Michalas S. Treatment of vaginal intraepithelial neoplasia with laser ablation and upper vaginectomy. *Gynecol Obstet Invest* 2002; 54: 17-20
213. Terzakis E, Androutsopoulos G, Zygouris D, Grigoriadis C, Arnogiannaki N. Loop electrosurgical excision procedure in Greek patients with vaginal intraepithelial neoplasia and history of cervical cancer. *Eur J Gynaecol Oncol* 2011; 32: 530-533
214. Powell JL, Asbery DS. Treatment of vaginal dysplasia: just a simple loop electrosurgical excision procedure? *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 731-732
215. Dodge JA, Eltabbakh GH, Mount SL, Walker RP, Morgan A. Clinical features and risk of recurrence among patients with vaginal intraepithelial neoplasia. *Gynecologic oncology* 2001; 83: 363-369
216. Krebs HB. Treatment of vaginal intraepithelial neoplasia with laser and topical 5-fluorouracil. *Obstetrics and gynecology* 1989; 73: 657-660
217. Caglar H, Hertzog RW, Hreshchyshyn MM. Topical 5-fluorouracil treatment of vaginal intraepithelial neoplasia. *Obstetrics and gynecology* 1981; 58: 580-583
218. Sillman FH, Sedlis A, Boyce JG. A review of lower genital intraepithelial neoplasia and the use of topical 5-fluorouracil. *Obstet Gynecol Surv* 1985; 40: 190-220
219. Buck HW, Guth KJ. Treatment of vaginal intraepithelial neoplasia (primarily low grade) with imiquimod 5% cream. *J Low Genit Tract Dis* 2003; 7: 290-293
220. Haidopoulos D, Diakomanolis E, Rodolakis A, Voulgaris Z, Vlachos G, Intsaklis A. Can local application of imiquimod cream be an alternative mode of therapy for patients with high-grade intraepithelial lesions of the vagina? *Int J Gynecol Cancer* 2005; 15: 898-902
221. Diakomanolis E, Haidopoulos D, Stefanidis K. Treatment of high-grade vaginal intraepithelial neoplasia with imiquimod cream. *N Engl J Med* 2002; 347: 374
222. Frega A, Sopracordevole F, Assorgi C, Lombardi D, V DES, Catalano A, Matteucci E, Milazzo GN, Ricciardi E, Moscarini M. Vaginal intraepithelial neoplasia: a therapeutical dilemma. *Anticancer Res* 2013; 33: 29-38

223. Liao JB, Jean S, Wilkinson-Ryan I, Ford AE, Tanyi JL, Hagemann AR, Lin LL, McGrath CM, Rubin SC. Vaginal intraepithelial neoplasia (VAIN) after radiation therapy for gynecologic malignancies: a clinically recalcitrant entity. *Gynecologic oncology* 2011; 120: 108-112
224. Luo LM, Huang HF, Pan LY, Shen K, Wu M, Xu L. [Clinical analysis of 42 cases of primary malignant tumor in vagina]. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 2008; 43: 923-927
225. Manetta A, Gutrecht EL, Berman ML, DiSaia PJ. Primary invasive carcinoma of the vagina. *Obstetrics and gynecology* 1990; 76: 639-642
226. Houghton CR, Iversen T. Squamous cell carcinoma of the vagina: a clinical study of the location of the tumor. *Gynecologic oncology* 1982; 13: 365-372
227. Smink M, Hermans RH, Schoot DB, Luyer M, Pijnenborg JM. First report of transvaginal endoscopic microsurgery in a patient with squamous cell carcinoma of the vagina. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2013; 23: 154-157
228. Li Y, Chen Y, Xu H, Wang D, Wang Y, Liang Z. Laparoscopic nerve-sparing radical vaginectomy in patients with vaginal carcinoma: surgical technique and operative outcomes. *J Minim Invasive Gynecol* 2012; 19: 593-597
229. Ling B, Gao Z, Sun M, Sun F, Zhang A, Zhao W, Hu W. Laparoscopic radical hysterectomy with vaginectomy and reconstruction of vagina in patients with stage I of primary vaginal carcinoma. *Gynecologic oncology* 2008; 109: 92-96
230. Choi YJ, Hur SY, Park JS, Lee KH. Laparoscopic upper vaginectomy for post-hysterectomy high risk vaginal intraepithelial neoplasia and superficially invasive vaginal carcinoma. *World J Surg Oncol* 2013; 11: 126
231. Jain V, Sekhon R, Giri S, Bora RR, Batra K, Bajracharya A, Rawal S. Role of Radical Surgery in Early Stages of Vaginal Cancer-Our Experience. *Int J Gynecol Cancer* 2016; 26: 1176-1181
232. Rubin SC, Young J, Mikuta JJ. Squamous carcinoma of the vagina: treatment, complications, and long-term follow-up. *Gynecologic oncology* 1985; 20: 346-353
233. Hockel M, Horn LC, Eienenkel J. (Laterally) extended endopelvic resection: surgical treatment of locally advanced and recurrent cancer of the uterine cervix and vagina based on ontogenetic anatomy. *Gynecologic oncology* 2012; 127: 297-302
234. Symmonds RE, Pratt JH, Webb MJ. Exenterative operations: experience with 198 patients. *Am J Obstet Gynecol* 1975; 121: 907-918
235. Morley GW, Hopkins MP, Lindenauer SM, Roberts JA. Pelvic exenteration, University of Michigan: 100 patients at 5 years. *Obstetrics and gynecology* 1989; 74: 934-943
236. Hashimoto I, Abe Y, Nakanishi H. The internal pudendal artery perforator flap: free-style pedicle perforator flaps for vulva, vagina, and buttock reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 2014; 133: 924-933
237. Achauer BM, Braly P, Berman ML, DiSaia PJ. Immediate vaginal reconstruction following resection for malignancy using the gluteal thigh flap. *Gynecologic oncology* 1984; 19: 79-89
238. Heath PM, Woods JE, Podratz KC, Arnold PG, Irons GB, Jr. Gracilis myocutaneous vaginal reconstruction. *Mayo Clin Proc* 1984; 59: 21-24
239. Staiano JJ, Wong L, Butler J, Searle AE, Barton DP, Harris PA. Flap reconstruction following gynaecological tumour resection for advanced and recurrent disease--a 12 year experience. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2009; 62: 346-351
240. John HE, Jessop ZM, Di Candia M, Simcock J, Durrani AJ, Malata CM. An algorithmic approach to perineal reconstruction after cancer resection--experience from two international centers. *Ann Plast Surg* 2013; 71: 96-102

241. Marcus SL. Primary carcinoma of the vagina. *Obstetrics and gynecology* 1960; 15: 673-689
242. Zaino RJ, Nucci M, Kurmann RJ. Diseases of the Vagina. In: Kurmann RJ, Ellenson LH, Ronnett BM, Hrsg. *Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract*. sixth. Aufl: Springer Science+Business Media; 2011
243. Hacker NF, Eifel PJ, van der Velden J. Cancer of the vagina. *Int J Gynaecol Obstet* 2012; 119 Suppl 2: S97-99
244. Kurman RJ, Carcangiu ML, C.S. H, Young RH, Hrsg. *WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs*. fourth. Aufl. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2014
245. Plentl AA, Friedman EA. Lymphatic system of the female genitalia. The morphologic basis of oncologic diagnosis and therapy. *Major Probl Obstet Gynecol* 1971; 2: 1-223
246. Waggoner SE, Mittendorf R, Biney N, Anderson D, Herbst AL. Influence of in utero diethylstilbestrol exposure on the prognosis and biologic behavior of vaginal clear-cell adenocarcinoma. *Gynecologic oncology* 1994; 55: 238-244
247. Kraus FT, Perezmesa C. Verrucous carcinoma. Clinical and pathologic study of 105 cases involving oral cavity, larynx and genitalia. *Cancer* 1966; 19: 26-38
248. Ackerman LV. Verrucous carcinoma of the oral cavity. *Surgery* 1948; 23: 670-678
249. Kurman RJ, Toki T, Schiffman MH. Basaloid and warty carcinomas of the vulva. Distinctive types of squamous cell carcinoma frequently associated with human papillomaviruses. *Am J Surg Pathol* 1993; 17: 133-145
250. Lens MB, Dawes M, Newton-Bishop JA, Goodacre T. Management of regional lymph nodes in patients with malignant melanoma: questionnaire survey of UK current practice. *Br J Plast Surg* 2002; 55: 372-375
251. Nakagawa S, Koga K, Kugu K, Tsutsumi O, Taketani Y. The evaluation of the sentinel node successfully conducted in a case of malignant melanoma of the vagina. *Gynecologic oncology* 2002; 86: 387-389
252. Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, Mozzillo N, Elashoff R, Essner R, Nieweg OE, Roses DF, Hoekstra HJ, Karakousis CP, Reintgen DS, Coventry BJ, Glass EC, Wang HJ. Sentinel-node biopsy or nodal observation in melanoma. *N Engl J Med* 2006; 355: 1307-1317
253. Renaud MC, Plante M, Gregoire J, Roy M. Primitive clear cell carcinoma of the vagina treated conservatively. *J Obstet Gynaecol Can* 2009; 31: 54-56
254. Frumovitz M, Etchepareborda M, Sun CC, Soliman PT, Eifel PJ, Levenback CF, Ramirez PT. Primary malignant melanoma of the vagina. *Obstetrics and gynecology* 2010; 116: 1358-1365
255. Ishida H, Nagai T, Sato S, Honda M, Uotani T, Samejima K, Hanaoka T, Akahori T, Takai Y, Seki H. Concomitant sentinel lymph node biopsy leading to abbreviated systematic lymphadenectomy in a patient with primary malignant melanoma of the vagina. *Springerplus* 2015; 4: 102
256. Hertel H, Soergel P, Muecke J, Schneider M, Papendorf F, Laenger F, Gratz KF, Hillemanns P. Is There a Place for Sentinel Technique in Treatment of Vaginal Cancer? Feasibility, Clinical Experience, and Results. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society* 2013; 23: 1692-1698
257. Frumovitz M, Gayed IW, Jhingran A, Euscher ED, Coleman RL, Ramirez PT, Levenback CF. Lymphatic mapping and sentinel lymph node detection in women with vaginal cancer. *Gynecologic oncology* 2008; 108: 478-481

