



National Comprehensive  
Cancer Network®

**NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®)**

(NCCN腫瘍学臨床診療ガイドライン)

# 外陰癌 (扁平上皮癌)

2019年 第2版 — 2018年12月17日

**NCCN.org**

監訳：日本婦人科腫瘍学会

作成：医療イノベーション推進センター



\*Wui-Jin Koh, MD/Chair §  
Fred Hutchinson Cancer Research  
Center/Seattle Cancer Care Alliance

\*Nadeem R. Abu-Rustum, MD Ω/Vice Chair  
Memorial Sloan Kettering Cancer Center

Sarah Bean, MD ≠  
Duke Cancer Institute

Kristin Bradley, MD §  
University of Wisconsin  
Carbone Cancer Center

Susana M. Campos, MD, MPH, MS †  
Dana-Farber/Brigham and Women's  
Cancer Center

Kathleen R. Cho, MD ≠  
University of Michigan  
Rogel Cancer Center

Hye Sook Chon, MD Ω  
Moffitt Cancer Center

Christina Chu, MD Ω  
Fox Chase Cancer Center

Rachel Clark Ω  
Massachusetts General Hospital  
Cancer Center

David Cohn, MD Ω  
The Ohio State University Comprehensive  
Cancer Center - James Cancer Hospital and  
Solove Research Institute

Marta Ann Crispens, MD Ω  
Vanderbilt-Ingram Cancer Center

Shari Damast, MD § Yale  
Cancer Center/ Smilow  
Cancer Hospital

Oliver Dorigo, MD, PhD Ω  
Stanford Cancer Institute

Patricia J. Eifel, MD § The  
University of Texas  
MD Anderson Cancer Center

Christine M. Fisher, MD, MPH §  
University of Colorado Cancer Center

Peter Frederick, MD Ω  
Roswell Park Cancer Institute

David K. Gaffney, MD, PhD §  
Huntsman Cancer Institute at  
the University of Utah

Ernest Han, MD, PhD Ω  
City of Hope Comprehensive  
Cancer Center

Warner K. Huh, MD Ω  
University of Alabama at Birmingham  
Comprehensive Cancer Center

John R. Lurain, III, MD Ω  
Robert H. Lurie Comprehensive Cancer  
Center of Northwestern University

Andrea Mariani, MD Ω  
Mayo Clinic Cancer Center

David Mutch, MD Ω  
Siteman Cancer Center at Barnes-  
Jewish Hospital and Washington  
University School of Medicine

Christa Nagel, MD Ω  
Case Comprehensive Cancer Center/  
University Hospitals Seidman Cancer Center  
and Cleveland Clinic Taussig Cancer Institute

Larissa Nekhlyudov, MD, MPH Dana-  
Farber/Brigham and Women's  
Cancer Center

Amanda Nickles Fader, MD Ω  
The Sidney Kimmel Comprehensive  
Cancer Center at Johns Hopkins

Steven W. Remmenga, MD Ω  
Fred & Pamela Buffett Cancer Center

R. Kevin Reynolds, MD Ω  
University of Michigan  
Rogel Cancer Center

Todd Tillmanns, MD Ω  
St. Jude Children's Research Hospital/  
The University of Tennessee  
Health Science Center

Stefanie Ueda, MD Ω  
UCSF Helen Diller Family  
Comprehensive Cancer Center

Emily Wyse ¥ Patient  
Advocate

Catheryn M. Yashar, MD §  
UC San Diego Moores Cancer Center

**NCCN**  
Nicole McMillian, MS  
Jillian Scavone, PhD

Ω 婦人科腫瘍学  
† 腫瘍内科学  
§ 放射線療法/放射線腫瘍学  
≠ 病理学  
¥ 患者擁護団体  
\* 考察セクション執筆委員会

[NCCN 外陰癌委員会メンバー](#)[ガイドライン更新の要約](#)[精査（VULVA-1）](#)[早期：T1、smaller T2（VULVA-2）](#)[原発巣の危険因子に応じた術後補助療法（VULVA-3）](#)[リンパ節の状態に応じた術後補助療法（VULVA-4）](#)[局所進行例：larger T2、T3（VULVA-5）](#)[追加治療（VULVA-6）](#)[骨盤外転移：T問わず、N問わず、M1（VULVA-7）](#)[サーベイランス（VULVA-8）](#)[臨床的に外陰に局限した再発に対する治療（VULVA-9）](#)[臨床的なリンパ節または遠隔再発に対する治療（VULVA-10）](#)[病理学的評価の原則（VULVA-A）](#)[画像検査の原則（VULVA-B）](#)[手術の原則（VULVA-C）](#)[放射線療法の原則（VULVA-D）](#)[全身療法（VULVA-E）](#)[病期分類（ST-1）](#)

外陰黒色腫については、[NCCN Guidelines for Cutaneous Melanoma](#)を参照のこと。

**臨床試験**：NCCNは、すべてのがん患者にとって最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

NCCN加盟施設における臨床試験のオンライン検索は[こちらから](http://nccn.org/clinical_trials/clinicians.aspx)：  
[nccn.org/clinical\\_trials/clinicians.aspx](http://nccn.org/clinical_trials/clinicians.aspx)

**NCCNのエビデンスとコンセンサスによるカテゴリー**：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

[NCCNのエビデンスとコンセンサスによるカテゴリー](#)を参照

**NCCNの望ましきによるカテゴリー**：いずれの推奨も適切と考えられる。

[NCCNの望ましきによるカテゴリー](#)を参照

NCCN GUIDELINES®は、エビデンスと現在受け入れられている治療方針に対する見解についての著者らの合意を記述したものである。NCCNガイドラインを適用または参照する臨床医には、患者のケアまたは治療法の決定において、個々の臨床状況に応じた独自の医学的判断を行うことが期待される。National Comprehensive Cancer Network®（NCCN®）は、その内容、使用、または適用に関して、意見陳述ないし保証を行うものではなく、いかなる場合においても、その適用または使用について一切責任を負わない。NCCNガイドラインの著作権はNational Comprehensive Cancer Network®にある。無断転載を禁止する。NCCNの明示の書面による許諾なく、NCCNガイドラインおよびここに含まれるイラストを複製することは、いかなる形態においても禁じられている。©2018

NCCN外陰癌ガイドライン2019年第1版から2019年第2版への更新は以下の通りである：

**VULVA-A** 病理学的評価の原則

- 外陰切除術後の病理学的評価の推奨を含む新しい節として追加された。

**MS-1**

- アルゴリズムの変更を反映させるために考察の節が更新された。

NCCN外陰癌ガイドライン2018年第1版から2019年第1版への更新は以下通りである：

**VULVA-1**

- 精査：箇条書きの項目が追加された：「高齢の外陰癌患者については[NCCN Guidelines for Older Adult Oncology](#)を参照」

**VULVA-3**

- 脚注「k」が変更された：「その他の危険因子としては、**切除断端近接**、**脈管侵襲**、**切除断端近接（8mm未満）**、**腫瘍サイズ……**」

**VULVA-4**

- リンパ節に対する術後補助療法：SLN転移陽性に対する推奨が変更された：「**EBRT±同時化学療法（放射線療法はカテゴリ4）**」
- 脚注「l」が変更された：「同側鼠径部が陽性である場合は、対側鼠径部に対して外科的評価および/または外照射療法による治療を行うべきである。転移陽性の鼠径リンパ節が単一で体積が小さく片側性であり、原発腫瘍が片側に十分限局して腫瘍径2cm以下かつ浸潤深度5mm以下で、さらに対側鼠径部の診察で臨床的に陰性と判定された選択した症例においては、対側の鼠径リンパ節郭清術または放射線療法を省略してもよい（Bosquet JG, Magrina Jf, Magtibay PM, et al. Patterns of inguinal groin metastases in squamous cell carcinoma of the vulva. *Gynecologic Oncol* 2007;105:742-746.）。」

**VULVA-5**

- 脚注「o」が変更された：「**Larger T2**：原発巣が4cmを超えるか、もしくは尿道、膣または肛門浸潤を認める場合。」

**VULVA-6**

- 追加治療：次のように変更された：「**病理学的完全奏効（PCR）を確認するための腫瘍床の生検を考慮**」

**VULVA-8**

- 精査：2番目の項目が変更された：「**局所および/または遠隔転移再発を確定するための生検を考慮**」
- 次の参考文献が脚注から削除された：「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 Gynecol Oncology (SGO) recommendations. *Gynecol Oncol* 2017;146:3-10.」この文献は考察の節に含められた。

**VULVA-9**

- 再発時の治療：推奨が変更された：「**根治的切除および±片側または両側鼠径リンパ節郭清術（リンパ節郭清術が未施行の場合）**」

### **VULVA-B** 手術の原則

#### • **1 of 4** 切除断端の状態

- ▶ 3番目の項目が変更された：「断端陽性または断端近接（腫瘍からの距離が8mm未満）の状況では、より十分な広いマージンを確保するために再切除を考慮してもよい。」
- ▶ 脚注が削除された：「切除断端が陰性ではあるが腫瘍と近接している（0mmではないが8mm未満）状況については、病変の再切除または原発部位に対する術後補助放射線療法による再発率の低下や生存期間の延長を裏づけるエビデンスは得られていない。」

#### • **2 of 4** 外科的病期

- ▶ 箇条書きの項目が追加された：「初発時の病期がIA期で臨床的に鼠径リンパ節転移陰性と判定された症例では、リンパ節郭清術またはSLNの評価を省略してもよい（リンパ行性転移のリスクが1%未満であるため）。」
- ▶ 以下の項目が削除された：「一部の患者はリンパ節郭清術の適応とならないが、これにはIA期の患者も含まれる（リンパ行性転移のリスクが1%未満であるため）。」

#### • **3 of 4** 鼠径部のセンチネルリンパ節生検

- ▶ 7番目の項目が変更された：「……約3～4mLの色素を腫瘍周囲の2時、5時、7時、10時の計4点に注射する……」

### **VULVA-C** 放射線療法の原則

- この節は大幅に変更された。

### **VULVA-D** 全身療法

- NCCNの望ましさによるカテゴリーがすべての推奨されるレジメンに適用された。

#### • 進行例または再発/転移例に対する化学療法

- ▶ 「シスプラチン/パクリタキセル/ベバシズマブ」が選択肢として追加された。
- ▶ 「カルボプラチン/パクリタキセル/ベバシズマブ」がカテゴリー2Bの推奨として追加された。
- ▶ 「ペムブロリズマブ（MSI-H/dMMR腫瘍が対象）」が「ペムブロリズマブ（PD-L1陽性またはMSI-H/dMMRの腫瘍）」に変更された。また、ペムブロリズマブ（PD-L1陽性腫瘍）に関して対応する脚注「FDAの承認を受けた検査により腫瘍のPD-L1発現が陽性（CPS $\geq$ 1）と判定された患者の進行後または化学療法後の治療として推奨される。」も追加された。

### 扁平上皮癌<sup>a</sup> 精査

- 病歴と診察
- 血算
- 生検、病理学的検査<sup>b</sup>
- 肝/腎機能検査
- 腫瘍の進展範囲の特定または治療計画に必要であれば画像検査<sup>c</sup>
- 適応に応じて麻酔下の膀胱鏡検査または直腸鏡検査
- 適応があれば禁煙およびカウンセリング介入 ([NCCN 禁煙ガイドラインを参照](#))
- HPV 検査を考慮
- HIV 検査を考慮<sup>d</sup>
- 高齢の外陰癌患者については [NCCN Guidelines for Older Adult Oncology](#) を参照

### 臨床病期<sup>b</sup>

早期  
(T1、smaller T2<sup>e</sup>)

局所進行  
(larger T2、T3 :  
初回手術では臓器温存  
が不可能な場合)

骨盤外転移  
(T問わず、N問わず、骨盤外 M1)

### 初回治療

[初回治療 \(VULVA-2\)  
を参照](#)

[初回治療 \(VULVA-5\)  
を参照](#)

[初回治療 \(VULVA-7\)  
を参照](#)

<sup>a</sup> 組織学的に診断された高度扁平上皮内病変（HSIL：かつては上皮内癌 [CIS] と定義されていたものや、外陰上皮内腫瘍 2 および 3 [VIN2/3] に含まれていたもの）は、局所切除術で治療することができる。

<sup>b</sup> [病理学的評価の原則 \(VULVA-A\) を参照のこと。](#)

