



National Comprehensive
Cancer Network®

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®)

外阴癌（鳞状细胞癌）

版本 1.2022 – 2021 年 10 月 7 日

[NCCN.org](https://www.nccn.org)

续



National

Comprehensive
Cancer
Network®**NCCN Guidelines 版本 1.2022**
外阴癌（鳞状细胞癌）[NCCN Guidelines 索引](#)
[目录](#)
[讨论](#)***Nadeem R. Abu-Rustum, 医学博士 Ω/主席**
Memorial Sloan Kettering Cancer Center***Catheryn M. Yashar, 医学博士 §/副主席**
UC San Diego Moores Cancer Center**Kristin Bradley, 医学博士 §**
University of Wisconsin
Carbone Cancer Center**Rebecca Brooks, 医学博士 Ω**
UC Davis Comprehensive Cancer Center**Susana M. Campos, 医学博士, 公共卫生硕士, 理学硕士 †**

Dana-Farber/Brigham and Women's Cancer Center

Junzo Chino, 医学博士 §
Duke Cancer Institute**Hye Sook Chon, 医学博士 Ω**
Moffitt Cancer Center**Christina Chu, 医学博士 Ω**
Fox Chase Cancer Center**David Cohn, 医学博士 Ω**
The Ohio State University
Comprehensive Cancer Center -
James Cancer Hospital and Solove
Research Institute**Marta Ann Crispens, 医学博士 Ω**
Vanderbilt-Ingram Cancer Center**Shari Damast, 医学博士 §**
Yale Cancer Center/ Smilow
Cancer Hospital**Elisabeth Diver, 医学博士 Ω**
Stanford Cancer Institute**Christine M. Fisher, 医学博士, 公共卫生硕士 §**

University of Colorado Cancer Center

Peter Frederick, 医学博士 Ω
Roswell Park Comprehensive
Cancer Center**David K. Gaffney, 医学博士, 公共卫生硕士 §**Huntsman Cancer Institute at
the University of Utah**Robert Giuntoli II, 医学博士 Ω**
Abramson Cancer Center
at the University of Pennsylvania**Ernest Han, 医学博士, 公共卫生硕士 Ω**
City of Hope
National Medical Center**Brooke Howitt, 医学博士 ≠**
Stanford Cancer Institute**Warner K. Huh, 医学博士 Ω**
O'Neal Comprehensive
Cancer Center at UAB**Jayanthi Lea, 医学博士 Ω**
UT Southwestern Simmons
Comprehensive Cancer Center**Andrea Mariani, 医学博士 Ω**
Mayo Clinic Cancer Center**David Mutch, 医学博士 Ω**
Siteman Cancer Center at Barnes-
Jewish Hospital and Washington
University School of Medicine**Larissa Nekhlyudov, 医学博士, 公共卫生硕士 †**Dana-Farber/Brigham and Women's
Cancer Center**Mirna Podoll, 医学博士 ≠**
Vanderbilt-Ingram Cancer Center**Steven W. Remmenga, 医学博士 Ω**
Fred & Pamela Buffett Cancer Center**R. Kevin Reynolds, 医学博士 Ω**
University of Michigan Rogel Cancer Center**Ritu Salani, 医学博士, 工商管理硕士 Ω**
UCLA Jonsson Comprehensive Cancer Center**Rachel Sisodia, 医学博士 Ω**
Massachusetts General Hospital Cancer Center**Pamela Soliman, 医学博士, 公共卫生硕士 Ω**
The University of Texas MD Anderson Cancer Center**Edward Tanner, 医学博士 Ω**
Robert H. Lurie Comprehensive Cancer Center of
Northwestern University**Stefanie Ueda, 医学博士 Ω**
UCSF Helen Diller Family Comprehensive
Cancer Center**Renata Urban, 医学博士 Ω**
Fred Hutchinson Cancer Research Center/ Seattle
Cancer Care Alliance**Stephanie L. Wethington, 医学博士, 理学硕士 Ω**
The Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center
at Johns Hopkins**Emily Wyse ≠**
Patient Advocate**Kristine Zanotti, 医学博士 Ω**
Case Comprehensive Cancer Center/University Hospitals
Seidman Cancer
Center and Cleveland Clinic Taussig
Cancer Institute

Ω 妇科肿瘤学

§ 放射学/放射肿瘤学

† 内科学

*讨论编写委员会

‡ 肿瘤内科学

≠ 病理学

¥ 患者宣教

待续**NCCN****Nicole McMillian, 理学硕士**
Angela Motter, 博士



NCCN特别鸣谢

美国国家综合癌症网络肿瘤学临床实践指南（NCCN Guidelines®）外阴癌（鳞状细胞癌）中文版专家组

主编：

林仲秋
中山大学孙逸仙纪念医院

张师前
山东大学齐鲁医院

副主编：

王 静
湖南省肿瘤医院

王 珂
天津市肿瘤医院

编委：

陈 勃
中山大学孙逸仙纪念医院

范江涛
广西医科大学第一附属医院

韩丽萍
郑州大学第一附属医院

孔为民
首都医科大学附属北京妇产医院

李小平
北京大学人民医院

李长忠
北京大学深圳医院

廖健伟
中山大学孙逸仙纪念医院

唐琼兰
中山大学孙逸仙纪念医院

魏丽春
空军军医大学西京医院

吴 强
江苏省肿瘤医院

谢 鹏
山东省肿瘤医院

杨慧娟
复旦大学附属肿瘤医院

于 浩
山东省肿瘤医院

张 燕
湖北省人民医院

张 颀
中国医科大学附属第一医院

朱根海
海南省人民医院

学术秘书：

谢玲玲
中山大学孙逸仙纪念医院



[外阴癌 NCCN Guidelines 小组成员](#) [指南更新概要](#)

鳞状细胞癌

[检查 \(VULVA-1\)](#)

[早期: T1, 小病灶的 T2 \(VULVA-2\)](#)

[基于原发性肿瘤危险因素的辅助治疗 \(VULVA-3\)](#)

[基于淋巴结状态的辅助治疗 \(VULVA-4\)](#)

[局部晚期: 大病灶的 T2, T3 \(VULVA-5\)](#)

[附加治疗 \(VULVA-6\)](#)

[盆腔外转移性疾病: 任何 T, 任何 N, M1 \(VULVA-7\)](#)

[监测 \(VULVA-8\)](#)

[临床上局限于外阴的复发治疗 \(VULVA-9\)](#)

[临床淋巴结或远处复发的治疗 \(VULVA-10\)](#)

[病理学原则 \(VULVA-A\)](#)

[影像学原则 \(VULVA-B\)](#)

[手术原则 \(VULVA-C\)](#)

[放疗原则 \(VULVA-D\)](#)

[全身治疗 \(VULVA-E\)](#)

[妇科生存原则 \(VULVA-F\)](#)

[分期 \(ST-1\)](#)

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。

查找 NCCN 成员机构:
[nccn.org/clinical_trials/member_institutions.aspx](https://www.nccn.org/clinical_trials/member_institutions.aspx)。

NCCN 对证据和共识的分类: 除非另有说明, 否则所有建议均为 2A 类。参见 [NCCN 对证据和共识的分类](#)。

NCCN 首选分类: 所有建议均视为合理。请参阅 [NCCN 首选分类](#)。

1

外阴黑色素瘤, 请参见 [皮肤黑色素瘤 NCCN Guidelines](#)

本 NCCN Guidelines® 是作者依据他们对当前所认可治疗方法的观点, 对证据和共识所作的陈述。如需参考或应用 NCCN Guidelines, 临床医师应根据个人具体的临床情况做出独立的医疗判断, 以确定患者所需的护理和治疗。National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®) 对于指南内容、使用或应用不做任何表述或担保, 对于其任何方式的应用或使用不承担任何责任。本 NCCN Guidelines 的版权归 National Comprehensive Cancer Network® 所有。保留所有权利。未经 NCCN 明确书面许可, 不得以任何形式对 NCCN Guidelines 及其插图进行复制。©2022。



外阴癌 NCCN Guidelines 版本 1.2022 相较版本 3.2021 的更新内容包括：

[VULVA-8](#)

- 新增脚注 v：可能会影响接受盆腔放疗患者的细胞学结果的准确性。

[VULVA-A](#)

- 一般原则
 - 非 HPV 相关 (non-HPV associated) 更改为与 HPV 无关 (HPV-independent)。
 - 句子修订：“...与 HPV 无关的 SCC 通常发生在老年女性中，是单灶性的，与分化的外阴上皮内瘤变 (dVIN) 相关，并可能存在 p53 免疫组织化学染色异常...”
 - 鳞状细胞癌的病理学评估
 - 新增要点：推荐通过 p16 免疫组织化学染色或 RNA 原位杂交或 DNA 进行辅助检测以确定 HPV 状态。

[VULVA-E](#) 全身治疗

- 修订了关于 pembrolizumab 的脚注 c：“...高突变负荷的转移性肿瘤 (TMB-H) [≥ 10 个突变/兆碱基 (mut/Mb)]，由经过验证和/或 FDA 批准的检测确定...”
- 修订了关于 pembrolizumab 的脚注 d：“...或在肿瘤表达 PD-L1 (CPS ≥ 1) 的患者化疗后，由经过验证和/或 FDA 批准的检测确定。”

[VULVA-F](#) 妇科生存原则

- 社会心理影响修订：癌症的社会心理影响可能包括是心理（例如，抑郁、焦虑、恐惧复发、体形改变）、财政（例如，重返工作岗位、关注保险问题）和/或人际关系（例如，人际关系、性行为、亲密关系）的影响。
- 临床路径
 - 第 1 个要点：“...专注于管理慢性病管理、监测心血管危险因素、提供推荐的疫苗接种...”
 - 第 2 个要点：“...体格检查，并提供任何必要的影像学检查和/或实验室检查。所有女性患者，无论是否为性活跃期，都应询问其泌尿生殖系统症状，包括外阴阴道是否干燥...”
 - 新增要点：对于绝经前患者，应考虑激素替代疗法。

待续

更新



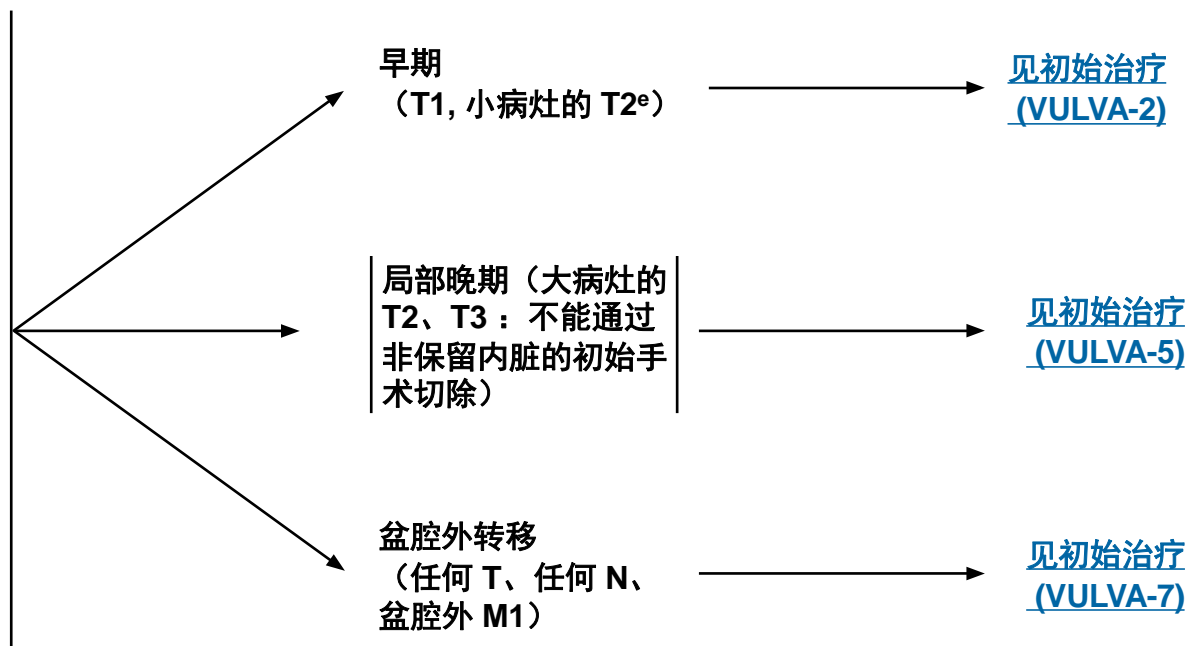
鳞状细胞癌^a

检查

- 病史&体格检查
- 全血细胞计数
- 活检、病理学检查^b
- 肝功能/肾功能检查
- 根据需要描绘肿瘤范围或制定治疗计划进行影像学检查^c
- 麻醉下膀胱镜检查或直肠镜检查
- 戒烟和咨询干预（如果需要）（参见[戒烟 NCCN Guidelines](#)）
- 考虑宫颈人乳头瘤病毒（HPV）和细胞学检测
- 考虑 HIV 检测^d
- 对于患有外阴癌的老年患者，另请参见[老年肿瘤学 NCCN Guidelines](#)

临床分期

初始治疗



a 组织学高级别鳞状上皮内病变（HSIL；以前定义为原位癌 [CIS] 并合并外阴上皮内瘤变 2 和 3 [VIN2/3]）可以通过广泛的局部切除来治疗。

b 参见[病理学原则 \(VULVA-A\)](#)。

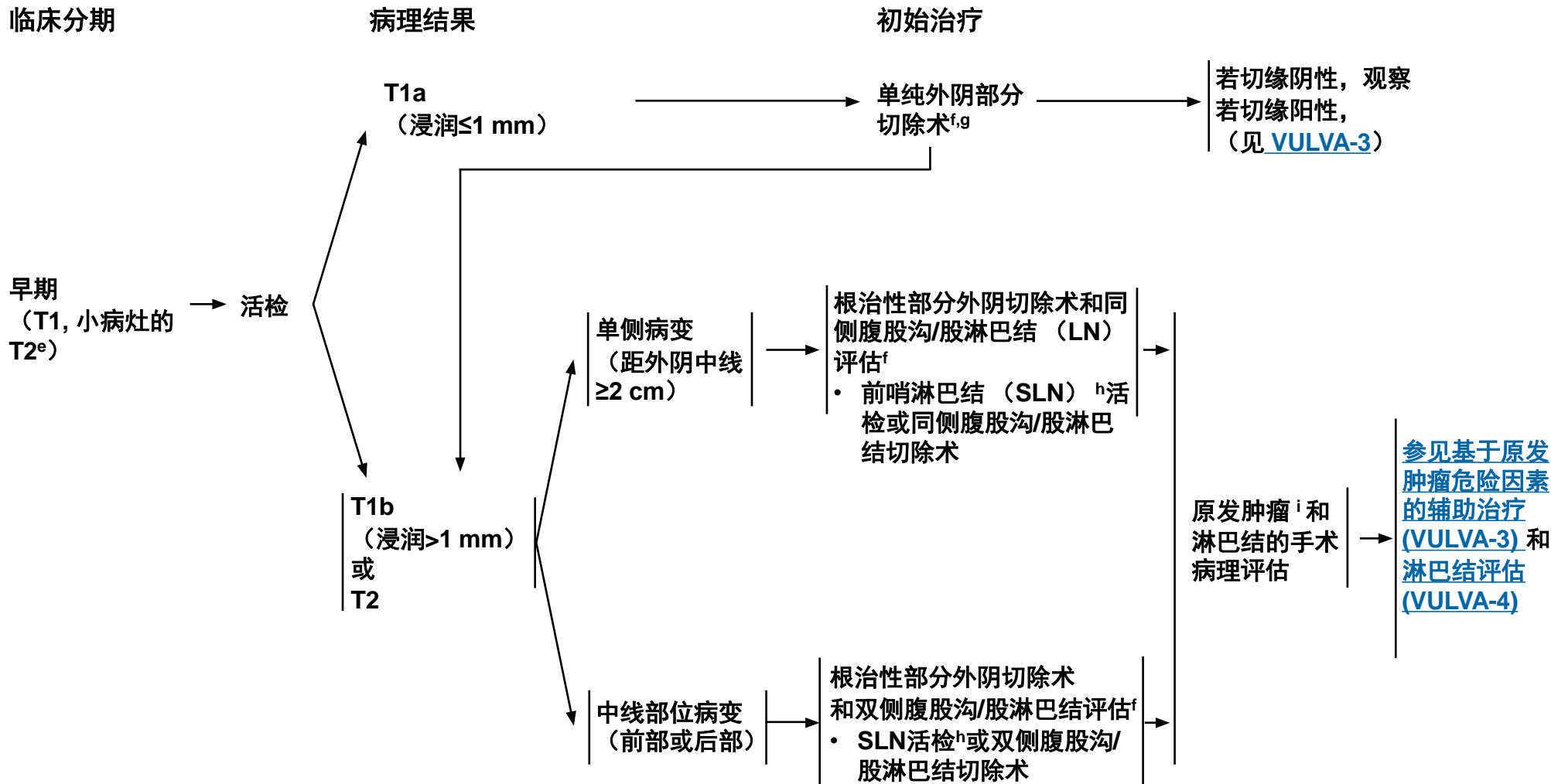
c 参见[影像学原则 \(VULVA-B\)](#)。

d 考虑进行 HIV 检测，尤其是对年轻患者进行检测。患有外阴癌和 HIV 的患者应转诊至 HIV 专科医师，并应按照这些指南接受外阴癌治疗。对癌症治疗方案的修改不应仅仅基于艾滋病毒状况。

e 较小的 T2 肿瘤：≤4 cm。

注：除非另有说明，否则所有建议均为**2A**类。

临床试验：NCCN认为，任何癌症患者的最佳治疗都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。



e 小病灶的 T2 肿瘤: ≤4 cm。

f 参见手术原则 ([VULVA-C](#))。

g 如果部分浅表外阴切除术病理显示肿瘤浸润≥1 mm, 则可能需要进行补充手术。

h 未检测到前哨淋巴结的一侧需要进行腹股沟淋巴结切除术。

i 参见手术原则: 肿瘤切缘状态 ([VULVA-C 第 1 页, 共 5 页](#))。

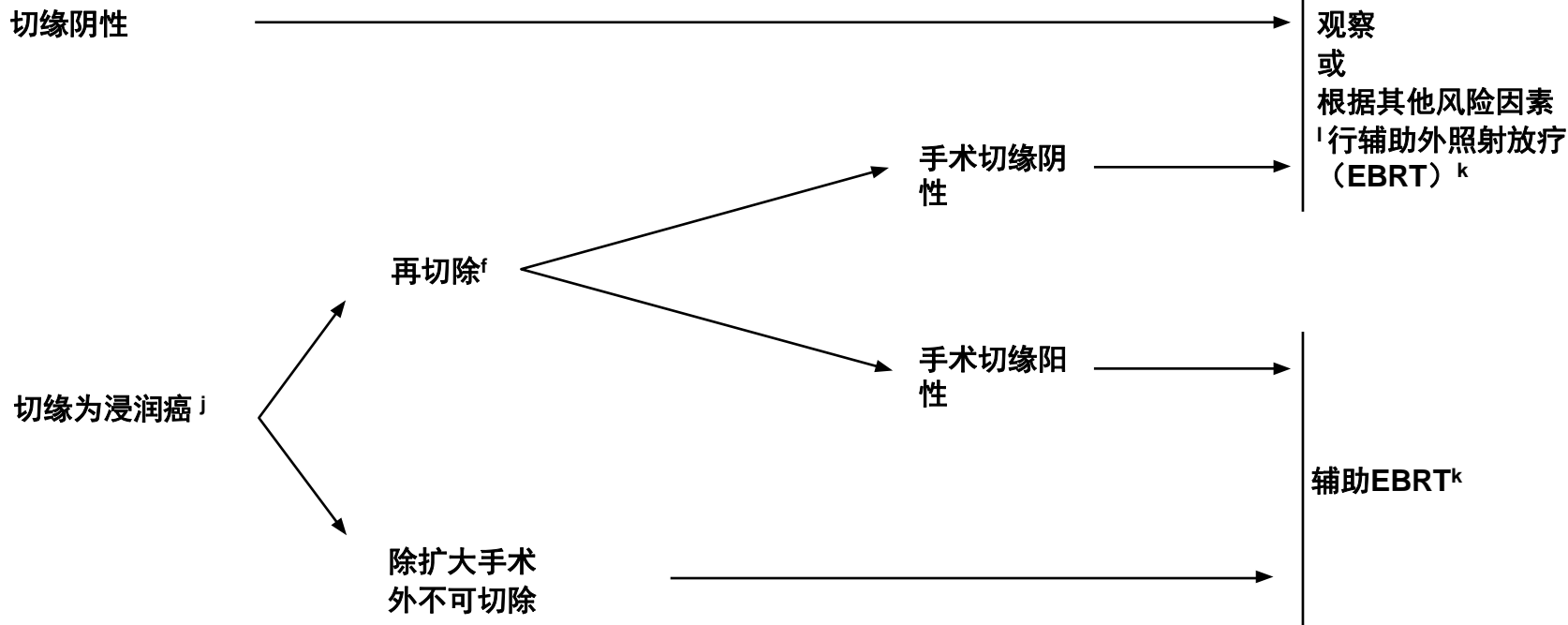
注: 除非另有说明, 否则所有建议均为2A类。

临床试验: NCCN认为, 任何癌症患者的最佳治疗都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。



原发肿瘤危险因素

原发部位的辅助治疗



[参见监测 \(VULVA-8\)](#)

f 参见[手术原则 \(VULVA-C\)](#)。

j HSIL（非侵袭性疾病）阳性切缘的管理应个体化。

k 参见[放疗原则 \(VULVA-D\)](#)。

l 其他主要危险因素包括：邻近肿瘤切缘、淋巴脉管间隙浸润（LVSI）、肿瘤大小、浸润深度和浸润模式（散在或弥漫）。淋巴结受累（作为淋巴脉管间隙侵犯的指征）也可能影响对原发部位辅助治疗的选择。