258. Tax C, Rovers MM, de Graaf C, Zusterzeel PL, Bekkers RL. The sentinel node procedure in early stage cervical cancer, taking the next step; a diagnostic review. *Gynecologic oncology* 2015; 139: 559-567
259. Jimenez-Heffernan A, Ellmann A, Sado H, Huic D, Bal C, Parameswaran R, Giammarile F, Pruzzo R, Kostadinova I, Vorster M, Almeida P, Santiago J, Gambhir S, Sergieva S, Calderon A, Young GO, Valdes-Olmos R, Zaknun J, Magboo VP, Pascual TN. Results of a Prospective Multicenter International Atomic Energy Agency Sentinel Node Trial on the Value of SPECT/CT Over Planar Imaging in Various Malignancies. *J Nucl Med* 2015; 56: 1338-1344
260. Van der Zee AG, Oonk MH, De Hullu JA, Ansink AC, Vergote I, Verheijen RH, Maggioni A, Gaarenstroom KN, Baldwin PJ, Van Dorst EB, Van der Velden J, Hermans RH, van der Putten H, Drouin P, Schneider A, Sluiter WJ. Sentinel node dissection is safe in the treatment of early-stage vulvar cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 884-889
261. Stehman FB, Bundy BN, Dvoretzky PM, Creasman WT. Early stage I carcinoma of the vulva treated with ipsilateral superficial inguinal lymphadenectomy and modified radical hemivulvectomy: a prospective study of the Gynecologic Oncology Group. *Obstetrics and gynecology* 1992; 79: 490-497
262. Oonk MH, van Hemel BM, Hollema H, de Hullu JA, Ansink AC, Vergote I, Verheijen RH, Maggioni A, Gaarenstroom KN, Baldwin PJ, van Dorst EB, van der Velden J, Hermans RH, van der Putten HW, Drouin P, Runnebaum IB, Sluiter WJ, van der Zee AG. Size of sentinel-node metastasis and chances of non-sentinel-node involvement and survival in early stage vulvar cancer: results from GROINSS-V, a multicentre observational study. *Lancet Oncol* 2010; 11: 646-652
263. Gonzalez Bosquet J, Magrina JF, Magtibay PM, Gaffey TA, Cha SS, Jones MB, Podratz KC, Cliby WA. Patterns of inguinal groin metastases in squamous cell carcinoma of the vulva. *Gynecologic oncology* 2007; 105: 742-746
264. Woelber L, Eulenburg C, Grimm D, Trillsch F, Bohlmann I, Burandt E, Dieckmann J, Klutmann S, Schmalfeldt B, Mahner S, Prieske K. The Risk of Contralateral Non-sentinel Metastasis in Patients with Primary Vulvar Cancer and Unilaterally Positive Sentinel Node. *Ann Surg Oncol* 2016; 23: 2508-2514
265. Lim MC, Bae J, Park JY, Lim S, Kang S, Seo SS, Kim JY, Rho JW, Park SY. Experiences of pretreatment laparoscopic surgical staging in patients with locally advanced cervical cancer: results of a prospective study. *J Gynecol Oncol* 2008; 19: 123-128
266. Marnitz S, Kohler C, Roth C, Fuller J, Hinkelbein W, Schneider A. Is there a benefit of pretreatment laparoscopic transperitoneal surgical staging in patients with advanced cervical cancer? *Gynecologic oncology* 2005; 99: 536-544
267. Marnitz S, Kohler C, Roth C, Fuller J, Bischoff A, Wendt T, Schneider A, Budach V. Stage-adjusted chemoradiation in cervical cancer after transperitoneal laparoscopic staging. *Strahlentherapie und Onkologie : Organ der Deutschen Röntgengesellschaft [et al]* 2007; 183: 473-478
268. Ivanov SI. [Modern tendencies in treatment of endometrial cancer stage III C]. *Akush Ginekol (Sofiiia)* 2008; 47: 29-31
269. Hyde SE, Valmadre S, Hacker NF, Schilthuis MS, Grant PT, van der Velden J. Squamous cell carcinoma of the vulva with bulky positive groin nodes-nodal debulking versus full groin dissection prior to radiation therapy. *Int J Gynecol Cancer* 2007; 17: 154-158
270. Nooij LS, Ongkiehong PJ, van Zwet EW, Bosse T, Creutzberg CL, Gaarenstroom KN, van Poelgeest MI. Groin surgery and risk of recurrence in lymph node positive patients with vulvar squamous cell carcinoma. *Gynecologic oncology* 2015; 139: 458-464

271. de Crevoisier R, Sanfilippo N, Gerbaulet A, Morice P, Pomel C, Castaigne D, Pautier P, Lhomme C, Duvillard P, Hale-meder C. Exclusive radiotherapy for primary squamous cell carcinoma of the vagina. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 2007; 85: 362-370
272. Greenwalt JC, Amdur RJ, Morris CG, Morgan LS, Castagno J, Markham MJ, Rich S, Yeung AR. Outcomes of Definitive Radiation Therapy for Primary Vaginal Carcinoma. *American journal of clinical oncology* 2015; 38: 583-587
273. Lian J, Dundas G, Carlone M, Ghosh S, Pearcey R. Twenty-year review of radiotherapy for vaginal cancer: an institutional experience. *Gynecologic oncology* 2008; 111: 298-306
274. Jang WI, Wu HG, Ha SW, Kim HJ, Kang SB, Song YS, Park NH, Kim JW. Definitive radiotherapy for treatment of primary vaginal cancer: effectiveness and prognostic factors. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society* 2012; 22: 521-527
275. Murakami N, Kasamatsu T, Sumi M, Yoshimura R, Takahashi K, Inaba K, Morota M, Mayahara H, Ito Y, Itami J. Radiation therapy for primary vaginal carcinoma. *Journal of radiation research* 2013; 54: 931-937
276. Dalrymple JL, Russell AH, Lee SW, Scudder SA, Leiserowitz GS, Kinney WK, Smith LH. Chemoradiation for primary invasive squamous carcinoma of the vagina. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society* 2004; 14: 110-117
277. Laliscia C, Fabrini MG, Delishaj D, Coraggio G, Morganti R, Tana R, Paiar F, Gadducci A. Concomitant External-beam Irradiation and Chemotherapy Followed by High-dose Rate Brachytherapy Boost in the Treatment of Squamous Cell Carcinoma of the Vagina: A Single-Center Retrospective Study. *Anticancer Res* 2016; 36: 1885-1889
278. Damast S, Takiar V, McCarthy S, Higgins SA. Treatment of early stage vaginal cancer with EBRT and MRI-based intracavitary brachytherapy: A retrospective case review. *Gynecol Oncol Rep* 2016; 17: 89-92
279. Marnitz S, Wlodarczyk W, Neumann O, Koehler C, Weihrauch M, Budach V, Cozzi L. Which technique for radiation is most beneficial for patients with locally advanced cervical cancer? Intensity modulated proton therapy versus intensity modulated photon treatment, helical tomotherapy and volumetric arc therapy for primary radiation - an intraindividual comparison. *Radiat Oncol* 2015; 10
280. Marnitz S, Lukarski D, Kohler C, Wlodarczyk W, Ebert A, Budach V, Schneider A, Stromberger C. Helical tomotherapy versus conventional intensity-modulated radiation therapy for primary chemoradiation in cervical cancer patients: an intraindividual comparison. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2011; 81: 424-430
281. Hegemann S, Schafer U, Lelle R, Willich N, Micke O. Long-term results of radiotherapy in primary carcinoma of the vagina. *Strahlentherapie und Onkologie : Organ der Deutschen Rontgengesellschaft [et al]* 2009; 185: 184-189
282. Ghia AJ, Gonzalez VJ, Tward JD, Stroup AM, Pappas L, Gaffney DK. Primary vaginal cancer and chemoradiotherapy: a patterns-of-care analysis. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society* 2011; 21: 378-384
283. Rajagopalan MS, Xu KM, Lin JF, Sukumvanich P, Krivak TC, Beriwal S. Adoption and impact of concurrent chemoradiation therapy for vaginal cancer: a National Cancer Data Base (NCDB) study. *Gynecologic oncology* 2014; 135: 495-502