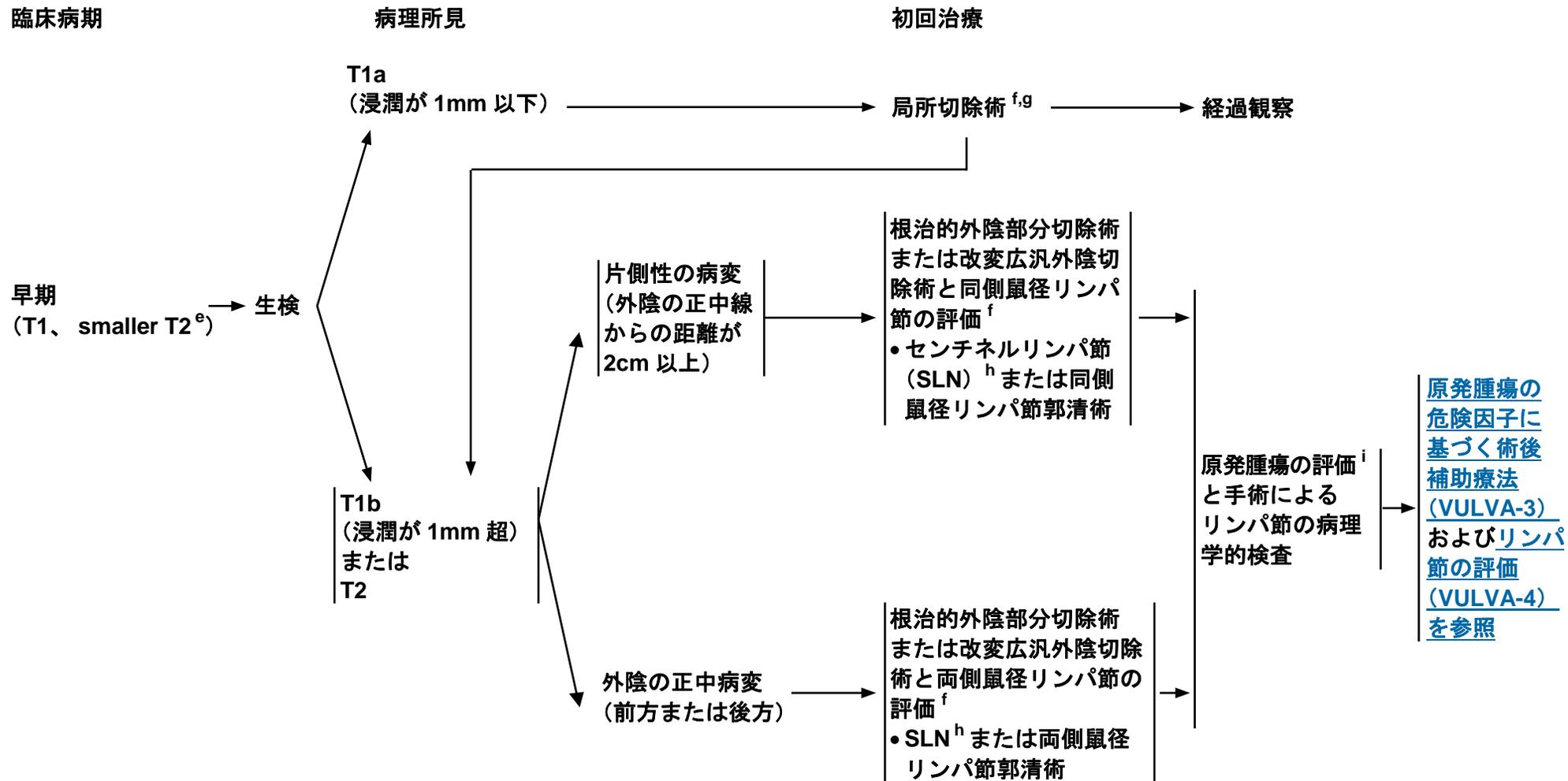
<sup>c</sup> [画像検査の原則 \(VULVA-B\) を参照のこと。](#)

<sup>d</sup> HIV 検査を考慮すること（特に若年患者の場合）。HIV 感染症を合併した外陰癌患者は、HIV 専門医に紹介すべきであり、本ガイドラインに従って外陰癌の治療すべきである。HIV 感染の状態のみに基づいて癌治療に変更を加えるべきではない。

<sup>e</sup> Smaller T2：原発巣が 4cm 以下の場合。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。



<sup>e</sup> Smaller T2 : 原発巣が4cm以下の場合。

<sup>f</sup> 手術の原則 (VULVA-C) を参照のこと。

<sup>g</sup> 局所切除術の病理学的検索において浸潤深度が全体で1mm以上であることが判明した場合は、追加手術が必要である可能性がある。

<sup>h</sup> 同側または対側でセンチネルリンパ節が検出されない場合は、該当する片側または両側で鼠径リンパ節郭清術を施行する必要がある。

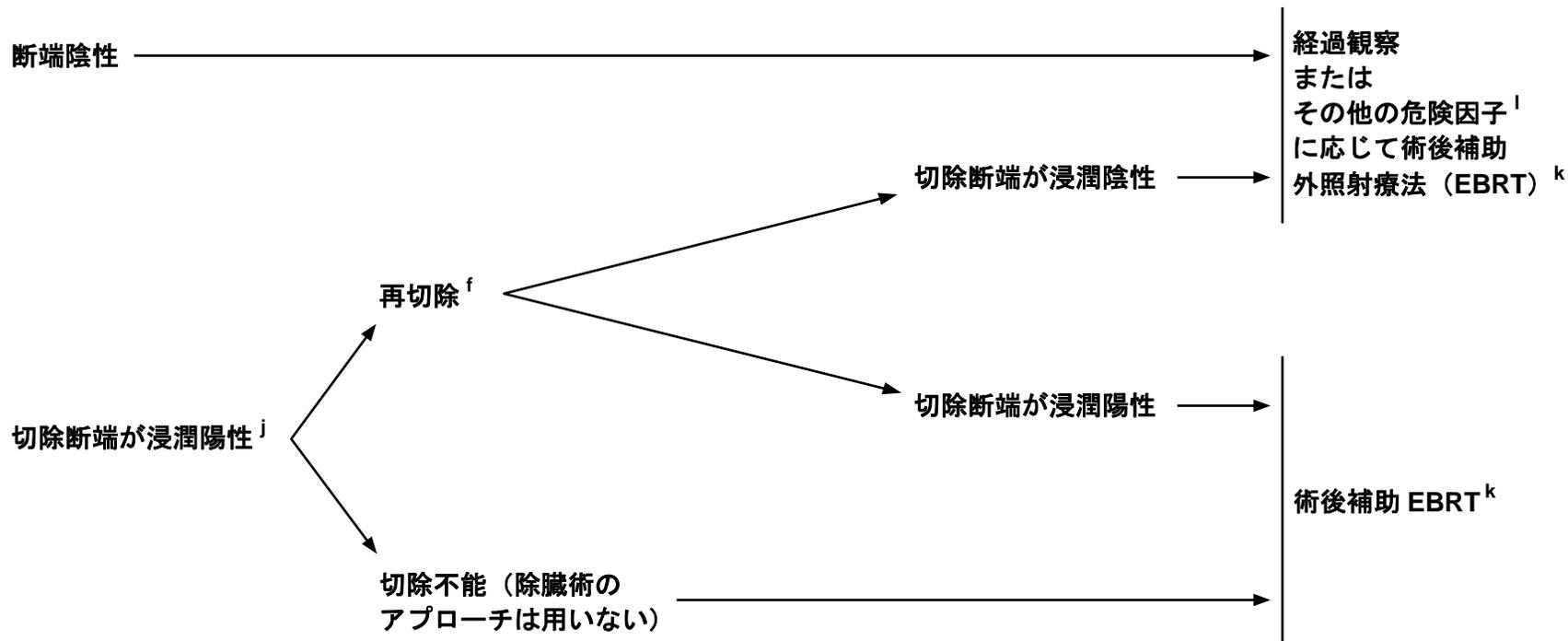
<sup>i</sup> 手術の原則 : 切除マージンの状態 (VULVA-C 1 of 4) を参照のこと。

注意 : 特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験 : NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

原発腫瘍の危険因子

原発部位に対する  
術後補助療法



<sup>f</sup> 手術の原則 (VULVA-C) を参照のこと。

<sup>j</sup> HSILの断端陽性例 (非浸潤例) の管理は患者毎に個別化すべきである。

<sup>k</sup> 放射線療法の原則 (VULVA-D) を参照のこと。

<sup>l</sup> その他の危険因子としては、切除断端近接、脈管侵襲、腫瘍サイズ、浸潤深度、浸潤パターン (sprayまたはびまん性) などが挙げられる。リンパ節転移も (脈管侵襲の指標として) 原発部位に対する術後補助療法の選択に影響を及ぼす場合がある。

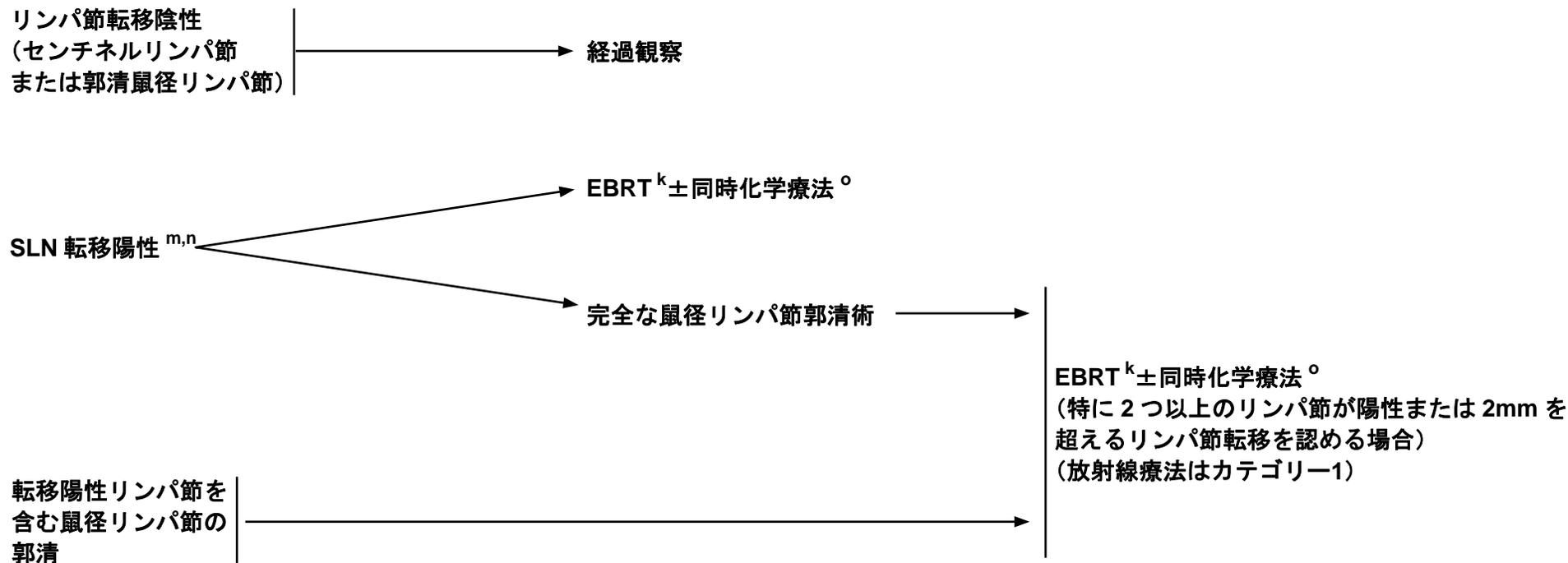
[サーベイランス \(VULVA-8\) を参照](#)

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

### リンパ節の評価

### リンパ節に対する術後補助療法



<sup>k</sup> [放射線療法の原則 \(VULVA-D\) を参照。](#)

<sup>m</sup> 同側鼠径部が陽性である場合は、対側鼠径部に対して外科的評価および/または外照射療法による治療を行うべきである。転移陽性の鼠径リンパ節が1個で体積が小さく片側性であり、原発腫瘍が片側に十分限局して腫瘍径2cm以下かつ浸潤深度5mm以下で、さらに対側鼠径部の診察で臨床的に陰性と判定された選択した症例においては、対側の鼠径リンパ節郭清術または放射線療法を省略してもよい (Bosquet JG, Magrina Jf, Magtibay PM, et al. Patterns of inguinal groin metastases in squamous cell carcinoma of the vulva. Gynecologic Oncol 2007;105:742-746.)。

<sup>n</sup> [手術の原則：鼠径部のセンチネルリンパ節生検 \(VULVA-C 3 of 4\) を参照のこと。](#)

<sup>o</sup> [全身療法 \(VULVA-E\) を参照のこと。](#)

[サーベイランス \(VULVA-8\) を参照](#)

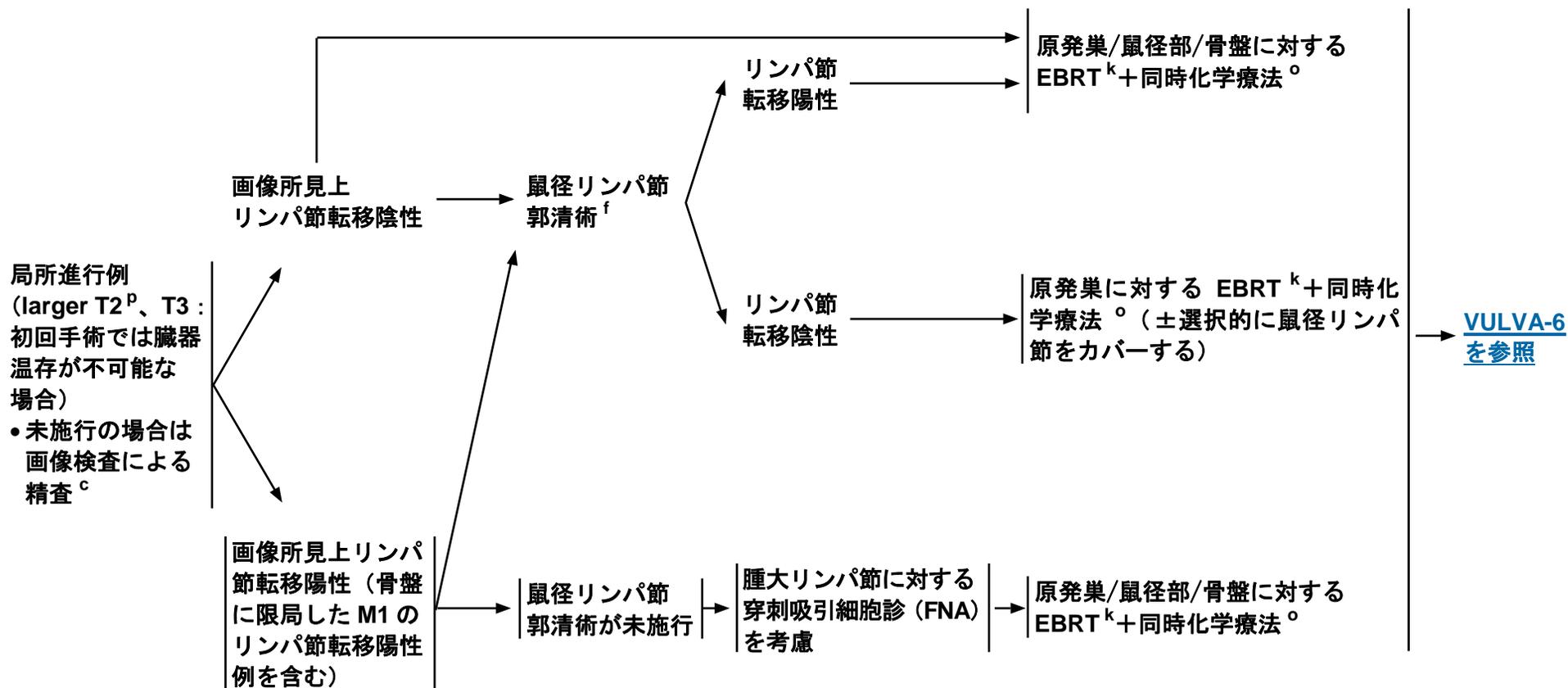
注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