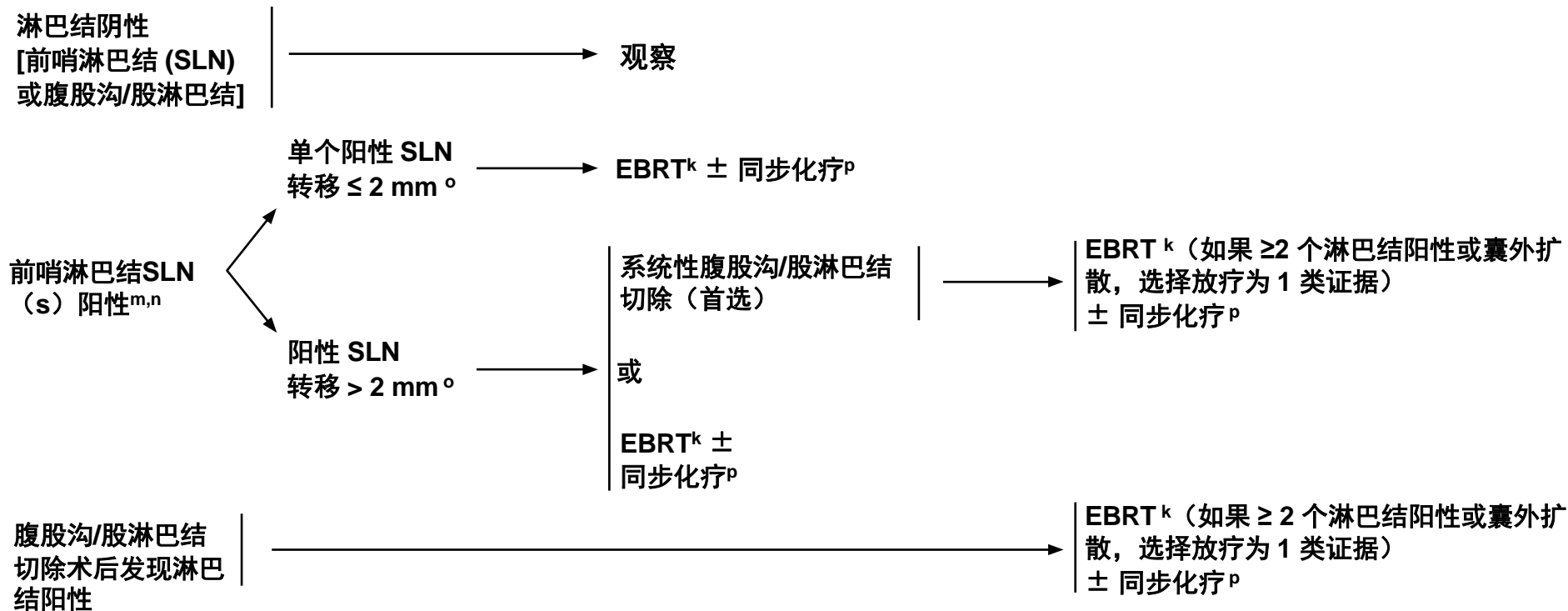
注：除非另有说明，否则所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为，任何癌症患者的最佳治疗都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。



淋巴结评估

淋巴结状态的辅助治疗

[参见监测 \(VULVA-8\)](#)k 参见[放疗原则 \(VULVA-D\)](#)。

m 如果同侧腹股沟淋巴结阳性, 则应对对侧腹股沟淋巴结进行手术评估和/或进行 EBRT 治疗。对于单个、小体积、单侧、阳性腹股沟淋巴结, 原发肿瘤直径≤2 cm, 浸润深度≤5 mm, 对侧腹股沟检查临床阴性, 可能可以省略对侧腹股沟/股淋巴结切除术或放疗。(Gonzalez Bosquet J, et al. Gynecol Oncol 2007;105:742-746.)

n 参见[手术原则: 腹股沟股前哨淋巴结活检 \(VULVA-C 第 4 页, 共 5 页\)](#)。o 2 mm 的大小用于指导治疗选择/管理, 5 mm 的截断值用于分期。参见[病理学原则 \(VULVA-A\)](#)。p 参见[全身治疗 \(VULVA-E\)](#)。

注: 除非另有说明, 否则所有建议均为2A类。

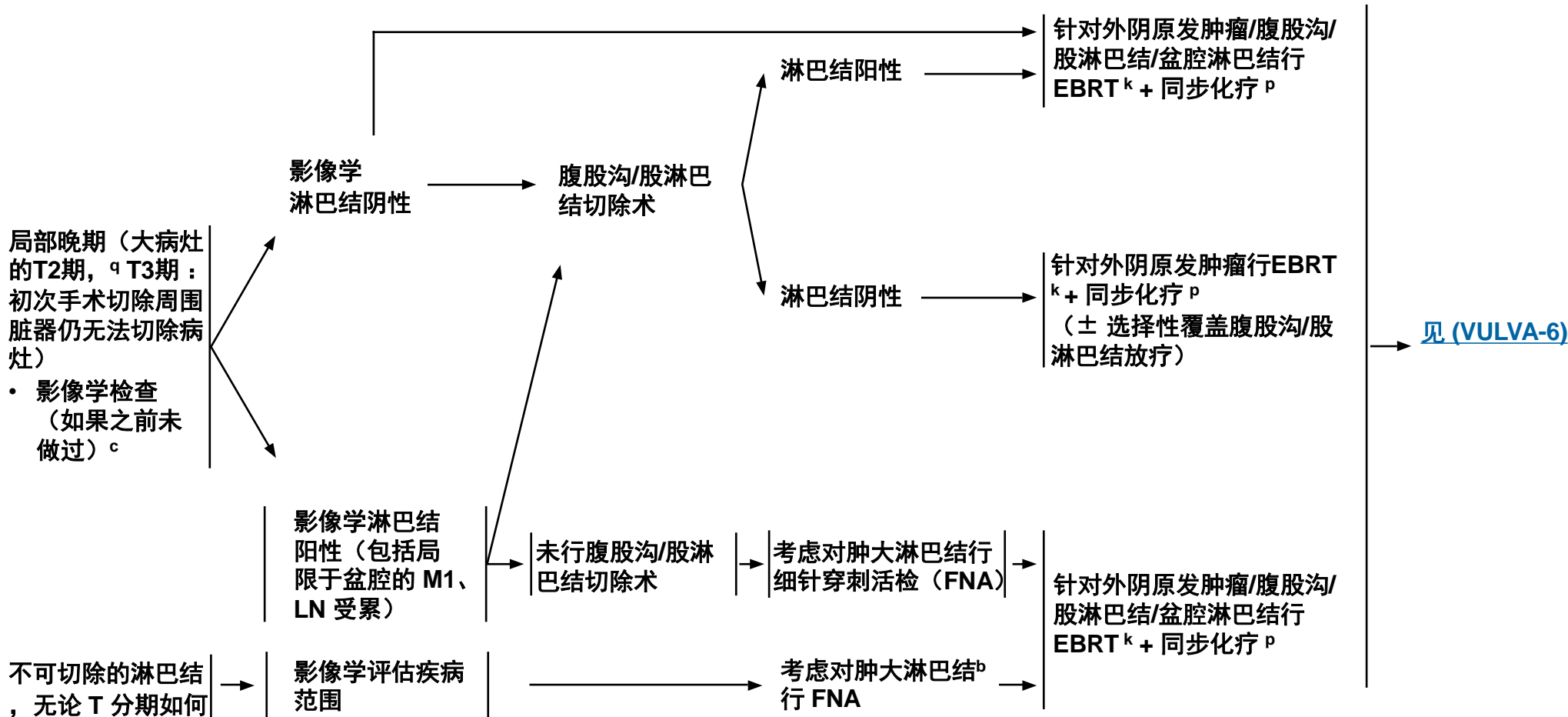
临床试验: NCCN认为, 任何癌症患者的最佳治疗都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。



临床分期

初始治疗

附加治疗



b 参见**病理学原则 (VULVA-A)**。

c 参见**影像学原则 (VULVA-B)**。

f 参见**手术原则 (VULVA-C)**。

k 参见**放疗原则 (VULVA-D)**。

p 参见**全身治疗 (VULVA-E)**。

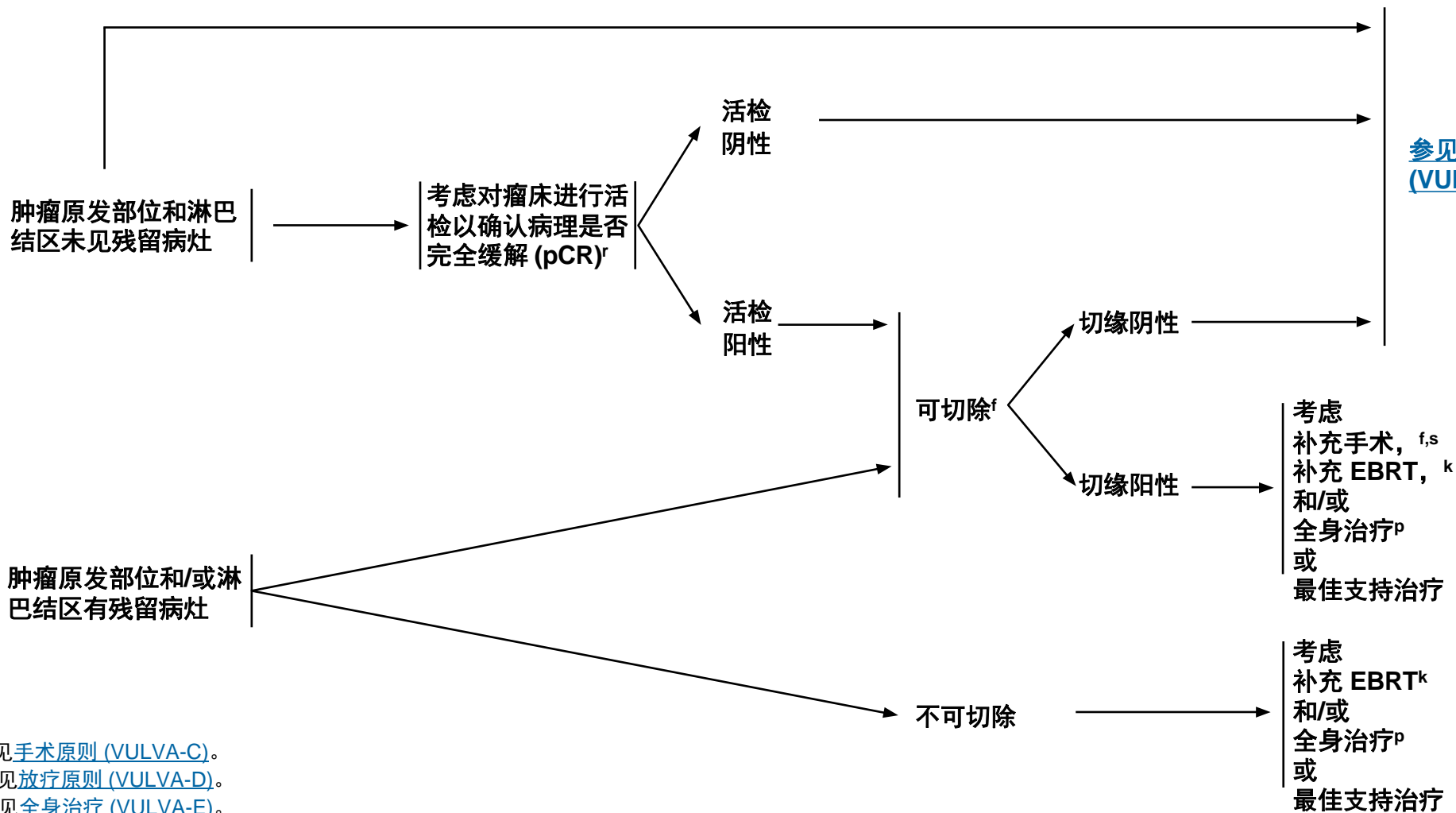
q 大病灶的 T2 期肿瘤：>4 cm 和/或累及尿道、阴道或肛门。

注：除非另有说明，否则所有建议均为**2A类**。
临床试验：NCCN认为，任何癌症患者的最佳治疗都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。



评估对 EBRT + 同步化疗
的反应

术后附加治疗



^f 参见手术原则 (VULVA-C)。

^k 参见放疗原则 (VULVA-D)。

^p 参见全身治疗 (VULVA-E)。

^r 不超过治疗完成后 3 个月。

^s 考虑对中心性复发的特定病例进行盆腔廓清术。

注：除非另有说明，否则所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为，任何癌症患者的最佳治疗都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。



临床分期

初始治疗

盆腔外转移（任何
T、任何 N、超出
盆腔的M1）



EBRT^{k,t} 用于局部控制/缓解症状
和/或
全身治疗^p
或
最佳支持治疗（[参见姑息治疗 NCCN Guidelines](#)）

k [参见放疗原则 \(VULVA-D\)](#)。

p [参见全身治疗 \(VULVA-E\)](#)。

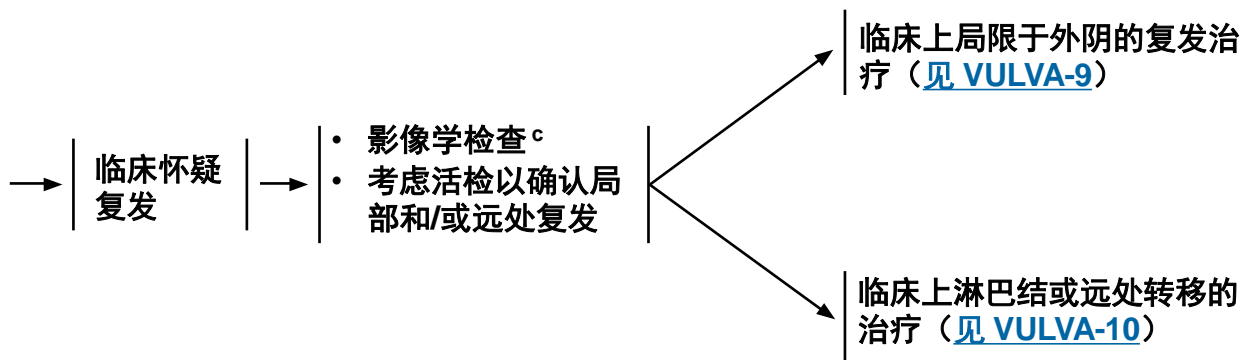
t 如果原发灶已得到控制，可考虑对 1-5 个转移灶进行立体定向治疗。（Palma DA, et al. Lancet 2019;393:2051-2058.）

注：除非另有说明，否则所有建议均为**2A**类。

临床试验：**NCCN**认为，任何癌症患者的最佳治疗都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。

**监测**

- **病史&体格检查**
每 3-6 个月一次，持续 2 年
每 6-12 个月一次，持续 3-5 年
然后根据患者疾病复发风险每年检查一次
- **宫颈/阴道细胞学筛查^{u,v}** 根据指征进行下生殖道肿瘤检测（可能包括 HPV 检测）
- **根据疑似复发的症状或检查结果进行影像学检查^c**
- **实验室评估（CBC、血尿素氮 [BUN]、肌酐）**
根据疑似复发的症状或检查结果进行检查
- **对于有潜在复发和外阴萎缩症状的患者进行教育：**定期自我检查、生活方式、肥胖、运动、性健康（包括阴道扩张器和润滑剂/保湿剂的使用）、戒烟、营养咨询以及治疗的潜在长期和后期影响（另见 [NCCN 生存指南](#) 和 [戒烟 NCCN Guidelines](#)）

检查

^c 参见 [影像学检查原则 \(VULVA-B\)](#)。

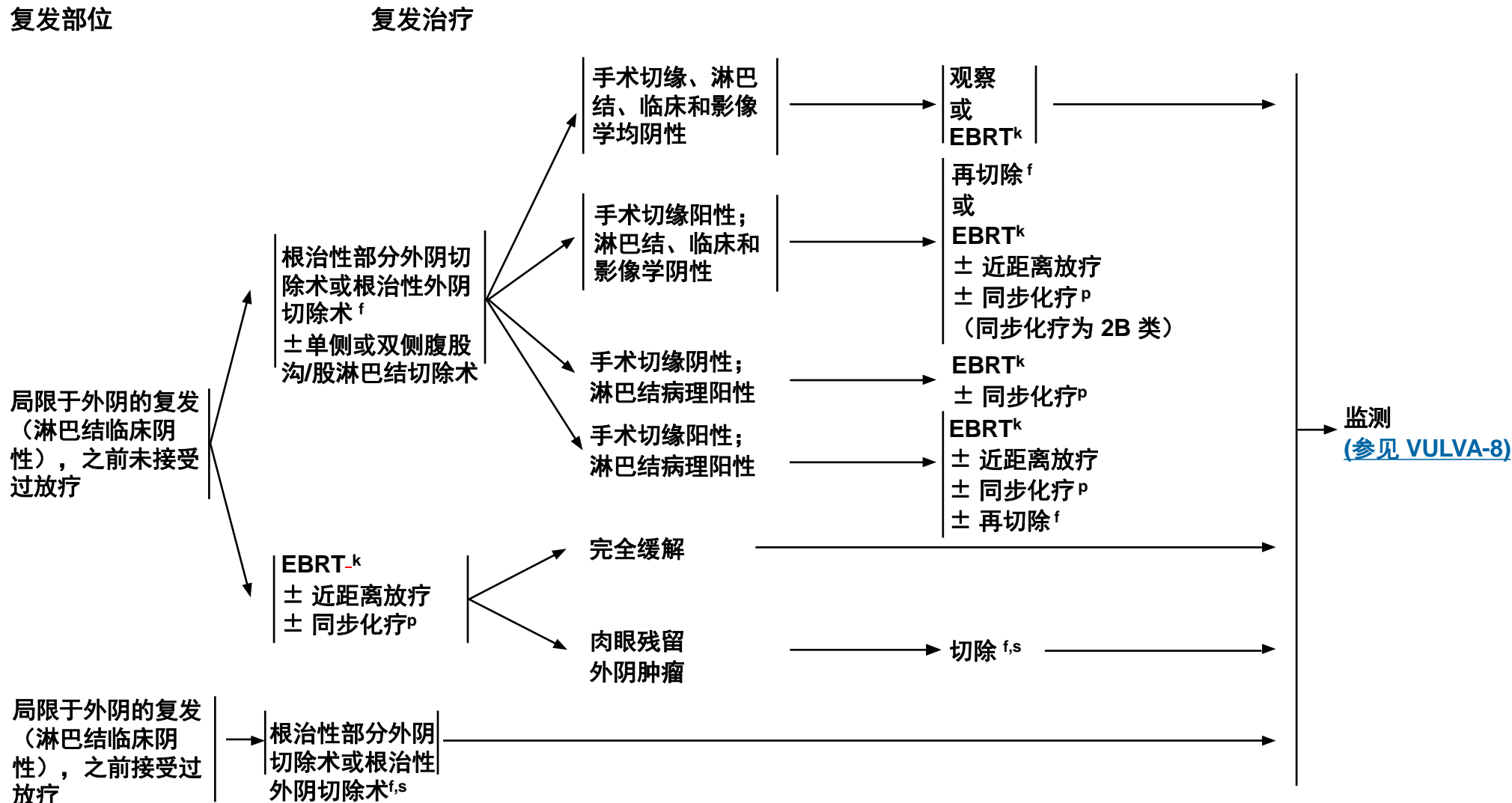
^u 常规细胞学检查可考虑用于检测下生殖道发育不良不典型增生，尽管其在检测生殖道癌复发中的检测生殖道癌的价值有限。

^v 接受盆腔放疗的患者的细胞学结果的准确性可能会受到影响。

^w 参见 [妇科肿瘤生存者关怀原则 \(VULVA-F\)](#)。

注：除非另有说明，否则所有建议均为**2A类**。

临床试验：**NCCN**认为，任何癌症患者的最佳治疗都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。



^f 参见手术原则 (VULVA-C)。

^k 参见放疗原则 (VULVA-D)。

^p 参见全身治疗 (VULVA-E)。

^s 经过选择的中央型复发患者可考虑盆腔廓清术

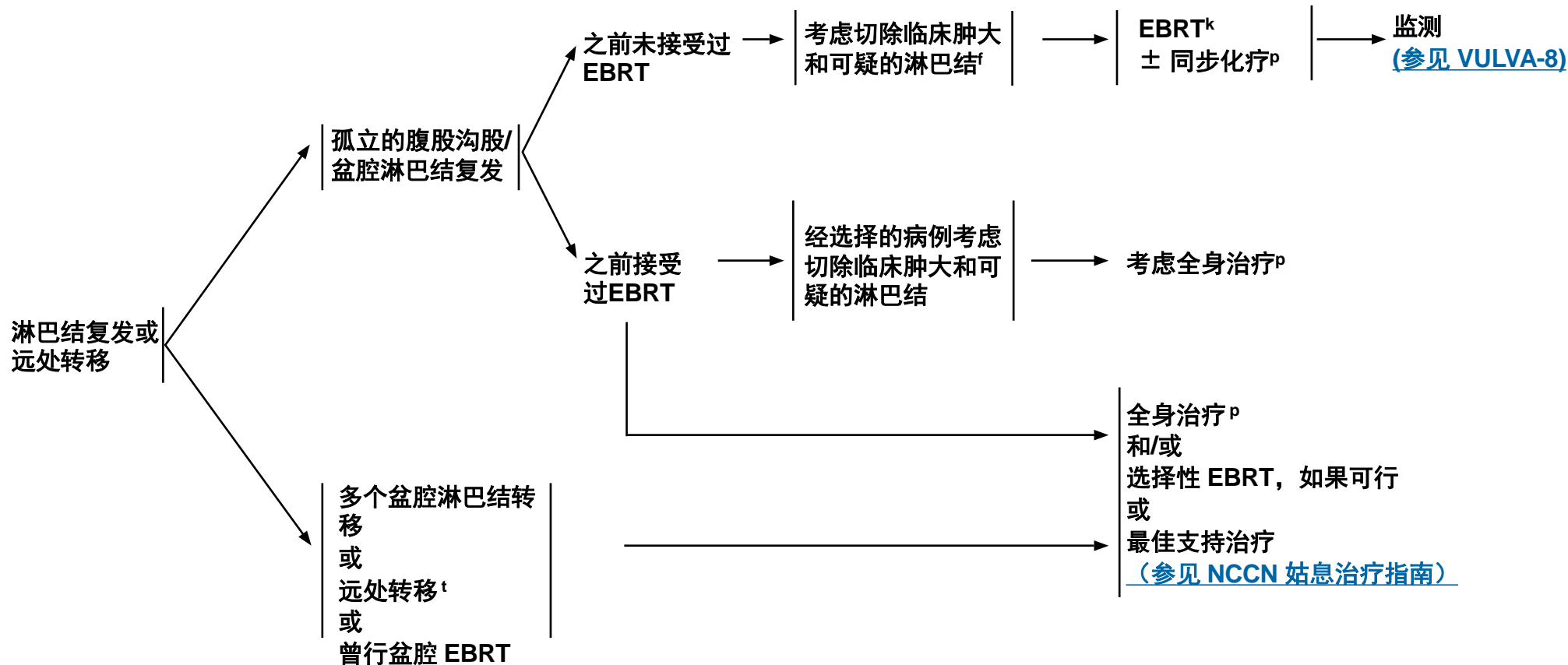
注：除非另有说明，否则所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为，任何癌症患者的最佳治疗都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。



复发部位

复发治疗



f 参见手术原则 (VULVA-C)。

k 参见放疗原则 (VULVA-D)。

p 参见全身治疗 (VULVA-E)。

t 如果原发灶已得到控制，可考虑对 1-5 个转移灶进行消融治疗。（Palma DA, et al. Lancet 2019;393:2051-2058.）

注：除非另有说明，否则所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为，任何癌症患者的最佳治疗都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。