284. Smith GL, Jiang J, Giordano SH, Meyer LA, Eifel PJ. Trends in the Quality of Treatment for Patients With Intact Cervical Cancer in the United States, 1999 Through 2011. *Int J Radiat Oncol* 2015; 92: 260-267
285. Showalter TN, Camacho F, Cantrell LA, Anderson RT. Determinants of Quality Care and Mortality for Patients With Locally Advanced Cervical Cancer in Virginia. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95: e2913
286. Lin JF, Berger JL, Krivak TC, Beriwal S, Chan JK, Sukumvanich P, Monk BJ, Richard SD. Impact of facility volume on therapy and survival for locally advanced cervical cancer. *Gynecologic oncology* 2014; 132: 416-422
287. Portelance L, Chao KS, Grigsby PW, Bennet H, Low D. Intensity-modulated radiation therapy (IMRT) reduces small bowel, rectum, and bladder doses in patients with cervical cancer receiving pelvic and para-aortic irradiation. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2001; 51: 261-266
288. Loiselle C, Koh WJ. The emerging use of IMRT for treatment of cervical cancer. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN* 2010; 8: 1425-1434
289. Bakker RM, ter Kuile MM, Vermeer WM, Nout RA, Mens JW, van Doorn LC, de Kroon CD, Hompus WC, Braat C, Creutzberg CL. Sexual rehabilitation after pelvic radiotherapy and vaginal dilator use: consensus using the Delphi method. *Int J Gynecol Cancer* 2014; 24: 1499-1506
290. Bakker RM, Mens JW, de Groot HE, Tuijnman-Raasveld CC, Braat C, Hompus WC, Poelman JG, Laman MS, Velema LA, de Kroon CD, van Doorn HC, Creutzberg CL, Ter Kuile MM. A nurse-led sexual rehabilitation intervention after radiotherapy for gynecological cancer. *Support Care Cancer* 2016;
291. Bakker RM, Vermeer WM, Creutzberg CL, Mens JW, Nout RA, Ter Kuile MM. Qualitative accounts of patients' determinants of vaginal dilator use after pelvic radiotherapy. *J Sex Med* 2015; 12: 764-773
292. Lethaby A, Ayeleke RO, Roberts H. Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2016: CD001500
293. Perri T, Ben-Baruch G, Davidson T, Beiner ME, Helpman L, Hogen L, Jakobson-Setton A, Meirow D, Ben Haim S, Korach J. Use of Titanium Spiral Tacks for Long-term Oophoropexy Before Pelvic Irradiation. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society* 2014; 24: 1133-1136
294. Han SS, Kim YH, Lee SH, Kim GJ, Kim HJ, Kim JW, Park NH, Song YS, Kang SB. Underuse of ovarian transposition in reproductive-aged cancer patients treated by primary or adjuvant pelvic irradiation. *J Obstet Gynaecol Res* 2011; 37: 825-829
295. Morice P, Castaigne D, Haie-Meder C, Pautier P, El Hassan J, Duvillard P, Gerbaulet A, Michel G. Laparoscopic ovarian transposition for pelvic malignancies: indications and functional outcomes. *Fertil Steril* 1998; 70: 956-960
296. Meirow D, Nugent D. The effects of radiotherapy and chemotherapy on female reproduction. *Hum Reprod Update* 2001; 7: 535-543
297. Ghadjar P, Budach V, Kohler C, Jantke A, Marnitz S. Modern radiation therapy and potential fertility preservation strategies in patients with cervical cancer undergoing chemoradiation. *Radiat Oncol* 2015; 10: 50
298. DGGG, DGU, BGRM. Fertility preservation for patients with malignant disease. Guideline of the DGGG, DRU and BGRM (S2k - Level, AWMF Registry No. 015/082, November 2017). <http://www.ammf.org/leitlinien/detail/II/015-082.html>. 2017;

299. Khulpateea BR, Silver DF. A ten year experience of cecal neovagina procedures for the restoration of sexual function on a gynecology oncology service. *Gynecologic oncology* 2014; 134: 150-153
300. Ferron G, Gangloff D, Querleu D, Frigenza M, Torrent JJ, Picaud L, Gladiéff L, Delannes M, Mery E, Boulet B, Balague G, Martinez A. Vaginal reconstruction with pedicled vertical deep inferior epigastric perforator flap (diep) after pelvic exenteration. A consecutive case series. *Gynecologic oncology* 2015; 138: 603-608
301. Hicks ML, Piver MS. Conservative surgery plus adjuvant therapy for vulvovaginal rhabdomyosarcoma, diethylstilbestrol clear cell adenocarcinoma of the vagina, and unilateral germ cell tumors of the ovary. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1992; 19: 219-233
302. Omura GA, Shingleton HM, Creasman WT, Blessing JA, Boronow RC. Chemotherapy of gynecologic cancer with nitrosoureas: a randomized trial of CCNU and methyl-CCNU in cancers of the cervix, corpus, vagina, and vulva. *Cancer Treat Rep* 1978; 62: 833-835
303. Piver MS, Barlow JJ, Dunbar J. Doxorubicin, cyclophosphamide, and 5-fluorouracil in patients with carcinoma of the cervix or vagina. *Cancer Treat Rep* 1980; 64: 549-551
304. Tessarolo M, Ferraris G, Re A, Leo L, Bellino R, Lauricella A, Lanza A. Advanced primary squamous carcinoma of the vagina treated with carboplatinum (JM 8). A case report. *Eur J Gynaecol Oncol* 1994; 15: 230-234
305. Benedetti Panici P, Bellati F, Plotti F, Di Donato V, Antonilli M, Perniola G, Mancini N, Muzii L, Angioli R. Neoadjuvant chemotherapy followed by radical surgery in patients affected by vaginal carcinoma. *Gynecologic oncology* 2008; 111: 307-311
306. Shrivastava SB, Agrawal G, Mittal M, Mishra P. Management of Vaginal Cancer. *Rev Recent Clin Trials* 2015; 10: 289-297
307. Di Donato V, Bellati F, Fischetti M, Plotti F, Perniola G, Panici PB. Vaginal cancer. *Critical reviews in oncology/hematology* 2012; 81: 286-295
308. Lv L, Sun Y, Liu H, Lou J, Peng Z. Neoadjuvant chemotherapy followed by radical surgery and reconstruction of the vagina in a patient with stage II primary vaginal squamous carcinoma. *J Obstet Gynaecol Res* 2010; 36: 1245-1248
309. Takemoto S, Ushijima K, Nakaso K, Fujiyoshi N, Kamura T. Primary adenocarcinoma of the vagina successfully treated with neoadjuvant chemotherapy consisting of paclitaxel and carboplatin. *J Obstet Gynaecol Res* 2009; 35: 579-583
310. Mabuchi Y, Yahata T, Kobayashi A, Tanizaki Y, Minami S, Ino K. Vaginal carcinoma in a young woman who underwent fertility-sparing treatment involving chemotherapy and conservative surgery. *J Obstet Gynaecol Res* 2015; 41: 989-992
311. Nashiro T, Yagi C, Hirakawa M, Inamine M, Nagai Y, Sakumoto K, Tamaki W, Ogawa K, Toita T, Aoki Y. Concurrent chemoradiation for locally advanced squamous cell carcinoma of the vagina: case series and literature review. *Int J Clin Oncol* 2008; 13: 335-339
312. Chang JH, Jang WI, Kim YB, Kim JH, Kim YS, Park W, Kim J, Yoon WS, Kim JY, Kim HJ. Definitive treatment of primary vaginal cancer with radiotherapy: multi-institutional retrospective study of the Korean Radiation Oncology Group (KROG 12-09). *J Gynecol Oncol* 2016; 27: e17
313. Kim JY, Lee KA, Kim BG, Bae DS, Lee JW. Vaginal cancer with multiple liver and pulmonary metastases that achieved long-term survival. *Obstet Gynecol Sci* 2013; 56: 416-419
314. Long HJ, 3rd, Cross WG, Wieand HS, Webb MJ, Mailliard JA, Kugler JW, Tschetter LK, Kardinal CG, Ebbert LP, Rayson S. Phase II trial of methotrexate, vinblastine,