臨床病期

初回治療

追加治療



<sup>c</sup> 画像検査の原則 (VULVA-B) を参照のこと。

<sup>f</sup> 手術の原則 (VULVA-C) を参照のこと。

<sup>k</sup> 放射線療法の原則 (VULVA-D) を参照のこと。

<sup>o</sup> 全身療法 (VULVA-E) を参照のこと。

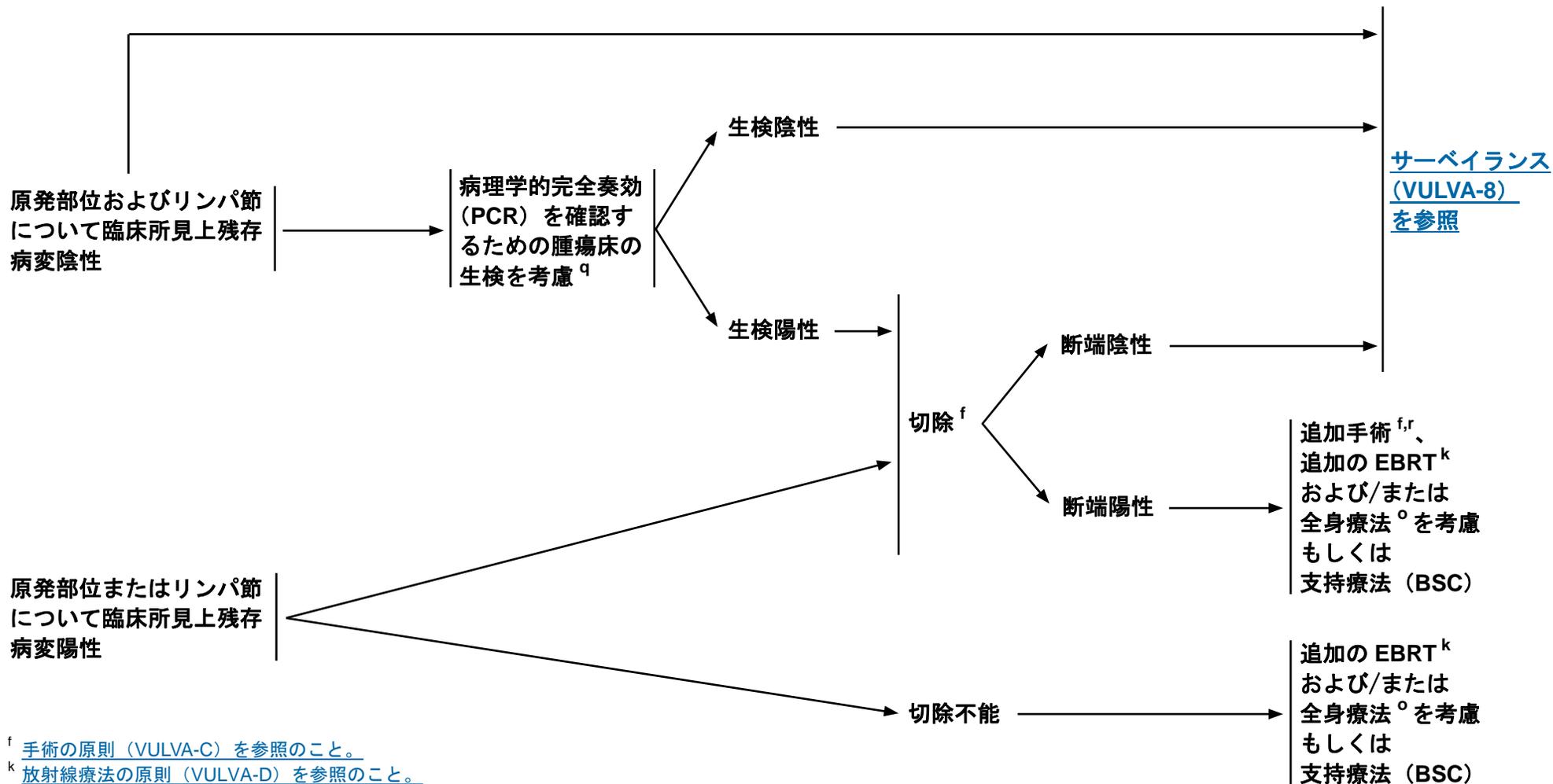
<sup>p</sup> Larger T2 : 原発巣が4cmを超えるか、尿道、膣または肛門浸潤を認める場合。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

EBRT+同時化学療法  
の効果判定

追加治療



<sup>f</sup> 手術の原則 (VULVA-C) を参照のこと。

<sup>k</sup> 放射線療法の原則 (VULVA-D) を参照のこと。

<sup>o</sup> 全身療法 (VULVA-E) を参照のこと。

<sup>q</sup> 治療の完了から3ヵ月以降。

<sup>r</sup> 中央再発した症例の一部では骨盤除臓術を考慮する。

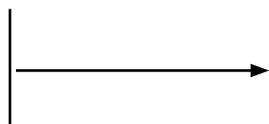
注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

臨床病期

初回治療

骨盤外転移  
(T問わず、N問わず、  
骨盤外 M1)



局所領域制御/症状軽減を目的とする EBRT<sup>k</sup>  
および/または  
全身療法<sup>o</sup>  
もしくは  
支持療法 (BSC) ([NCCN Guidelines for Palliative Care を参照](#))

<sup>k</sup> [放射線療法の原則 \(VULVA-D\) を参照のこと。](#)

<sup>o</sup> [全身療法 \(VULVA-E\) を参照のこと。](#)

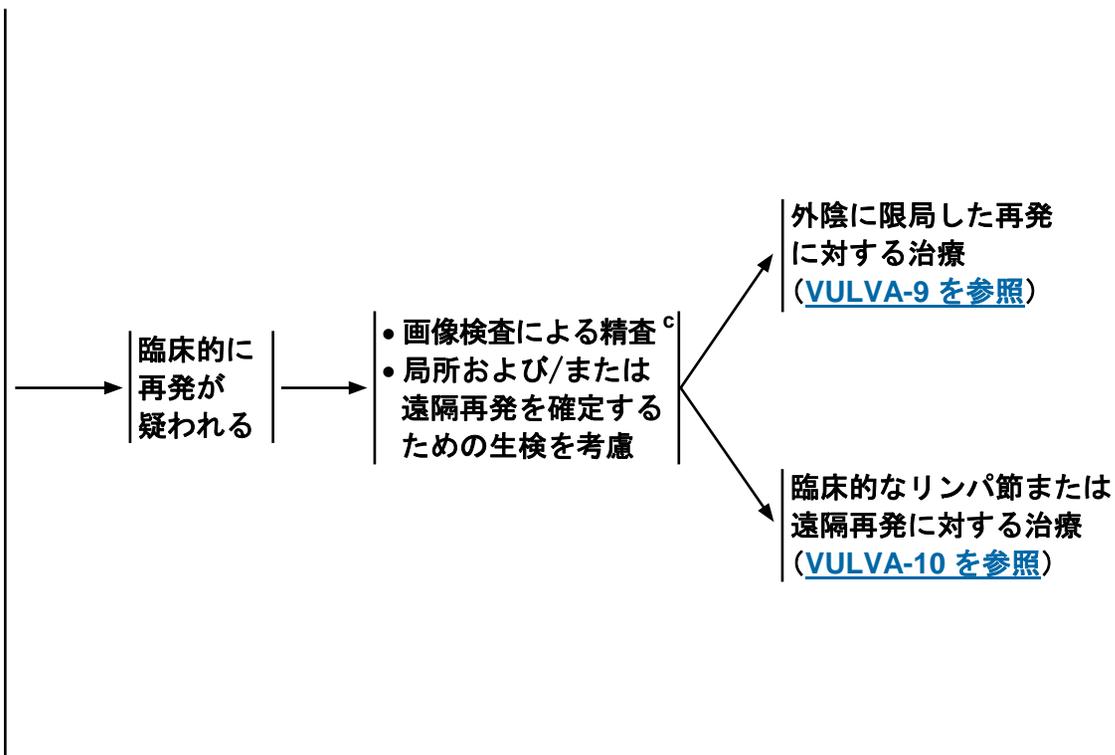
注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

サーベイランス

精査

- 定期的な病歴と診察  
各患者の再発リスクに基づき、最初の2年間は3~6ヵ月毎、次の3~5年間は6~12ヵ月毎、その後は1年毎
- 下部生殖器の腫瘍発見のために適応があれば、子宮頸部/腔細胞診によるスクリーニング<sup>s</sup>
- 再発を疑わせる症状または診察所見に基づき適応があれば、画像検査<sup>c</sup>
- 再発を疑わせる症状または診察所見に基づき適応があれば、臨床検査（血算、血中尿素窒素[BUN]、クレアチニン）
- 再発時および外陰ジストロフィーの症状、定期的な自己検診、生活習慣、肥満、運動、性的健康（腔拡張器の使用と腔潤滑剤/保湿剤を含む）、禁煙、栄養カウンセリング、ならびに治療による長期および晩期の潜在的影響に関する患者教育（[NCCN Guidelines for Survivorship](#)および[NCCN 禁煙ガイドライン](#)を参照）



<sup>c</sup> 画像検査の原則（VULVA-B）を参照のこと。

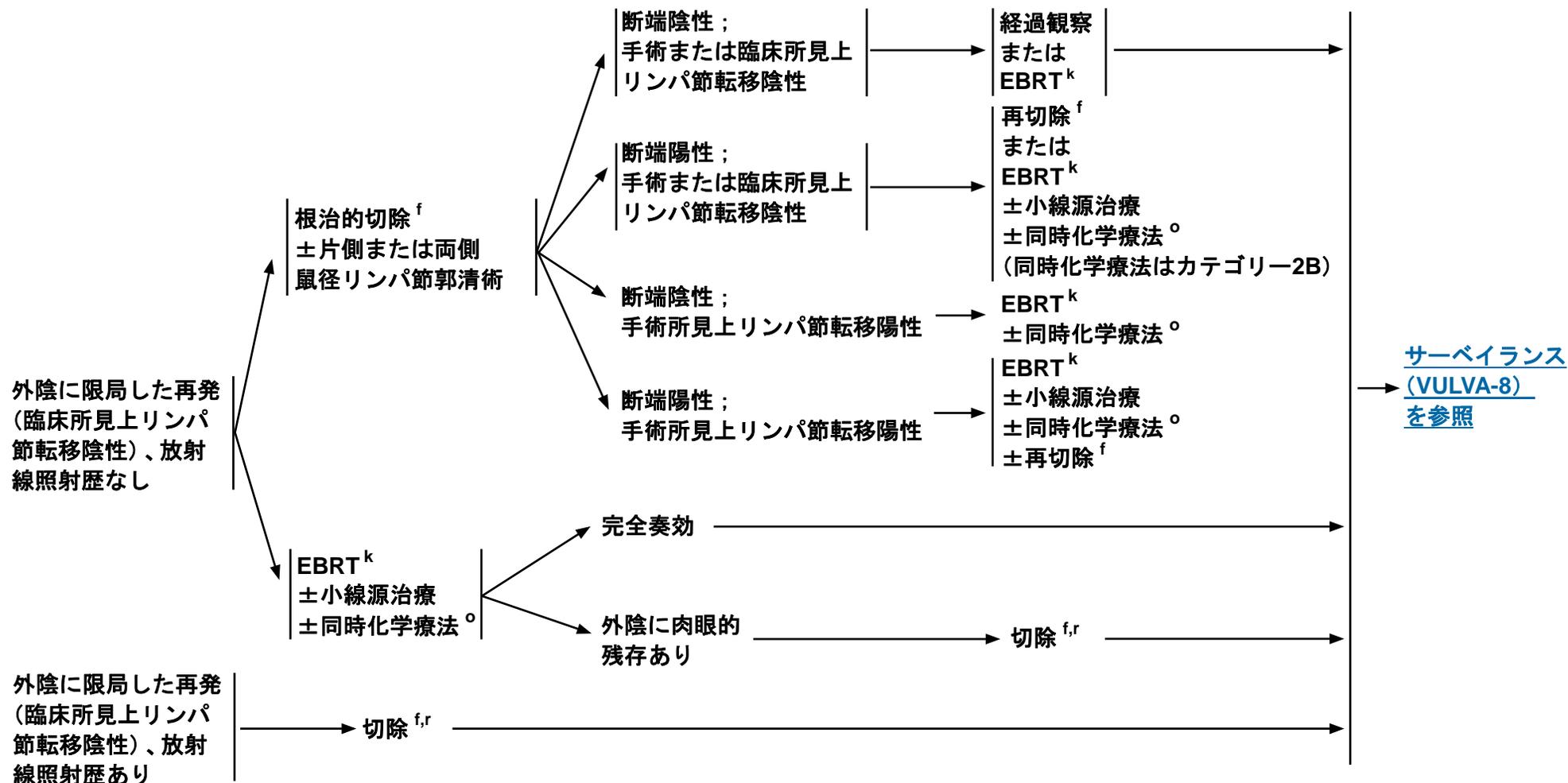
<sup>s</sup> 下部生殖器の異形成を検出する目的で定期的な細胞診を考慮することができるが、生殖器癌を検出するという点でのその価値は限られている。無症状の再発を細胞診のみで検出できる可能性は低い。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