**病理学原则¹⁻⁴****手术：外阴切除术****一般原则**

- 鳞状细胞癌 (SCC) 的组织学分级的定义不明确且主观。外阴上皮内瘤变 (VIN) 和 SCC 的两种通路已明确：HPV 相关和 HPV 不相关。HPV 不相关的 VIN 和 SCC 发生于慢性外阴炎症性疾病（如硬化性苔藓）。HPV 相关的 SCC 经常发生在年轻患者中，通常是多灶性的，与经典 VIN 相关，并且可以与下生殖道其他部位的鳞状细胞肿瘤相关。免疫组织化学 (IHC) 显示：p16 呈细胞核和胞质的团块状的弥漫强阳性，p53 为野生型（异质染色模式）。HPV 不相关的 SCC 通常发生在老年患者中，是单灶性的，并且与分化的 VIN (dVIN) 相关，IHC 可能显示异常 p53 染色（广泛、细胞核强表达或完全缺失/无表达）和斑片状（阴性）p16 染色。一项 meta 分析显示，HPV 相关的 SCC 的预后优于 HPV 不相关的 SCC。临床病理学发现的相关性有助于识别肿瘤通路并可能提供预后信息。
- 病理学家通常很难评估外阴 SCC 的存在和浸润深度。浸润深度以毫米 (mm) 为单位，从相邻的最浅表真皮乳头的上皮-间质交界处到浸润的最深点⁵（[见图 1](#)）。最近提出了测量浸润深度的替代方法。⁶

a 在 SLN 转移灶 < 2 mm 的情况下，应报告最大转移灶的大小（[参见 VULVA-4](#)）。

b 超分期通常需要对全部 SLN 进行薄连续切片，并检查所有 SLN 蜡块的多个 H&E 染色切片，包括有或无进行细胞角蛋白免疫组织化学的切片。LN 超分期没有标准流程。

c 报告具有以下大小转移灶的淋巴结数量：<2 mm； 2-5 mm； 和 > 5 mm。 2 mm 阈值用于指导治疗选择，5 mm 阈值用于指导分期。

注：除非另有说明，否则所有建议均为 2A 类。

临床试验：NCCN 认为，任何癌症患者的最佳治疗都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。

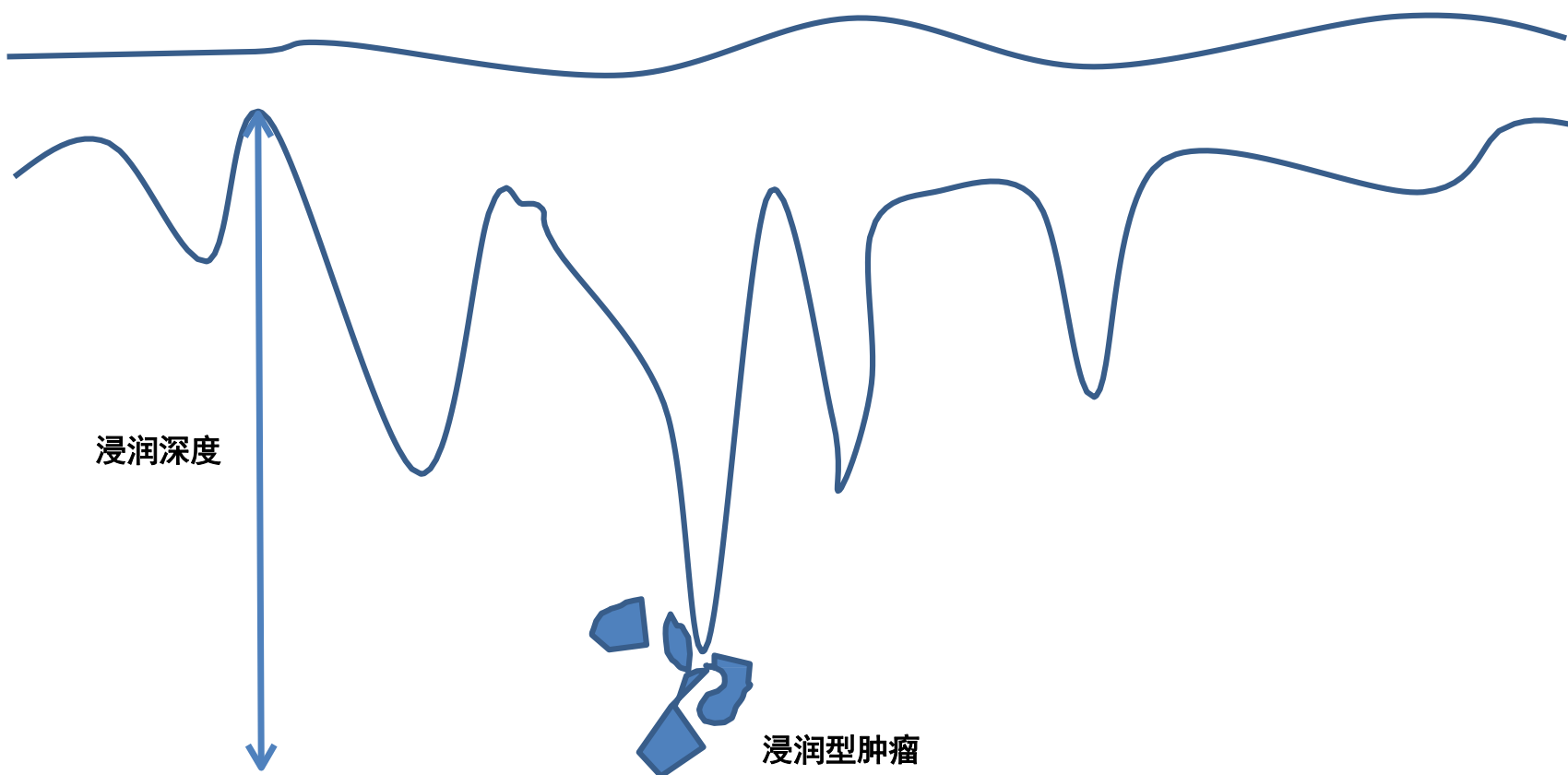
鳞状细胞癌的病理学评估

- 外阴
 - 手术类型（全部或部分外阴切除术）
 - 手术深度（表皮或皮下，局部或广泛切除）
 - 肿瘤部位
 - 肿瘤大小，包括最大径和另外的两径
 - 肿瘤病灶数量
 - 组织学类型
 - 组织学分级
 - 浸润深度 (mm)
 - 手术切缘状态
 - 淋巴血管间隙浸润
- 其他组织/器官受累（例如，阴道、尿道、肛门、膀胱黏膜、直肠黏膜、盆骨）
- 淋巴结（若有切除）^a
 - SLN 应进行超分期以检测低体积转移^b
 - 淋巴结数量：^c
 - 淋巴结转移灶直径超过 5 mm
 - 淋巴结转移灶直径小于或等于 5 mm
 - 孤立的肿瘤细胞 (≤ 0.2 mm)
- 复发性、晚期或转移患者考虑进行错配修复 (MMR) / 微卫星不稳定性 (MSI)、PD-L1 和 / 或 NTRK 基因融合检测
- 考虑使用经过验证和/或 FDA 批准的检测方法进行肿瘤突变负荷 (TMB) 检测⁷
- 建议通过 p16 IHC 或 RNA 原位杂交或 DNA 等辅助检测以确定 HPV 状态

待续**参考文献****VULVA-A****第 1 页，共 3 页**

病理学原则

图 1: 浸润深度



间质浸润深度目前定义为测量值（从相邻最浅表真皮乳头的上皮-间质交界处到浸润最深点的肿瘤的毫米数）。

注：除非另有说明，否则所有建议均为2A类。
临床试验：NCCN认为，任何癌症患者的最佳治疗都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。

[参考文献](#)

VULVA-A
第 2 页，共 3 页



病理学原则

参考文献

- ¹ Movahedi-Lankarani S, Krishnamurti U, Bell D, et al. Protocol for the Examination of Specimens from Patients with Primary Carcinoma of the Vulva. College of American Pathologists 2018.
- ² Del Pino M, Rodriguez-Carunchio L, Ordi J. Pathways of vulvar intraepithelial neoplasia and squamous cell carcinoma. *Histopathology* 2013;62:161-175.
- ³ Durman RJ, Carcangui ML, Herrington CS, et al. WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs, Chapter 9. Tumors of the Vulva, pages 232-235, IARC: Lyon 2014.
- ⁴ Zhang J, Zhang Y, Zhang Z. Prevalence of human papillomavirus and its prognostic value in vulvar cancer: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2018;13:e0204162.
- ⁵ Pecorelli S. Revised FIGO staging of the vulva, cervix, and endometrium. *Int J Gynaecol Obstet* 2009;105:103-104.
- ⁶ van den Einden LC, Massuger LF, Jonkman JK, et al. An alternative way to measure the depth of invasion of vulvar squamous cell carcinoma in relation to prognosis. *Mod Pathol* 2015;28:295-302.
- ⁷ Merino DM, McShane LM, Fabrizio D, et al. Establishing guidelines to harmonize tumor mutational burden (TMB) : in silico assessment of variation in TMB quantification across diagnostic platforms: phase I of the Friends of Cancer Research TMB Harmonization Project. *J Immunother Cancer* 2020; 8:e000147.

注：除非另有说明，否则所有建议均为**2A**类。

临床试验：**NCCN**认为，任何癌症患者的最佳治疗都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。



影像学原则^{a, 1-5}

初始检查

- 考虑使用 X 线（胸片）进行胸部成像。如果发现异常，进行胸部 CT 平扫。
- 考虑盆腔 MRI 以帮助制定手术和/或放射治疗计划。^b
- T2 或更大的肿瘤或怀疑有转移，考虑颈部/胸部/腹部/盆腔/腹股沟 PET/CT 或胸部/腹部/盆腔 CT。^b
- 基于转移性疾病的症状和临床考量选择其他初始影像学检查。^b

随访/监测

- 如果怀疑复发/转移，行胸部/腹部/盆腔CT 或颈部/胸部/腹部/盆腔/腹股沟 PET/CT。^c
- 如果初始治疗有明确的指征，考虑 PET/CT 评估治疗反应。
- 基于症状和对复发/转移性疾病的临床考量选择其他影像学检查。^c

疑似或证实复发的影像学检查

- 如果在随访期间未进行过影像学检查，则考虑行颈部/胸部/腹部/盆腔/腹股沟 PET/CT。
- 考虑进行盆腔 MRI 以帮助制定下一步治疗计划。

脚注

^a 除非有禁忌症，MRI 和 CT 均使用增强造影剂。但肺 CT 不需要增强。

^b 适应证包括：体格检查发现异常；巨大的外阴肿瘤（≥4 cm 或邻近重要结构）；阴道、尿道或肛门受累；延误就诊或治疗；出现盆腔、腹部或肺部症状。

^c 适应证包括：体格检查发现异常，如触及新肿块或肿大淋巴结，或出现新的盆腔、腹部或肺部症状。

参考文献

- 1 Salani R, Khanna N, Frimer M, et al. An update on post-treatment surveillance and diagnosis of recurrence in women with gynecologic malignancies: Society of Gynecologic Oncology (SGO) recommendations. *Gynecol Oncol* 2017;146:3-10.
- 2 Kataoka MY, Sala E, Baldwin P, et al. The accuracy of magnetic resonance imaging in staging of vulvar cancer: a retrospective multi-centre study. *Gynecol Oncol* 2010;117:82-87.
- 3 Robertson NL, Hricak H, Sonoda Y, et al. The impact of FDG-PET/CT in the management of patients with vulvar and vaginal cancer. *Gynecol Oncol* 2016;140:420-424.
- 4 Elit L, Reade CJ. Recommendations for follow-up care for gynecologic cancer survivors. *Obstet Gynecol* 2015;126:1207-1214.
- 5 Viswanathan C, Kirschner K, Truong M, et al. Multimodality imaging of vulvar cancer: staging, therapeutic response, and complications. *AJR AM J Roentgenol* 2013; 200:1387-1400.

注：除非另有说明，否则所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为，任何癌症患者的最佳治疗都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。



手术原则：肿瘤切缘状态

研究表明外阴癌局部复发（或新发）总体发生率很高。¹ 肿瘤切缘被认为是外阴鳞状细胞癌复发的重要预后因素。dVIN 和硬化苔藓的存在也可能在复发或新的原发性肿瘤的发展中发挥重要作用。^{2,3,4,5}

- 应努力在初始手术时获得足够大的手术切缘（至少 1 cm）。最近的研究对传统的 (8mm) 病理学阴性切缘标准提出质疑，并提出更小的阴性切缘可能是可接受的，特别是为了保留外阴敏感区域和维持性功能。^{6,7,8}
- 对于福尔马林固定的组织，病理的邻近切缘的定义也在 1-8 mm。^{9,10} 在初次切除时切缘距离浸润性癌较近的情况下，定期密切随访观察是合理的。对于切缘阳性的病例，应考虑再次切除。^{9,11} 也可选择辅助局部放疗。¹² 必须考虑这些方法的风险收益比和复发风险，并针对每个患者进行个体化治疗。再次切除和辅助外阴放疗的生存获益仍有待确定。¹⁰
- 阳性切缘位于尿道、肛门或阴道可能不适合再次手术切除，因会明显增加并发症的潜在风险并降低患者的生活质量。
- 决定是否再次手术应考虑包括淋巴结状态在内的其他因素。已发生腹股沟淋巴结转移且手术后需要接受 EBRT ± 化疗的患者，再次切除邻近或阳性切缘可能无益。

[待续](#)

[参考文献](#)

VULVA-C

第 1 页，共 5 页

注：除非另有说明，否则所有建议均为 2A 类。

临床试验：NCCN 认为，任何癌症患者的最佳治疗都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。



手术原则：手术分期

- 外阴癌分期使用美国癌症联合委员会（AJCC）和国际妇产科联盟（FIGO）分期系统（[表 ST-1](#)）。^{13,14}
- 手术分期包括完整切除外阴原发灶(大体手术切缘距病灶至少 1 cm)，单侧/双侧腹股沟/股淋巴结切除术或前哨淋巴结活检术。腹股沟/股淋巴结切除术的范围是在股三角，上达腹股沟韧带，深达筛筋膜。
- 淋巴结状态是决定患者生存期的最重要因素。¹⁵
- 既往采用单切口外阴肿瘤和双侧腹股沟/股淋巴结（包括腹股沟浅表和股深淋巴结）整块切除术，该方法与伤口愈合不良显著相关。¹⁶
- 外阴肿瘤和淋巴结独立分开切口的术式已成为目前的标准术式。¹⁶
- 外阴肿瘤切除术式的选择取决于原发灶的大小和范围，包括根治性外阴切除术和根治性部分外阴切除术，切除深度包括浅表/皮下、单纯/根治性切除。¹⁷
- 根治性外阴切除术的切除深度达泌尿生殖隔膜，或会阴正中筋膜或耻骨骨膜。¹⁸
- 尚无比较上述术式的前瞻性试验。回顾性数据表明，根治性外阴切除术和根治性部分外阴切除术的术后复发率无差别。
- 单灶性原发性外阴肿瘤直径 < 4 cm、距外阴中线 ≥2 cm、腹股沟淋巴结临床阴性，适合行单侧腹股沟/股淋巴结切除术或前哨淋巴结活检（[参见手术原则：腹股沟股前哨淋巴结活检 VULVA-C 第4页，共5页](#)）。¹⁹
- 原发性外阴肿瘤距外阴中线 <2 cm 或跨越外阴中线，推荐行双侧腹股沟/股淋巴结切除术¹⁹ 或前哨淋巴结活检。
- IA 期原发性外阴肿瘤、腹股沟淋巴结临床阴性者，淋巴转移的风险 <1%，可以省略腹股沟/股淋巴结切除术或前哨淋巴结活检。¹⁹

[参考文献](#)

[待续](#)

VULVA-C
第 2 页，共 5 页

注：除非另有说明，否则所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为，任何癌症患者的最佳治疗都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。



手术原则：手术分期

- **IB-II 期患者淋巴结转移风险 >8%，推荐行腹股沟/股淋巴结切除术。**¹⁹
- **同侧腹股沟/股淋巴结切除后病理结果为阴性，对侧腹股沟转移风险 <3%。**²⁰
- **同侧腹股沟/股淋巴结切除术后淋巴结阳性，推荐行对侧腹股沟/股淋巴结切除术¹⁵或对侧腹股沟区放疗。同侧腹股沟/股淋巴结切除术中发现明显肿大或可疑转移的淋巴结，都应行术中冰冻切片病理评估，以指导同侧腹股沟淋巴结切除范围和是否切除对侧腹股沟淋巴结。**
- **局部晚期疾病可能会受益于以铂为基础的放疗增敏的新辅助放疗。若同期放化疗后未达到完全缓解，建议对适合手术者切除残留病灶。**¹⁹
- **对于无法切除的大块腹股沟淋巴结或 T3 原发性外阴肿瘤，如何处理尚无定论。可以考虑选择以下治疗方案：1) 切除肿大的淋巴结，术后对双侧腹股沟和原发性外阴肿瘤进行含铂增敏的同期放化疗；或 2) 直接对双侧腹股沟和原发性外阴肿瘤进行含铂增敏的同期放化疗。**²¹

[待续](#)

[参考文献](#)

VULVA-C

第 3 页，共 5 页

注：除非另有说明，否则所有建议均为**2A**类。

临床试验：**NCCN**认为，任何癌症患者的最佳治疗都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。



手术原则：腹股沟前哨淋巴结 (SLN) 活检

- 单侧或双侧腹股沟/股淋巴结切除术与高发的术后病率相关。20%–40% 的患者存在伤口并发症风险，30%–70% 的患者有淋巴水肿风险。^{22,23}
- 越来越多的证据表明，在特定的外阴鳞状细胞癌患者中，腹股沟淋巴结SLN 活检是一个可替代腹股沟淋巴结切除术的标准程序。^{24,25}
- SLN 活检可降低术后病率，而不会影响淋巴结转移的检测。^{24,26}
- 已有前瞻性、多中心临床试验评估了前哨淋巴结技术并证明了其可行性、安全性、有效性，以及在外阴癌患者中使用这种手术方法的腹股沟低复发风险。^{24,25}
- SLN 活检的候选对象包括临床腹股沟检查和/或影像学阴性、单灶性原发性外阴肿瘤、肿瘤 <4 cm。^{25,27,28}
- SLN 活检应由做过大量 SLN 活检的经验丰富的手术医生施行，可提高 SLN 检出率。^{25,27}
- 同时使用放射性胶体和蓝色染料可增加 SLN 检测的灵敏度。^{24,25,26} 最常用的放射性胶体是锝-99m 硫胶体。最常在外阴切除术和淋巴结切除术前 2-4 小时注射。可以在术前进行淋巴闪烁显像以协助定位前哨淋巴结的解剖位置。最常用的蓝色染料是1%异硫蓝。使用四点注射技术分别在肿瘤周围的2点、5点、7点和10点注射大约4毫升染料。蓝色染料被注射到肿瘤周围皮内4个象限中。
- 建议在切除外阴肿瘤之前进行 SLN 活检，以免破坏原发性外阴肿瘤和腹股沟/股淋巴结群之间的淋巴通路。注入的蓝色染料只会在原发性外阴肿瘤对应的首站淋巴结中短暂显现（即 30-60 分钟）。
- 建议在确定腹股沟淋巴结切除术的切口之前使用伽马探针检测腹股沟区域内的前哨淋巴结位置，以调整切口的位置和大小。
- 如果同侧腹股沟区未检测到SLN，建议进行同侧系统性腹股沟/股淋巴结切除术。
- 前哨淋巴结中存在直径 >2mm 的转移瘤，首选系统性腹股沟/股淋巴结切除术。
- 如果同侧 SLN 阳性，则应通过手术评估对侧腹股沟和/或用 EBRT 治疗。
- 选择性前哨淋巴结冰冻切片可以指导术中是否需要行同侧或双侧系统性腹股沟/股淋巴结切除术。

注：除非另有说明，否则所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为，任何癌症患者的最佳治疗都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。

参考文献



手术原则

参考文献

- 1 Rouzier R, Haddad B, Plantier F, et al. Local relapse in patients treated for squamous cell vulvar carcinoma: incidence and prognostic value. *Obstet Gynecol* 2002;100:1159-1167.
- 2 Te Grootenhuys NC, Pouwer AW, de Bock GH, et al. Margin status revisited in vulvar squamous cell carcinoma. *Gynecol Oncol* 2019;154:266-275.
- 3 Pleunis N, Leermakers MEJ, van der Wurff AA, et al. Surgical margins in squamous cell carcinoma, different for the vulva? *Eur J Surg Oncol* 2018;44:1555-1561.
- 4 Heaps JM, Fu YS, Montz FJ, et al. Surgical-pathologic variables predictive of local recurrence in squamous cell carcinoma of the vulva. *Gynecol Oncol* 1990;38:309-314.
- 5 De Hullu JA, Hollema H, Lolkema S, et al. Vulvar carcinoma. The price of less radical surgery. *Cancer* 2002;95:2331-2338.
- 6 Woelber L, Griebel L, Eulenburg C, et al. Role of tumour-free margin distance for loco-regional control in vulvar cancer: a subset analysis of the Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie CaRE-1 multicenter study. *Eur J Cancer* 2016;69:180-188.
- 7 Woelber L, Choschzick M, Eulenburg C, et al. Prognostic value of pathological resection margin distance in squamous cell cancer of the vulva. *Ann Surg Oncol* 2011;18:3811-3818.
- 8 Groenen SMA, Timmers PJ, Burger CW. Recurrence rate in vulvar carcinoma in relation to pathological margin distance. *Int J Gynecol Cancer* 2010;20:869-873.
- 9 Ioffe YJ, Erickson BK, Foster KE, et al. Low yield of residual vulvar carcinoma and dysplasia upon re-excision for close or positive margins. *Gynecol Oncol* 2013;129:528-532.
- 10 Bedell SM, Hedberg C, Griffin A, et al. Role of adjuvant radiation or re-excision for early stage vulvar squamous cell carcinoma with positive or close surgical margins. *Gynecol Oncol* 2019;154:276-279.
- 11 Arvas M, Kahramanoglu I, Bese T, et al. The role of pathological margin distance and prognostic factors after primary surgery in squamous cell carcinoma of the vulva. *Int J Gynecol Cancer* 2018;28:623-631.
- 12 Faul CM, Mirmow D, Huang Q, et al. Adjuvant radiation for vulvar carcinoma: improved local control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;38:381-389.
- 13 Pecorelli S. Revised FIGO staging of the vulva, cervix, and endometrium. *Int J Gynaecol Obstet* 2009;105:103-104.
- 14 Vulva: In American Joint Committee on Cancer Staging Manual, 7th, Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al Eds. Springer, New York 2010. p. 379.
- 15 Burger MP, Hollema H, Emanuels AG, et al. The importance of groin node status to survival of T1 and T2 vulvar carcinoma patients. *Gynecol Oncol* 1995;57:327-334.
- 16 DiSaia P, Creasman WT, Rich WM. An alternate approach to early cancer of the vulva. *Am J Obstet Gynecol* 1979;133:825-832.
- 17 Micheletti L, Haefner H, Zalewski K, et al. The International Society for the study of vulvovaginal disease surgical oncological procedure definitions committee "surgical terminology for vulvar treatment." *J Low Genit Tract Dis* 2020;24:62-68.
- 18 De Hullu JA, Hollema H, Lolkema S, et al. Vulvar carcinoma. The price of less radical surgery. *Cancer* 2002;95:2331-2338.
- 19 Stehman FB, Look KY. Carcinoma of the vulva. *Obstet Gynecol* 2006;107:719-733.
- 20 Gonzalez-Bosquet J, Magrina JF, Magtibay PM, et al. Patterns of inguinal groin node metastases in squamous cell carcinoma of the vulva. *Gynecol Oncol* 2007;105:742-746.
- 21 Moore DH, Ali S, Koh WJ, et al. A phase II trial of radiation therapy and weekly cisplatin chemotherapy for the treatment of locally advanced squamous cell carcinoma of the vulva: a gynecologic oncology group study. *Gynecol Oncol* 2012;124:529-533.
- 22 DiSaia PJ, Creasman WT, Rich WM. An alternate approach to early cancer of the vulva. *Am J Obstet Gynecol* 1979;133:825-832.
- 23 Carlson JW, Kauderer J, Hutson A, et al. GOG 244, the lymphedema and gynecologic cancer (LEG) study: Incidence and risk factors in newly diagnosed patients. *Gynecol Oncol* 2018;149:6-7.
- 24 Van der Zee AG, Oonk MH, De Hullu JA, et al. Sentinel lymph node dissection is safe in the treatment of early-stage vulvar carcinoma. *J Clin Oncol* 2008;26:884-889.
- 25 Levenback CF, Ali S, Coleman R, et al. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in women with squamous cell carcinoma of the vulva: a gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol* 2012;30:3786-3791.
- 26 Oonk MH, van Hemel BM, Hollema H, et al. Size of sentinel-node metastasis and chances of non-sentinel-node involvement and survival in early stage vulvar cancer: results from GROINSS-V, a multicentre observational study. *Lancet Oncol* 2010;11:646-652.
- 27 Covens A, Vella ET, Kennedy EB, et al. Sentinel lymph node biopsy in vulvar cancer: Systematic review, meta-analysis and guideline recommendations. *Gynecol Oncol* 2015;137:351-361.
- 28 Te Grootenhuys NC, van der Zee AG, van Doorn HC, et al. Sentinel nodes in vulvar cancer: Long-term follow-up of the GROningen International Study on Sentinel nodes in Vulvar cancer (GROINSS-V) I. *Gynecol Oncol* 2016;140:8-14.