- doxorubicin, and cisplatin in advanced/recurrent carcinoma of the uterine cervix and vagina. *Gynecologic oncology* 1995; 57: 235-239
315. Long HJ, 3rd, Rayson S, Podratz KC, Abu-Ghazaleh S, Suman V, Hartmann LC, Levitt R, Nair S, Hatfield AK, Knost JA. Long-term survival of patients with advanced/recurrent carcinoma of cervix and vagina after neoadjuvant treatment with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin with or without the addition of molgramostim, and review of the literature. *American journal of clinical oncology* 2002; 25: 547-551
316. Schuerch HG. Therapie des Vulva- und Vaginalkarzinoms. *Gynäkologe* 2001; 34: 608-618
317. Basch E, Prestrud AA, Hesketh PJ, Kris MG, Feyer PC, Somerfield MR, Chesney M, Clark-Snow RA, Flaherty AM, Freundlich B, Morrow G, Rao KV, Schwartz RN, Lyman GH. Antiemetics: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2011; 29: 4189-4198
318. Roila F, Herrstedt J, Aapro M, Gralla RJ, Einhorn LH, Ballatori E, Bria E, Clark-Snow RA, Espersen BT, Feyer P, Grunberg SM, Hesketh PJ, Jordan K, Kris MG, Maranzano E, Molassiotis A, Morrow G, Olver I, Rapoport BL, Rittenberg C, Saito M, Tonato M, Warr D. Guideline update for MASCC and ESMO in the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting: results of the Perugia consensus conference. *Ann Oncol* 2010; 21 Suppl 5: v232-243
319. Stein A, Voigt W, Jordan K. Chemotherapy-induced diarrhea: pathophysiology, frequency and guideline-based management. *Therapeutic advances in medical oncology* 2010; 2: 51-63
320. Benson AB, III, Ajani JA, Catalano RB, Engelking C, Kornblau SM, Martenson JA, Jr., McCallum R, Mitchell EP, O'Dorisio TM, Vokes EE, Wadler S. Recommended Guidelines for the Treatment of Cancer Treatment-Induced Diarrhea. *J Clin Oncol* 2004; 22: 2918-2926
321. Cascinu S, Fedeli A, Fedeli SL, Catalano G. Octreotide versus loperamide in the treatment of fluorouracil-induced diarrhea: a randomized trial. *J Clin Oncol* 1993; 11: 148-151
322. Zidan J, Haim N, Beny A, Stein M, Gez E, Kuten A. Octreotide in the treatment of severe chemotherapy-induced diarrhea. *Ann Oncol* 2001; 12: 227-229
323. Rizzo JD, Brouwers M, Hurley P, Seidenfeld J, Arcasoy MO, Spivak JL, Bennett CL, Bohlius J, Evanchuk D, Goode MJ, Jakubowski AA, Regan DH, Somerfield MR. American Society of Clinical Oncology/American Society of Hematology clinical practice guideline update on the use of epoetin and darbepoetin in adult patients with cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: 4996-5010
324. Aapro MS, Bohlius J, Cameron DA, Dal Lago L, Donnelly JP, Kearney N, Lyman GH, Pettengell R, Tjan-Heijnen VC, Walewski J, Weber DC, Zielinski C. 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours. *European journal of cancer* 2011; 47: 8-32
325. Smith TJ, Khatcheressian J, Lyman GH, Ozer H, Armitage JO, Balducci L, Bennett CL, Cantor SB, Crawford J, Cross SJ, Demetri G, Desch CE, Pizzo PA, Schiffer CA, Schwartzberg L, Somerfield MR, Somlo G, Wade JC, Wade JL, Winn RJ, Wozniak AJ, Wolff AC. 2006 update of recommendations for the use of white blood cell growth factors: an evidence-based clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2006; 24: 3187-3205
326. Hensley ML, Hagerty KL, Kewalramani T, Green DM, Meropol NJ, Wasserman TH, Cohen GI, Emami B, Gradishar WJ, Mitchell RB, Thigpen JT, Trotti A, 3rd, von Hoff D, Schuchter LM. American Society of Clinical Oncology 2008 clinical practice guideline update: use of chemotherapy and radiation therapy protectants. *J Clin Oncol* 2009; 27: 127-145

327. Hodgkinson K, Butow P, Fuchs A, Hunt GE, Stenlake A, Hobbs KM, Brand A, Wain G. Long-term survival from gynecologic cancer: psychosocial outcomes, supportive care needs and positive outcomes. *Gynecologic oncology* 2007; 104: 381-389
328. Brown LF, Kroenke K. Cancer-related fatigue and its associations with depression and anxiety: a systematic review. *Psychosomatics* 2009; 50: 440-447
329. Reuter K, Raugust S, Marschner N, Harter M. Differences in prevalence rates of psychological distress and mental disorders in inpatients and outpatients with breast and gynaecological cancer. *European journal of cancer care* 2007; 16: 222-230
330. Roth AJ, Carter J, Nelson CL. *Sexuality after Cancer*. New York: Oxford University Press; 2010
331. Steele R, Fitch MI. Supportive care needs of women with gynecologic cancer. *Cancer nursing* 2008; 31: 284-291
332. Klee M, Thranov I, Machin Prof D. The patients' perspective on physical symptoms after radiotherapy for cervical cancer. *Gynecologic oncology* 2000; 76: 14-23
333. Kaufmann M, Ernst B. Was Frauen mit Krebs erfahren, empfinden, wissen und vermissen. *Deutsches Ärzteblatt* 2000; 47: 191-196
334. Devine EC, Westlake SK. The effects of psychoeducational care provided to adults with cancer: meta-analysis of 116 studies. *Oncology nursing forum* 1995; 22: 1369-1381
335. Herschbach P, Weis J. Screeningverfahren in der Psychoonkologie: Testinstrumente zur Identifikation betreuungsbedürftiger Krebspatienten. *Deutsche Krebsgesellschaft Berlin* 2010; 2. Auflage
336. Mehnert A, Lehmann C, Cao P, Koch U. [Assessment of psychosocial distress and resources in oncology--a literature review about screening measures and current developments]. *Psychotherapie, Psychosomatik, medizinische Psychologie* 2006; 56: 462-479
337. Chan YM, Lee PW, Fong DY, Fung AS, Wu LY, Choi AY, Ng TY, Ngan HY, Wong LC. Effect of individual psychological intervention in Chinese women with gynecologic malignancy: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2005; 23: 4913-4924
338. Beesley V, Eakin E, Steginga S, Aitken J, Dunn J, Battistutta D. Unmet needs of gynaecological cancer survivors: implications for developing community support services. *Psycho-oncology* 2008; 17: 392-400
339. Radoschewski M. Gesundheitsbezogene Lebensqualität - Konzepte und Maße: Entwicklungen und Stand im Überblick. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2000; 43: 165-189
340. Lockett T, King MT, Butow PN, Oguchi M, Rankin N, Price MA, Hackl NA, Heading G. Choosing between the EORTC QLQ-C30 and FACT-G for measuring health-related quality of life in cancer clinical research: issues, evidence and recommendations. *Ann Oncol* 2011; 22: 2179-2190
341. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, Filiberti A, Flechtner H, Fleishman SB, de Haes JC, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *Journal of the National Cancer Institute* 1993; 85: 365-376
342. Fallowfield L. Quality of life: a new perspective for cancer patients. *Nature reviews Cancer* 2002; 2: 873-879
343. Dumoulin C, Hay-Smith J. Pelvic floor muscle training versus no treatment, or inactive control treatments, for urinary incontinence in women. *Cochrane Database Syst Rev* 2010: CD005654

344. Imamura M, Abrams P, Bain C, Buckley B, Cardozo L, Cody J, Cook J, Eustice S, Glazener C, Grant A, Hay-Smith J, Hislop J, Jenkinson D, Kilonzo M, Nabi G, N'Dow J, Pickard R, Ternent L, Wallace S, Wardle J, Zhu S, Vale L. Systematic review and economic modelling of the effectiveness and cost-effectiveness of non-surgical treatments for women with stress urinary incontinence. *Health technology assessment* 2010; 14: 1-188, iii-iv
345. Hay-Smith EJ, Herderschee R, Dumoulin C, Herbison GP. Comparisons of approaches to pelvic floor muscle training for urinary incontinence in women. *Cochrane Database Syst Rev* 2011: CD009508
346. Choi H, Palmer MH, Park J. Meta-analysis of pelvic floor muscle training: randomized controlled trials in incontinent women. *Nursing research* 2007; 56: 226-234
347. Lo S, Naidu J, Cao Y. Additive effect of interferential therapy over pelvic poor exercise alone in the treatment of female urinary stress and urge incontinence: a randomized controlled trial. *Hong Kong Physiotherapy Journal* 2003; 21: 37-42
348. Patil SP, Nagrale AV, SD G. Additive effect of interferential therapy over pelvic floor exercises. *International Journal of Therapy & Rehabilitation* 2010; 17: 596-602
349. Hartmann KE, McPheeters ML, Biller DH, Ward RM, McKoy JN, Jerome RN, Micucci SR, Meints L, Fisher JA, Scott TA, Slaughter JC, Blume JD. Treatment of overactive bladder in women. *Evidence report/technology assessment* 2009: 1-120, v
350. 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. *European urology* 2002; 41: 581-587
351. Wang AC, Wang YY, Chen MC. Single-blind, randomized trial of pelvic floor muscle training, biofeedback-assisted pelvic floor muscle training, and electrical stimulation in the management of overactive bladder. *Urology* 2004; 63: 61-66
352. Hosker G, Cody JD, Norton CC. Electrical stimulation for faecal incontinence in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2007: CD001310
353. Norton C, Cody JD. Biofeedback and/or sphincter exercises for the treatment of faecal incontinence in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 7: CD002111
354. Le Borgne G, Mercier M, Woronoff AS, Guizard AV, Abeilard E, Caravati-Jouvencaux A, Klein D, Velten M, Joly F. Quality of life in long-term cervical cancer survivors: a population-based study. *Gynecologic oncology* 2013; 129: 222-228
355. Baumeister R, Rautenfels von DB, Brauer WJ, Döller W, Felmerer G, Földi E, Koller M, Flagg F, Oberlin M, Schacht V, Tiedjen K-U, Ure C, Wilting J. S1-Leitlinie: Diagnostik und Therapie der Lymphödeme Langfassung, AWMF-Registrierungsnummer: 058-001. In; 2009
356. Devoogdt N, Christiaens MR, Geraerts I, Truijten S, Smeets A, Leunen K, Neven P, Van Kampen M. Effect of manual lymph drainage in addition to guidelines and exercise therapy on arm lymphoedema related to breast cancer: randomised controlled trial. *Bmj* 2011; 343: d5326
357. Sagen A, Karesen R, Risberg MA. Physical activity for the affected limb and arm lymphedema after breast cancer surgery. A prospective, randomized controlled trial with two years follow-up. *Acta oncologica* 2009; 48: 1102-1110
358. Hayes SC, Reul-Hirche H, Turner J. Exercise and secondary lymphedema: safety, potential benefits, and research issues. *Medicine and science in sports and exercise* 2009; 41: 483-489
359. Kozanoglu E, Basaran S, Paydas S, Sarpel T. Efficacy of pneumatic compression and low-level laser therapy in the treatment of postmastectomy lymphoedema: a randomized controlled trial. *Clinical rehabilitation* 2009; 23: 117-124