再発部位

再発時の治療



<sup>†</sup> 手術の原則 (VULVA-C) を参照のこと。

<sup>k</sup> 放射線療法の原則 (VULVA-D) を参照のこと。

<sup>o</sup> 全身療法 (VULVA-E) を参照のこと。

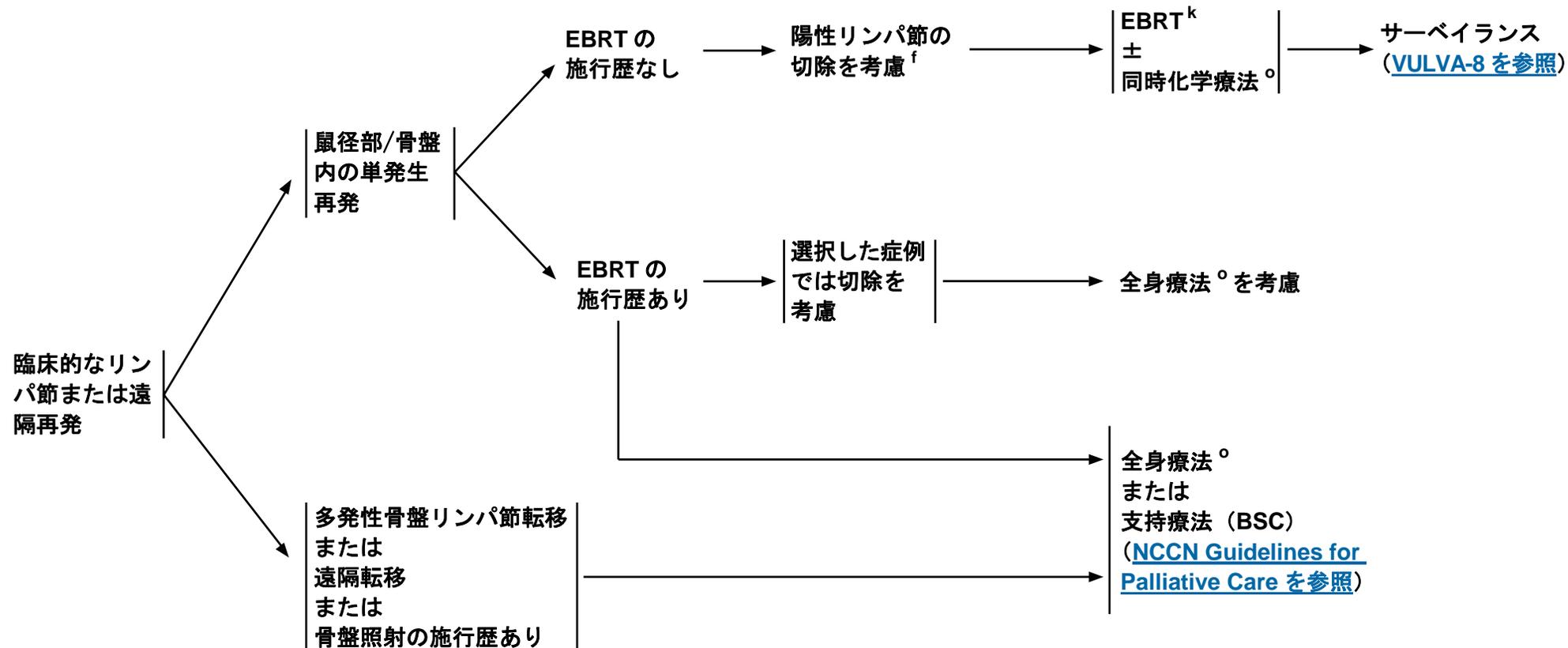
<sup>r</sup> 中央再発した症例の一部では骨盤除臓術を考慮する。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

再発部位

再発時の治療



<sup>f</sup> 手術の原則 (VULVA-C) を参照のこと。

<sup>k</sup> 放射線療法の原則 (VULVA-D) を参照のこと。

<sup>o</sup> 全身療法 (VULVA-E) を参照のこと。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

## 病理学的評価の原則<sup>1</sup>

### 手技：外陰切除術

#### 癌腫の病理学的評価：

- 外陰
  - ▶ 手技の種類（partial/total/radical外陰切除術）
  - ▶ 腫瘍の部位
  - ▶ 腫瘍の大きさ（最大径に加えて別の2方向の径を含む）
  - ▶ 腫瘍の病巣の数
  - ▶ 組織型
  - ▶ 組織学的分化度
  - ▶ 浸潤深度（単位mm）<sup>a</sup>
  - ▶ 切除断端の状態
  - ▶ 脈管侵襲の有無
- 他の組織/臓器への浸潤（腔、尿道、肛門、膀胱粘膜、直腸粘膜、骨盤骨、その他）
- リンパ節（切除した場合）
  - ▶ 小さな転移巣を検出するためにセンチネルリンパ節に対してultrastagingを行うべきである<sup>b</sup>
  - ▶ 以下を認めるリンパ節の数：
    - ◇ 5mm 以上の転移
    - ◇ 5mm 以下の転移
    - ◇ 遊離腫瘍細胞（0.2mm 以下）
- 再発、進行または転移所見を認める患者には MMR/MSI 検査を考慮する

#### 脚注

<sup>a</sup> 浸潤深度は、隣接部の最も表層にある真皮乳頭の上皮間質接合部から浸潤の最深部までを mm 単位で計測する。

<sup>b</sup> Ultrastaging としては一般的に、肉眼的センチネルリンパ節病変の連続切片（薄切）の作製とセンチネルリンパ節の全ブロックに対する複数の H&E 染色およびサイトケラチンを用いた免疫組織化学検査を行う。リンパ節の ultrastaging に標準のプロトコルは存在しない。

#### 参考文献

<sup>1</sup> 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.

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ-2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

### 画像検査の原則<sup>a,1-5</sup>

#### 初回精査

- 単純 X 線撮影（胸部 X 線）による胸部画像検査を考慮する。異常を認めた場合は、胸部単純 CT を施行してもよい。
- 手術および/または放射線療法による治療計画の参考とするために骨盤 MRI を考慮する<sup>b</sup>。
- 原発腫瘍が T2 あるいはより大きな腫瘍である場合と転移が疑われる場合は、全身 PET/CT または胸部/腹部/骨盤 CT を考慮する<sup>b</sup>。
- その他の画像検査については、認められる症状・徴候と再発/転移に対する臨床的な懸念に基づいて判断すべきである<sup>b</sup>。

#### フォローアップ/サーベイランス

- 胸部/腹部/骨盤 CT または再発/転移が疑われる場合は全身 PET/CT を施行する<sup>c</sup>。
- その他の画像検査については、認められる症状・徴候と再発/転移に対する臨床的な懸念に基づいて判断すべきである<sup>c</sup>。

#### 再発が確認された場合の画像検査

- サーベイランスで施行されていない場合は、全身 PET/CT を考慮する。
- 以降の治療計画の参考とするために骨盤 MRI を考慮する。

#### 脚注

<sup>a</sup> 本ガイドライン全体を通じて、MRI および CT は禁忌がない限り造影剤を用いて施行するものとする。スクリーニング目的の胸部 CT では造影剤は不要である。

<sup>b</sup> 適応としては、身体診察での腹部所見、大きな外陰腫瘍（4cm 以上または重要臓器に近接）、腔、尿道または肛門浸潤、受診または治療の遅れ、骨盤、腹部または肺症状などが考えられる。

<sup>c</sup> 適応としては、身体診察での腹部所見（新たに触知可能となった腫瘍またはリンパ節腫脹など）や新たに出現した骨盤、腹部または肺症状などが考えられる。

#### 参考文献

<sup>1</sup> 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.

<sup>2</sup> 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.

<sup>3</sup> Robertson NL, Hricak H, Sonoda Y, et al. The impact of FDG-PET/CT in the management of patients with vulvar and vaginal cancer. Gynec Oncol 2016;140:420-424.

<sup>4</sup> Elit L, Reade CJ. Recommendations for follow-up care for gynecologic cancer survivors. Obstet Gynecol 2015;126:1207-1214.

<sup>5</sup> 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.

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

## 手術の原則：切除断端の状態

- 外陰癌は局所再発の頻度が高いことが研究データから示唆されている<sup>1</sup>。外陰扁平上皮癌（SCC）では、切除断端の状態が再発に関する有意な予後因子であるとされてきた<sup>2,3</sup>。
- 初回手術では十分な切除マージン（1～2cm）を確保するよう努めるべきである。
- 断端陽性または断端近接の状況では、より広いマージンを確保するために再切除を考慮してもよい<sup>4</sup>。術後補助療法としての局所放射線療法も別の選択肢の1つである<sup>5</sup>。これらのアプローチについては、リスク・ベネフィット比と合併症発生率を患者毎に検討し、個別化する必要がある。
- 尿道、肛門または腔進展を伴う断端近接または断端陽性の状況では、重大な合併症の発生や生活の質の悪化なしでは切除できない場合がある。
- 追加手術施行の是非を判断する際には、リンパ節の状態を始めとする上記以外の因子を考慮すべきである。断端近接または断端陽性の外陰腫瘍に対する再切除は、術後に EBRT±化学療法による治療を必要とする鼠径リンパ節転移がみられる患者では有益とならない可能性がある。
- 外陰 SCC では、病理医による浸潤の有無や深さの評価が困難となることが多い。間質浸潤の深さは、現在では、隣接した最も表層に近い真皮乳頭の上皮間質接合部から浸潤先端までの距離と定義されている。浸潤深度を測定する別の方法が最近になって提唱されている<sup>6</sup>。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

手術の原則：外科的病期

- 外陰癌の病期分類には、American Joint Committee on Cancer (AJCC) と International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) の病期分類システムが用いられている (表 ST-1)<sup>7,8</sup>。
- 病期診断を行うには、最低 1cm のマージンを確保した外陰原発巣の完全な外科的切除に加えて、片側または両側の鼠径リンパ節郭清もしくは選択した患者では SLN 生検を行う必要がある。鼠径リンパ節郭清では、近位大腿三角部で鼠径靭帯より表層のリンパ節から篩状筋膜より深層に位置するリンパ節を切除する。
- リンパ節の状態が生存期間に対する最も重要な規定因子である<sup>9</sup>。
- 歴史的には、一括切開法による外陰腫瘍の切除と完全な両側鼠径リンパ節郭清（浅鼠径リンパ節と深部の大腿リンパ節を切除する）が行われてきたが、このアプローチについては、合併症発生率の有意な上昇との関連が報告された<sup>10</sup>。
- 現在の標準術式では、外陰腫瘍の切除とリンパ節の切除は別の切開線で行う<sup>10</sup>。
- 外陰腫瘍の切除方法の選択は、原発巣のサイズおよび進展範囲に依存し、具体的な方法としては根治的外陰部分切除術や改変広汎外陰切除術 (modified radical vulvectomy) などがある。
- 切除の深さは、根治的外陰部分切除術と広汎外陰切除術で同程度（すなわち尿生殖隔膜まで）である<sup>11</sup>。
- 上記の切除方法を比較した前向き研究は実施されていない。後ろ向きのデータからは、根治的外陰部分切除術と広汎外陰切除術で再発率には差がないことが示唆されている。
- 外陰の原発巣が大きさ 4cm 未満で、正中線から 2cm 以上離れており、かつ臨床的に鼠径リンパ節転移陰性と判定された場合は、片側鼠径リンパ節郭清術または SLN 生検の施行が適切となる (手術の原則：鼠径部のセンチネルリンパ節生検 [VULVA-C 3 of 4] を参照)<sup>12</sup>。
- 外陰の原発巣が正中線から 2cm 未満の位置にあるか正中線を越えている場合は、両側鼠径リンパ節郭清術<sup>12</sup>または SLN 生検が推奨される。
- 初発時の病期が IA 期で臨床的に鼠径リンパ節転移陰性と判定された症例では、リンパ節郭清術または SLN の評価を省略してもよい (リンパ行性転移のリスクが 1%未満であるため)<sup>12</sup>。
- IB~II 期の患者には、リンパ行性転移のリスクが 8%を超えることから、鼠径リンパ節郭清術が推奨される<sup>12</sup>。
- 片側リンパ節郭清術で陰性と判定された場合、対側転移のリスクは 3%未満である<sup>13</sup>。
- 片側リンパ節郭清術でリンパ節転移陽性と判定された状況では、対側のリンパ節郭清術<sup>9</sup>または対側鼠径部に対する放射線照射が推奨される。片側リンパ節郭清術の過程で肉眼的に腫大したリンパ節や転移が疑われるリンパ節を認めた場合は、リンパ節の郭清範囲と両側郭清の必要性を個別化するために、問題のリンパ節を凍結切片の術中病理診断により評価すべきである。
- 局所進行例では、放射線療法と放射線増感効果が期待できるプラチナ製剤を含む化学療法との同時併用による術前補助療法が有益となりうる。それで完全奏効が得られない場合は、適切な手術適応のある切除可能例であれば、残存病変の外科的切除が推奨される<sup>12</sup>。
- 切除不能または T3 の外陰原発病変がある状況での腫大した鼠径リンパ節の管理については明確にされていない。1) 最初に腫大リンパ節に対する腫瘍減量術を施行してから両側鼠径部と外陰の原発腫瘍に対して放射性増感剤としてプラチナ製剤を用いる化学放射線療法を行うか、あるいは 2) 両側鼠径部と外陰の原発腫瘍に対してプラチナ製剤を放射性増感剤として使用する同時化学放射線療法を単独で行う治療を考慮するのが妥当である<sup>14</sup>。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