注：除非另有说明，否则所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为，任何癌症患者的最佳治疗都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。



放疗原则

一般原则

- 放疗可以用于外阴癌初始手术后的辅助治疗、局部晚期疾病的初始治疗，或用于复发/转移性疾病的二线治疗/姑息治疗。
- 放射技术和剂量对于最大限度地控制肿瘤、同时限制邻近正常组织的毒性至关重要。
- 精准放疗是指针对已知或疑似肿瘤受累部位的放疗。外照射针对外阴和/或腹股沟股、髂外、髂内淋巴结区域照射。近距离放疗可用于原发性肿瘤的增量照射。应注意结合临床检查、影像学检查和相应转移风险的淋巴结区域来确定靶区，以确保足够的肿瘤覆盖。例如，肿瘤侵及肛门齿状线以上的部位，需要照射直肠周围淋巴结。^{1,2}
- 确保照射野覆盖大体肿瘤及其边缘。在高度选择的、仅需治疗外阴浅表病灶的情况下，可以使用电子束照射。
- 利用影像学引导技术是制定治疗计划的重要组成部分。使用基于 CT 的治疗计划和适形挡铅被认为是外照射的标准技术。
- 关于靶区勾画及放疗技术已有多次介绍。建议参考2016年发布的外阴癌靶区勾画专家共识。³
- 在放疗过程中，大多数患者中会出现一定程度的急性不良反应（例如，腹泻、膀胱刺激、疲劳、皮肤粘膜反应），同步化疗会进一步加重这些症状。应积极处理这些毒性反应（例如，局部皮肤护理、对症药物的使用），并应避免或尽量减少治疗中断。许多患者可能会出现白色念珠菌过度生长；用口服和局部抗真菌药物治疗会显著减少皮肤反应。如果发生细菌感染，及时发现和适当治疗至关重要。这些急性反应通常在放疗完成后数周内消退。
- 术后辅助放疗应在伤口完全愈合后立即开始，最好在术后 6-8 周内开始。

[待续](#)

[参考文献](#)

VULVA-D

第 1 页，共 5 页

注：除非另有说明，否则所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为，任何癌症患者的最佳治疗都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。



放疗原则

治疗信息 - 3D 适形/前-后 (AP/PA) 对穿照射

- 靶体积
 - 靶区通过体格检查和用于确定治疗计划的CT图像来确定；建议对目标结构进行轮廓勾画。当主要使用 AP/PA 技术时，如果腹股沟淋巴结的深度可被电子线覆盖，则通常使用宽 AP 和较窄 PA 射野以及电子补充腹股沟区域的剂量。根据肿瘤范围和患者的解剖结构，更适形的技术（例如三野或四野治疗计划）可以更大程度地保护肠道和/或膀胱。
 - 应使用 CT 或 MRI 计划、以及图像融合技术，以确保足够的剂量覆盖原发灶、腹股沟和髂淋巴结区域的轮廓。模拟定位时应将不透射线标记放置在关键位置，以帮助确定原发灶靶区。
 - 射野上界不应低于髌髁关节底部。如果盆腔淋巴结受侵，射野上界应为阳性淋巴结上方 2 cm。上边界应作为水平线延伸，以覆盖髂前下棘水平的腹股沟/股淋巴结。外侧边界是通过髂前下棘的一条垂直线。为了充分覆盖腹股沟淋巴结下，外侧腹股沟淋巴结边界应平行于腹股沟皱襞，下界到达股骨粗隆间线或隐股交界处远端 1.5-2 cm。外阴射野的下缘，应在外阴最远端下方至少 2 厘米。应注意保护股骨头和股骨颈。
 - 在局部晚期和术后情况下，特别是当临床可疑或病理阳性的淋巴结 ≥ 1 个时，双侧腹股沟和盆腔淋巴区域通常包含在放疗临床靶区 (CTV) 中。选择性覆盖原发部位可能是合适的。虽然治疗原发部位的经典适应证包括切缘接近/阳性、淋巴脉管间隙浸润 (LVSI) 和浸润深度 > 5 mm，但腹股沟受累也可能被认为是放疗射野包含原发部位的相对适应证。
 - 在术后情境下，放置中线挡铅块可以避免对敏感的中央结构产生辐射毒性，但在 III-IV 期外阴癌中使用中线挡铅，有较高的中心复发率；因此，通常不鼓励这种做法。相反，在临床实践中，常常有需要照射原发部位，而不需要照射淋巴结的情况。

待续

参考文献

VULVA-D

第 2 页，共 5 页

注：除非另有说明，否则所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为，任何癌症患者的最佳治疗都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。



放疗原则

治疗信息 – 调强放疗 (IMRT) ⁴

- 外阴和淋巴结靶区应在定位CT上勾画靶区轮廓。任何可见外阴疾病都应确定为肿瘤大体靶区 (GTV)，包括任何可见和/或可触的病灶范围。外阴临床靶区 (CTV) 定义为 GTV 或肿瘤床加上外阴的邻近皮肤、粘膜和皮下组织，不包括骨组织。在 CT 模拟定位时，放置一根导线以确定外阴皮肤边界和 GTV。此外，在肛门、尿道、阴蒂和疤痕处放置标记。
- 为确保外阴靶区有足够的远端边缘，应在外阴上放置“假体”或填充物以进行定位及放疗计划的设计。首次治疗时应使用热释发光剂量计 (TLD) 确认靶区的剂量。
- 以血管为基础的对称几何延伸不适合于腹股沟股淋巴引流区的靶区勾画。腹股沟/股淋巴结 CTV 外侧边界：从腹股沟股血管横向延伸到缝匠肌和股直肌的内侧边缘；后边界：股内侧前肌；内侧界：耻骨肌或距离血管内侧 2.5-3 厘米；前界：延伸至缝匠肌的前缘（腹股沟股外侧缘最前部的肌肉）；下界：股骨小转子的顶部。²
- 盆淋巴结 CTV 是双侧髂外、闭孔和髂内淋巴结区域。以血管为基础外扩7mm边界，不包括骨骼和肌肉。
- 腹股沟 CTV 不应延伸到皮肤外，在没有皮肤受累的情况下应修回皮肤下 3 毫米内，当皮肤受累时，CTV 应在治疗期间使用填充材料延伸至皮肤。计划靶区 (PTV) 扩展为 CTV外扩7-10 mm。
- 图像引导的 IMRT 是放射治疗的重要组成部分（在治疗过程中，要注意外阴水肿或显著的肿瘤缓解对靶区的影响）。
- 制定治疗计划时，应重视正常组织的耐受性，例如直肠、膀胱、小肠和股骨头和股骨颈。⁵

一般治疗信息

- 为确保浅表靶区得到足够剂量的放射，填充物应该用于原发灶部位和表浅淋巴结的部位。
- TLD、光刺激发光剂量计 (OSLD) 或皮肤电子剂量测定可用于剂量验证。

注：除非另有说明，否则所有建议均为2A类。
临床试验：NCCN认为，任何癌症患者的最佳治疗都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。

待续

参考文献

VULVA-D
第 3 页，共 5 页



放疗原则

处方剂量方案

- 采用常规剂量分割模式，每天照射 1 次，每周照射 5 天。应尽量减少治疗中断。
- 足够的放射剂量至关重要，注意确保足够的靶区和剂量对有肿瘤受累风险组织的充分覆盖，可以通过 3D 适形或 IMRT 技术实现。^{1,6}
- 辅助治疗剂量范围为 45-50.4 Gy/ 25-28 次（1.8 Gy/每次），不可切除的疾病剂量范围为 59.4-64.8 Gy/ 33-36 次（1.8 Gy 每次）。
- 在某些情况下，体积大/持续存在的原发疾病或无法切除的大淋巴结，剂量可以提高到 70 Gy。
- 根据不同复发风险，推荐剂量：
 - 可见的原发性外阴病灶 = 60–70 Gy
 - 原发病灶手术区域（术后，切缘邻近或切缘阳性）= 54–60 Gy
 - 原发病灶手术区域（术后，切缘阴性）= 45–50 Gy
 - 淋巴结（大体残留或不可切除的疾病）= 60-70 Gy
 - 腹股沟股淋巴结（阳性，有包膜外侵[ECE]，没有大体残留病灶）= 54-64 Gy
 - 腹股沟股淋巴结（阳性，无包膜外侵[ECE] 或大体残留病灶）= 50-55 Gy
 - 腹股沟股淋巴结（临床和/或影像学上没有受累表现）= 45-50 Gy

注：除非另有说明，否则所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为，任何癌症患者的最佳治疗都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。

参考文献



放疗原则

参考文献

- ¹ Beriwal S, Shukla G, Shinde A, et al. Preoperative intensity modulated radiation therapy and chemotherapy for locally advanced vulvar carcinoma: analysis of pattern of relapse. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;85:1269-1274.
- ² Kim CH, Olson AC, Kim H, Beriwal S. Contouring inguinal and femoral nodes; how much margin is needed around the vessels? *Pract Radiat Oncol* 2012;2:274-278. ³ Gaffney DK, King B, Viswanathan AN, et al. Consensus recommendations for radiation therapy contouring and treatment of vulvar carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016;95:1191-1200.
- ⁴ Rishi A, Rollins M, Ahmed KA, et al. High-dose intensity-modulated chemoradiotherapy in vulvar squamous cell carcinoma: Outcome and toxicity. *Gynecol Oncol* 2020;156:349-356.
- ⁵ Kachnic LA, Winter K, Myerson RJ, et al. RTOG 0529: a phase 2 evaluation of dose-painted intensity modulated radiation therapy in combination with 5-fluorouracil and mitomycin-C for the reduction of acute morbidity in carcinoma of the anal canal. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;86:27-33.
- ⁶ Moore DH, Ali S, Koh WJ, et al. A phase II trial of radiation therapy and weekly cisplatin chemotherapy for the treatment of locally-advanced squamous cell carcinoma of the vulva: a gynecologic oncology group study. *Gynecol Oncol* 2012;124:529-533.

注：除非另有说明，否则所有建议均为**2A**类。

临床试验：**NCCN**认为，任何癌症患者的最佳治疗都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。

系统治疗¹

放化疗		
首选	其他推荐方案	在特定情况下使用方案
• 顺铂	• 顺铂/氟尿嘧啶 • 氟尿嘧啶/丝裂霉素 C ²	无

晚期或复发/转移性肿瘤			
	首选方案	其他推荐方案	在特定情况下使用方案
系统治疗	• 顺铂 • 卡铂 • 顺铂/紫杉醇 • 卡铂/紫杉醇 • 顺铂/紫杉醇/贝伐珠单抗 ^a	• 紫杉醇 • 顺铂/长春瑞滨 • 厄洛替尼（2B类） ³ • 顺铂/吉西他滨（2B类） • 卡铂/紫杉醇/贝伐珠单抗（2B类） ^a	无
生物标志物指导下的二线系统治疗	无		• 帕博利珠单抗 ^b （用于TMB-H ^{c, 4} PD-L1 阳性 ^d 或 MSI-H [MSI-H]/MMR-缺陷 [dMMR] 肿瘤患者的二线治疗 ⁵ ） • 纳武利尤单抗 ^{e, 6} • 拉罗替尼或恩曲替尼用于 <i>NTRK</i> 融合基因阳性肿瘤（2B类）

脚注：

a 可以采用FDA批准的、合适的生物类似药代替贝伐珠单抗。

B 参见 [免疫治疗相关毒性副作用管理 NCCN Guidelines](#)。

C 用于治疗切除无法的、由经过验证和/或 FDA 批准的检测确定的高肿瘤突变负荷（TMB-H）[≥10个突变/兆碱基 (mut/Mb)]、在先前治疗后进展且没有满意的替代治疗选择的转移性肿瘤患者。

d 推荐用于由经过验证和/或 FDA 批准的检测确定的 PD-L1 表达 (CPS ≥1)、在化疗期间或化疗后疾病进展的肿瘤患者。

e 用于 HPV 相关的晚期或复发/转移性外阴癌。

注：除非另有说明，否则所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为，任何癌症患者的最佳治疗都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。

参考文献



全身治疗 参考文献

- 1 Reade CJ, Eiriksson LR, Mackay H. Systemic chemotherapy in squamous cell carcinoma of the vulva: current status and future directions. *Gynecol Oncol* 2014;132:780-789.
- 2 Anal cancer literature supports the use of mitomycin-based regimens based on high-quality evidence. Chin JY, Hong TS, Ryan DP. Mitomycin in anal cancer: still the standard of care. *J Clin Oncol* 2012;30:4297-4301.
- 3 Horowitz NS, Olawaiye AB, Borger DR, et al. Phase II trial of erlotinib in women with squamous cell carcinoma of the vulva. *Gynecol Oncol* 2012;127:141-146.
- 4 Marabelle A, Fakih M, Lopez J, et al. Association of tumour mutational burden with outcomes in patients with advanced solid tumours treated with pembrolizumab: prospective biomarker analysis of the multicohort, open-label, phase 2 KEYNOTE-158 study. *Lancet Oncol* 2020;21:1353-1365.
- 5 Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, et al. Efficacy of pembrolizumab in patients with noncolorectal high microsatellite instability/mismatch repair-deficient cancer: results from the phase 2 KEYNOTE-158 study. *J Clin Oncol* 2020;38:1-10.
- 6 Naumann RW, Hollebecque A, Meyer T, et al. Safety and efficacy of nivolumab monotherapy in recurrent or metastatic cervical, vaginal, or vulvar carcinoma: Results from the Phase I/II CheckMate 358 Trial. *J Clin Oncol* 2019;37:2825-2834.

注：除非另有说明，否则所有建议均为**2A**类。

临床试验：**NCCN**认为，任何癌症患者的最佳治疗都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。



妇科肿瘤生存者关怀原则

生理影响

- 妇科肿瘤治疗通常涉及手术、化疗、激素治疗、放疗和/或免疫治疗。这些治疗会引起急性、短期和长期毒性反应。
- 手术范围可能很广泛并带来粘连形成及其所致疼痛、小肠梗阻、泌尿或胃肠道并发症（如尿失禁、腹泻）、盆底功能障碍（表现为各种泌尿、肠道和/或性影响）和淋巴水肿等风险。
- 患者可能使用不同的化疗药物，常用的化疗方案可能引起明显的神经毒性、心脏毒性、认知功能障碍和继发血液系统肿瘤的风险。
- 长期抗雌激素疗法可能会引起潮热、阴道干燥和骨丢失等症状。
- 放疗可能导致长期并发症（如纤维化、外阴阴道萎缩），并使患者易发生放射野附近的皮下组织和/或放疗野内器官的继发性癌症。
- 迄今为止，免疫治疗长期影响尚不清楚。

社会心理影响

- 患癌症后的社会心理影响可能包括心理（例如抑郁、焦虑、担心复发、身体形象改变）、财务（如重返工作岗位、保险问题）和/或人际交往（如人际关系、性行为、亲密关系）。

临床路径

- 所有妇科癌症生存患者都应定期接受医疗指导，重点包括慢性疾病管理、监测心血管疾病危险因素、推荐疫苗接种计划和鼓励采用健康的生活方式。
- 为了分析评估妇科癌症的晚期和长期影响，临床医生应完整记录患者病史和全面进行体格检查，必要的影像学和/或实验室检查。无论是否有性活动，所有患者都应询问泌尿生殖系统症状，包括外阴阴道干燥。建议转诊最适当的专业进行支持治疗（例如，物理治疗、盆底治疗、性功能治疗、心理治疗）。由于大多数妇科癌症的治疗会导致性功能障碍、早绝经和不孕，因此，需要特别注意由此产生的医学和社会心理影响。
- 建议放疗后使用阴道扩张器和润滑剂。
- 对于绝经前患者，应考虑激素替代疗法。
- 与参与肿瘤生存者关怀的所有临床医生（包括初级保健临床医生）沟通和协调至关重要。推荐临床医生向癌症生存者提供简要的治疗和随访建议。

附加指南

- [参见心理痛苦管理 NCCN Guidelines](#)
- [参见戒烟 NCCN Guidelines](#)
- [参见生存 NCCN Guidelines](#)

注：除非另有说明，否则所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为，任何癌症患者的最佳治疗都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。



分期-外阴癌

表 1. AJCC 肿瘤淋巴结转移 (TNM) 和国际妇产科联盟 (FIGO) 外阴癌手术分期系统

T	FIGO 分期	原发肿瘤
TX		原发肿瘤无法评估
T0		无原发肿瘤证据
T1	I	肿瘤局限于外阴和/或会阴。 多灶性病变应命名如下。最大的病灶或侵入深度最大的病灶将作为识别的靶病灶，作为最高的 pT 分期处理。 浸润深度定义为从相邻最浅表真皮乳头的上皮-间质交界处到浸润最深点的肿瘤测量值。
T1a	IA	病灶局限于外阴和/或会阴，病灶 ≤ 2 cm，， 间质浸润 ≤ 1.0 mm
T1b	IB	病变局限于外阴和/或会阴，病灶 > 2 cm，或无论病灶大小但间质浸润 > 1.0 mm
T2	II	无论肿瘤大小，肿瘤侵犯邻近器官 (尿道下1/3，阴道下1/3，肛门)
T3	IVA	无论肿瘤大小，肿瘤侵犯以下任何部位——尿道上2/3，阴道上2/3、膀胱黏膜或直肠黏膜—或固定于盆骨

(中文版编委会注：FIGO外阴癌分期于2021进行了再次修订，详见Int J Gynecol Obstet.2021;155:43-47)

经美国伊利诺伊州芝加哥市美国外科学院许可。此信息的原始来源是 Springer International Publishing 出版的 AJCC 癌症分期手册，第八版（2017 年）。
转载自：Pecorelli S. 外阴癌、宫颈癌和子宫内膜癌的 FIGO 分期修订版。FIGO 妇科肿瘤委员会. Int J Gynaecol Obstet 2009;105:103-104. Copyright 2009, 版权所有 2009, 经国际妇产科联盟许可。

待续

**分期-外阴癌****表 1. 待续**

N	FIGO分期	区域淋巴结	M	FIGO分期	远处转移
NX		区域淋巴结无法评估			
N0		无区域淋巴结转移	M0		无远处转移（无病理学的 M0；使用临床的 M 完成分期分组）。
N0 (i+)		区域淋巴结中孤立肿瘤细胞≤0.2 mm	M1	IVB	远处转移（包括盆腔淋巴结转移）。
N1	III	区域淋巴结中有1个或2个淋巴结转移，直径均 < 5 mm或有1个直径 ≥ 5 mm的淋巴结转移			
N1a*	IIIA	1个或2个淋巴结转移，每个直径 < 5 mm	G		组织学分级
N1b	IIIA	1个淋巴结转移直径 ≥ 5 mm	Gx		无法评估等级
N2		区域淋巴结转移有3个或多个淋巴结转移灶、直径均 < 5 mm，或有直径 ≥ 5 mm的2个或多个淋巴结转移，或有淋巴结囊外扩散	G1		高分化
N2a*	IIIB	3个或更多淋巴结转移，每个直径 < 5 mm	G2		中分化
N2b	IIIB	2个或多个直径 ≥ 5 mm 的淋巴结转移	G3		低分化
N2c	IIIC	淋巴结囊外扩散			
N3	IVA	区域淋巴结转移固定或溃疡			

*包括微转移、N1mi 和 N2mi。

注意：应记录淋巴结转移的部位、大小和哪一侧。

经美国伊利诺伊州芝加哥市美国外科学院许可。此信息的原始来源是 Springer International Publishing 出版的 AJCC 癌症分期手册，第八版（2017 年）。
转载自：Pecorelli S. 外阴癌、宫颈癌和子宫内膜癌的 FIGO 分期修订版。FIGO 妇科肿瘤委员会. Int J Gynaecol Obstet 2009;105:103-104. Copyright 2009, 版权所有 2009, 经国际妇产科联盟许可。

待续**ST-2**

**分期-外阴癌****表 2. AJCC 预后分期分组**

	T	N	M
I 期	T1	N0	M0
IA 期	T1a	N0	M0
IB 期	T1b	N0	M0
II 期	T2	N0	M0
III 期	T1-T2	N1-N2c	M0
IIIA 期	T1-T2	N1	M0
IIIB 期	T1-T2	N2a,N2b	M0
IIIC 期	T1-T2	N2c	M0
IV 期	T1-T3	N3	M0
IVA 期	T1-T2	N3	M0
IVA 期	T3	Any N	M0
IVB 期	Any T	Any N	M1

经美国伊利诺伊州芝加哥市美国外科学院许可。此信息的原始来源是 Springer International Publishing 出版的 AJCC 癌症分期手册，第八版（2017 年）。