360. Ahmed Omar MT, Abd-El-Gayed Ebid A, El Morsy AM. Treatment of post-mastectomy lymphedema with laser therapy: double blind placebo control randomized study. *The Journal of surgical research* 2011; 165: 82-90
361. Tsai H, Hung H, Yang J, Huang C, Tsao J. Could kinesio tape replace the bandage in decongestive lymphatic therapy for breast-cancer-related lymphedema? A pilot study. *Supportive Care in Cancer* 2009; 17: 1353-1360
362. Gesellschaft Deutschsprachiger Lymphologen (GDL). S2k Leitlinie Diagnostik und Therapie der Lymphödeme, AWMF Reg.-Nr. 058-001, <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/058-001.html>. 2017;
363. National Comprehensive Cancer Network. Cancer related fatigue. In. Fort Washington, PA: National Comprehensive Cancer Network; 2016
364. Jacobsen PB, Donovan KA, Weitzner MA. Distinguishing fatigue and depression in patients with cancer. *Semin Clin Neuropsychiatry* 2003; 8: 229-240
365. Cella D, Davis K, Breitbart W, Curt G. Cancer-related fatigue: prevalence of proposed diagnostic criteria in a United States sample of cancer survivors. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3385-3391.
366. Clauw DJ, Chrousos GP. Chronic pain and fatigue syndromes: overlapping clinical and neuroendocrine features and potential pathogenic mechanisms. *Neuroimmunomodulation* 1997; 4: p134-153
367. 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. *Clinical oncology* 2010; 22: 208-221
368. 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 epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology* 2011; 20: 123-133
369. Schmitz KH, Holtzman J, Courneya KS, Masse LC, Duval S, Kane R. Controlled physical activity trials in cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology* 2005; 14: 1588-1595
370. Adamsen L, Quist M, Andersen C, Moller T, Herrstedt J, Kronborg D, Baadsgaard MT, Vistisen K, Midtgaard J, Christiansen B, Stage M, Kronborg MT, Rorth M. Effect of a multimodal high intensity exercise intervention in cancer patients undergoing chemotherapy: randomised controlled trial. *Bmj* 2009; 339: b3410
371. Bourke L, Thompson G, Gibson DJ, Daley A, Crank H, Adam I, Shorthouse A, Saxton J. Pragmatic lifestyle intervention in patients recovering from colon cancer: a randomized controlled pilot study. *Archives of physical medicine and rehabilitation* 2011; 92: 749-755
372. Cantarero-Villanueva I, Fernandez-Lao C, Del Moral-Avila R, Fernandez-de-Las-Penas C, Feriche-Fernandez-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. *Evidence-based complementary and alternative medicine : eCAM* 2012; 2012: 620619
373. Courneya KS, Segal RJ, Reid RD, Jones LW, Malone SC, Venner PM, Parliament MB, Scott CG, Quinney HA, Wells GA. Three independent factors predicted adherence in a randomized controlled trial of resistance exercise training among prostate cancer survivors. *Journal of clinical epidemiology* 2004; 57: 571-579

374. Danhauer SC, Mihalko SL, Russell GB, Campbell CR, Felder L, Daley K, Levine EA. Restorative yoga for women with breast cancer: findings from a randomized pilot study. *Psycho-oncology* 2009; 18: 360-368
375. Fillion L, Gagnon P, Leblond F, Gelinac C, Savard J, Dupuis R, Duval K, Larochelle M. A brief intervention for fatigue management in breast cancer survivors. *Cancer nursing* 2008; 31: 145-159
376. Heim ME, v d Malsburg ML, Niklas A. Randomized controlled trial of a structured training program in breast cancer patients with tumor-related chronic fatigue. *Onkologie* 2007; 30: 429-434
377. Littman AJ, Bertram LC, Ceballos R, Ulrich CM, Ramaprasad J, McGregor B, McTiernan A. Randomized controlled pilot trial of yoga in overweight and obese breast cancer survivors: effects on quality of life and anthropometric measures. *Support Care Cancer* 2012; 20: 267-277
378. Moadel AB, Shah C, Wylie-Rosett J, Harris MS, Patel SR, Hall CB, Sparano JA. Randomized controlled trial of yoga among a multiethnic sample of breast cancer patients: effects on quality of life. *J Clin Oncol* 2007; 25: 4387-4395
379. Pinto BM, Rabin C, Papandonatos GD, Frierson GM, Trunzo JJ, Marcus BH. Maintenance of effects of a home-based physical activity program among breast cancer survivors. *Support Care Cancer* 2008; 16: 1279-1289
380. Rogers LQ, Hopkins-Price P, Vicari S, Markwell S, Pamentier R, Courneya KS, Hoelzer K, Naritoku C, Edson B, Jones L, Dunnington G, Verhulst S. Physical activity and health outcomes three months after completing a physical activity behavior change intervention: persistent and delayed effects. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology* 2009; 18: 1410-1418
381. van Weert E, May AM, Korstjens I, Post WJ, van der Schans CP, van den Borne B, Mesters I, Ros WJ, Hoekstra-Weebers JE. Cancer-related fatigue and rehabilitation: a randomized controlled multicenter trial comparing physical training combined with cognitive-behavioral therapy with physical training only and with no intervention. *Physical therapy* 2010; 90: 1413-1425
382. Chandwani KD, Thornton B, Perkins GH, Arun B, Raghuram NV, Nagendra HR, Wei Q, Cohen L. Yoga improves quality of life and benefit finding in women undergoing radiotherapy for breast cancer. *Journal of the Society for Integrative Oncology* 2010; 8: 43-55
383. 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. *The journal of supportive oncology* 2009; 7: 158-167
384. 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. *Psycho-oncology* 2011; 20: 115-126
385. Goedendorp MM, Gielissen MF, Verhagen CA, Bleijenberg G. Psychosocial interventions for reducing fatigue during cancer treatment in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2009: CD006953
386. Donnelly CM, Blaney JM, Lowe-Strong A, Rankin JP, Campbell A, McCrum-Gardner E, Gracey JH. A randomised controlled trial testing the feasibility and efficacy of a physical activity behavioural change intervention in managing fatigue with gynaecological cancer survivors. *Gynecologic oncology* 2011; 122: 618-624

387. Lesage P, Portenoy RK. Management of fatigue in the cancer patient. *Oncology* (Williston Park) 2002; 16: 373-378, 381; discussion 381-372, 385-376, 388-379
388. Ream E, Richardson A, Alexander-Dann C. Supportive intervention for fatigue in patients undergoing chemotherapy: a randomized controlled trial. *Journal of pain and symptom management* 2006; 31: 148-161
389. 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. *Integrative cancer therapies* 2012; 11: 187-203
390. Molassiotis A, Browall M, Milovics L, Panteli V, Patiraki E, Fernandez-Ortega P. Complementary and alternative medicine use in patients with gynecological cancers in Europe. *Int J Gynecol Cancer* 2006; 16 Suppl 1: 219-224
391. Ernst E, Cassileth BR. The prevalence of complementary/alternative medicine in cancer: a systematic review. *Cancer* 1998; 83: 777-782
392. Chatwin J, Tovey P. Complementary and alternative medicine (CAM), cancer and group-based action: a critical review of the literature. *European journal of cancer care* 2004; 13: 210-218
393. Paul M, Davey B, Senf B, Stoll C, Munstedt K, Mucke R, Micke O, Prott FJ, Buentzel J, Hubner J. Patients with advanced cancer and their usage of complementary and alternative medicine. *Journal of cancer research and clinical oncology* 2013; 139: 1515-1522
394. Blaes AH, Kreitzer MJ, Torkelson C, Haddad T. Nonpharmacologic complementary therapies in symptom management for breast cancer survivors. *Semin Oncol* 2011; 38: 394-402
395. Casla S, Hojman P, Marquez-Rodas I, Lopez-Tarruella S, Jerez Y, Barakat R, Martin M. Running away from side effects: physical exercise as a complementary intervention for breast cancer patients. *Clin Transl Oncol* 2014; 17: 180-196
396. 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. *Integrative cancer therapies* 2013; 12: 276-290
397. Fasching PA, Thiel F, Nicolaisen-Murmann K, Rauh C, Engel J, Lux MP, Beckmann MW, Bani MR. Association of complementary methods with quality of life and life satisfaction in patients with gynecologic and breast malignancies. *Support Care Cancer* 2007; 15: 1277-1284
398. Shneerson C, Taskila T, Gale N, Greenfield S, Chen YF. The effect of complementary and alternative medicine on the quality of life of cancer survivors: a systematic review and meta-analyses. *Complement Ther Med* 2013; 21: 417-429
399. NCCAM. National Center of Complementary and Alternative Medicine: complementary, alternative and integrative health. Im Internet: <http://nccam.nih.gov/health/whatiscam>. ast accessed 12.01.2018;
400. Hack CC, Hüttner NBM, Paepke D, Voiß P, Dobos G, Kümmel S, Münstedt K, Kiechle M, Fasching P, Beckmann M. Integrative Medicine in Gynecologic Oncology - Possibilities and Limits Part 1. *Geburtsh Frauenheilk* 2013; 73: R65-R78
401. 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 research and treatment* 2006; 95: 199-209
402. 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. *European journal of cancer* 2012; 48: 3133-3139