続く  
参考文献

VULVA-C  
2 OF 4

## 手術の原則：鼠径部のセンチネルリンパ節生検

- 片側または両側鼠径リンパ節郭清術は術後合併症の頻度が高く、20～40%の患者では創部合併症のリスクが、30～70%の患者ではリンパ浮腫のリスクがある<sup>15,16</sup>。
- 集積しつつあるエビデンスから、選択された外陰 SCC 患者においては鼠径リンパ節領域の SLN 生検がリンパ節郭清における標準アプローチである可能性が示唆されている<sup>17,18</sup>。
- SLN 生検を施行すれば、リンパ節転移の検出率を低下させることなく、術後合併症の発生率を低下させることにつながる<sup>17,19</sup>。
- SLN 生検の手法を前向きに評価した複数の多施設共同臨床試験において、外陰癌に対しこのアプローチを採用することの実行可能性、安全性、妥当性、および鼠径部での再発リスクの低さが実証されている<sup>17,18</sup>。
- SLN 生検の適応としては、鼠径部の診察および画像検査で陰性と判定された患者、外陰の原発腫瘍が単発性かつ 4cm 未満である患者、鼠径部へのリンパ流に影響を及ぼしうる外陰手術を受けたことがない患者などが挙げられる<sup>18,20,21</sup>。
- SLN 生検を考慮する場合は、経験豊富な外科医が施行した方が SLN の検出率が高くなることが知られており<sup>18</sup>、理想的には SLN 生検の経験を豊富に有する外科医が施行すべきである。
- 放射性コロイドと色素の両者を併用した場合に、SLN の検出感度の向上が認められる<sup>17,18,19</sup>。外陰癌に対して最も頻用される放射性コロイドは、テクネチウム 99m 硫黄コロイドである。これは外陰切除術およびリンパ節郭清術を開始する 2～4 時間前に注射するのが最も一般的である。センチネルリンパ節を解剖学的に同定する上での参考にするため、術前にリンパシンチグラフィを施行してもよい。最も頻用される色素はイソスルファンブルー1%である。約 3～4mL の色素を腫瘍周囲の 2 時、5 時、7 時、10 時の計 4 点に注射する。手術室で手技の開始 15～30 分以内に皮内注射する。
- SLN に対する手技は、外陰の原発腫瘍と鼠径リンパ節領域の間にあるリンパ管網を乱さないようにするため、外陰腫瘍の切除に先立って施行することが推奨される。さらに、注射した青色色素が外陰の原発腫瘍に対応する最初のリンパ節群に限局している時間は長くない（30～60 分間）。
- 鼠径部の切開の位置と大きさを確定するため、切開に先立ちガンマプローブを用いて鼠径リンパ節領域内の放射性コロイドを検出することが推奨される。
- 外陰腫瘍と同側で SLN を検出できない場合は、完全な鼠径リンパ節郭清術が推奨される。
- SLN 転移の管理については、現在評価が進められているが、完全な鼠径リンパ節郭清術および/または患側鼠径部に対する術後補助放射線療法が考慮される。
- 外陰腫瘍と同側の SLN が陽性の場合、対側鼠径部に対して外科的評価および/または EBRT による治療を行うべきである。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

## 手術の原則

### 参考文献

- <sup>1</sup> Rouzier R1, 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.
- <sup>2</sup> Heaps JM, Fu YS, Montz FJ, et al. Surgical-pathologic variables predictive of local recurrence in squamous cell carcinoma of the vulva 1990;38:309-314.
- <sup>3</sup> De Hullu JA, Hollema H, Lolkema S, et al. Vulvar carcinoma. The price of less radical surgery. *Cancer* 2002;95:2331-2338.
- <sup>4</sup> 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.
- <sup>5</sup> Faul CM, Mirmow D, Huang Q, et al. Adjuvant radiation for vulvar carcinoma: improved local control. *Ing J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;38:381-389.
- <sup>6</sup> 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.
- <sup>7</sup> Pecorelli S. Revised FIGO staging of the vulva, cervix, and endometrium. *Int J Gynaecol Obstet* 2009;105:103-104.
- <sup>8</sup> 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.
- <sup>9</sup> 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.
- <sup>10</sup> DiSaia P, Creasman WT, Rich WM. An alternate approach to early cancer of the vulva. *Am J Obstet Gynecol* 1979;133:825-832.
- <sup>11</sup> De Hullu JA, Hollema H, Lolkema S, et al. Vulvar carcinoma. The price of less radical surgery. *Cancer* 2002;95:2331-2338.
- <sup>12</sup> Stehman FB, Look KY. Carcinoma of the vulva. *Obstet Gynecol* 2006;107:719-733.
- <sup>13</sup> 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.
- <sup>14</sup> 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.
- <sup>15</sup> DiSaia PJ, Creasman WT, Rich WM. An alternate approach to early cancer of the vulva. *Am J Obstet Gynecol* 1979;133:825-832.
- <sup>16</sup> 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.
- <sup>17</sup> Van der Zee AG, Onk 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.
- <sup>18</sup> 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.
- <sup>19</sup> Onk 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.
- <sup>20</sup> 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.
- <sup>21</sup> Te Grootenhuis NC, van der Zee AG, van Doorn HC, et al. Sentinel nodes in vulvar cancer: Long-term follow-up of the GROININGEN INTERNATIONAL Study on Sentinel nodes in Vulvar cancer (GROINSS-V) I. *Gynecol Oncol* 2016 Jan;140:8-14.

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

## 放射線療法の原則

### 一般原則

- 放射線療法（RT）は外陰癌患者の管理にしばしば用いられ、初回手術に続く術後補助療法として、限局例に対する初回治療の一環として、あるいは再発/転移例に対する二次治療/緩和療法を目的として施行される。
- 隣接する正常組織への毒性を制限しつつ腫瘍制御を最大限に高める上で、照射方法と線量が重要となる。
- 腫瘍を標的とする（tumor-directed）放射線療法とは、腫瘍の存在が既知または疑われている部位を標的とする放射線療法のことを指す。一般に腫瘍を標的とする EBRT では、外陰と鼠径および内・外腸骨リンパ節領域の片方または両方を対象とする。解剖学的に照射可能な位置にある原発腫瘍には、ときに追加照射として密封小線源治療を用いることができる。診察および画像所見とリスクのある適切なリンパ節体積を総合して標的体積を定義することにより、腫瘍が確実にかつ十分にカバーされるよう細心の注意を払うべきである。例えば、肛門内に歯状線を越えて浸潤がみられる場合には、直腸周囲リンパ節をカバーする必要がある<sup>1,2</sup>。
- 肉眼的な腫瘍体積を一定のマージンで確実にカバーすること。治療対象の標的が外陰表層部のみにある高度に選択した症例では、正面からの電子線照射を選択してもよい。
- 治療計画の策定プロセスでは画像検査の活用が重要な要素の1つとなっている。EBRT においては、CT 治療計画と標的の形状に合わせた遮蔽（conformal blocking）の使用が標準と考えられている。
- これまでに、極めて多様なアプローチが記載されている。そこで RT の用途および手法の標準化を進める試みとして、最近実施された国際調査の結果がそれを踏まえた推奨とともに報告されている<sup>3</sup>。
- RT 中の急性作用（例えば、下痢、膀胱刺激症状、粘膜皮膚反応）は、ほとんどの患者において一定の程度で発生すると予想され、同時化学療法によってさらに増強する可能性もある。このような毒性は積極的に管理すべきであり（例えば、局所のスキンケア、対症的な薬剤投与）、治療の休止は回避するか最小限に抑えるべきである。多くの患者で *Candida albicans* の過剰増殖がみられ、抗真菌薬の経口および局所投与によって皮膚反応が顕著に低減する。細菌感染時には、速やかな認識と適切な治療が不可欠である。これらの急性作用は一般に放射線療法の完了後数週間で消失する。
- 術後補助療法は十分な創傷治癒が達成され次第速やかに開始すべきであり、6～8 週間以内の開始が望ましい。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

## 放射線療法の原則

## 治療に関する情報：三次元原体照射/前後対向（AP/PA）二門照射

## ● 標的体積

- ▶ 標的の定義は、身体診察とCTによる治療計画の両方を組み合わせることで最も良好となり、標的構造の輪郭設定が推奨される。前後対向二門照射法を最初に用いる場合は、鼠径リンパ節の深さから電子線でカバーすることが可能であれば、前後方向の照射野を広く、後前方向の照射野を比較的狭く設定して照射し、電子線で鼠径部への線量を補足することが多い。腫瘍の進展範囲と患者毎の解剖によっては、三次元照射法や四門照射法といったより原体性の高いアプローチによって、腸管や膀胱を避けることが可能になる場合がある。原発巣と鼠径および腸骨リンパ節の輪郭に合わせた十分な線量および照射範囲を確保するため、CTまたはMRIによる治療計画を（可能であれば画像融合技術とともに）用いるべきである。計画標的体積を定義するためのシミュレーションの際には、重要なランドマーク上に放射線非透過性マーカーを設置すべきである。
- ▶ 照射野の上縁は、骨盤リンパ節に転移がある場合を除いて、仙腸関節の最下部以上かつL4/L5関節以下に設定すべきである。骨盤リンパ節転移を認める場合は、照射野の上縁を最も頭側にある陽性リンパ節の5cm上方まで引き上げることができる。また、下前腸骨棘のレベルにある鼠径リンパ節をカバーするため、上縁の境界を水平方向に延長すべきである。外側縁は下前腸骨棘を通る鉛直線とする。鼠径リンパ節を十分にカバーするため、鼠径リンパ節領域の内外側縁を鼠径ひだに並行にすべきであり、かつ大腿骨の転子間線または大伏在静脈大腿静脈接合部から1.5～2cm遠位までを含むように十分低く設定すべきである。外陰の下縁はより低く設定するが、外陰の最も遠位の部分から最低2cm下方とすべきである。大腿骨頭および頸部が温存されるように注意を払うべきである。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

## 放射線療法の原則

## 治療に関する情報：強度変調放射線療法（IMRT）

- 外陰およびリンパ節の照射対象には、治療計画用の CT 画像上で輪郭設定を行うべきである。外陰に肉眼的病変が存在する場合は、肉眼的腫瘍体積（GTV）として輪郭を設定すべきであり、目視または触知可能な進展があれば、それも照射野に含めるべきである。外陰の臨床標的体積（CTV）は、GTV または腫瘍床+隣接する外陰の皮膚、粘膜および皮下組織（骨組織は除く）として定義される。CT シミュレーション中に外陰の皮膚境界と GTV を明示するために臨床的に設置したワイヤーが不可欠となる。さらに、肛門、尿道および陰核の上に置いたマーカーと瘢痕があればそれを明示するワイヤーも、治療計画の参考となる。
- 外陰の標的体積に対する遠位方向のマージンを十分に確保するため、治療計画では外陰部に「false structure」ないしボースを配置すべきである。標的領域に対する照射線量を、初回の治療時に熱蛍光線量計（TLD）を用いて確認すべきである。
- 血管を中心とした照射範囲を対称かつ幾何学的に拡大する方法は、鼠径リンパ節に用いてはならない。鼠径リンパ節の CTV は、大腿動静脈から外側には縫工筋および大腿直筋の内側縁まで、後方には内側広筋の前面まで、内側には恥骨筋または同血管の 2.5~3cm 内側まで拡大すべきである。前方には、縫工筋（鼠径リンパ節領域の外側縁上で最も前方にある筋）の前縁まで拡大すべきである。鼠径リンパ節領域の尾側端は、大腿骨小転子の先端である<sup>2</sup>。
- 骨盤リンパ節の CTV は、両側の外腸骨、閉鎖および内腸骨リンパ節領域の血管構造に加えて、骨および筋組織を除いて左右対称に最低 7mm ずつ拡大した範囲である。
- 鼠径部の CTV は、皮膚の外部までは拡大せず、皮膚浸潤がない場合は 3mm ずつトリミングすべきである（皮膚浸潤がある場合は CTV をその皮膚まで拡大し、治療中はボースを使用する）。その場合、計画標的体積（PTV）の拡大幅は 7~10mm とする。
- 画像誘導 IMRT は（外陰浮腫や著明な腫瘍退縮の原因となるが）治療に不可欠な要素である。
- 治療計画では、直腸、膀胱、小腸、大腿骨の骨頭・頸部など正常組織の耐容線量を超えないように注意すべきである<sup>4</sup>。

## 治療に関する一般情報

- 原発部位およびリンパ節が皮膚表面のすぐ下に存在する場合には、表層の標的体積に対して適切な線量とするため、ボースを用いるべきである。
- 線量の検証には皮膚用の TLD、光刺激ルミネセンス線量計（OSLD）または電子線量計を使用することができる。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ-2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

## 放射線療法の原則

## 線量処方レジメン

- 1日1回、週5日のスケジュールで標的組織への照射を行うべきである。治療の休止期間は最小限に抑えるべきである。十分な線量を確保することが極めて重要であり、これは十分な線量と浸潤/転移リスクがある組織のカバーを確保するべく注意を払えば、三次元原体照射療法または IMRT によって達成することができる<sup>1,5</sup>。
- 線量範囲は術後補助療法での 25~28 回分割照射（1回 1.8Gy）、合計 45~50.4Gy から、切除不能例に対する治療での合計 33~36 回分割照射（1回 1.8Gy）、合計 59.4~64.8Gy までである。選択した症例では、bulky または残存した原発巣や腫大したリンパ節（いずれも切除不能）に対して約 70Gy を追加照射してもよい。
- リスク領域に推奨される線量：
  - ▶ 肉眼的原発巣 = 60~70Gy
  - ▶ 原発巣切除床（術後、断端陰性） = 45~50Gy
  - ▶ 浸潤のないリンパ節 = 45~50Gy
  - ▶ 鼠径リンパ節（陽性、R0） = 50~55Gy
  - ▶ 鼠径リンパ節（被膜外進展 [ECE]） = 54~64Gy
  - ▶ リンパ節（肉眼的切除不能病変） = 60~70Gy

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

放射線療法の原則  
参考文献

- <sup>1</sup> 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.
- <sup>2</sup> 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.
- <sup>3</sup> 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.
- <sup>4</sup> 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.
- <sup>5</sup> 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.