转载自：Pecorelli S. 外阴癌、宫颈癌和子宫内膜癌的 FIGO 分期修订版。FIGO 妇科肿瘤委员会. Int J Gynaecol Obstet 2009;105:103-104. Copyright 2009, 版权所有 2009, 经国际妇产科联盟许可。



NCCN 证据和共识类别	
1 类	基于高级别证据，NCCN 一致认为干预是适当的。
2A类	基于较低级别证据，NCCN 一致认为干预是适当的。
2B类	基于较低级别证据，NCCN 认为干预是适当的。
3类	基于任何级别证据，NCCN 对干预是否适当存在重大分歧。

除非另有说明，否则所有建议均为 2A 类。

NCCN 推荐类别	
首选干预	基于优越的疗效、安全性和证据的干预措施；时机适当，可负担。
其他推荐的干预措施	其他可能疗效稍差、毒性更大或基于不太成熟数据的干预措施；或结果相似、负担显著降低的措施。
在特定情况下有效	可用于特定人群的其他干预措施（根据推荐定义）。

所有建议都均视为合理。



讨论

本讨论对应于 NCCN 外阴癌指南。最后更新时间：2021 年 4 月 26 日。

目录

概述.....	MS-2	辅助治疗.....	MS-10
文献检索标准和指南更新方法.....	MS-2	辅助放疗和放化疗.....	MS-10
诊断和检查.....	MS-3	专家组建议.....	MS-11
预后因素.....	MS-4	监测.....	MS-12
手术分期.....	MS-4	复发性疾病的治疗.....	MS-13
病理评估.....	MS-4	专家组建议.....	MS-13
原发性肿瘤切除.....	MS-5	局限于外阴的复发.....	MS-13
淋巴结评估.....	MS-5	淋巴结复发或远处转移.....	MS-14
专家组建议.....	MS-7	复发/转移性疾病的全身治疗.....	MS-14
初始治疗.....	MS-7	妇科生存.....	MS-16
早期疾病.....	MS-7	参考文献.....	MS-17
专家组建议.....	MS-8		
局部晚期疾病.....	MS-8		
放化疗.....	MS-8		
专家组建议.....	MS-9		
盆腔外转移.....	MS-10		
专家组建议.....	MS-10		



概述

2021 年，估计将有 6120 名女性被诊断出患有外阴癌，预计 1550 人将死于该肿瘤。¹ 外阴癌占妇科恶性肿瘤的 4%，中位诊断年龄为 68 岁。根据 SEER 数据库的数据，5 年生存率从早期（I/II 期）的 86% 到局部晚期（III/IVA 期）的 53%，最后到 IVB 期（包括盆腔淋巴结转移）患者的 19%。² SEER 数据库和国家癌症数据库 (NCDB) 的研究表明，治疗方法/方式因种族/民族、年龄和保险等社会人口因素而有很大差异，特别是对于晚期疾病患者。^{3, 4}

90% 的外阴癌属于鳞状细胞癌 (SCC)。⁵ 外阴肿瘤的发病风险因素包括年龄增长、人乳头瘤病毒 (HPV) 感染、吸烟、影响外阴的炎症状态和免疫缺陷。大多数外阴肿瘤在早期即可被诊断。⁶ 也发生更罕见的组织学类型，包括黑色素瘤、乳房外佩吉特病、前庭大腺癌、疣状癌、基底细胞癌和肉瘤。⁷

近年来，国际外阴阴道疾病研究学会 (ISVVD) 修订了用于描述外阴病变的术语。2004 年，把外阴上皮内瘤变 (VIN) 分为两种类型，即普通型 VIN 和分化型 VIN。⁸ 普通型 VIN 与高危型 HPV 持续感染有关，而分化型 VIN 通常与外阴皮肤病，如硬化性苔藓有关。2015 年，ISVVD 再将该 VIN 更新为三类外阴病变：1) 扁平尖锐湿疣或 HPV 感染导致的低级别鳞状上皮内瘤变 (LSIL)；2) 高级别鳞状上皮内瘤变 (HSIL，以前归为普通型 VIN)；和 3) 分化型 VIN。⁹

估计由 HPV 感染引起的外阴癌从 30% 到 69%，最近的一项荟萃分析报告为 39.7%。¹⁰⁻¹³ 然而，在 80% 到 90% 的 HSIL 中检测到 HPV 感染。从病史上看，VIN 多在年轻女性（中位年龄 45-50 岁）中被诊断，而外阴癌则多在老年女性（中位年龄 65-70 岁）中被诊断。^{14,15} 因为绝大多数与 HPV 相关的外阴癌与 HPV-16 和 HPV-18 有关，目前可获得的 HPV 疫苗接种可能会在未来减少 HPV 相关外阴癌的发病率。^{10,14}

需要指出的是，NCCN 指南无法包含所有可能的临床变化，也无法取代良好的临床判断或个体化治疗。在制定指南过程中，专家组成员讨论了“许多规则例外”。除非另有说明，NCCN 指南中的推荐等级为 2A 类。

文献检索标准和指南更新方法

在更新此版本的外阴癌 NCCN 指南®之前，对 PubMed 数据库进行检索以获取自上次指南更新以来发布的外阴癌关键文献，使用以下检索词：外阴癌或外阴恶性肿瘤。选择 PubMed 数据库是因为它仍然是医学文献和索引同行评审的生物医学文献中使用最广泛的资源。

通过选择以英语发表的人类研究来缩小搜索范围。结果仅限于以下文章类型：临床试验，II 期；临床试验，III 期；临床试验，IV 期；指南；随机对照试验；Meta 分析；系统评价和队列研究。



来自 PubMed 关键文章的数据以及专家组在指南更新期间讨论的与该指南相关的其他来源的文章已包含在此版本的讨论部分中。缺乏高级别证据的建议基于专家组对低级别证据的审查和专家意见。

有关 NCCN 指南制定和更新的完整详细信息，请访问 www.NCCN.org。

诊断和检查

本指南主要适用于外阴鳞状细胞癌的诊断、评估和治疗，不适用于罕见的非鳞状细胞癌组织学类型的外阴恶性肿瘤的评估和管理。本指南中的外阴鳞状细胞癌，即通常所说的“外阴癌”。

本指南使用 FIGO（国际妇产科联盟）和美国癌症联合委员会 (AJCC) 的 TNM 分期系统，用于外阴癌的分期。FIGO 分期更新于 2009 年；^{16,17} AJCC 癌症分期手册第 8 版发布于 2017 年。¹⁸ 在更新后的 FIGO 分期中，主要变化包括结合既往 I、II 和 III 期的相关指标；重新定义了 III 期，重点关注腹股沟 (IF) 阳性淋巴结（根据受累淋巴结的数量/大小进行进一步细分）；减少了以前对双侧淋巴结受累的过度关注。盆腔淋巴结阳性的患者，即使没有远处内脏转移，也被分为 IVB 期。¹⁶ 新修订后分期系统的影响已经过临床检验。¹⁹⁻²¹

（中文版编委会注：FIGO 外阴癌分期于 2021 进行了再次修订，详见 *Int J Gynecol Obstet.* 2021;155:43-47）

外阴癌的临床表现不一。大多数外阴癌位于大阴唇，其他可能出现的部位包括小阴唇、阴蒂、阴阜及会阴。在 HPV 阴性的外阴癌中，通常表现为大阴唇或小阴唇上的单个肿块或溃疡。在合并 HPV 感染的外阴癌中，多表现为多发病灶以及合并宫颈肿瘤。^{14,15,22} 尽管外阴癌可以无症状，但大多数还是会出现瘙痒、疼痛或局部刺激；部分患者可能伴有异常的外阴出血或排液。大多数外阴癌患者主要为早期局部病变。²

外阴癌的诊断主要通过对所有可疑区域进行活检，然后送病理学检查确诊。美国病理学家协会 (CAP) 发布的外阴癌指南可以作为参考

（<https://cap.objects.frb.io/protocols/cp-female-reproductive-vulva18protocol-4100.pdf>）。CAP 指南于 2018 年 8 月进行了修订，更新了 AJCC/FIGO 的最新分期。

检查包括询问详细病史和体格检查、血常规 (CBC) 以及肝肾功能。由于鳞状细胞上皮内瘤变可表现为多灶性，因此，除了检查外阴外，还应充分评估阴道和宫颈（包括细胞学涂片）。CT、PET/CT 和 MRI 可用于评估肿瘤的范围和/或制定后续治疗方案。²³⁻²⁶ 必要时可行麻醉状态下的膀胱镜或直肠镜检查。部分患者应接受戒烟咨询、宫颈 HPV 和宫颈细胞学的检测。年轻患者还应检测 HIV。外阴癌合并 HIV 感染的患者应转诊至 HIV 专科医师治疗；不应因考虑 HIV 状况而对本指南中推荐的肿瘤治疗方法进行修改。对于老年外阴癌患者，另请参见《老年肿瘤学 NCCN Guidelines》。



预后因素

以前外阴癌的主要术式是全外阴切除术+腹股沟淋巴结切除术。这种术式虽然患者总生存率有所增加，但可能合并严重的近期和远期并发症（例如伤口并发症、淋巴水肿、性功能下降、外阴外形改变）。随着外阴癌预后相关因素数据的出现，其分期和初始治疗方案也发生了改变。²² 根据一项对 1984 年之前参加美国妇科肿瘤学组 (GOG) 试验的 586 名患者的回顾性研究分析发现，外阴癌的独立预测因素包括淋巴结是否受累、受累淋巴结的数量以及原发肿瘤的大小。²⁷ 淋巴结转移是决定外阴癌治疗和预后最重要的因素，^{28,29} 淋巴结包膜外转移提示更差的预后。³⁰⁻³³ 影响预后和生存率的因素还包括浸润深度、切缘距离、肿瘤厚度和淋巴血管间隙浸润 (LVSI)。^{14,27,34-39} 但是，这些证据主要来自回顾性分析。最近一项关于外阴癌局部复发相关预后因素的系统评价发现，在这几项因素中，某个独立预后因素的单独权重尚不清楚。⁴⁰

随着对上述影响预后相关因素的了解，使外阴癌的治疗选择发生了转变（手术切除范围及是否切除淋巴结），比如早期患者可选择更为保守的原发性肿瘤切除术式。⁴¹ 对临床淋巴结阴性的患者，首选的手术方法转变为保守性外阴切除、并且与淋巴结切除术分开的三切口术式。^{22,42} 手术治疗方法应该个体化，包括原发肿瘤的切除和淋巴结的处理。^{43,44} 数据表明，早期外阴癌患者选择相对保守的根治性手术对生存率没有不良的影响。⁴⁴

手术分期

AJCC 和 FIGO 分期系统包括原发肿瘤范围 (T)、淋巴结状态 (N) 和远处转移 (M)。仅凭临床分期不能充分评估淋巴结受累情况。由于淋巴结转移是外阴癌生存的关键预后因素，^{28,44} 所以这些分期系统通过结合手术和临床/病理学方法可更准确地评估淋巴结的状态。使用现有分期系统进行全面分期必须行原发病灶切除以及腹股沟淋巴结切除。现在，利用前哨淋巴结 (SLN) 活检术代替系统性淋巴结切除术，以及使用诊断成像来确定病变的范围已越来越普遍。^{45,46}

病理学评估

手术病理学因素可用于指导手术分期范围和治疗决策。应仔细记录手术标本的病理评估结果，包括手术类型（即部分或全部外阴切除术）和手术深度（即浅表或皮下、单纯或根治）。原发肿瘤评估的重要因素包括肿瘤部位；大小（多个径）；肿瘤病灶的数量；组织学类型和分级；浸润深度；手术切缘状态；以及是否存在LVSI。应记录切除标本的孤立肿瘤细胞、微转移和宏转移的淋巴结数量。如果进行 SLN 活检，SLN 应进行超分期以检测低体积转移。其他重要因素包括肿瘤累及的组织/器官，例如阴道、尿道、肛门、膀胱粘膜、直肠粘膜和盆骨。也可考虑检测错配修复 (MMR)、微卫星不稳定性 (MSI)、程序性死亡配体 1 (PD-L1)、神经营养酪氨酸受体激酶 (NTRK) 基因融合和肿瘤突变负荷 (TMB) 用于指导制定复发、晚期或转移性疾病患者的治疗计划。



原发肿瘤切除

根据原发肿瘤的大小和范围，原发肿瘤切除的手术方式包括单纯部分/全部外阴切除术或根治性部分/根治性外阴切除术。目前，没有前瞻性数据对比这两种术式的结局；然而，回顾性数据表明采用这些术式后的患者在复发和/或生存率方面无明显差异。⁴⁷⁻⁴⁹ 两种手术范围都包括切除外阴病灶外正常组织1-2 cm并达深筋膜或至少超过深部切缘1cm。

数据表明，肿瘤切缘状态是影响外阴癌局部复发最重要的预后因素。^{34,37,50} 最近的一项研究发现切缘阴性、邻近切缘和切缘阳性的患者中4年无复发率分别为82%、63%和37% ($P = .005$)。阴性切缘 ≤ 5 mm的患者复发率高。⁵¹ 原发肿瘤切除的目标是完全切除病灶且病理切缘阴性。近年来，切缘阴性的定义在不断更新，越来越多的数据证实了切缘阴性的重要性，但却很少提及阴性切缘的具体距离（以mm为单位）。邻近切缘或切缘阳性的患者，可选择再次手术切除达到阴性切缘或辅助局部放射治疗 (RT)。^{34,52} 在最近的一项研究中，2 mm的阴性切缘与较低的局部复发风险相关。³⁸

必须权衡每种治疗方法的风险获益比，对患者进行个体化管理。有证据表明，对原发部位进行再切除或辅助外照射放疗 (EBRT) 可减少复发率和提高生存率。⁵³ 然而，对于涉及尿道、肛门或阴道的邻近切缘或阳性切缘患者，再次切除可能会引起相关并发症显著上升，并对患者的生活质量产生负面影响。已有腹股沟淋巴结受累的外阴邻近切缘和切缘阳性的患者，再次切除可能也不合适，推荐辅助 EBRT ± 同步化疗。

淋巴结评估

由于淋巴结状态是外阴癌生存最重要的决定因素，因此仔细评估并确定淋巴结状态至关重要。切除淋巴结的手术切口应与外阴原发病灶切口分开，可能需要行同侧或双侧腹股沟/股淋巴结切除，可选择部分病例行 SLN 活检。腹股沟/股淋巴结切除术的范围包括切除腹股沟浅表淋巴结和腹股沟深部淋巴结。越来越多的数据报道腹股沟淋巴结复发的患者极少能通过再次治疗治愈，因此，再次强调在初次治疗时进行充分的 IF 淋巴结 (IFLN) 评估和处理的重要性。

腹股沟淋巴结临床阴性患者是否行淋巴结切除取决于原发肿瘤的大小和位置。由于 IA 期患者淋巴结转移率小于1%，⁴³ 因此，对于腹股沟淋巴结临床阴性的 IA 期 (T1A 和 N0 肿瘤) 原发性外阴癌患者，可以不行淋巴结切除或SLN。IB 期淋巴结转移率大于8%，II 期肿瘤患者转移率更高，因此，对于 IB/II 期的患者，建议进行 IF 淋巴结切除术。⁴³ 对于原发外阴病灶距外阴中线 > 2 cm 及直径 < 4 cm，若 IF 淋巴结临床阴性，可选择同侧 IF 淋巴结切除术或 SLN 活检。^{54,55} 位于外阴中线 2 cm 以内或跨越外阴中线的原发肿瘤，如有行 IF 淋巴结切除或 SLN 活检的指征，推荐进行双侧淋巴结切除。⁵⁵ III/IV 期患者是否行淋巴结切除需结合综合治疗程序个体化处理。



前哨淋巴结 (SLN) 活检

已有报道单侧或双侧 IF 淋巴结切除术后并发症发生率高。估计有 20% 至 40% 的患者存在伤口并发症，30% 至 70% 的患者出现淋巴水肿。^{56,57} 已有研究开始探索在 SLN 阴性患者中是否可以安全地避免 IF 淋巴结切除术。几项前瞻性多中心试验评估了早期外阴癌 SLN 活检的可行性、安全性、有效性和腹股沟复发的风险。

一项针对 403 名原发性外阴肿瘤、病灶 < 4 cm 的患者的多中心观察性研究 (GROINSS-VI) 评估了 SLN 的安全性和准确性。如果 SLN 在超分期时为阴性，则不行 IF 淋巴结切除术。中位随访时间为 35 个月（最短 24 个月），在 259 名单灶性原发肿瘤和 SLN 阴性的患者中，有 6 名 (2.3%) 发生腹股沟淋巴结复发。3 年生存率为 97%，由此可以得出的结论：针对 SLN 阴性患者群体的腹股沟治疗是充分的。与 SLN 活检后再行系统性腹股沟/股淋巴结切除术相比，仅切除 SLN 可降低近期和远期并发症发生率。⁵⁸

在 GOG 173 研究中，452 名患者（外阴局限原发肿瘤 2-6 cm，浸润至少 1 mm，临床淋巴结阴性）接受了 SLN 示踪和活检，然后进行 IF 淋巴结切除术。在 418 名患者中明确检测到 SLN，其中 132 名患者淋巴结阳性（包括 11 名假阴性淋巴结）。SLN 活检的敏感性为 91.7%，阴性预测值为 96.3%，总体假阴性预测值为 3.7%（原发肿瘤 < 4 cm 者为 2%）。⁵⁹

AGO-CaaRE-1 研究的亚组分析比较了肿瘤 < 4 cm 的患者分别接受系统性腹股沟/股淋巴结切除术或 SLN 切除术，LN/SLN 淋巴结均为阴性的结果 (n = 556)。

系统性腹股沟/股淋巴结切除组的肿瘤直径更大 (20 mm vs. 13 mm; $P < .001$) 和浸润深度更深 (4.0 mm vs. 3.0 mm; $P = .002$)，但两组之间术后单独的腹股沟淋巴结复发率没有差异。针对肿瘤特征（如直径、浸润深度、分级和 LVSI）的多变量分析显示，系统性和前哨淋巴结切除术队列之间的无进展生存期 (PFS) 和 OS 没有统计学差异。⁶⁰

近来对 SLN 活检累积数据进行的系统回顾和荟萃分析显示，使用双示踪剂时，腹股沟淋巴结的检出率为 87%，假阴性率为 6.4%。在比较 IF 淋巴结切除术、浅表 IF 淋巴结切除术和 SLN 活检时，这些术式淋巴结阴性患者的复发率分别为 1.4%、6.6% 和 3.4%。⁶¹

GROINSS-VI 观察性研究还评估了 SLN 阳性的患者。在 403 名患者中有 135 名患者 SLN 阳性 (33%)，研究人员分析了 115 名在检测到阳性前哨淋巴结后接受 IF 淋巴结切除术的患者其转移 SLN 大小与非前哨淋巴结转移风险之间的关系。随着转移 SLN 的增大，非 SLN 受累的风险逐步增加。检测到孤立的肿瘤细胞的患者，非 SLN 受累的风险为 4.2%，转移 SLN > 10 mm 者，风险增加到 62.5%。这表明并不存在一个阈值，低于该阈值就可以安全地豁免对 SLN 阳性的进一步治疗。SLN 转移灶 > 2mm 比 ≤ 2mm 患者的疾病特异性生存率 (DSS) 更差 (69.5% vs 94.4%, $P = .001$)。⁶² 与接受系统性 IF 淋巴结切除术相比，接受 SLN 活检的患者报告的治疗相关并发症发病率较低。⁶³

GROINSS-VI 队列的长期随访比较了 SLN 阳性患者接受系统性 IF 淋巴结切除术和 SLN 阴性患者（未进行 IF 淋巴结切除术）的结果。



在中位随访 105 个月时，数据显示 SLN 阴性患者的 5 年和 10 年外阴局部复发率为 24.6% 和 36.4%，SLN 阳性患者为 33.2% 和 46.4% ($P = .03$)。SLN 阴性患者的单独腹股沟淋巴结复发率为 2.5%，SLN 阳性患者尽管采取了更激进的治疗，5 年复发率为 8.0%。SLN 阴性组和 SLN 阳性组 10 年时的 DSS 分别为 91% 和 65% ($P < .0001$)，再次证明了腹股沟淋巴结受累的患者预后较差。⁶⁴

正在进行的 GROINSS-VII/GOG 270 研究 (NCT01500512) 进行 SLN 转移患者的进行腹股沟放疗与腹股沟/股淋巴结切除术的比较。

专家组建议

对于合适的个体，专家组认为 SLN 示踪和 IF 淋巴结活检是合理的系统性腹股沟/股淋巴结切除术的替代方法，通过该方法在降低外阴癌术后病率的同时，保持较低的腹股沟淋巴结复发率。^{58,59,62}

SLN 活检应选择腹股沟淋巴结临床/影像学阴性、单灶原发肿瘤小于 4 cm 且既往无外阴手术史的患者。^{61,62} 应由具备丰富 SLN 经验的手术医生使用双示踪剂（如放射性胶体和染料）进行，以确保最佳检测率。^{59,61} 如果未检测到同侧 SLN，建议进行该侧系统性 IF 淋巴结切除术。如果同侧 SLN 阳性，则需要完整切除淋巴结或对累及的腹股沟区进行适当的处理。对侧腹股沟淋巴结也应进行手术评估和/或 EBRT 治疗。在经选择的单个、小体积、单侧、阳性腹股沟淋巴结、原发肿瘤直径 ≤ 2 cm、浸润深度 ≤ 5 mm、对侧腹股沟淋巴结临床阴性，对侧腹股沟淋巴结可不切除或放疗。⁶⁵

初始治疗

本指南将初始治疗患者分为早期（I 期；小病灶的 II 期肿瘤）、局部晚期（大病灶的 II 期肿瘤；III/IVA/IVB 期病灶局限于盆腔）和远处转移（盆腔外转移、IVB 期），按临床分期推荐治疗建议。早期疾病患者包括 T1 或小病灶的 T2 原发肿瘤患者；小病灶的 T2 原发肿瘤是指肿瘤 ≤ 4 cm、无尿道、阴道或肛门受累或极小受累。局部晚期疾病患者包括大病灶的 T2 (> 4 cm 和/或尿道、阴道或肛门受累) 或 T3 原发肿瘤，不适合进行保留器官的初始手术。患有远处转移性疾病的患者可以包含任何“T”或“N”分类。

早期疾病

经过仔细的临床评估和分期，早期外阴 SCC 的标准初始治疗是保守的、个体化的肿瘤切除和腹股沟淋巴结评估。^{42,48,66-69} 应争取切除原发肿瘤，肿瘤切缘尽量争取达 1-2 cm。^{34,37,50,52} 请参见本讨论中的 *原发肿瘤切除和淋巴结评估*。尽管没有比较根治性部分外阴切除术与根治性外阴切除术的前瞻性数据，但回顾性分析数据并未证明两种术式术后的复发率或生存结果存在差异。^{48,49}