403. Hack CC, Huttner NB, Fasching PA, Beckmann MW. Development and Validation of a Standardized Questionnaire and Standardized Diary for Use in Integrative Medicine Consultations in Gynecologic Oncology. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2015; 75: 377-383
404. Vapiwala N, Mick R, Hampshire MK, Metz JM, DeNittis AS. Patient initiation of complementary and alternative medical therapies (CAM) following cancer diagnosis. *Cancer J* 2006; 12: 467-474
405. Burstein HJ, Gelber S, Guadagnoli E, Weeks JC. Use of alternative medicine by women with early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 1999; 340: 1733-1739
406. Weis J, Bartsch HH, Hennies F. Complementary medicine in cancer patients: Demand, patients' attitudes and psychological beliefs. *Onkologie* 1998; 21: 144-149
407. Jonas WB, Eisenberg D, Hufford D, Crawford C. The evolution of complementary and alternative medicine (CAM) in the USA over the last 20 years. *Forsch Komplementmed* 2013; 20: 65-72
408. Horneber M, Overkamp F, Rostock M. [Integration of integrative concepts -- a survey]. *Onkologie* 2012; 35 Suppl 5: 3-11
409. Molassiotis A, Fernandez-Ortega P, Pud D, Ozden G, Scott JA, Panteli V, Margulies A, Browall M, Magri M, Selvekerova S, Madsen E, Milovics L, Bruyns I, Gudmundsdottir G, Hummerston S, Ahmad AMA, Platin N, Kearney N, Patiraki E. Use of complementary and alternative medicine in cancer patients: a European survey. *Annals of Oncology* 2005; 16: 655-663
410. Eschiti VS. Lesson from comparison of CAM use by women with female-specific cancers to others: it's time to focus on interaction risks with CAM therapies. *Integrative cancer therapies* 2007; 6: 313-344
411. Richardson MA, Sanders T, Palmer JL, Greisinger A, Singletary SE. Complementary/alternative medicine use in a comprehensive cancer center and the implications for oncology. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2505-2514
412. Munstedt K, Kirsch K, Milch W, Sachsse S, Vahrson H. Unconventional cancer therapy--survey of patients with gynaecological malignancy. *Archives of gynecology and obstetrics* 1996; 258: 81-88
413. Hlubocky FJ, Ratain MJ, Wen M, Daugherty CK. Complementary and alternative medicine among advanced cancer patients enrolled on phase I trials: a study of prognosis, quality of life, and preferences for decision making. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2007; 25: 548-554
414. Schonekaes K, Micke O, Mucke R, Buntzel J, Glatzel M, Bruns F, Kisters K. [Use of complementary/alternative therapy methods by patients with breast cancer]. *Forschende Komplementarmedizin und klassische Naturheilkunde = Research in complementary and natural classical medicine* 2003; 10: 304-308
415. Micke O, Bruns F, Glatzel M, Schönekaes K, Micke P, Mücke R, Buntzel J. Predictive factors for the use of complementary and alternative medicine (CAM) in radiation oncology. *Eur J Integr Med* 2009; 1: 19-25
416. Hack CC, Fasching PA, Fehm T, de Waal J, Rezai M, Baier B, Baake G, Kolberg HC, Guggenberger M, Warm M, Harbeck N, Wuerstlein R, Deuker JU, Dall P, Richter B, Wachsmann G, Brucker C, Siebers JW, Fersis N, Kuhn T, Wolf C, Vollert HW, Breitbach GP, Janni W, Landthaler R, Kohls A, Rezek D, Noesslet T, Fischer G, Henschen S, Praetz T, Heyl V, Krauss T, Thomssen C, Hohn A, Tesch H, Mundhenke C, Hein A, Rauh C, Bayer CM, Jacob A, Schmidt K, Belleville E, Hadji P, Brucker SY, Wallwiener D, Kummel S, Beckmann MW, Paepke D. Interest in Integrative Medicine Among Postmenopausal

- Hormone Receptor-Positive Breast Cancer Patients in the EvAluate-TM Study. Integrative cancer therapies 2016; 16: 165-175
417. Han E, Johnson N, DelaMelena T, Glissmeyer M, Steinbock K. Alternative therapy used as primary treatment for breast cancer negatively impacts outcomes. Ann Surg Oncol 2011; 18: 912-916
418. Bagenal FS, Easton DF, Harris E, Chilvers CE, McElwain TJ. Survival of patients with breast cancer attending Bristol Cancer Help Centre. Lancet 1990; 336: 606-610
419. Buiatti E, Arniani S, Verdecchia A, Tomatis L. Results from a historical survey of the survival of cancer patients given Di Bella multitherapy. Cancer 1999; 86: 2143-2149
420. Milazzo S, Lejeune S, Ernst E. Laetrile for cancer: a systematic review of the clinical evidence. Support Care Cancer 2007; 15: 583-595
421. Guest DD, Evans EM, Rogers LQ. Diet components associated with perceived fatigue in breast cancer survivors. European journal of cancer care 2013; 22: 51-59
422. Druesne-Pecollo N, Touvier M, Barrandon E, Chan DS, Norat T, Zelek L, Hercberg S, Latino-Martel P. Excess body weight and second primary cancer risk after breast cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. Breast cancer research and treatment 2012; 135: 647-654
423. von Gruenigen V, Frasure H, Kavanagh MB, Janata J, Waggoner S, Rose P, Lerner E, Courneya KS. Survivors of uterine cancer empowered by exercise and healthy diet (SUCCEED): a randomized controlled trial. Gynecologic oncology 2012; 125: 699-704
424. McGough C, Baldwin C, Norman A, Frost G, Blake P, Tait D, Khoo V, Harrington K, Andreyev HJ. Is supplementation with elemental diet feasible in patients undergoing pelvic radiotherapy? Clin Nutr 2006; 25: 109-116
425. Mishra SI, Scherer RW, Snyder C, Geigle PM, Berlanstein DR, Topaloglu O. Exercise interventions on health-related quality of life for people with cancer during active treatment. Cochrane Database Syst Rev 2012: CD008465
426. Salehin D, Haugk C, Thill M, Cordes T, William M, Hemmerlein B, Friedrich M. Vitamin D receptor expression in patients with vulvar cancer. Anticancer Res 2012; 32: 283-289
427. Grant WB. Ecological studies of the UVB-vitamin D-cancer hypothesis. Anticancer Res 2012; 32: 223-236
428. Salehin D, Haugk C, Thill M, Cordes T, Hornung D, Abu-Hechle A, Hemmerlein B, Friedrich M. Serum 25-hydroxyvitamin D levels in patients with vulvar cancer. Anticancer Res 2012; 32: 265-270
429. Heinonen PK, Kuoppala T, Koskinen T, Punnonen R. Serum vitamins A and E and carotene in patients with gynecologic cancer. Archives of gynecology and obstetrics 1987; 241: 151-156
430. Palan PR, Goldberg GL, Basu J, Runowicz CD, Romney SL. Lipid-soluble antioxidants: beta-carotene and alpha-tocopherol levels in breast and gynecologic cancers. Gynecologic oncology 1994; 55: 72-77
431. Bollag W, Holdener EE. Retinoids in cancer prevention and therapy. Ann Oncol 1992; 3: 513-526
432. Grant WB. An ecological study of cancer mortality rates including indices for dietary iron and zinc. Anticancer Res 2008; 28: 1955-1963
433. Naik R, Cross P, de Barros Lopes A, Robson P, Monaghan J. Lectins in the vulva. I. Normal vulvar epithelium and epithelium adjacent to vulvar intraepithelial neoplasia and squamous cell carcinoma. International journal of gynecological pathology : official journal of the International Society of Gynecological Pathologists 1998; 17: 154-161