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

### 全身療法<sup>1</sup>

化学放射線療法	進行例または再発/転移例に対する化学療法
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 望ましいレジメン               <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ シスプラチン</li> </ul> </li> <li>• その他の推奨レジメン               <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ フルオロウラシル/マイトマイシンC<sup>2</sup></li> <li>▶ シスプラチン/フルオロウラシル</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 望ましいレジメン               <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ シスプラチン</li> <li>▶ カルボプラチン</li> <li>▶ シスプラチン/パクリタキセル</li> <li>▶ カルボプラチン/パクリタキセル</li> <li>▶ シスプラチン/パクリタキセル/ペバシズマブ</li> </ul> </li> <li>• その他の推奨レジメン               <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ パクリタキセル</li> <li>▶ シスプラチン/ビノレルビン</li> <li>▶ エルロチニブ（カテゴリー-2B）<sup>3</sup></li> <li>▶ シスプラチン/ゲムシタビン（カテゴリー-2B）</li> <li>▶ カルボプラチン/パクリタキセル/ペバシズマブ（カテゴリー-2B）</li> </ul> </li> <li>• 特定の状況で有用               <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ ペムプロリズマブ （PD-L1陽性<sup>4</sup>またはMSI-H/dMMRの腫瘍に対する二次治療）</li> </ul> </li> </ul>

<sup>1</sup> 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.

<sup>2</sup> 肛門癌に関する文献では、高水準のエビデンスに基づいて、マイトマイシンをベースとするレジメンの使用が支持されている。Chin JY, Hong TS, Ryan DP. Mitomycin in anal cancer: still the standard of care. *J Clin Oncol* 2012;30:4297-4301.

<sup>3</sup> 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.

<sup>4</sup> FDAの承認を受けた検査により腫瘍のPD-L1発現が陽性（CPS $\geq$ 1）と判定された患者の進行後または化学療法後の治療として推奨される。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー-2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

病期分類：外陰癌

表 1 外陰癌に関する AJCC の TNM (Tumor-Node-Metastases)

病期分類と FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) の外科的病期分類

T	FIGO 分類	原発腫瘍
TX		原発腫瘍の評価が不可能
T0		原発腫瘍を認めない
T1	I 期	外陰および/または会陰に限局した腫瘍 多発病巣も同様に判断すべきである。最も高い pT 病期を適格に判定するため、大きさまたは浸潤深度が最大の病変を標的病変として同定する。浸潤深度は、隣接部の最も表層にある真皮乳頭の上皮間質接合部から浸潤の最深部までの腫瘍の計測値と定義する。
T1a	IA 期	外陰および/または会陰に限局した腫瘍で、大きさが 2cm 以下であり、間質浸潤が 1.0mm 以下
T1b	IB 期	外陰および/または会陰に限局した腫瘍で、大きさが 2cm を超えるか、大きさに関係なく間質浸潤が 1.0mm を超える
T2	II 期	大きさに関係なく、尿道の下部 1/3、膣の下部 1/3、肛門など隣接した会陰部組織に進展している腫瘍
T3	IVA 期	大きさに関係なく、尿道の上部 2/3、膣の上部 2/3、膀胱粘膜または直腸粘膜に進展しているか、骨盤骨に固着している腫瘍

[続く](#)

イリノイ州シカゴの American College of Surgeons の許可を得て使用。この情報の原本は、Springer International Publishing 発行の AJCC Cancer Staging Manual 第 8 版 (2017 年) である。

International Federation of Gynecology and Obstetrics の許可を得て以下から転載：Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix and endometrium. FIGO Committee on Gynecologic Oncology. Int J Gynaecol Obstet 2009;105:103-104. Copyright 2009

病期分類：外陰癌  
表 1（続き）

N	FIGO 分類	所属リンパ節	M	FIGO 病期	遠隔転移
NX		所属リンパ節転移の評価が不可能	M0		遠隔転移なし (病理学的 M0 はなく、臨床的 M 因子で完全な病期群を判定する)
N0		所属リンパ節転移なし			
N0 (i+)		所属リンパ節に 0.2mm 以下の遊離腫瘍細胞を認める	M1	IVB 期	遠隔転移あり (骨盤リンパ節転移を含む)
N1	III 期	以下に該当する所属リンパ節転移：5mm 未満のリンパ節転移が 1~2 個または 5mm 以上のリンパ節転移が 1 個	G	組織学的分化度	
N1a*	IIIA 期	5mm 未満のリンパ節転移が 1~2 個	GX	分化度の評価が不可能	
N1b	IIIA 期	5mm 以上のリンパ節転移が 1 個	G1	高分化	
N2		以下に該当する所属リンパ節転移：5mm 未満のリンパ節転移が 3 個以上、5mm 以上のリンパ節転移が 2 個以上、または節外進展を認めるリンパ節	G2	中分化	
N2a*	IIIB 期	5mm 未満のリンパ節転移が 3 個以上	G3	低分化または未分化	
N2b	IIIB 期	5mm 以上のリンパ節転移が 2 個以上			
N2c	IIIC 期	節外進展を認めるリンパ節			
N3	IVA 期	固着性または潰瘍性の所属リンパ節転移			

\*微小転移 (N1mi および N2mi) を含む。

注：リンパ節転移の部位、サイズおよび左右を記録すべきである。

イリノイ州シカゴの American College of Surgeons の許可を得て使用。この情報の原本は、Springer International Publishing 発行の AJCC Cancer Staging Manual 第 8 版 (2017 年) である。

International Federation of Gynecology and Obstetrics の許可を得て以下から転載：Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix and endometrium. FIGO Committee on Gynecologic Oncology. Int J Gynaecol Obstet 2009;105:103-104. Copyright 2009

## 考察

### NCCNのエビデンスとコンセンサスによるカテゴリ

**カテゴリ1**：高レベルのエビデンスに基づいており、その介入が適切であるという NCCN の統一したコンセンサスが存在する。

**カテゴリ2A**：比較的低レベルのエビデンスに基づいており、その介入が適切であるという NCCN の統一したコンセンサスが存在する。

**カテゴリ2B**：比較的低レベルのエビデンスに基づいており、その介入が適切であるという NCCN のコンセンサスが存在する。

**カテゴリ3**：いずれかのレベルのエビデンスに基づいてはいるが、その介入が適切であるかという点で NCCN 内に大きな意見の不一致がある。

特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ2Aである。

### NCCNの望ましさによるカテゴリ

**望ましい介入**：優れた有効性、安全性およびエビデンスと（状況に応じて）費用の手頃さに基づいた介入

**その他の推奨される介入**：その他の介入のうち、いくらか有効性が低いもの、毒性が強いもの、比較的低成熟のデータに基づくもの、あるいは同様の結果を得るのに費用の手頃さで有意に劣るもの

**特定の状況で有用**：その他の介入のうち、特定の患者集団（推奨とともに定義を示す）に使用できるもの

いずれの推奨も適切と考えられる。

<b>目次</b>	
<b>概要</b> .....	<b>MS-3</b>
<b>文献検索の基準とガイドラインの更新の方法</b> .....	<b>MS-3</b>
<b>診断および精査</b> .....	<b>MS-4</b>
予後因子.....	MS-4
外科的病期診断.....	MS-5
病理学的評価.....	MS-5
原発腫瘍の切除.....	MS-5
リンパ節の評価.....	MS-6
委員会の推奨.....	MS-8
<b>初回治療</b> .....	<b>MS-8</b>
早期例.....	MS-8
委員会の推奨.....	MS-8
局所進行例.....	MS-9
化学放射線療法.....	MS-9
委員会の推奨.....	MS-10
骨盤外転移例.....	MS-11
委員会の推奨.....	MS-11
<b>術後補助療法</b> .....	<b>MS-11</b>
術後補助放射線療法および化学放射線療法.....	MS-11
委員会の推奨.....	MS-13
サーベイランス.....	<b>MS-13</b>
再発例の治療.....	<b>MS-14</b>
委員会の推奨.....	MS-15
外陰に限局した再発.....	MS-15
リンパ節再発または遠隔転移.....	MS-15
再発/転移例に対する全身療法.....	<b>MS-15</b>
参考文献.....	<b>MS-17</b>

## 概要

2018年には、推定6190人の女性が外陰癌と診断され、1200人が外陰癌により死亡すると予想されている<sup>1</sup>。外陰癌は婦人科悪性腫瘍の4%を占め、診断年齢の中央値は68歳である。SEERデータベースのデータによると、5年生存率は限局例（I/II期）で86%、所属リンパ節転移陽性または局所進行例（III/IVA期）で53%、IVB期患者（骨盤リンパ節転移例を含む）で19%である<sup>2</sup>。SEERデータベースおよびNational Cancer Database（NCDB）を用いた研究により、人種/民族、年齢、非民間保険などの社会人口統計学的因子に応じて治療のアプローチや方法に大きなばらつきがみられ、特に進行例でその傾向が強いことが示されている<sup>3,4</sup>。

外陰癌は90%が扁平上皮癌（SCC）である<sup>5</sup>。外陰腫瘍発生の危険因子としては、加齢、ヒトパピローマウイルス（HPV）の感染、喫煙、外陰を侵す炎症性疾患、免疫不全などがある。大半の外陰腫瘍は早期に診断される<sup>6</sup>。まれな組織型として、黒色腫、乳房外パジェット病、バルトリン腺腺癌、疣状癌、基底細胞癌、肉腫などが存在する<sup>7</sup>。

International Society for the Study of Vulvovaginal Disease（ISSVD）は近年、外陰病変の特徴を記載するための用語体系の改定を行った。2004年には外陰上皮内腫瘍（vulvar intraepithelial neoplasia：VIN）の用語体系が改変され、通常型VINおよび分化型VINという2種類の病変が定義された<sup>8</sup>。通常型VINはHPV発癌性株の持続感染と関連づけられたのに対し、分化型VINは一般に硬化性苔癬などの外陰皮膚疾患と関連づけられた。2015年には、ISSVDが外陰病変に関する記載を3つのクラス分類に更新して、1）扁平コンジローマまたはHPVの影響による軽度扁平上皮内病変（LSIL）、2）高度扁平上皮内病変（HSIL、以前は通常型VINと考えられていた）および3）分化型VINの3種類を定義した<sup>9</sup>。

HPV感染に起因する外陰癌の割合を推定した値には、30%という控えめな値から最高で69%までの幅がみられ、最近のメタアナリシスで報告されたHPV感染率は39.7%であった<sup>10-13</sup>。しかしながら、HSILでは80~90%の頻度でHPV感染が検出される。歴史的に、VINは比較的若年の女性（年齢中央値45~50歳）で診断されてきたのに対し、外陰癌は比較的高齢の女性（年齢中央値65~70歳）で診断されてきた<sup>14,15</sup>。HPV関連外陰癌の大多数がHPV-16およびHPV-18に関連することから、現在利用可能なHPVワクチンによる予防接種で将来のHPV関連外陰癌による疾病負担を低減できる可能性がある<sup>10,14</sup>。

NCCNガイドラインは、その定義上、想定されるすべての臨床状況を取り扱うことは不可能であり、適切な臨床判断や治療の個別化の代わりとなるものではない。当委員会は、本ガイドラインの作成過程において、「規則に対する数多くの例外」についても議論を行った。特に指定のない限り、本NCCNガイドラインの推奨はカテゴリ2Aである。

## 文献検索の基準とガイドラインの更新の方法

NCCN外陰癌ガイドラインの本版の策定に先立ち、「vulvar cancer or carcinoma of the vulva」を検索語とし、2017年から2018年までに発表された外陰癌に関する重要文献を対象として、PubMedデータベース上で電子検索を行った。PubMedデータベースは、医学文献の情報源として現在も最も広く使用されているものであり、また査読された生物医学文献がインデックス化されているため選択した。得られた検索結果から、英語で発表されたヒトを対象とする研究のみに絞り込んだ。採用する論文の種類は、臨床研究、メタアナリシス、観察研究、系統的レビュー、バリデーション研究に限定した。

PubMedでの検索により112件の報告が特定され、それぞれの潜在的関連性を検討した。本版の考察の節には、これらPubMed上の重要論文に

加えて、追加の情報源（例えば、印刷版公開前の電子出版物、会議抄録）のうち当委員会が本ガイドラインと関連性があると判断して議論の対象としたものから収集した文献のデータを記載している。高水準のエビデンスがない推奨については、比較的低水準のエビデンスについての当委員会のレビュー結果と専門家の意見に基づいている。

NCCN ガイドラインの策定および更新の完全な詳細については、NCCN のウェブサイト ([www.NCCN.org](http://www.NCCN.org)) に記載されている。

## 診断および精査

現在、本ガイドラインは外陰 SCC の診断、評価および治療に重点を置いて構成されている。そのため現時点で、本ガイドラインでは SCC 以外のまれな組織型の評価および管理を扱っていない。そこで本考察の目的を踏まえて、全体的に外陰 SCC を「外陰癌」と呼ぶこととする。