手术切除和放疗已被推荐用于治疗早期疾病的腹股沟淋巴结。有限的证据表明，初始腹股沟区放疗的并发症低于手术切除。⁷⁰ 然而，腹股沟淋巴结手术治疗（如果 LN 阳性，则补充个体化辅助放疗）与较低的腹股沟淋巴结复发率相关，手术仍然是首选的方法。⁷¹ 无法接受手术的患者选择初始放疗可能获益。^{72,73}



专家组建议

对于浸润深度 ≤ 1 mm (pT1a) 的 T1 肿瘤，建议施行简单的部分外阴切除术；这些患者淋巴结转移的风险较低，不需要进行 IF 淋巴结评估。^{43,67,74-77} 切除后标本病理如果显示肿瘤浸润 >1 mm，则需要补充手术。

在 T1b（浸润深度 >1 mm）或小病灶的 T2 肿瘤的初始治疗取决于肿瘤位置。距外阴中线 ≥ 2 cm 的偏侧病变应接受根治性部分外阴切除术，同时进行同侧 IF 淋巴结评估。^{54,55,74} IF 淋巴结评估可选择 SLN 活检或同侧 IF 系统性淋巴结切除术；如果没有检测到 SLN，需行系统性 IF 淋巴结切除术。术后辅助治疗由原发肿瘤危险因素和淋巴结病理决定。前部或后部的中央型外阴病变应接受根治性部分外阴切除术，同时行双侧 IF 淋巴结评估，包括 SLN 活检或双侧 IF 系统性淋巴结切除术。^{48,55,74} 若在某一侧未检测到前哨淋巴结，该侧需进行 IF 系统性淋巴结切除术。术后辅助治疗由原发肿瘤危险因素和淋巴结病理决定。

局部晚期疾病

既往局部晚期外阴癌的治疗主要采用根治性手术，如根治性外阴切除术加双侧 IF 淋巴结切除术或盆腔廓清术。这些手术可治愈部分患者，但也导致了严重的术后并发症、功能丧失和生活质量下降。^{22,78-80} 此外，局部晚期疾病可能会因肿瘤侵犯重要器官或血管而变得复杂，无法完全切除。⁸¹ 现在，治疗模式正在探索向综合治疗的转变，以促进器官保留并降低手术治疗的并发症。⁸²

一些早期研究表明，术前放疗可缩小肿瘤并缩小局部晚期疾病所需的手术范围。^{81,83-86} 也有借鉴晚期宫颈癌和肛门癌的经验，通过添加化疗作为“放射增敏剂”，用于对晚期疾病患者进行同期放化疗。

放化疗

直接比较局部晚期外阴癌治疗方法的研究较少。来自小型队列研究的数据显示，大多数 III/IVA 期疾病对放化疗的反应率较高，因此放化疗后切除残留病灶具有较大的可行性。在放化疗后，这些队列中的绝大多数患者至少可达部分缓解，⁸⁷⁻⁹¹ 有几项研究显示，队列中超过 60% 患者可达到完全缓解。⁹²⁻⁹⁶

在外阴癌中，初始放化疗可能比初始放疗带来更多生存获益。在一项 54 名局部晚期患者的研究中，初始放化疗后的总生存期 (OS) 优于初始放疗后的 OS。⁹⁷ 最近一项 NCDB 数据库的研究报告了类似的生存获益，该研究纳入不适合手术的患者，比较接受初始放化疗 ($n = 999$) 或初始放疗 ($n = 353$) 的队列。放化疗队列更年轻，FIGO 分期更晚。与初始放疗相比，放化疗与明显更高的 5 年 OS 相关 (49.9% vs. 27.4%, $P < 0.001$)，多因素分析显示放化疗组死亡风险降低（风险比 [HR], 0.76; 95% CI, 0.63–0.91; $P = .003$ ）。⁹⁸

在 GOG 101 研究中，对 73 名 III/IV 期患者进行术前放化疗。⁸⁹ 该研究分析了放化疗是否可减少 T3 肿瘤患者的手术切净率，或避免对 T4 肿瘤患者进行盆腔廓清术。



结果显示只有 3% 的患者 (2/71) 在放化疗后仍存在不可切除的残留肿瘤，96% 的患者 (68/71) 可以保留尿道和胃肠道。

GOG 的两项前瞻性研究分析了局部晚期患者放化疗后手术的获益。GOG 101 研究了 46 名患有外阴 SCC 和 N2/N3 淋巴结受累的患者。⁹⁹ 38 名患者在顺铂/5-氟尿嘧啶 (5-FU) 放化疗后对可切除的病灶进行手术切除。36/37 名患者达到淋巴结局部控制，29/38 名患者达到原发肿瘤的局部控制。最近，GOG 205 研究对 58 名无法通过根治性外阴切除术切除的 T3/T4 肿瘤患者进行顺铂放化疗后再行手术的可行性进行研究。¹⁰⁰ 64% 的患者 (37/58) 获得了临床完全缓解，78% (29/34) 接受手术活检的患者获得病理学完全缓解 (pCR)。在总人群中，大约 50% 在放化疗后达到 pCR。较高的 pCR 率有望对达到临床完全缓解的局部晚期肿瘤患者免除手术。

对 NCDB 数据库 (2004-2012 年) 的分析比较了 2046 名局部晚期外阴癌患者初始接受放疗 (放疗或放化疗) 或术前放疗 (放疗或放化疗) 后手术的结果。接受放疗/放化疗后手术的患者 OS 比接受放疗/放化疗但未行切除的患者 OS 更长 (3 年 OS 率分别为 57.1% 和 41.7%; $P < .001$)。多变量分析显示放射剂量依赖效应，剂量超过 55 Gy 的根治性放疗患者生存率不亚于新辅助放疗+手术者。在足够的放疗剂量和同步化疗的情况下，初始放疗组的生存率与接受低剂量术前放疗/放化疗后手术组的生存率相当。¹⁰¹

2011 年 Cochrane 数据库对 141 名局部晚期外阴 SCC 患者的现有随机对照试验数据进行的研究显示，初始手术与初始或新辅助放化疗的 OS 没有差异。¹⁰² 然而，这些数据无法就治疗相关的生活质量和不良事件得出结论。较早的一项对 5 项非随机试验的 Cochrane 数据库分析表明，对于原发病灶难以切除或需要行廓清术的患者，如果需要达到切除目的或需要较少的切除范围，可能会受益于新辅助放化疗。¹⁰³

用于放射增敏的联合方案最常见的是顺铂/氟尿嘧啶，^{89,90,92,94,95} 但也包括氟尿嘧啶/丝裂霉素 C ^{288,91,96} 或单药治疗。^{93,100} 放射增敏化疗的选择通常借鉴宫颈癌、肛门癌或头颈部肿瘤的研究结果。

专家组建议

大病灶的 T2 (>4 cm 和/或尿道、阴道或肛门受累) 或 T3 肿瘤患者应进行影像学检查 (如果之前未做过) 以检查潜在的淋巴结受累情况。推荐所有局部晚期患者首选 EBRT 和同步化疗。IF 淋巴结切除术可用于评估淋巴结转移并为放疗计划提供信息。

如果未进行 IF 淋巴结切除术，或者在手术过程中发现 IF 淋巴结阳性，EBRT 的范围应包括原发肿瘤、腹股沟和盆腔淋巴结。如果 IF 淋巴结切除后未检测到阳性淋巴结，应进行 EBRT 与同步化疗，RT 应包括原发肿瘤，或选择性加 IF 淋巴结照射。



影像学淋巴结阳性的患者（包括盆腔局限性转移的患者）应行 IF 淋巴结切除术。如果不行 IF 淋巴结切除术，可以考虑对肿大的淋巴结进行细针穿刺活检 (FNA)。患者应接受 EBRT 和同步化疗；EBRT 范围应包括原发肿瘤、IF 淋巴结和盆腔淋巴结。如果淋巴结切除术未发现阳性淋巴结，可以考虑选择性 IF 淋巴结照射。

推荐的放化疗药物包括顺铂（首选）、氟尿嘧啶/顺铂或氟尿嘧啶/丝裂霉素-C²。^{104,105}

盆腔外转移

有远处转移的外阴 SCC 患者全身治疗数据极为有限。¹⁰⁶⁻¹⁰⁸ 治疗方案通常是借鉴治疗晚期宫颈癌有效的药物。有关方案请参见本讨论中关于 *复发/转移性疾病的全身治疗* 部分。

专家组建议

盆腔外转移性疾病的初始治疗选择包括用于控制局部疾病和缓解症状的 EBRT 和/或全身治疗。最佳支持治疗也是一种选择。推荐的治疗晚期或复发/转移性疾病的的首选方案包括顺铂或卡铂单药、顺铂/紫杉醇、卡铂/紫杉醇和顺铂/紫杉醇/贝伐珠单抗。其他推荐方案包括单药紫杉醇或厄洛替尼（厄洛替尼为 2B 类）、顺铂/长春瑞滨、顺铂/吉西他滨（2B 类）和卡铂/紫杉醇/贝伐珠单抗（2B 类）。

辅助治疗

由于外阴癌罕见，尤其是晚期疾病，辅助治疗的前瞻性随机试验数据极为有限。许多常用的辅助治疗方法来自异质性、个体化的治疗方法的研究，或借鉴宫颈癌和肛门癌的有效辅助治疗方法。

辅助放疗和放化疗

尽管普遍认为淋巴结受累是外阴 SCC 的关键预后因素，但这部分患者辅助治疗的选择标准及治疗方案仍有待明确。¹⁰⁹ 如前所述，防止腹股沟淋巴结复发至关重要，因为该类复发通常对二线治疗无效而危及生命。

GOG 37 发表了关于辅助放疗的早期随机试验数据，该研究招募了 114 名在根治性外阴切除术和双侧 IF 淋巴结切除术后 IF 淋巴结阳性的外阴癌患者。^{110,111} 患者被随机分配至接受盆腔淋巴结切除术或腹股沟/盆腔辅助放疗组。辅助放疗组的 2 年和 6 年生存率更高，且在大于或等于 2 个阳性 IF 淋巴结或固定溃疡性 IF 淋巴结的患者中观察到最显著的生存获益。长期随访（中位数 = 74 个月）显示，与盆腔/腹股沟放疗组相比，接受盆腔淋巴结切除术组的疾病相关死亡率更高（51% vs. 29%；HR, 0.49； $P = .015$ ）。¹¹¹

最近一项使用 SEER-Medicare 相关数据的研究分析了 444 名淋巴结阳性的老年外阴癌患者（年龄 ≥ 66 岁；中位年龄 78 岁）接受辅助放疗的结果。



当满足以下标准时，加用辅助放疗较单纯手术能达到更好的治疗结果：完成至少 20 次分割放疗，治疗持续时间少于 8 周，以及治疗中断少于 1 周。然而，接受放疗的患者中只有一半符合这些标准。¹¹²

对单个阳性淋巴结患者进行辅助放疗是否获益存在相互矛盾的数据。一些针对单个淋巴结阳性患者的研究发现辅助放疗没有获益。^{113,114} 反之，一项对 208 名 III 期单个淋巴结阳性的外阴 SCC 患者的 SEER 数据研究显示，与未接受放疗的患者相比，单个淋巴结阳性加用辅助放疗后 5 年 DSS 比无放疗者显著改善。¹¹⁵ 在接受较保守的系统性淋巴结切除术（淋巴结切除≤12 个）患者中，生存获益更为明显。

在 157 名患者的病例研究中，淋巴结阴性患者的 2 年无病生存率 (DFS) 为 88%，而 1、2 和 > 2 个淋巴结阳性患者的 2 年无病生存率 (DFS) 分别为 60%、43% 和 29%。在未接受辅助放疗的患者中，受累淋巴结的数量对预后有影响，但在接受腹股沟/盆腔辅助放疗的患者中，转移淋巴结的数量不影响预后。¹¹⁶

大型、多中心、回顾性 AGO-CaRE-1 研究结果显示接受辅助放疗或放化疗的淋巴结阳性患者显著生存获益（3 年 PFS 为 39.6% vs 25.9%， $P = .004$ ；3 年 OS 为 57.7% vs 51.4%， $P = .17$ ）。¹¹⁴ 大多数患者放疗靶区包括腹股沟和盆腔±外阴，少数患者靶区包括腹股沟±外阴。对于 ≥2 个阳性淋巴结的患者，辅助放疗的益处最为明显。

最近对 NCDB 数据分析支持在辅助放疗中加入化疗。

在 1797 例淋巴结阳性的外阴癌患者中，26.3% 的患者在初次手术后接受了放疗和辅助化疗。辅助化疗增加了生存时间并降低死亡风险（44 个月 vs 29.7 个月；HR，0.62；95% CI，0.48–0.79； $P < .001$ ）。¹¹⁷ 根据 SEER 数据，在 519 名 66 岁及以上因淋巴结阳性接受初次手术的外阴癌患者中验证了辅助放疗的结果。在这组老年患者中，与单纯手术相比，辅助放疗与 OS 改善相关（HR，0.71；95% CI，0.57–0.88； $P = .002$ ）且疾病特异性生存 (CSS) 显示出改善趋势（HR，0.79；95% CI，0.59–1.05； $P = .11$ ）。¹¹⁸ 放疗实施的参数很重要；接受 ≥ 20 次分割放疗的患者 3 年 OS 和 CSS 显著改善（3 年 OS：34% vs 26%， $P = .008$ ；3 年 CSS：48% vs. 37%， $P = .03$ ）。

研究还分析了辅助放疗对原发灶的作用。研究表明通过手术可以有效解决孤立的外阴原发部位复发，晚期外阴复发实际上可能为继发性肿瘤。该研究也分析了外阴辅助放疗对手术切缘邻近/阳性患者的获益情况。¹¹⁹ 在外阴原发肿瘤手术切缘邻近/阳性的患者中，通过对原发灶进行辅助放疗显著改善了 5 年 OS（67.6% vs. 29%；HR，0.36； $P = .038$ ），患者的 5 年 OS 与切缘阴性的患者相似。一项回顾性研究分析了放疗剂量与外阴复发的关系，发现接受 ≥ 56 Gy 剂量的患者与接受 ≤ 50.4 Gy 的患者相比，复发风险较低。⁵¹

专家组建议

对于早期疾病 (T1) 和浸润深度 ≤ 1 mm (pT1a) 的患者，若阴性切缘且无任何主要危险因素，初次手术治疗后可选择观察。



肿瘤邻近切缘、LVSI、肿瘤大小、浸润深度和浸润模式（散在或弥漫）等是对原发灶考虑补充辅助 EBRT 的危险因素。切缘阳性者应再手术切除，无法切除者则辅助 EBRT。切除后对切缘阴性的患者进行观察或根据危险因素决定的 EBRT；再切除后切缘仍阳性者均应接受 EBRT。¹¹⁹

对于 T1b 和 T2 疾病患者，除了切除原发肿瘤外，还需要对腹股沟进行手术评估。淋巴结状态是决定辅助治疗的重要因素。SLN 阴性或 IF 淋巴结阴性的患者，可以考虑观察。^{58,120-123} 如果 SLN 或 IF 淋巴结有转移，则需要行辅助治疗。SLN 受累患者的辅助治疗包括：1) 放疗 ± 同步化疗；或 2) 完成 IF 系统性淋巴结切除术，然后进行 EBRT ± 同步化疗。在 IF 系统性淋巴结切除术后发现淋巴结阳性的患者，辅助治疗为 EBRT (1 类) ± 同步化疗。强烈建议对两个或多个 IF 淋巴结阳性或单个 IF 淋巴结转移大于 2mm 的患者进行放化疗。^{110,114}

对于局部晚期肿瘤患者，辅助治疗决定基于 EBRT 与同步化疗（可能已行 IF 淋巴结切除术）后的治疗效果进行评估。指南根据原发部位和腹股沟的残留肿瘤在临床上是阴性还是阳性提供了辅助治疗建议。EBRT 与同步化疗后无肿瘤残留临床证据的患者可随访检测。可以考虑对瘤床进行活检以确认 pCR。有肿瘤残留的患者应考虑手术切除。切缘阳性者应考虑再次手术、EBRT 和/或全身治疗，或最佳支持治疗。对于不可切除的残留病灶，应考虑补充 EBRT 和/或全身治疗，或最佳支持治疗。

监测

尽管在部分患者中观察到初始治疗后超过 5 年才复发，大多数外阴癌复发仍发生在初始治疗后一到两年内。^{124,125} 因此，需要进行长期随访。缺乏关于最佳监测策略的确切数据。¹²⁶ 专家组同意妇科肿瘤学会 (SGO) 对治疗后监测的更新建议。¹²⁷

基于患者的复发风险和个人具体情况推荐监测建议。建议每 3 到 6 个月进行一次病史和体格检查，持续 2 年，之后每 6 到 12 个月一次，再持续 3 到 5 年，然后每年 1 次（参见外阴癌 NCCN Guidelines 中的 *监测*）。与低危患者（如每 6 个月）相比，高危患者的评估频率更高（如前 2 年每 3 个月）。

宫颈/阴道细胞学检查（可能包括 HPV 检测）尽管在监测外阴癌复发方面的价值有限，并且检测到无症状复发的可能性很低，仍推荐每年进行一次宫颈/阴道细胞学检查，以发现下生殖道非典型增生病变。若有可疑检查结果或复发病状，建议进行影像学检查（即胸部/腹部/盆腔 CT、颈部/胸部/腹部/盆腔/腹股沟 PET/CT、盆腔 MRI）和实验室检查（即 CBC、血尿素氮 [BUN]、肌酐）。

建议进行患者教育，让患者了解复发或外阴营养不良的症状，并定期进行自我检查。此外还应就健康的生活方式、肥胖、营养、运动和性健康（包括阴道扩张器的使用和润滑剂/保湿剂）向患者提供咨询。



有关与生存相关的问题（即疼痛/神经病变、害怕复发和抑郁）的信息，请参见本文件末尾的 *妇科生存部分* 和 NCCN 生存指南。应鼓励戒烟和节制；请参见戒烟 NCCN Guidelines (www.NCCN.org)。

如果怀疑患者存在持续性或复发性疾病，应使用下一节介绍的额外影像学检查和活检对患者进行评估。

复发性疾病的治疗

一项多中心病例系列评估了 502 名患者的复发率和复发类型，其中 187 名 (37%) 患者复发，病理类型为鳞癌。超过一半的复发部位是外阴 (53.4%)，其次分别是腹股沟 (18.7%)、多部位 (14.2%)、远处 (7.9%) 和盆腔 (5.7%)。外阴部位复发的 5 年生存率为 60%，腹股沟/盆腔为 27%，远处部位为 15%，多部位复发率为 14%。²⁹ 虽然外阴局部复发可以通过再次手术治愈，但一些研究表明癌症相关死亡的风险仍较高。

鉴于原发性外阴癌很少见，复发的数据更加少，故没有标准的治疗方法。¹²⁸ 治疗方法和患者结局取决于复发的部位和程度。^{128,129} 孤立的局部复发通常可以通过局部广泛切除成功治疗，^{29,125,130} 在几项研究中，RT ± 化疗提供了一定程度的 DFS。^{85,86} 一项回顾性综述中对局部区域性复发患者分别采用了放化疗、新辅助化疗或单独放疗。5 年 DFS 和 OS 约为 20%；接受 64.8 Gy 或以上放疗剂量的单个部位复发和复发病灶 ≤ 3 cm 的患者在 5 年时仍然无瘤生存。¹³¹

反之，另一个系列研究指出存在淋巴结转移、肿瘤 >3 cm 或高级别病变等患者的生存率下降。¹³² 对于中央型/大病灶复发，在慎重挑选的患者中进行盆腔廓清术已被证明可以延长生存期。^{78,79,133} 无论采用何种治疗方法，淋巴结复发的预后都非常差。^{125,130,132,134,135}

专家组建议

怀疑复发时，推荐进行全面的影像学检查，包括胸部/腹部/盆腔 CT 或颈部/胸部/腹部/盆腔/腹股沟 PET/CT。可以考虑活检以确认局部和/或远处转移。根据复发部位和先前接受的治疗推荐复发性疾病的治疗建议。

局限于外阴的复发

如果复发在临床上仅限于外阴且淋巴结阴性，并且患者之前未接受过放疗，专家组建议采用手术和放疗临床路径。手术推荐包括根治性或根治性部分外阴切除术 ± 单侧或双侧腹股沟/股淋巴结切除术。对于中央型复发的特定病例，可以考虑盆腔廓清术。术后手术切缘状态和淋巴结状态确定是否需要补充治疗。切缘和淋巴结阴性者可观察或 EBRT。切缘阳性但无淋巴结受累的患者，选择包括再次手术切除或 EBRT ± 近距离放疗和/或同步化疗（化疗为 2B 类）。切缘阴性但腹股沟淋巴结阳性的患者，建议采用 EBRT ± 同步化疗。切缘和腹股沟淋巴结均阳性的患者，可考虑 EBRT ± 近距离放疗、同步化疗和/或再次手术切除。



复发疾病的非手术治疗包括 EBRT ± 近距离放疗和/或同步化疗。对于有肉眼残留肿瘤的患者，可以考虑切除。在合适的患者，部分或根治性外阴切除术也适用于先前接受过放疗的外阴局限性复发患者。复发治疗后应对患者密切监测。

淋巴结临床复发或远处复发

对于有多个盆腔淋巴结、远处转移或既往接受过盆腔 EBRT 的患者，专家组推荐全身治疗和/或选择性 EBRT（如果可行）或姑息/最佳支持治疗。对于先前接受过放疗的孤立腹股沟/盆腔淋巴结复发的特定病例，可以考虑切除淋巴结后进行全身治疗。

如果复发仅限于腹股沟/盆腔淋巴结且既往未接受放疗，则考虑切除临床上增大和可疑的淋巴结，然后进行 EBRT ± 同步化疗。对于不可切除的淋巴结，EBRT ± 同步化疗是合适的。所有患者都应在治疗后接受密切监测。

复发/转移性疾病的全身治疗

目前没有治疗晚期或复发/转移性疾病的标准全身治疗方案。一些报告提供了多种流行方案的证据，有时借鉴晚期宫颈癌和肛门癌以及其他鳞状细胞癌的已知有效的方案。请参见 Reade 等人和 Mahner 等人的综述文章，了解已用于治疗外阴鳞状细胞癌的全身疗法的概况。^{104,128} 专家组推荐的用于治疗晚期、复发/转移性疾病的首选方案包括单药顺铂或卡铂，顺铂/紫杉醇、卡铂/紫杉醇和顺铂/紫杉醇/贝伐珠单抗。其他推荐的方案包括单药紫杉醇或

厄洛替尼（厄洛替尼为 2B 类），顺铂/长春瑞滨、顺铂/吉西他滨（2B 类）或卡铂/紫杉醇/贝伐珠单抗（2B 类）。

顺铂（首选）是局部晚期外阴癌常用的放射增敏剂，推荐用于治疗转移性疾病的单药或联合化疗。^{81,136} 顺铂/紫杉醇和顺铂/紫杉醇/贝伐珠单抗也是借鉴晚期或复发性/转移性宫颈癌的随机 III 期试验数据的首选方案。^{137,138}