434. Naik R, Cross P, de Barros Lopes A, Robson P, Monaghan J. Lectins in the vulva. II. Vulvar intraepithelial neoplasia and squamous cell carcinoma. *International journal of gynecological pathology : official journal of the International Society of Gynecological Pathologists* 1998; 17: 162-170
435. Jentschke M, Hoffmeister V, Soergel P, Hillemanns P. Clinical presentation, treatment and outcome of vaginal intraepithelial neoplasia. *Archives of gynecology and obstetrics* 2015; 293: 415-419
436. Hodeib M, Cohen JG, Mehta S, Rimel BJ, Walsh CS, Li AJ, Karlan BY, Cass I. Recurrence and risk of progression to lower genital tract malignancy in women with high grade VAIN. *Gynecologic oncology* 2016; 141: 507-510
437. Lamos C, Mihaljevic C, Aulmann S, Bruckner T, Domschke C, Wallwiener M, Paringer C, Fluhr H, Schott S, Dinkic C, Brucker J, Golatta M, Gensthaler L, Eichbaum M, Sohn C, Rom J. Detection of Human Papillomavirus Infection in Patients with Vaginal Intraepithelial Neoplasia. *PLoS One* 2016; 11: e0167386
438. Bulten J, de Wilde PC, Boonstra H, Gemmink JH, Hanselaar AG. Proliferation in "atypical" atrophic pap smears. *Gynecologic oncology* 2000; 79: 225-229
439. Duraipandian S, Zheng W, Ng J, Low JJ, Ilancheran A, Huang Z. Non-invasive analysis of hormonal variations and effect of postmenopausal Vagifem treatment on women using in vivo high wavenumber confocal Raman spectroscopy. *Analyst* 2013; 138: 4120-4128
440. Joura EA, Garland SM, Paavonen J, Ferris DG, Perez G, Ault KA, Huh WK, Sings HL, James MK, Haupt RM. Effect of the human papillomavirus (HPV) quadrivalent vaccine in a subgroup of women with cervical and vulvar disease: retrospective pooled analysis of trial data. *Bmj* 2012; 344: e1401
441. Kang WD, Choi HS, Kim SM. Is vaccination with quadrivalent HPV vaccine after loop electrosurgical excision procedure effective in preventing recurrence in patients with high-grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN2-3)? *Gynecologic oncology* 2013; 130: 264-268
442. Sopracordevole F, De Piero G, Clemente N, Buttignol M, Manciola F, Di Giuseppe J, Canzonieri V, Giorda G, Ciavattini A. Vaginal Intraepithelial Neoplasia: Histopathological Upgrading of Lesions and Evidence of Occult Vaginal Cancer. *J Low Genit Tract Dis* 2016; 20: 70-74
443. Schockaert S, Poppe W, Arbyn M, Verguts T, Verguts J. Incidence of vaginal intraepithelial neoplasia after hysterectomy for cervical intraepithelial neoplasia: a retrospective study. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 199: 113 e111-115
444. Stokes-Lampard H, Wilson S, Waddell C, Ryan A, Holder R, Kehoe S. Vaginal vault smears after hysterectomy for reasons other than malignancy: a systematic review of the literature. *BJOG* 2006; 113: 1354-1365
445. Silva C, Almeida EC, Cobo Ede C, Zeferino VF, Murta EF, Etchebehere RM. A retrospective study on cervical intraepithelial lesions of low-grade and undetermined significance: evolution, associated factors and cytohistological correlation. *Sao Paulo Med J* 2014; 132: 92-96
446. Frega A, Sesti F, Sopracordevole F, Biamonti A, Votano S, Catalano A, Milazzo GN, Gentile M, Ricciardi E, French D, Moscarini M. Multiple intraepithelial neoplasias of the lower female genital tract: the reliability of HPV mRNA test. *J Low Genit Tract Dis* 2014; 18: 174-181
447. Urbanski K, Kojs Z, Reinfuss M, Fabisiak W. Primary invasive vaginal carcinoma treated with radiotherapy: analysis of prognostic factors. *Gynecologic oncology* 1996; 60: 16-21

448. Salani R, Backes FJ, Fung MF, Holschneider CH, Parker LP, Bristow RE, Goff BA. Posttreatment surveillance and diagnosis of recurrence in women with gynecologic malignancies: Society of Gynecologic Oncologists recommendations. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 204: 466-478
449. Dannecker C, Strand V, Hegewisch-Becker S. Nachsorge beim Vulva- und Vaginalkarzinom. *Der Onkologe* 2014: 355-357
450. Oonk MH, de Hullu JA, Hollema H, Mourits MJ, Pras E, Wymenga AN, van der Zee AG. The value of routine follow-up in patients treated for carcinoma of the vulva. *Cancer* 2003; 98: 2624-2629
451. Palacios S, Castelo-Branco C, Cancelo MJ, Vazquez F. Low-dose, vaginally administered estrogens may enhance local benefits of systemic therapy in the treatment of urogenital atrophy in postmenopausal women on hormone therapy. *Maturitas* 2005; 50: 98-104
452. Swanson SG, Drosman S, Helmond FA, Stathopoulos VM. Tibolone for the treatment of moderate to severe vasomotor symptoms and genital atrophy in postmenopausal women: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Menopause* 2006; 13: 917-925
453. Santoso JT, Crigger M, English E, Wan J, Likes W. Smoking cessation counseling in women with genital intraepithelial neoplasia. *Gynecologic oncology* 2012; 125: 716-719
454. Gorini G, Carreras G, Giordano L, Anghinoni E, Iossa A, Coppo A, Talassi F, Galavotti M, Chellini E. The Pap smear screening as an occasion for smoking cessation and physical activity counselling: effectiveness of the SPRINT randomized controlled trial. *BMC Public Health* 2012; 12: 740
455. Abbott-Anderson K, Kwekkeboom KL. A systematic review of sexual concerns reported by gynecological cancer survivors. *Gynecologic oncology* 2012; 124: 477-489
456. Esplen MJ, Hunter J, Leszcz M, Warner E, Narod S, Metcalfe K, Glendon G, Butler K, Liede A, Young MA, Kieffer S, DiProspero L, Irwin E, Wong J. A multicenter study of supportive-expressive group therapy for women with BRCA1/BRCA2 mutations. *Cancer* 2004; 101: 2327-2340
457. Walker LM, Robinson JW. Qualitative exploration of healthcare relationships following delayed diagnosis of ovarian cancer and subsequent participation in supportive-expressive group therapy. *Oncology nursing forum* 2009; 36: E310-316
458. Baiocchi G, Guimaraes GC, Rosa Oliveira RA, Kumagai LY, Faloppa CC, Aguiar S, Begnami MD, Soares FA, Lopes A. Prognostic factors in pelvic exenteration for gynecological malignancies. *Eur J Surg Oncol* 2012; 38: 948-954
459. Benn T, Brooks RA, Zhang Q, Powell MA, Thaker PH, Mutch DG, Zigelboim I. Pelvic exenteration in gynecologic oncology: a single institution study over 20 years. *Gynecologic oncology* 2011; 122: 14-18
460. Lutz S, Berk L, Chang E, Chow E, Hahn C, Hoskin P, Howell D, Konski A, Kachnic L, Lo S, Sahgal A, Silverman L, von Gunten C, Mendel E, Vassil A, Bruner DW, Hartsell W. Palliative radiotherapy for bone metastases: an ASTRO evidence-based guideline. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2011; 79: 965-976
461. Smith SC, Koh WJ. Palliative radiation therapy for gynaecological malignancies. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2001; 15: 265-278
462. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF). Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientinnen mit Endometriumkarzinom, Langversion 1.0, 2018, AWMF Registernummer:032/034-OL, [http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/endometriumkarzinom/\(abgerufen am: 06.10.2018\)](http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/endometriumkarzinom/(abgerufen%20am:06.10.2018)). In; 2018

463. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DKH, AWMF). S3-Leitlinie Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung, AWMF-Registernummer 128 - 001OL, Fertigstellung in 2018. In
464. Radbruch L, Payne S. White Paper on standards and norms for hospice and palliative care in Europe: part 2 European Journal of Palliative Care 2010; 17: 22-33
465. World Health Organization. Module 5: Palliative Care; Cancer control: knowledge into action. WHO guide for effective programmes. 1. Aufl. Geneva: WHO; 2007
466. Smith TJ, Temin S, Alesi ER, Abernethy AP, Balboni TA, Basch EM, Ferrell BR, Loscalzo M, Meier DE, Paice JA, Peppercorn JM, Somerfield M, Stovall E, Von Roenn JH. American Society of Clinical Oncology provisional clinical opinion: the integration of palliative care into standard oncology care. J Clin Oncol 2012; 30: 880-887
467. National Consensus Project. National Consensus Project for Quality Palliative Care; available from: <http://www.nationalconsensusproject.org>. In, Clinical Practice Guidelines for Quality Palliative Care Second Edition; 2009
468. European Association for Palliative Care (EAPC) LR, Sheila Payne, Board of Directors of the EAPC outline White Paper on standards and norms for hospice and palliative care in Europe: part 1. European Journal of Palliative Care 2009;
469. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Palliative Care; available at www.nccn.org. 2012;
470. Douglas C, Murtagh FE, Chambers EJ, Howse M, Eilershaw 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. Palliative medicine 2009; 23: 103-110
471. John P. Griffin M, FCCP; Kathryn A. Koch, MD, FCCP; Judith E. Nelson, MD, JD, FCCP; and Mary E. Cooley, RN, PhD. Palliative Care Consultation, Quality-of-Life Measurements, and Bereavement for End-of-Life Care in Patients With Lung Cancer ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (2nd Edition). In: American College of Chest Physicians; 2007
472. Institute for Clinical Systems Improvement. Health care guidelines: Palliative Care; available at https://www.icsi.org/guidelines_more/catalog_guidelines_and_more/catalog_guidelines/catalog_palliative_care_guidelines/palliative_care/. In. 5. Aufl; 2013
473. Ontario Guidelines Advisory Committee. Palliative Care: Recognizing Eligible Patients and Starting the Discussion, available at https://www.gacguidelines.ca/site/GAC_Guidelines/assets/pdf/PALLO8_Recognizing_Eligible_Patients.pdf; 2008. last accessed 13.01.2018;
474. National Institute for Clinical Excellence. Guidance on Cancer Services; Improving Supportive and Palliative Care for Adults with Cancer; The manual. In; 2004
475. Peppercorn JM, Smith TJ, Helft PR, Debono DJ, Berry SR, Wollins DS, Hayes DM, Von Roenn JH, Schnipper LE. American society of clinical oncology statement: toward individualized care for patients with advanced cancer. J Clin Oncol 2011; 29: 755-760
476. Ontario Guidelines Advisory Committee. Palliative Care: Improving Palliative Care Planning for Identified Patients, 2007; available at https://www.gacguidelines.ca/site/GAC_Guidelines/assets/pdf/PALLO7_Improving_Care_Planning.pdf. In; last accessed 13.01.2018
477. National Institute for Clinical Excellence (NICE). Improving Supportive and Palliative Care for Adults with Cancer, 2004; available at

- <https://www.nice.org.uk/guidance/csg4/resources/improving-supportive-and-palliative-care-for-adults-with-cancer-pdf-773375005>. last accessed 13.01.2018;
478. National Institutes of Health. NIH State-of-the-Science Conference Statement on improving end-of-life care. NIH consensus and state-of-the-science statements 2004; 21: 1-26
 479. Dudgeon D, King S, Howell D, Green E, Gilbert J, Hughes E, Lalonde B, Angus H, Sawka C. Cancer Care Ontario's experience with implementation of routine physical and psychological symptom distress screening. *Psycho-oncology* 2012; 21: 357-364
 480. 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. *British journal of cancer* 2012; 107: 617-625
 481. Billings JA. The Need for Safeguards in Advance Care Planning. *Journal of general internal medicine* 2012; 27: 595-600
 482. Lindenfeld J, Albert NM, Boehmer JP, Collins SP, Ezekowitz JA, Givertz MM, Katz SD, Klapholz M, Moser DK, Rogers JG, Starling RC, Stevenson WG, Tang WH, Teerlink JR, Walsh MN. HFSA 2010 Comprehensive Heart Failure Practice Guideline. *Journal of cardiac failure* 2010; 16: e1-194
 483. Temel JS, Greer JA, Muzikansky A, Gallagher ER, Admane S, Jackson VA, Dahlin CM, Blinderman CD, Jacobsen J, Pirl WF, Billings JA, Lynch TJ. Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2010; 363: 733-742
 484. Gaertner J, Frechen S, Sladek M, Ostgathe C, Voltz R. Palliative care consultation service and palliative care unit: why do we need both? *The oncologist* 2012; 17: 428-435
 485. Bruera E, Hui D. Integrating supportive and palliative care in the trajectory of cancer: establishing goals and models of care. *J Clin Oncol* 2010; 28: 4013-4017
 486. Bruera E, Yennurajalingam S. Palliative Care in Advanced Cancer Patients: How and When? *The oncologist* 2012;
 487. Levy MH, Back A, Benedetti C, Billings JA, Block S, Boston B, Bruera E, Dy S, Eberle C, Foley KM, Karver SB, Knight SJ, Misra S, Ritchie CS, Spiegel D, Sutton L, Urba S, Von Roenn JH, Weinstein SM. NCCN clinical practice guidelines in oncology: palliative care. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN* 2009; 7: 436-473
 488. Gaertner J, Wuerstlein R, Klein U, Scheicht D, Frechen S, Wolf J, Hellmich M, Mallmann P, Harbeck N, Voltz R. Integrating Palliative Medicine into Comprehensive Breast Cancer Therapy - a Pilot Project. *Breast Care (Basel)* 2011; 6: 215-220
 489. Bakitas MA, Tosteson TD, Li Z, Lyons KD, Hull JG, Dionne-Odom JN, Frost J, Dragnev KH, Hegel MT, Azuero A, Ahles TA. Early Versus Delayed Initiation of Concurrent Palliative Oncology Care: Patient Outcomes in the ENABLE III Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol* 2015; 33: 1438-1445
 490. Maltoni M, Scarpi E, Dall'Agata M, Zagonel V, Berte R, Ferrari D, Broglio CM, Bortolussi R, Trentin L, Valgiusti M, Pini S, Farolfi A, Casadei Gardini A, Nanni O, Amadori D. Systematic versus on-demand early palliative care: results from a multicentre, randomised clinical trial. *European journal of cancer* 2016; 65: 61-68
 491. Temel JS, Greer JA, El-Jawahri A, Pirl WF, Park ER, Jackson VA, Back AL, Kamdar M, Jacobsen J, Chittenden EH, Rinaldi SP, Gallagher ER, Eusebio JR, Li Z, Muzikansky A, Ryan DP. Effects of Early Integrated Palliative Care in Patients With Lung and GI Cancer: A Randomized Clinical Trial. *J Clin Oncol* 2016; 35: 834-841

492. Vanbutsele G, Pardon K, Van Belle S, Surmont V, De Laat M, Colman R, Eecloo K, Cocquyt V, Geboes K, Deliëns L. Effect of early and systematic integration of palliative care in patients with advanced cancer: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2018; 19: 394-404
493. Gaertner J, Siemens W, Meerpohl JJ, Antes G, Meffert C, Xander C, Stock S, Mueller D, Schwarzer G, Becker G. Effect of specialist palliative care services on quality of life in adults with advanced incurable illness in hospital, hospice, or community settings: systematic review and meta-analysis. *Bmj* 2017; 357: j2925
494. Parikh RB, Kirch RA, Smith TJ, Temel JS. Early specialty palliative care--translating data in oncology into practice. *N Engl J Med* 2013; 369: 2347-2351
495. Ferrell BR, Temel JS, Temin S, Alesi ER, Balboni TA, Basch EM, Finn JI, Paice JA, Peppercorn JM, Phillips T, Stovall EL, Zimmermann C, Smith TJ. Integration of Palliative Care Into Standard Oncology Care: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2017; 35: 96-112
496. Hay CM, Lefkowitz C, Crowley-Matoka M, Bakitas MA, Clark LH, Duska LR, Urban RR, Chen LM, Creasy SL, Schenker Y. Gynecologic Oncologist Views Influencing Referral to Outpatient Specialty Palliative Care. *Int J Gynecol Cancer* 2017; 27: 588-596
497. Gaertner J, Wolf J, Hallek M, Glossmann JP, Voltz R. Standardizing integration of palliative care into comprehensive cancer therapy--a disease specific approach. *Support Care Cancer* 2011; 19: 1037-1043
498. Ferris FD, Bruera E, Cherny N, Cummings C, Currow D, Dudgeon D, Janjan N, Strasser F, von Gunten CF, Von Roenn JH. Palliative cancer care a decade later: accomplishments, the need, next steps -- from the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3052-3058
499. Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin eV, Deutscher Hospiz und Palliativ Verband eV, Bundesärztekammer. Charta zur Betreuung schwerstkranker und sterbender Menschen in Deutschland. 2010; Available from: <https://www.dgpalliativmedizin.de/images/stories/Charta-08-09-2010%20Erste%20Auflage.pdf>. In; 2010
500. Kleeberg UR. Onkologie und Palliativmedizin: Eine Standortbestimmung. *InFo Onkologie* 2011; 14: 50-55.
501. Casey C, Chen LM, Rabow MW. Symptom management in gynecologic malignancies. Expert review of anticancer therapy 2011; 11: 1077-1089
502. Ryan M, Stainton MC, Jaconelli C, Watts S, MacKenzie P, Mansberg T. The experience of lower limb lymphedema for women after treatment for gynecologic cancer. *Oncology nursing forum* 2003; 30: 417-423
503. Dennert G, Horneber M. Selenium for alleviating the side effects of chemotherapy, radiotherapy and surgery in cancer patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2006: CD005037
504. de Valois BA, Young TE, Melsome E. Assessing the feasibility of using acupuncture and moxibustion to improve quality of life for cancer survivors with upper body lymphoedema. *European journal of oncology nursing : the official journal of European Oncology Nursing Society* 2012; 16: 301-309
505. Bruns F, Micke O, Bremer M. Current status of selenium and other treatments for secondary lymphedema. *The journal of supportive oncology* 2003; 1: 121-130
506. Carlson JW, Stojadinovic A, Ennis W, Diegelmann R, Attinger C. Multidisciplinary panel discussion of a gynecologic oncology patient: preventing wound complications. *Gynecologic oncology* 2008; 111: S98-100