本ガイドラインでは FIGO（International Federation of Gynecology and Obstetrics）および American Joint Committee on Cancer（AJCC）の TNM 病期分類を採用しており、これらは外陰癌の病期分類について注意深く調整されている。FIGO 分類は 2009 年に更新され<sup>16,17</sup>、AJCC Cancer Staging Manual は第 8 版が 2017 年に発表された<sup>18</sup>。改訂された FIGO 分類の主な変更点としては、以前の I 期、II 期、III 期の併合、鼠径リンパ節転移陽性のみを含めるという III 期の定義変更（転移リンパ節の数と大きさに基づく下位分類を伴う）、両側リンパ節転移を重視する方針からの転換などがある。骨盤リンパ節転移陽性の患者は、たとえ遠隔臓器への転移がなくとも、IVB 期とみなされる<sup>16</sup>。この分類の改訂による影響が検討されている<sup>19-21</sup>。

外陰癌の症状は多岐にわたることがある。外陰癌の大半は大陰唇に発生する。他の発生部位としては、小陰唇、陰核、恥丘、会陰などがある。

腫瘍が HPV 陰性の患者では、外陰癌は大陰唇または小陰唇の単発性腫瘍または潰瘍を呈することが多い。HPV 陽性の腫瘍では、多発病巣や子宮頸部の同時性腫瘍をみることが多い<sup>14,15,22</sup>。症状が現れない症例も多いが、掻痒感と疼痛/刺激感が一般的な症状であり、他に外陰出血や帯下も生じることがある。患者の大半は早期の（すなわち腫瘍が限局した）状態で受診する<sup>2</sup>。

診断は疑わしい領域をすべて生検して病理学的検査を行うことで下される。外陰癌用の College of American Pathologists（CAP）のプロトコルが有用な指針となる (<https://cap.objects.frb.io/protocols/cp-femalereproductive-vulva-18protocol-4100.pdf>)。この CAP プロトコルは 2018 年 8 月に改訂され、AJCC/FIGO 病期分類の最新の更新が反映されている。

精査には病歴聴取と身体診察、血算、肝および腎機能検査が含まれる。扁平上皮内腫瘍に多発性の傾向があることから、外陰の診察に加えて、塗抹標本による細胞診を含めた腔および子宮頸部の評価も重視すべきである。腫瘍の進展範囲の把握や治療計画を目的として、CT、PET/CT および MRI を用いてもよい<sup>23-27</sup>。適応があれば、麻酔下での診察や膀胱鏡または直腸鏡検査を考慮すべきである。適切な患者には、禁煙カウンセリングと HPV 検査を行うべきである。HIV 検査を考慮する（特に若年患者の場合）。

## 予後因子

歴史的に外陰 SCC の治療には、切除マージンを広くとる一括切開法による外陰切除術と完全な鼠径リンパ節郭清術が併用されていた。このアプローチは、生存期間の延長には有効であったが、短期および長期の重篤な合併症（例えば、創部合併症、リンパ浮腫、性功能低下、身体イメージに対する悪影響）との関連が認められていた。その後、外陰癌にお

ける重要な予後因子に関する新たなデータから、外科的病期診断や初回治療の進歩につながる情報がもたらされた<sup>22</sup>。1984年に Gynecologic Oncology Group (GOG) の臨床試験に登録された 586 例の後ろ向きレビューでは、独立した生存の予測因子として、転移リンパ節の有無とその数、原発腫瘍の大きさなどが同定された<sup>28</sup>。リンパ節転移は外陰癌における最も重要な予後因子で、かつ治療の決定因子でもあると考えられており<sup>29,30</sup>、被膜外進展は予後不良の因子とされてきた<sup>31-34</sup>。再発または生存の予測因子である可能性があるものとして、浸潤深度、病理学的マージン、腫瘍の厚さ、脈管侵襲の有無などがある<sup>14,28,35-40</sup>。ただし、これらの知見は主に後ろ向きの解析から得られたものである。外陰癌における局所再発の予後因子に関するデータを統合した最近の系統的レビューでは、予後変数を互いに比較した場合のそれぞれの重みは同等のままであったと結論された<sup>41</sup>。

予後データを受けて、早期例の治療においては、原発巣の切除と所属リンパ節の管理に関してより保存的な方針が採られるようになっている<sup>42</sup>。望ましい外科的アプローチは、臨床的にリンパ節転移陰性と判定された患者では外陰を温存する手技を行いつつ、リンパ節郭清用の切開を別に置く方針へと進歩した<sup>22,43</sup>。現在の外科的アプローチでは、症例毎の患者特性に基づいて原発巣の切除とリンパ節の評価を個別化して行う<sup>44,45</sup>。早期癌に対して低侵襲の外科的アプローチを採用しても生存期間に悪影響は生じないことが、データから示唆されている<sup>45</sup>。

### 外科的病期診断

AJCC および FIGO 分類では、原発腫瘍の進展度 (T)、リンパ節の状態 (N) および遠隔転移の有無 (M) に従って外陰癌の病期が定義されている。臨床的な病期診断のみでは、リンパ節転移について十分な評価を行うことができない。リンパ節転移は外陰癌における重要な予後因子であることから<sup>29,45</sup>、これらの分類体系では、リンパ節の状態をより正確

に評価できるように、外科的アプローチと臨床的/病理学的アプローチの組み合わせを用いている。既存の病期分類を用いて完全な病期診断を行うには、原発巣の切除と鼠径リンパ節の完全郭清が必要になる。しかしながら、一般的な診療では、完全なリンパ節郭清の代わりにセンチネルリンパ節 (SLN) 生検を用いることと、癌の進展範囲を明らかにする画像検査を含めることが多くなってきている<sup>46,47</sup>。

### 病理学的評価

外科的病期診断および治療法決定の指針として外科病理学的因子を用いることができる。手術標本の病理学的評価で得られる所見は、手技の種類（すなわち局所切除/広範囲切除、partial/total/radical 外陰切除術）も含めて、入念に記録すべきである。原発腫瘍の評価における重要な要素として、腫瘍部位、サイズ（多方向で）、腫瘍病巣の数、組織型および組織学的分化度、間質浸潤の深さ、切除断端の状態、脈管侵襲の有無などがある。切除した場合は、遊離腫瘍細胞、微小転移巣および肉眼的転移があるリンパ節の数を記録すべきである。SLN マッピングを行った場合は、小さな転移巣を検出するために SLN に対して *ultrastaging* を行うべきである。その他の重要な因子としては、腔、尿道、肛門、膀胱粘膜、直腸粘膜、骨盤骨の組織/臓器浸潤などがある。

### 原発腫瘍の切除

原発腫瘍の大きさと進展範囲に応じて、根治的外陰部分切除術または改変広汎外陰切除術 (modified radical vulvectomy) が必要となることがある。これらの切除法の成績を前向きに比較したデータは得られていないが、後ろ向きのデータからは再発率や生存期間の差は示唆されていない<sup>48-50</sup>。どちらの外科的アプローチでも、肉眼的な正常組織で約 1~2cm の全周性マージン (radial margin) を確保しつつ、深部筋膜まで、あるいは深さ 1cm 以上のマージンで切除する。

外陰癌は局所再発のリスクが顕著に高く、腫瘍断端の状態が重要な予後因子であることがデータから実証されている<sup>35,38,51</sup>。最近のレビューでは、断端陰性、断端近接、断端陽性の患者において、4年無再発率がそれぞれ82%、63%、37%であったことが確認されている（ $P=0.005$ ）。再発リスクが最も高かったのはマージンが5mm以下の場合であった<sup>52</sup>。原発巣切除の目標は、1~2cmのマージンを確保した完全切除である。断端近接または断端陽性の状況では、十分なマージンを得るための再切除か、術後補助療法としての局所放射線療法（RT）が選択肢となる<sup>35,53</sup>。最近の研究では、腫瘍細胞のないマージンを2mm以上とった患者で局所再発のリスク低下が認められた<sup>39</sup>。

各アプローチのリスク・ベネフィット比と合併症発生率を考慮して、患者毎に治療方針を個別化する必要がある。再切除または術後補助療法としての原発部位への外照射療法（EBRT）で再発率と生存率が改善することがエビデンスによって支持されている<sup>54</sup>。しかしながら、尿道、肛門または腔進展を伴う断端近接または断端陽性の状況では、再切除は重大な合併症の発生や生活の質の悪化につながる可能性がある。また、外照射療法±同時化学療法による術後補助療法を要する鼠径リンパ節転移がある断端近接または陽性例でも再切除は不適切であろう。

### リンパ節の評価

リンパ節の状態は外陰癌の生存期間を規定する最も重要な因子であるため、その注意深い評価と判定が何よりも重要である。リンパ節郭清は原発巣とは別の切開から行い、片側または両側鼠径リンパ節郭清を含める場合や、一部の症例ではSLN生検を行う場合もある。鼠径リンパ節郭清では、浅鼠径リンパ節と深鼠径リンパ節を切除する。初回診断時の鼠径リンパ節に対する十分な評価および治療の重要性をさらに強調する知見として、鼠径部再発に対する二次治療の成功がまれであることが広く報告されている。

臨床的に鼠径リンパ節転移陰性と判定された患者におけるリンパ節郭清術については、原発腫瘍の大きさと位置が重要な情報となる。IA期ではリンパ節転移のリスクが1%未満であるため<sup>44</sup>、初発時の病期がIA期（T1A, N0）で臨床的に鼠径リンパ節転移陰性と判定された症例では、リンパ節郭清術またはSLNの評価を省略してもよい。しかしながら、リンパ節転移のリスクがIB期腫瘍では8%超、II期腫瘍ではさらに高いと推定されているため、IB/II期症例では鼠径リンパ節郭清術の施行が推奨される<sup>44</sup>。原発巣が大きさ4cm未満で、外陰の正中線から2cm以上離れており、かつ臨床的に鼠径リンパ節転移陰性と判定された外陰原発腫瘍に対しては、片側鼠径リンパ節郭清術またはSLN生検が適切である<sup>55,56</sup>。しかしながら、原発腫瘍が外陰の正中線から2cm未満の位置にあるか正中線を越えている場合は、両側のリンパ節評価（完全郭清または適応があればSLN生検）が推奨される<sup>56</sup>。III/IV期症例に対するリンパ節郭清術は個別化されており、集学的アプローチに組み込まれる。

### SLN生検

片側または両側鼠径リンパ節郭清術については、高い術後合併症発生率が報告されている。20~40%の患者で創部合併症が生じ、30~70%がリンパ浮腫を経験すると推定されている<sup>57-59</sup>。SLN陰性であると判定された患者において、完全な鼠径リンパ節郭清術を安全に回避可能かどうかを検討する研究が開始されている。いくつかの多施設共同試験で早期外陰癌におけるSLN生検の実施可能性、安全性、妥当性および鼠径部再発リスクが前向きに評価されている。

SLN評価の安全性および精度が、4cm未満の原発性外陰腫瘍患者403例を対象とした多施設共同観察研究（GROINSS-VI）で検討された。UltrastagingでSLN陰性と判定された場合には、鼠径リンパ節郭清が省略された。中央値35ヵ月間の追跡期間（最小値24ヵ月）により、原発

巣が単発性で SLN 陰性であった患者 259 例中 6 例（2.3%）で鼠径部再発が検出された。3 年生存率は 97%であったことから、この患者集団において SLN 陰性であれば鼠径部の管理は十分であるという結論に至っている。SLN の郭清後に完全な鼠径リンパ節郭清術を施行した場合と比べて、SLN を摘出したただけの場合には、短期および長期の合併症発生率が低下した<sup>60</sup>。

GOG 173 の研究では、452 例（原発巣が 2~6cm かつ浸潤 1mm 以上で臨床的にリンパ節転移陰性の外陰限局例）が SLN マッピングおよび生検に続いて鼠径リンパ節郭清術を受けた。418 例で SLN が同定され、132 例がリンパ節転移陽性であった（うち 11 例はリンパ節転移偽陰性）。SLN 生検の精度は感度 91.7%、陰性適中率 96.3%、偽陰性予測率（false-negative predictive value）は全体で 3.7%（原発巣 4cm 未満では 2%）であった<sup>61</sup>。

AGO-CaaRE-1 試験のサブグループ解析では、腫瘍が 4cm 未満で根治的 LN/SLN 郭清術を受けて LN/SLN 転移陰性と判定された場合の治療成績が比較された（n=556）。根治的郭清術コホートの方が腫瘍径が大きく（20mm vs 13mm； $P<0.001$ ）、浸潤が深かったが（4.0mm vs 3.0mm； $P=0.002$ ）、鼠径部の孤立性再発率には群間差がみられなかった。最大径、浸潤深度、分化度、脈管侵襲などの腫瘍特性で調整した多変量解析では、根治的郭清術コホートと SLN 郭清術コホートの間で PFS および OS に統計学的有意差は認められなかった<sup>63</sup>。

SLN 生検に関する蓄積データを用いて最近実施された系統的レビューとメタアナリシスでは、2 種類のトレーサーを併用した場合の per-groin detection rate は 87%で、偽陰性率は 6.4%であった。鼠径部に対する外科的アプローチによりリンパ節転移陰性と判定された患者において鼠径リンパ節郭清、浅鼠径リンパ節郭清、SLN 生検の 3 つを比較したときの再発率は、それぞれ 1.4%、6.6%、3.4%であった<sup>62</sup>。

観察研究の GROINSS-VI 研究でも、SLN 転移陽性患者について評価が行われた。SLN 転移陽性であった 403 例中 135 例（33%）のうち、転移陽性のセンチネルリンパ節の検出後に鼠径リンパ節郭清術を受けた患者 115 例を対象として、SLN 転移の大きさと非 SLN 転移のリスクとの関係が検討された。非 SLN 転移のリスクは SLN 転移の大きさとともに着実に増大し、遊離腫瘍細胞が検出された場合の 4.2%から、SLN 転移巣が 10mm を超える場合の 62.5%までであったことから、それを下回れば SLN 陽性鼠径リンパ節の更なる治療を安全に省略できるような基準は示唆されなかった。疾患特異的生存（DSS）率は SLN 転移が 2mm 超であった患者の方が 2mm 以下であった患者よりも不良であった（69.5%vs 94.4%、 $P=0.001$ ）<sup>64</sup>。SLN 生検を受けた患者では鼠径リンパ節郭清術を受けた患者と比べて治療関連合併症の報告が少なかった<sup>65</sup>。