卡铂是一种在转移性宫颈癌中具有活性的铂类替代药物，可作为单一药物（首选）或联合使用。一项针对 6 名晚期或复发/转移性外阴癌患者的小队列研究指出，联合治疗方案的临床获益有限；¹⁰⁶ 然而，基于其在晚期或复发/转移性宫颈癌患者中的非劣效数据（相比顺铂），卡铂已被纳入相关指南。^{139,140} 指南中推荐的基于卡铂的联合方案包括卡铂/紫杉醇（首选）和卡铂/紫杉醇/贝伐珠单抗（2B 类）。

在一项针对 31 名患有晚期、复发性/转移性外阴癌患者的 II 期试验中，单药紫杉醇表现出一定的活性，获得 14% 的应答率和 2.6 个月的 PFS。¹⁰⁷ 顺铂/长春瑞滨在一小部分复发患者中进行了研究，达到 40% 的应答率、10 个月的 PFS 和 19 个月的 OS。¹⁴¹ 厄洛替尼在一项 II 期试验中纳入一组患有转移性疾病的患者并观察到短期应答，分别有 27.5% 和 40% 的患者部分应答和疾病稳定。¹⁰⁸ 顺铂/吉西他滨也被列为 2B 类推荐（从宫颈癌数据借鉴而来）； 不论如何，病例报告结果很不一致。^{142,143}



对于晚期或复发/转移患者，以生物标志物指导的全身治疗正逐渐兴起。这其中以程序性细胞死亡蛋白1 (PD-1) 抗体为代表。作为一种免疫检查点蛋白，PD-1抗体可促进抗肿瘤T细胞活性。包括外阴癌在内的许多肿瘤，都存在PD-L1过表达，从而抑制PD-1功能。因此，阻断PD-L1/PD-1结合可恢复T细胞介导的抗肿瘤活性。¹⁴⁴⁻¹⁴⁶ 估计10%至50%的外阴癌表达PD-L1。^{147,148}

帕博利珠单抗是一种可能对外阴癌患者有效的PD-1抑制剂。KEYNOTE-158 (NCT02628067) 是一项单臂II期试验，探索了在标准全身治疗后进展的晚期实体瘤患者对帕博利珠单抗单药治疗的反应。Chung等人的会议摘要报告了该研究中98名接受帕博利珠单抗治疗的晚期宫颈癌患者的数据。这些患者中约有83%为PD-L1阳性。总体反应率(ORR)为13.3%；所有应答者(n=13)均为PD-L1阳性肿瘤患者。¹⁴⁹ 基于此，FDA批准帕博利珠单抗用于治疗中或治疗后疾病进展、且经FDA批准检测确定PD-L1阳性(CPS≥1)的复发或转移性宫颈癌的治疗。¹⁵⁰ Chung等人随后发表的文章证实了会议摘要数据。¹⁵¹ 虽然尚未报告KEYNOTE-158试验中PD-L1阳性外阴癌患者的数据，但专家组认为该药物可能对这一患者群体有效。因此推荐帕博利珠单抗作为二线治疗用于特定情况下部分PD-L1阳性的晚期或复发/转移性外阴癌患者。

针对PD-1通路的单克隆抗体也可能对TMB-H或dMMR/MSI-H肿瘤有效。在KEYNOTE-158试验中的71名晚期外阴癌患者中，12例患者为TMB-H，其ORR约为17%，而非TMB-H患者ORR为3.4%。¹⁵² KEYNOTE-158研究者还分析了233名非结直肠dMMR/MSI-H肿瘤入组患者的帕博利珠单抗反应，其中外阴癌1例。总体ORR为34.3%。中位PFS为4.1个月，中位OS为23.5个月。¹⁵³ 基于此，FDA批准帕博利珠单抗用于一线治疗失败的TMB-H和MSI-H/dMMR肿瘤，不限癌种。^{154,155} 基于这些附加数据和FDA批准，专家组建议将帕博利珠单抗作为二线治疗，在特定情况下应用于dMMR/MSI-H或TMB-H的晚期或复发/转移性外阴癌患者。

另一种PD-1抑制剂纳武利尤单抗对某些外阴癌患者有一定疗效。单臂I/II期CheckMate 358试验(NCT02488759)评估了5名HPV阳性或HPV状态未知的复发或转移性外阴癌患者对纳武利尤单抗单药治疗的反应。整体队列的12个月和18个月OS率分别为40%和20%；6个月PFS率为40%。¹⁵⁶ 基于这些数据，专家组推荐纳武利尤单抗作为二线治疗在某些情况下应用于HPV相关的晚期或复发/转移性外阴癌患者。

*NTRK*基因融合导致组成型原肌球蛋白受体激酶(TRK)激活，进而促进癌症的发生和发展。约0.3%的实体瘤表现为*NTRK*基因融合，其表达因肿瘤类型而有很大差异。¹⁵⁷ 恩曲替尼和拉罗替尼是具有广泛活性的TRK抑制剂，对各种晚期或转移性*NTRK*融合



阳性实体瘤患者有效。¹⁵⁷⁻¹⁵⁹ 尽管恩曲替尼和拉罗替尼的临床试验没有招募任何 *NTRK* 融合阳性外阴癌患者，但专家组认为该方案可能在晚期二线外阴癌患者中有效，因此将两者都列为 2B 类证据，建议适用于某些特定情况。

妇科肿瘤生存者关怀原则

妇科癌症的治疗通常包括手术、化疗、激素、放疗和/或免疫治疗，均可能导致急性、近期和远期并发症。广泛性手术可形成粘连，引起疼痛、小肠梗阻、泌尿或胃肠道并发症（例如尿失禁、腹泻）、盆底功能障碍（表现为各种泌尿道、肠道和/或性功能影响）和淋巴水肿。^{160,161} 化疗药物各不相同，但常用的治疗方案可能会带来明显的神经毒性、心脏毒性、认知功能障碍和继发血液系统肿瘤的风险。¹⁶² 长期缺乏雌激素可能导致潮热、阴道干燥和骨质流失等症状。放疗可能导致远期并发症（例如纤维化、狭窄、外阴阴道萎缩），^{163,164} 并可能使患者易患放射野附近的皮肤癌、皮下组织癌和/或深部器官肿瘤。¹⁶⁵ 迄今为止，尚不清楚不断出现的妇科肿瘤免疫治疗药物的长期影响。^{166,167}

妇科癌症患者在治疗结束后均应接受定期医疗护理，尤其是慢性病管理（如抑郁症、糖尿病和高血压）、监测心血管危险、接受推荐的疫苗接种以及鼓励采用健康的生活方式（如锻炼、戒烟）。^{168,169}

为了评估妇科恶性肿瘤的长期影响，医生应全面记录患者病史，包括既往治疗史，全面体格检查，必要的影像学检查和/或实验室检查。¹⁶⁹ 由于大多数妇科恶性肿瘤的治疗措施会导致性功能障碍、提前绝经和不孕，因此需要特别注意由此产生的医学和社会心理影响。所有女性，无论是否性活跃，都应询问泌尿生殖系统症状，包括有无外阴阴道干燥。¹⁷⁰ 建议放疗后使用阴道扩张器和保湿剂。^{163,171} 社会心理影响可能包括心理（例如抑郁、焦虑、恐惧复发、身体形象改变）、经济（如重返工作岗位、保险问题）和人际交往（例如人际关系、性、亲密关系）。¹⁶⁹ 基于既往治疗史和评估发生远期反应的风险和/或现已出现的问题，将患者转诊至适当的专业医疗机构（例如物理治疗、盆底治疗、性治疗和心理治疗）是必要的。

与所有参与患者治疗的临床医生（包括初级保健临床医生）进行沟通和协调至关重要。^{169,172} 建议向患者提供简要的治疗小结和随访建议。为此，SGO 已制定了针对妇科癌症患者专用护理计划模板，帮助患者和临床医生掌握患者病史、既往的治疗、可能的副作用和随访建议。¹⁷³



参考文献

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin* 2020;70:7-30. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31912902>.
2. SEER Cancer Statistics Factsheets: Vulvar Cancer. Bethesda, MD: National Cancer Institute; Available at: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/vulva.html>. Accessed Sept 6, 2018.
3. Tergas AI, Tseng JH, Bristow RE. Impact of race and ethnicity on treatment and survival of women with vulvar cancer in the United States. *Gynecol Oncol* 2013;129:154-158. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23274562>.
4. Chase DM, Lin CC, Craig CD, et al. Disparities in Vulvar Cancer Reported by the National Cancer Database: Influence of Sociodemographic Factors. *Obstet Gynecol* 2015;126:792-802. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26348176>.
5. Vulvar Cancer Treatment- for health professionals (PDQ®) . Bethesda, MD: 2015. Available at: <http://www.cancer.gov/types/vulvar/hp/vulvar-treatment-pdq#section/1>. Accessed August 3, 2015.
6. Stroup AM, Harlan LC, Trimble EL. Demographic, clinical, and treatment trends among women diagnosed with vulvar cancer in the United States. *Gynecol Oncol* 2008;108:577-583. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18155274>.
7. Figge DC. Rare Vulvar Malignancies. In: Greer BE, Berek JS, eds. *Current Topics In Obstetrics And Gynecology: Gynecologic Oncology: Treatment Rationale And Techniques.*: Elsevier; 1991:239-257.
8. Sideri M, Jones RW, Wilkinson EJ, et al. Squamous vulvar intraepithelial neoplasia: 2004 modified terminology, ISSVD Vulvar Oncology Subcommittee. *J Reprod Med* 2005;50:807-810. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16419625>.
9. Bornstein J, Bogliatto F, Haefner HK, et al. The 2015 International Society for the Study of Vulvovaginal Disease (ISSVD) Terminology of Vulvar Squamous Intraepithelial Lesions. *Obstet Gynecol* 2016;127:264-268. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26942352>.
10. Gillison ML, Chaturvedi AK, Lowy DR. HPV prophylactic vaccines and the potential prevention of noncervical cancers in both men and women. *Cancer* 2008;113:3036-3046. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18980286>.
11. Watson M, Saraiya M, Ahmed F, et al. Using population-based cancer registry data to assess the burden of human papillomavirus-associated cancers in the United States: overview of methods. *Cancer* 2008;113:2841-2854. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18980203>.
12. Gargano JW, Wilkinson EJ, Unger ER, et al. Prevalence of human papillomavirus types in invasive vulvar cancers and vulvar intraepithelial neoplasia 3 in the United States before vaccine introduction. *J Low Genit Tract Dis* 2012;16:471-479. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22652576>.
13. Faber MT, Sand FL, Albiéri V, et al. Prevalence and type distribution of human papillomavirus in squamous cell carcinoma and intraepithelial neoplasia of the vulva. *Int J Cancer* 2017;141:1161-1169. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28577297>.
14. Eifel PJ, Berek JS, Markman MA. Cancer of the cervix, vagina, and vulva. In: DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA, eds. *Principles and Practice of Oncology* (ed 9) . Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2011:1311-1344.
15. Hampl M, Deckers-Figiel S, Hampl JA, et al. New aspects of vulvar cancer: changes in localization and age of onset. *Gynecol Oncol* 2008;109:340-345. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18407339>.
16. Hacker NF. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva. *Int J Gynaecol Obstet* 2009;105:105-106. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19329116>.



17. Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *Int J Gynaecol Obstet* 2009;105:103-104. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19367689>.

18. Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al. *AJCC Cancer Staging Manual*, 8th edition. (ed 8) . New York: Springer; 2016.

19. Li J, Cai Y, Ke G, et al. Validation of the new FIGO staging system (2009) for vulvar cancer in the Chinese population. *Gynecol Oncol* 2015;137:274-279. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25759305>.

20. Tabbaa ZM, Gonzalez J, Sznurkowski JJ, et al. Impact of the new FIGO 2009 staging classification for vulvar cancer on prognosis and stage distribution. *Gynecol Oncol* 2012;127:147-152. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22704951>.

21. Tan J, Chetty N, Kondalsamy-Chennakesavan S, et al. Validation of the FIGO 2009 staging system for carcinoma of the vulva. *Int J Gynecol Cancer* 2012;22:498-502. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22367324>.

22. Greer BE, Berek JS. Evolution of the Primary Treatment of Invasive Squamous Cell Carcinoma of the Vulva. In: Greer BE, Berek JS, eds. *Current Topics In Obstetrics And Gynecology: Gynecologic Oncology: Treatment Rationale And Techniques*: Elsevier; 1991:227-238.

23. Kataoka MY, Sala E, Baldwin P, et al. The accuracy of magnetic resonance imaging in staging of vulvar cancer: a retrospective multi-centre study. *Gynecol Oncol* 2010;117:82-87. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20092880>.

24. Cohn DE, Dehdashti F, Gibb RK, et al. Prospective evaluation of positron emission tomography for the detection of groin node metastases from vulvar cancer. *Gynecol Oncol* 2002;85:179-184. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11925141>.

25. Kamran MW, O'Toole F, Meghen K, et al. Whole-body [18F]fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography scan as combined PET-CT

staging prior to planned radical vulvectomy and inguinofemoral lymphadenectomy for squamous vulvar cancer: a correlation with groin node metastasis. *Eur J Gynaecol Oncol* 2014;35:230-235. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24984533>.

26. Peiro V, Chiva L, Gonzalez A, et al. [Utility of the PET/CT in vulvar cancer management]. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol* 2014;33:87-92. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24095821>.

27. Homesley HD, Bundy BN, Sedlis A, et al. Assessment of current International Federation of Gynecology and Obstetrics staging of vulvar carcinoma relative to prognostic factors for survival (a Gynecologic Oncology Group study) . *Am J Obstet Gynecol* 1991;164:997-1003; discussion 1003-1004. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2014852>.

28. Burger MP, Hollema H, Emanuels AG, et al. The importance of the groin node status for the survival of T1 and T2 vulval carcinoma patients. *Gynecol Oncol* 1995;57:327-334. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7774836>.

29. Maggino T, Landoni F, Sartori E, et al. Patterns of recurrence in patients with squamous cell carcinoma of the vulva. A multicenter CTF Study. *Cancer* 2000;89:116-122. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10897008>.

30. van der Velden J, van Lindert AC, Lammes FB, et al. Extracapsular growth of lymph node metastases in squamous cell carcinoma of the vulva. The impact on recurrence and survival. *Cancer* 1995;75:2885-2890. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7773938>.

31. Luchini C, Nottegar A, Solmi M, et al. Prognostic implications of extranodal extension in node-positive squamous cell carcinoma of the vulva: A systematic review and meta-analysis. *Surg Oncol* 2016;25:60-65. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26394825>.

32. Origoni M, Sideri M, Garsia S, et al. Prognostic value of pathological patterns of lymph node positivity in squamous cell carcinoma of the vulva



stage III and IVA FIGO. *Gynecol Oncol* 1992;45:313-316. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1612509>.

33.Raspagliesi F, Hanozet F, Ditto A, et al. Clinical and pathological prognostic factors in squamous cell carcinoma of the vulva. *Gynecol Oncol* 2006;102:333-337. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16466657>.

34.Heaps JM, Fu YS, Montz FJ, et al. Surgical-pathologic variables predictive of local recurrence in squamous cell carcinoma of the vulva. *Gynecol Oncol* 1990;38:309-314. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2227541>.

35.Homesley HD, Bundy BN, Sedlis A, et al. Prognostic factors for groin node metastasis in squamous cell carcinoma of the vulva (a Gynecologic Oncology Group study) . *Gynecol Oncol* 1993;49:279-283. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8314530>.

36.Aragona AM, Cuneo NA, Soderini AH, Alcoba EB. An analysis of reported independent prognostic factors for survival in squamous cell carcinoma of the vulva: is tumor size significance being underrated? *Gynecol Oncol* 2014;132:643-648. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24418199>.

37.Rouzier R, Haddad B, Plantier F, et al. Local relapse in patients treated for squamous cell vulvar carcinoma: incidence and prognostic value. *Obstet Gynecol* 2002;100:1159-1167. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12468158>.

38.Arvas M, Kahramanoglu I, Bese T, et al. The Role of Pathological Margin Distance and Prognostic Factors After Primary Surgery in Squamous Cell Carcinoma of the Vulva. *Int J Gynecol Cancer* 2018;28:623-631. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29324545>.

39.Bogani G, Cromi A, Serati M, et al. Predictors and Patterns of Local, Regional, and Distant Failure in Squamous Cell Carcinoma of the Vulva. *Am J Clin Oncol* 2017;40:235-240. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25503429>.

40.Te Grootenhuis NC, Pouwer AW, de Bock GH, et al. Prognostic factors for local recurrence of squamous cell carcinoma of the vulva: A systematic review. *Gynecol Oncol* 2018;148:622-631. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29137809>.

41.Figge DC, Tamimi HK, Greer BE. Lymphatic spread in carcinoma of the vulva. *Am J Obstet Gynecol* 1985;152:387-394. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4014331>.

42.Farias-Eisner R, Cirisano FD, Grouse D, et al. Conservative and individualized surgery for early squamous carcinoma of the vulva: the treatment of choice for stage I and II (T1-2N0-1M0) disease. *Gynecol Oncol* 1994;53:55-58. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8175023>.

43.Stehman FB, Look KY. Carcinoma of the vulva. *Obstet Gynecol* 2006;107:719-733. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16507947>.

44.Landrum LM, Lanneau GS, Skaggs VJ, et al. Gynecologic Oncology Group risk groups for vulvar carcinoma: improvement in survival in the modern era. *Gynecol Oncol* 2007;106:521-525. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17540438>.

45.Kim KW, Shinagare AB, Krajewski KM, et al. Update on imaging of vulvar squamous cell carcinoma. *AJR Am J Roentgenol* 2013;201:W147-157. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23789687>.

46.Slomovitz BM, Coleman RL, Oonk MH, et al. Update on sentinel lymph node biopsy for early-stage vulvar cancer. *Gynecol Oncol* 2015;138:472-477. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26022527>.

47.Magrina JF, Gonzalez-Bosquet J, Weaver AL, et al. Primary squamous cell cancer of the vulva: radical versus modified radical vulvar surgery. *Gynecol Oncol* 1998;71:116-121. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9784331>.

48.Ansink A, van der Velden J. Surgical interventions for early squamous cell carcinoma of the vulva. *Cochrane Database Syst Rev*



2000:CD002036. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10796849>.

49.DeSimone CP, Van Ness JS, Cooper AL, et al. The treatment of lateral T1 and T2 squamous cell carcinomas of the vulva confined to the labium majus or minus. *Gynecol Oncol* 2007;104:390-395. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17027067>.

50.De Hullu JA, Hollema H, Lolkema S, et al. Vulvar carcinoma. The price of less radical surgery. *Cancer* 2002;95:2331-2338. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12436439>.

51.Viswanathan AN, Pinto AP, Schultz D, et al. Relationship of margin status and radiation dose to recurrence in post-operative vulvar carcinoma. *Gynecol Oncol* 2013;130:545-549. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23747330>.

52.Chan JK, Sugiyama V, Pham H, et al. Margin distance and other clinico-pathologic prognostic factors in vulvar carcinoma: a multivariate analysis. *Gynecol Oncol* 2007;104:636-641. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17095080>.

53.Faul CM, Mirmow D, Huang Q, et al. Adjuvant radiation for vulvar carcinoma: improved local control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;38:381-389. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9226327>.

54.Woelber L, Eulenburg C, Grimm D, et al. The Risk of Contralateral Non-sentinel Metastasis in Patients with Primary Vulvar Cancer and Unilaterally Positive Sentinel Node. *Ann Surg Oncol* 2016;23:2508-2514. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26856721>.

55.Coleman RL, Ali S, Levenback CF, et al. Is bilateral lymphadenectomy for midline squamous carcinoma of the vulva always necessary? An analysis from Gynecologic Oncology Group (GOG) 173. *Gynecol Oncol* 2013;128:155-159. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23201592>.

56.Carlson JW, Kauderer J, Hutson A, et al. GOG 244-The lymphedema and gynecologic cancer (LEG) study: Incidence and risk factors in newly diagnosed patients. *Gynecol Oncol* 2020;156:467-474. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31837831>.

57.DiSaia PJ, Creasman WT, Rich WM. An alternate approach to early cancer of the vulva. *Am J Obstet Gynecol* 1979;133:825-832. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/434024>.

58.Van der Zee AG, Oonk MH, De Hullu JA, et al. Sentinel node dissection is safe in the treatment of early-stage vulvar cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:884-889. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18281661>.

59.Levenback CF, Ali S, Coleman RL, et al. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in women with squamous cell carcinoma of the vulva: a gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol* 2012;30:3786-3791. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22753905>.

60.Klapdor R, Hillemanns P, Wolber L, et al. Outcome After Sentinel Lymph Node Dissection in Vulvar Cancer: A Subgroup Analysis of the AGO-CaRE-1 Study. *Ann Surg Oncol* 2017;24:1314-1321. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27896515>.

61.Covens A, Vella ET, Kennedy EB, et al. Sentinel lymph node biopsy in vulvar cancer: Systematic review, meta-analysis and guideline recommendations. *Gynecol Oncol* 2015;137:351-361. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25703673>.

62.Oonk MH, van Hemel BM, Hollema H, et al. Size of sentinel-node metastasis and chances of non-sentinel-node involvement and survival in early stage vulvar cancer: results from GROINSS-V, a multicentre observational study. *Lancet Oncol* 2010;11:646-652. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20537946>.

63.Oonk MH, van Os MA, de Bock GH, et al. A comparison of quality of life between vulvar cancer patients after sentinel lymph node procedure only and inguinofemoral lymphadenectomy. *Gynecol Oncol* 2009;113:301-305. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19297013>.



64. Te Grootenhuys NC, van der Zee AG, van Doorn HC, et al. Sentinel nodes in vulvar cancer: Long-term follow-up of the GROningen International Study on Sentinel nodes in Vulvar cancer (GROINSS-V) I. *Gynecol Oncol* 2016;140:8-14. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26428940>.

65. Gonzalez Bosquet J, Magrina JF, Magtibay PM, et al. Patterns of inguinal groin metastases in squamous cell carcinoma of the vulva. *Gynecol Oncol* 2007;105:742-746. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17379281>.

66. Hacker NF, Berek JS, Lagasse LD, et al. Individualization of treatment for stage I squamous cell vulvar carcinoma. *Obstet Gynecol* 1984;63:155-162. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6694808>.

67. Burke TW, Levenback C, Coleman RL, et al. Surgical therapy of T1 and T2 vulvar carcinoma: further experience with radical wide excision and selective inguinal lymphadenectomy. *Gynecol Oncol* 1995;57:215-220. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7729737>.

68. Hacker NF, Van der Velden J. Conservative management of early vulvar cancer. *Cancer* 1993;71:1673-1677. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8431905>.

69. Morgan MA, Mikuta JJ. Surgical management of vulvar cancer. *Semin Surg Oncol* 1999;17:168-172. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10504664>.

70. van der Velden J, Fons G, Lawrie TA. Primary groin irradiation versus primary groin surgery for early vulvar cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2011:CD002224. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21563133>.

71. Stehman FB, Bundy BN, Thomas G, et al. Groin dissection versus groin radiation in carcinoma of the vulva: a Gynecologic Oncology Group study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;24:389-396. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1526880>.

72. Hallak S, Ladi L, Sorbe B. Prophylactic inguinal-femoral irradiation as an alternative to primary lymphadenectomy in treatment of vulvar carcinoma. *Int J Oncol* 2007;31:1077-1085. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17912433>.

73. Petereit DG, Mehta MP, Buchler DA, Kinsella TJ. Inguinofemoral radiation of N0,N1 vulvar cancer may be equivalent to lymphadenectomy if proper radiation technique is used. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;27:963-967. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8244830>.

74. Rouzier R, Haddad B, Atallah D, et al. Surgery for vulvar cancer. *Clin Obstet Gynecol* 2005;48:869-878. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16286833>.

75. Magrina JF, Gonzalez-Bosquet J, Weaver AL, et al. Squamous cell carcinoma of the vulva stage IA: long-term results. *Gynecol Oncol* 2000;76:24-27. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10620436>.

76. Yoder BJ, Rufforny I, Massoll NA, Wilkinson EJ. Stage IA vulvar squamous cell carcinoma: an analysis of tumor invasive characteristics and risk. *Am J Surg Pathol* 2008;32:765-772. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18379417>.

77. Wilkinson EJ. Superficial invasive carcinoma of the vulva. *Clin Obstet Gynecol* 1985;28:188-195. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3987129>.

78. Forner DM, Lampe B. Exenteration in the treatment of Stage III/IV vulvar cancer. *Gynecol Oncol* 2012;124:87-91. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21992967>.

79. Miller B, Morris M, Levenback C, et al. Pelvic exenteration for primary and recurrent vulvar cancer. *Gynecol Oncol* 1995;58:202-205. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7622106>.

80. Hoffman MS, Cavanagh D, Roberts WS, et al. Ultraradical surgery for advanced carcinoma of the vulva: an update. *Int J Gynecol Cancer*



1993;3:369-372. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11578371>.

81.Gadducci A, Cionini L, Romanini A, et al. Old and new perspectives in the management of high-risk, locally advanced or recurrent, and metastatic vulvar cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2006;60:227-241.

Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16945551>.

82.Boronow RC. Combined therapy as an alternative to exenteration for locally advanced vulvo-vaginal cancer: rationale and results. *Cancer* 1982;49:1085-1091. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7059935>.

83.Fuh KC, Berek JS. Current management of vulvar cancer. *Hematol Oncol Clin North Am* 2012;26:45-62. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22244661>.

84.Leiserowitz GS, Russell AH, Kinney WK, et al. Prophylactic chemoradiation of inguinofemoral lymph nodes in patients with locally extensive vulvar cancer. *Gynecol Oncol* 1997;66:509-514. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9299268>.

85.Russell AH, Mesic JB, Scudder SA, et al. Synchronous radiation and cytotoxic chemotherapy for locally advanced or recurrent squamous cancer of the vulva. *Gynecol Oncol* 1992;47:14-20. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1427394>.

86.Thomas G, Dembo A, DePetrillo A, et al. Concurrent radiation and chemotherapy in vulvar carcinoma. *Gynecol Oncol* 1989;34:263-267.

Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2504651>.

87.Eifel PJ, Morris M, Burke TW, et al. Prolonged continuous infusion cisplatin and 5-fluorouracil with radiation for locally advanced carcinoma of the vulva. *Gynecol Oncol* 1995;59:51-56. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7557615>.

88.Lupi G, Raspagliesi F, Zucali R, et al. Combined preoperative chemoradiotherapy followed by radical surgery in locally advanced vulvar

carcinoma. A pilot study. *Cancer* 1996;77:1472-1478. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8608531>.

89.Moore DH, Thomas GM, Montana GS, et al. Preoperative chemoradiation for advanced vulvar cancer: a phase II study of the Gynecologic Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;42:79-85.

Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9747823>.

90.Geisler JP, Manahan KJ, Buller RE. Neoadjuvant chemotherapy in vulvar cancer: avoiding primary exenteration. *Gynecol Oncol* 2006;100:53-57. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16257042>.

91.Landoni F, Maneo A, Zanetta G, et al. Concurrent preoperative chemotherapy with 5-fluorouracil and mitomycin C and radiotherapy (FUMIR) followed by limited surgery in locally advanced and recurrent vulvar carcinoma. *Gynecol Oncol* 1996;61:321-327.

Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8641609>.

92.Berek JS, Heaps JM, Fu YS, et al. Concurrent cisplatin and 5-fluorouracil chemotherapy and radiation therapy for advanced-stage squamous carcinoma of the vulva. *Gynecol Oncol* 1991;42:197-201.

Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1955180>.

93.Koh WJ, Wallace HJ, 3rd, Greer BE, et al. Combined radiotherapy and chemotherapy in the management of local-regionally advanced vulvar cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;26:809-816. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8344850>.

94.Cunningham MJ, Goyer RP, Gibbons SK, et al. Primary radiation, cisplatin, and 5-fluorouracil for advanced squamous carcinoma of the vulva. *Gynecol Oncol* 1997;66:258-261. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9264573>.

95.Gerszten K, Selvaraj RN, Kelley J, Faul C. Preoperative chemoradiation for locally advanced carcinoma of the vulva. *Gynecol Oncol* 2005;99:640-644. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16169579>.



96.Tans L, Ansink AC, van Rooij PH, et al. The role of chemo-radiotherapy in the management of locally advanced carcinoma of the vulva: single institutional experience and review of literature. *Am J Clin Oncol* 2011;34:22-26. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20087157>.

97.Han SC, Kim DH, Higgins SA, et al. Chemoradiation as primary or adjuvant treatment for locally advanced carcinoma of the vulva. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47:1235-1244. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10889377>.

98.Rao YJ, Chin RI, Hui C, et al. Improved survival with definitive chemoradiation compared to definitive radiation alone in squamous cell carcinoma of the vulva: A review of the National Cancer Database.

Gynecol Oncol 2017;146:572-579. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28662775>.

99.Montana GS, Thomas GM, Moore DH, et al. Preoperative chemo-radiation for carcinoma of the vulva with N2/N3 nodes: a gynecologic oncology group study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48:1007-1013.

Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11072157>.

100.Moore DH, Ali S, Koh WJ, et al. A phase II trial of radiation therapy and weekly cisplatin chemotherapy for the treatment of locally-advanced squamous cell carcinoma of the vulva: a gynecologic oncology group study. *Gynecol Oncol* 2012;124:529-533. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22079361>.

101.Natesan D, Hong JC, Foote J, et al. Primary Versus Preoperative Radiation for Locally Advanced Vulvar Cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2017;27:794-804. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28333840>.

102.Shylasree TS, Bryant A, Howells RE. Chemoradiation for advanced primary vulval cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2011:CD003752.

Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21491387>.

103.van Doorn HC, Ansink A, Verhaar-Langereis M, Stalpers L. Neoadjuvant chemoradiation for advanced primary vulvar cancer.

Cochrane Database Syst Rev 2006:CD003752. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16856018>.

104.Reade CJ, Eiriksson LR, Mackay H. Systemic therapy in squamous cell carcinoma of the vulva: current status and future directions. *Gynecol Oncol* 2014;132:780-789. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24296343>.

105.Chin JY, Hong TS, Ryan DP. Mitomycin in anal cancer: still the standard of care. *J Clin Oncol* 2012;30:4297-4301. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23150704>.

106.Han SN, Vergote I, Amant F. Weekly paclitaxel/carboplatin in the treatment of locally advanced, recurrent, or metastatic vulvar cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2012;22:865-868. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22552830>.

107.Witteveen PO, van der Velden J, Vergote I, et al. Phase II study on paclitaxel in patients with recurrent, metastatic or locally advanced vulvar cancer not amenable to surgery or radiotherapy: a study of the EORTC-GCG (European Organisation for Research and Treatment of Cancer--Gynaecological Cancer Group) . *Ann Oncol* 2009;20:1511-1516.

Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19487487>.

108.Horowitz NS, Olawaiye AB, Borger DR, et al. Phase II trial of erlotinib in women with squamous cell carcinoma of the vulva. *Gynecol Oncol* 2012;127:141-146. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22750258>.

109.Jolly S, Soni P, Gaffney DK, et al. ACR Appropriateness Criteria (R) Adjuvant Therapy in Vulvar Cancer. *Oncology (Williston Park)* 2015;29:867-872, 874-865. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26568534>.

110.Homesley HD, Bundy BN, Sedlis A, Adcock L. Radiation therapy versus pelvic node resection for carcinoma of the vulva with positive groin nodes. *Obstet Gynecol* 1986;68:733-740. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3785783>.



111.Kunos C, Simpkins F, Gibbons H, et al. Radiation therapy compared with pelvic node resection for node-positive vulvar cancer: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2009;114:537-546. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19701032>.

112.Swanick CW, Eifel PJ, Huo J, et al. Challenges to delivery and effectiveness of adjuvant radiation therapy in elderly patients with node-positive vulvar cancer. *Gynecol Oncol* 2017;146:87-93. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28506563>.

113.Fons G, Groenen SM, Oonk MH, et al. Adjuvant radiotherapy in patients with vulvar cancer and one intra capsular lymph node metastasis is not beneficial. *Gynecol Oncol* 2009;114:343-345. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19481242>.

114.Mahner S, Jueckstock J, Hilpert F, et al. Adjuvant therapy in lymph node-positive vulvar cancer: the AGO-CaRE-1 study. *J Natl Cancer Inst* 2015;107. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25618900>.

115.Parthasarathy A, Cheung MK, Osann K, et al. The benefit of adjuvant radiation therapy in single-node-positive squamous cell vulvar carcinoma. *Gynecol Oncol* 2006;103:1095-1099. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16889821>.

116.Woelber L, Eulenburg C, Choschzick M, et al. Prognostic role of lymph node metastases in vulvar cancer and implications for adjuvant treatment. *Int J Gynecol Cancer* 2012;22:503-508. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22266935>.

117.Gill BS, Bernard ME, Lin JF, et al. Impact of adjuvant chemotherapy with radiation for node-positive vulvar cancer: A National Cancer Data Base (NCDB) analysis. *Gynecol Oncol* 2015;137:365-372. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25868965>.

118.Swanick CW, Smith GL, Huo J, et al. (P021) Delivery and Outcomes of Adjuvant Radiation Therapy in Older Women With Node-Positive Vulvar Cancer. *Oncology (Williston Park)* 2016;30 Suppl. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27083660>.

119.Ignatov T, Eggemann H, Burger E, et al. Adjuvant radiotherapy for vulvar cancer with close or positive surgical margins. *J Cancer Res Clin Oncol* 2016;142:489-495. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26498775>.

120.van Beekhuizen HJ, Auzin M, van den Einden LC, et al. Lymph node count at inguofemoral lymphadenectomy and groin recurrences in vulvar cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2014;24:773-778. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24662136>.

121.Bell JG, Lea JS, Reid GC. Complete groin lymphadenectomy with preservation of the fascia lata in the treatment of vulvar carcinoma. *Gynecol Oncol* 2000;77:314-318. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10785485>.

122.Stehman FB, Bundy BN, Dvoretzky PM, Creasman WT. Early stage I carcinoma of the vulva treated with ipsilateral superficial inguinal lymphadenectomy and modified radical hemivulvectomy: a prospective study of the Gynecologic Oncology Group. *Obstet Gynecol* 1992;79:490-497. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1553164>.

123.Kirby TO, Rocconi RP, Numnum TM, et al. Outcomes of Stage I/II vulvar cancer patients after negative superficial inguinal lymphadenectomy. *Gynecol Oncol* 2005;98:309-312. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15975642>.

124.Gonzalez Bosquet J, Magrina JF, Gaffey TA, et al. Long-term survival and disease recurrence in patients with primary squamous cell carcinoma of the vulva. *Gynecol Oncol* 2005;97:828-833. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15896831>.

125.Nooij LS, Brand FA, Gaarenstroom KN, et al. Risk factors and treatment for recurrent vulvar squamous cell carcinoma. *Crit Rev Oncol Hematol* 2016;106:1-13. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27637349>.

126.Gien LT, Sutradhar R, Thomas G, et al. Patient, tumor, and health system factors affecting groin node dissection rates in vulvar carcinoma: A



population-based cohort study. *Gynecol Oncol* 2015;139:465-470. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26483007>.

127.Salani R, Khanna N, Frimer M, et al. An update on post-treatment surveillance and diagnosis of recurrence in women with gynecologic malignancies: Society of Gynecologic Oncology (SGO) recommendations. *Gynecol Oncol* 2017;146:3-10. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28372871>.

128.Mahner S, Prieske K, Grimm D, et al. Systemic treatment of vulvar cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* 2015;15:629-637. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25997120>.

129.Salom EM, Penalver M. Recurrent vulvar cancer. *Curr Treat Options Oncol* 2002;3:143-153. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12057077>.

130.Piura B, Masotina A, Murdoch J, et al. Recurrent squamous cell carcinoma of the vulva: a study of 73 cases. *Gynecol Oncol* 1993;48:189-195. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8428690>.

131.Raffetto N, Tombolini V, Santarelli M, et al. Radiotherapy alone and chemoirradiation in recurrent squamous cell carcinoma of the vulva. *Anticancer Res* 2003;23:3105-3108. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12926170>.

132.Podratz KC, Symmonds RE, Taylor WF, Williams TJ. Carcinoma of the vulva: analysis of treatment and survival. *Obstet Gynecol* 1983;61:63-74. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6823350>.

133.Chiantera V, Rossi M, De Iaco P, et al. Morbidity after pelvic exenteration for gynecological malignancies: a retrospective multicentric study of 230 patients. *Int J Gynecol Cancer* 2014;24:156-164. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24362721>.

134.Stehman FB, Bundy BN, Ball H, Clarke-Pearson DL. Sites of failure and times to failure in carcinoma of the vulva treated conservatively: a Gynecologic Oncology Group study. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:1128-

1132; discussion 1132-1123. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8623839>.

135.Hopkins MP, Reid GC, Morley GW. The surgical management of recurrent squamous cell carcinoma of the vulva. *Obstet Gynecol* 1990;75:1001-1005. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2342725>.

136.Bellati F, Angioli R, Mancini N, et al. Single agent cisplatin chemotherapy in surgically resected vulvar cancer patients with multiple inguinal lymph node metastases. *Gynecol Oncol* 2005;96:227-231. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15589606>.

137.Tewari KS, Sill MW, Penson RT, et al. Bevacizumab for advanced cervical cancer: final overall survival and adverse event analysis of a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial (Gynecologic Oncology Group 240). *Lancet* 2017;390:1654-1663. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28756902>.

138.Rosen VM, Guerra I, McCormack M, et al. Systematic Review and Network Meta-Analysis of Bevacizumab Plus First-Line Topotecan-Paclitaxel or Cisplatin-Paclitaxel Versus Non-Bevacizumab-Containing Therapies in Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2017;27:1237-1246. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28448304>.

139.Kitagawa R, Katsumata N, Shibata T, et al. Paclitaxel Plus Carboplatin Versus Paclitaxel Plus Cisplatin in Metastatic or Recurrent Cervical Cancer: The Open-Label Randomized Phase III Trial JCOG0505. *J Clin Oncol* 2015;33:2129-2135. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25732161>.

140.Lorusso D, Petrelli F, Coinu A, et al. A systematic review comparing cisplatin and carboplatin plus paclitaxel-based chemotherapy for recurrent or metastatic cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2014;133:117-123. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24486604>.



141.Cormio G, Loizzi V, Gissi F, et al. Cisplatin and vinorelbine chemotherapy in recurrent vulvar carcinoma. *Oncology* 2009;77:281-284. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19923866>.

142.Santeufemia DA, Capobianco G, Re GL, et al. Cisplatin-gemcitabine as palliative chemotherapy in advanced squamous vulvar carcinoma: report of two cases. *Eur J Gynaecol Oncol* 2012;33:421-422. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23091903>.

143.Monk BJ, Sill MW, McMeekin DS, et al. Phase III trial of four cisplatin-containing doublet combinations in stage IVB, recurrent, or persistent cervical carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2009;27:4649-4655. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19720909>.

144.Buchbinder EI, Desai A. CTLA-4 and PD-1 Pathways: Similarities, Differences, and Implications of Their Inhibition. *Am J Clin Oncol* 2016;39:98-106. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26558876>.

145.Chen DS, Irving BA, Hodi FS. Molecular pathways: next-generation immunotherapy--inhibiting programmed death-ligand 1 and programmed death-1. *Clin Cancer Res* 2012;18:6580-6587. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23087408>.

146.Wherry EJ. T cell exhaustion. *Nat Immunol* 2011;12:492-499. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21739672>.

147.Hecking T, Thiesler T, Schiller C, et al. Tumoral PD-L1 expression defines a subgroup of poor-prognosis vulvar carcinomas with non-viral etiology. *Oncotarget* 2017;8:92890-92903. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29190964>.

148.Howitt BE, Sun HH, Roemer MG, et al. Genetic Basis for PD-L1 Expression in Squamous Cell Carcinomas of the Cervix and Vulva. *JAMA Oncol* 2016;2:518-522. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26913631>.

149.Chung HC, Schellens JH, Delord J-P, et al. Pembrolizumab treatment of advanced cervical cancer: Updated results from the phase 2 KEYNOTE-158 study [abstract]. *J Clin Oncol* 2018 36. Available at: <https://meetinglibrary.asco.org/record/160523/abstract>.

150.FDA approves pembrolizumab for advanced cervical cancer with disease progression during or after chemotherapy. 2018. Available at: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-pembrolizumab-advanced-cervical-cancer-disease-progression-during-or-after-chemotherapy>. Accessed

151.Chung HC, Ros W, Delord JP, et al. Efficacy and Safety of Pembrolizumab in Previously Treated Advanced Cervical Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. *J Clin Oncol* 2019;37:1470-1478. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30943124>.

152.Marabelle A, Fakih M, Lopez J, et al. Association of tumour mutational burden with outcomes in patients with advanced solid tumours treated with pembrolizumab: prospective biomarker analysis of the multicohort, open-label, phase 2 KEYNOTE-158 study. *Lancet Oncol* 2020;21:1353-1365. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32919526>.

153.Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, et al. Efficacy of Pembrolizumab in Patients With Noncolorectal High Microsatellite Instability/Mismatch Repair-Deficient Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. *J Clin Oncol* 2020;38:1-10. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31682550>.

154.FDA grants accelerated approval to pembrolizumab for first tissue/site agnostic indication. 2017. Available at: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-grants-accelerated-approval-pembrolizumab-first-tissuesite-agnostic-indication>.

155.FDA approves pembrolizumab for adults and children with TMB-H solid tumors. 2020. Available at: <https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/fda-approves-pembrolizumab-adults-and-children-tmb-h-solid-tumors>.



156.Naumann RW, Hollebecque A, Meyer T, et al. Safety and Efficacy of Nivolumab Monotherapy in Recurrent or Metastatic Cervical, Vaginal, or Vulvar Carcinoma: Results From the Phase I/II CheckMate 358 Trial. *J Clin Oncol* 2019;37:2825-2834. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31487218>.

157.Doebele RC, Drlon A, Paz-Ares L, et al. Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1-2 trials. *Lancet Oncol* 2020;21:271-282. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31838007>.

158.Drlon A, Laetsch TW, Kummar S, et al. Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion-Positive Cancers in Adults and Children. *N Engl J Med* 2018;378:731-739. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29466156>.

159.Hong DS, Bauer TM, Lee JJ, et al. Larotrectinib in adult patients with solid tumours: a multi-centre, open-label, phase I dose-escalation study. *Ann Oncol* 2019;30:325-331. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30624546>.

160.Dessources K, Aviki E, Leitao MM, Jr. Lower extremity lymphedema in patients with gynecologic malignancies. *Int J Gynecol Cancer* 2020;30:252-260. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31915136>.

161.Bona AF, Ferreira KR, Carvalho RBM, et al. Incidence, prevalence, and factors associated with lymphedema after treatment for cervical cancer: a systematic review. *Int J Gynecol Cancer* 2020;30:1697-1704. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32863276>.

162.Loprinzi CL, Lacchetti C, Bleeker J, et al. Prevention and Management of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy in Survivors of Adult Cancers: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol* 2020;38:3325-3348. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32663120>.

163.Stahl JM, Qian JM, Tien CJ, et al. Extended duration of dilator use beyond 1 year may reduce vaginal stenosis after intravaginal high-dose-

rate brachytherapy. *Support Care Cancer* 2019;27:1425-1433. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30187220>.

164.Park HS, Ratner ES, Lucarelli L, et al. Predictors of vaginal stenosis after intravaginal high-dose-rate brachytherapy for endometrial carcinoma. *Brachytherapy* 2015;14:464-470. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25887343>.

165.Dracham CB, Shankar A, Madan R. Radiation induced secondary malignancies: a review article. *Radiat Oncol J* 2018;36:85-94. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29983028>.

166.Borella F, Preti M, Bertero L, et al. Is There a Place for Immune Checkpoint Inhibitors in Vulvar Neoplasms? A State of the Art Review. *Int J Mol Sci* 2020;22. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33375467>.

167.Schepisi G, Casadei C, Toma I, et al. Immunotherapy and Its Development for Gynecological (Ovarian, Endometrial and Cervical) Tumors: From Immune Checkpoint Inhibitors to Chimeric Antigen Receptor (CAR) -T Cell Therapy. *Cancers (Basel)* 2021;13. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33671294>.

168.Lin KY, Frawley HC, Denehy L, et al. Exercise interventions for patients with gynaecological cancer: a systematic review and meta-analysis. *Physiotherapy* 2016;102:309-319. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27553642>.

169.Nekhlyudov L, Mollica MA, Jacobsen PB, et al. Developing a Quality of Cancer Survivorship Care Framework: Implications for Clinical Care, Research, and Policy. *J Natl Cancer Inst* 2019;111:1120-1130. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31095326>.

170.Bober SL, Reese JB, Barbera L, et al. How to ask and what to do: a guide for clinical inquiry and intervention regarding female sexual health after cancer. *Current Opinion in Supportive and Palliative Care* 2016;10. Available at: https://journals.lww.com/co-supportiveandpalliativecare/Fulltext/2016/03000/How_to_ask_and_what_to_do_guide_for_clinical.12.aspx.



National

Comprehensive

Cancer

Network®

NCCN Guidelines 版本 1.2022

外阴癌（鳞状细胞癌）

171. Damast S, Jeffery DD, Son CH, et al. Literature Review of Vaginal Stenosis and Dilator Use in Radiation Oncology. *Pract Radiat Oncol* 2019;9:479-491. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31302301>.

172. Campbell G, Thomas TH, Hand L, et al. Caring for Survivors of Gynecologic Cancer: Assessment and Management of Long-term and Late Effects. *Semin Oncol Nurs* 2019;35:192-201. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30867102>.

173. SGO/FWC Survivorship Toolkit. Available at:

<https://www.sgo.org/resources/survivorship-toolkit/>.