GROINSS-VI コホートの長期追跡により、完全な鼠径リンパ節郭清術を受けた SLN 陽性患者の転帰が SLN 陰性患者（鼠径リンパ節郭清術は未施行）の転帰と比較された。中央値 105 ヶ月間の追跡データによると、外陰癌の 5 年および 10 年局所再発率が SLN 陰性患者ではそれぞれ 24.6%と 36.4%、SLN 陽性患者ではそれぞれ 33.2%と 46.4%であった（ $P=0.03$ ）。5 年時点での孤立性の鼠径部再発率は、SLN 陽性患者の方がより根治的な治療を受けたにもかかわらず、SLN 陰性患者で 2.5%、SLN 陽性患者で 8.0%であった。10 年 DSS 率は SLN 陰性群で 91%、SLN 陽性群で 65%であり（ $P<0.0001$ ）、鼠径リンパ節転移の予後予測上の意義がさらに証明された<sup>66</sup>。

現在進行中の GROINSS-VII/GOG 270 研究（NCT01500512）では、SLN 転移を有する患者において、鼠径部に対する放射線療法が鼠径リンパ節郭清術と比較されている。

### 委員会の推奨

当委員会は、適切な患者に対しては SLN マッピングと鼠径リンパ節領域の生検が、外陰癌におけるこの外科的アプローチの鼠径部再発率の低さを維持しながら術後合併症を低減する上での妥当な代替アプローチの 1 つになると考えている<sup>60,61,64</sup>。

SLN 生検の適応としては、鼠径リンパ節転移が臨床/画像所見上陰性であり、原発巣が単発性かつ 4cm 未満で、かつ外陰手術の既往がない必要がある<sup>62,64</sup>。最大の検出率を確保するため、マッピングおよび生検は SLN の手術経験が豊富な外科医が 2 種類のトレーサー（放射性コロイドと色素）を併用して施行すべきである<sup>61,62</sup>。当委員会は、同側に SLN が検出されない場合には完全な鼠径リンパ節郭清術を推奨する。同側の SLN が陽性であれば、患側鼠径部の完全なリンパ節郭清術または治療が適応となる。対側鼠径部に対して外科的評価および/または外照射療法を行うべきである。転移陽性の鼠径リンパ節が 1 個で体積が小さく片側性であり、原発腫瘍が片側に十分限局して腫瘍径 2cm 以下かつ浸潤深度 5mm 以下で、さらに対側鼠径部の診察で臨床的に陰性と判定された選択した症例においては、対側の鼠径リンパ節郭清術または放射線療法を省略してもよい<sup>67</sup>。

### 初回治療

初回治療について本ガイドラインでは、臨床病期に応じて患者を早期例（I/II 期）、局所進行例（III/IVA/骨盤に限局した IVB 期）、遠隔転移例（骨盤外 IVB 期）に分けて推奨を提示している。早期例には T1 または smaller T2 の患者が含まれるが、smaller T2 には腫瘍径が 4cm 以下で尿道、膣または肛門への進展がない/ごくわずかな場合に分類される。局所進行例には、原発巣が larger T2（4cm を超えるか、尿道、膣、肛門浸潤

を認める）または T3 で、初回治療で内臓温存手術の適応がない患者が含まれる。遠隔転移例は、T 因子と N 因子を問わない。

### 早期例

早期の外陰 SCC に対する標準の初回治療は、入念な臨床評価と病期診断に続いて、個別化した保存的な腫瘍切除と鼠径リンパ節の評価を行うことである<sup>43,49,68-71</sup>。可能であれば、腫瘍学的に適切な 1~2cm のマージンを確保した原発巣切除に努めるべきである<sup>35,38,51,53</sup>。本考察の「**原発腫瘍の切除**」と「**リンパ節の評価**」を参照のこと。根治的外陰部分切除術を広汎外陰切除術と比較した前向きデータは存在しないが、後ろ向き解析による既存のデータは再発率や生存率の差を示していない<sup>49,50</sup>。

早期例の鼠径部に対する治療について、外科的郭清と RT が評価されている。限られたデータからは、初回治療としての鼠径部に対する放射線療法は外科的郭清より合併症の発生率が低いことが示唆されている<sup>72</sup>。しかしながら、鼠径部に対する外科的治療（リンパ節転移陽性であれば個別化した術後補助放射線療法が続く）では鼠径部再発率が低いとされており、依然として望ましいアプローチとなっている<sup>73</sup>。初回治療としての放射線療法は、手術不能例でいくらか有益となる場合がある<sup>74,75</sup>。

### 委員会の推奨

浸潤深度が 1mm 以下の T1（pT1A）症例に対しては、当委員会は局所切除術または根治的外陰部分切除術を推奨しており、この状態ではリンパ節転移のリスクが低いことから、鼠径リンパ節の評価は不要である<sup>44,69,76-79</sup>。切除後は経過観察とすべきである。手術標本の病理学的検査で 1mm を超える浸潤が判明した場合は、追加手術が適応となる可能性がある。

浸潤深度が1mmを超えるT1bまたはsmaller T2症例では、初回治療は腫瘍の位置によって決定される。外陰の正中線から2cm以上離れた位置に片側病変（浸潤深度1mm超）がある患者には、同側鼠径リンパ節の評価とともに根治的外陰部分切除術または改変広汎外陰切除術を施行すべきである<sup>55,56,76</sup>。鼠径部の評価は、SLN生検または同側鼠径リンパ節郭清術によって行うことができる。SLNが検出されない場合は、郭清を行うべきである。術後補助療法については、原発巣とリンパ節の手術標本による病理学的検査で必要な情報が得られる。外陰の正中に病変（浸潤深度1mm超）がある患者には、SLN生検または同側鼠径リンパ節郭清からなる両側鼠径リンパ節の評価とともに根治的外陰部分切除術または改変広汎外陰切除術を施行すべきである<sup>49,56,76</sup>。鼠径リンパ節郭清術はSLNが検出されなかった側で必要となる。術後補助療法については、原発巣とリンパ節の手術標本による病理学的検査で必要な情報が得られる。

### 局所進行例

歴史的に局所進行外陰癌は、一括切開法による広汎外陰切除術と両側鼠径リンパ節郭清術や骨盤除臓術などの根治的手術によって主に治療されていた。そのような手術は一部で治癒をもたらしたが、同時に重大な術後合併症、機能の喪失、生活の質の低下にもつながった<sup>22,80-82</sup>。さらに、局所進行病変の完全切除は、重要臓器や血管への腫瘍の固着により腫瘍が切除不能となることで複雑化することがある<sup>83</sup>。そこで臓器温存の改善と外科的治療における合併症発生率の低減を目指して、集学的治療への移行が検討されてきた<sup>84</sup>。いくつかの研究により、局所進行例では術前RTが腫瘍量の減少につながり、必要になる手術範囲を縮小できることが示された<sup>83,85-88</sup>。その後、子宮頸癌および肛門癌の進行例での経験を踏まえて、進行例に放射線療法を施行する場合は化学療法を「放射線増感剤」として追加するのが一般的となった。

### 化学放射線療法

局所進行外陰癌の治療アプローチを直接比較した研究は限られている。小規模なコホートで得られたデータからは、III/IVA期症例の大半では化学放射線療法で全般的に高い奏効率が得られ、化学放射線療法後に残存病変の切除が可能になりうることを示されている。これらのコホートでは、大多数の患者において化学放射線療法後に部分奏効以上の反応が得られ<sup>89-93</sup>、いくつかの研究ではコホートの60%を超える患者で完全奏効が認められた<sup>94-98</sup>。

外陰癌において、化学放射線療法による初回治療は放射線療法による初回治療と比較して生存期間を延長する可能性がある。局所進行癌54例の症例集積研究では、化学放射線療法による初回治療後の全生存期間（OS）がRT単独による初回治療後のOSより良好であった<sup>99</sup>。手術適応のない患者から得たNCDBのデータを用いて、初回治療として化学放射線療法（n=999）または放射線療法（n=353）を受けたコホートを比較した研究でも同様の生存期間延長効果が最近報告された。化学放射線療法コホートの方が年齢が低く、FIGO分類の病期がより進行していた。化学放射線療法は、RT単独による初回治療と比較して5年OS率が有意に高く（49.9% vs 27.4%、 $P<0.001$ ）、多変量解析では死亡のハザードが低下したことが明らかになった（ハザード比 [HR] : 0.76 [95%CI, 0.63-0.91]、 $P=0.003$ ）<sup>100</sup>。

GOG 101 研究では、III/IV期の73例を対象として術前化学放射線療法が検討された<sup>91</sup>。この研究では、化学放射線療法によってT3症例でより低侵襲の手術が、T4症例で骨盤除臓術の回避が可能になるか否かが検討された。化学放射線療法後に切除不能な残存病変がみられた患者は全体の3%のみ（71例中2例）で、排尿および/または排便の禁制は96%（71例中68例）の患者で維持された。

GOGによる2つの前向き研究で、局所進行例に対する化学放射線療法後の手術の有益性がより詳細に検討された。GOG 101 研究では、外陰 SCC で N2/N3 のリンパ節転移を有する患者 46 例が対象とされた<sup>101</sup>。シスプラチン/フルオロウラシル (5-FU) による化学放射線療法後に切除可能となった 38 例において、引き続き手術が施行された。その結果、リンパ節転移の局所制御は 37 例中 36 例で、原発巣の局所制御は 38 例中 29 例で達成された。より最近の GOG 205 研究では、初回治療として広汎外陰切除術で切除不能であった T3/T4 症例 58 例を対象として、シスプラチンによる化学放射線療法後の手術の実施可能性が検討された<sup>102</sup>。全体の 64% (58 例中 37 例) で臨床的完全奏効が得られ、外科的生検を受けた患者の 78% (34 例中 29 例) で病理学的完全奏効が認められた。この高い病理学的完全奏効 (pCR) 率から、臨床的に完全奏効が得られた局所進行腫瘍では手術の回避が可能であると、多くの研究者が考えるようになった。

NCDB のデータ (2004~2012 年) の解析により、初回治療として放射線療法 (RT または化学放射線療法) または術前放射線療法 (RT または化学放射線療法) とその後手術を受けた局所進行外陰癌患者 2046 例の比較が行われた。RT/化学放射線療法後に手術を受けた患者の OS 率が、初回治療として RT/化学放射線療法を受けその後の切除を受けなかった患者と比較して高かった (3 年時点でそれぞれ 57.1% vs 41.7% ;  $P < 0.001$ )。しかし、多変量解析で線量依存性が示され、線量が 55Gy を超える場合には生存期間の有意な悪化は認められなかった。十分な線量の RT と同時化学療法を受けた場合、初回 RT コホートの生存期間は低線量 RT/化学放射線療法とその後手術を受けた群と同等であった<sup>103</sup>。

局所進行外陰 SCC 患者 141 例で構成される過去のランダム化比較試験のデータをまとめた 2011 年の Cochrane データベースのレビューでは、初回治療で手術を施行する場合と初回または術前補助療法で化学放射線

療法を施行する場合との比較で OS に差が認められなかった<sup>104</sup>。しかしながら、治療に関連した生活の質や有害事象に関しては、このデータからは大まかな結論も引き出すことができなかった。5 つの非ランダム化試験をまとめた過去の Cochrane データベースのレビューでは、原発巣が切除不能の患者と骨盤除臓術を必要とする患者には、腫瘍が切除可能となったり、必要な手術の侵襲度が低減したりすることで、術前補助化学放射線療法が有益となる可能性があることが示唆されている<sup>105</sup>。

放射線増感に使用される多剤併用レジメンとしては、シスプラチン/5-FU が最も多かったが<sup>91,92,94,96,97</sup>、5-FU/マイトマイシン C<sup>90,93,98</sup> と単剤療法もみられた<sup>95,102</sup>。放射線増感を目的とする化学療法の選択については、子宮頸癌、肛門癌または頭頸部癌での知見の外挿に基づく場合が多い。

#### 委員会の推奨

Larger T2 (原発巣が 4cm を超えるか、尿道、膣または肛門浸潤を認める場合) または T3 症例では、リンパ節転移の可能性を検討するため、未施行であれば画像検査を行うべきである。当委員会は、局所進行例では全例に外照射療法と同時化学療法を施行することを推奨している。放射線治療計画用の情報を得るためのリンパ節転移の評価として、鼠径リンパ節郭清術を施行してもよい。

鼠径リンパ節郭清術を施行しない場合と郭清時に陽性の鼠径リンパ節が検出された場合は、外照射療法の照射範囲に原発巣と鼠径部および骨盤を含めるべきである。鼠径リンパ節郭清時に陽性リンパ節が検出されなかった場合は、外照射療法と同時化学療法を施行すべきであり、その際の照射範囲は原発巣のみ、または原発巣と鼠径リンパ節の一部分のみとする。

画像検査でリンパ節陽性と判定された患者 (骨盤に限局した転移のある患者を含む) は、鼠径リンパ節郭清術について評価すべきである。鼠径

リンパ節郭清術を施行しない場合は、腫大リンパ節の穿刺吸引細胞診（FNA）を考慮することができる。外照射療法と同時化学療法を施行すべきであり、照射範囲には原発巣と鼠径部および骨盤を含めるべきである。郭清時に陽性リンパ節が判明しなかった場合は、選択的な鼠径部/骨盤照射を考慮することができる。

当委員会が推奨する化学放射線療法用の薬剤としては、シスプラチン（望ましい）、5-FU/シスプラチン、5-FU/マイトマイシンCなどがある<sup>106,107</sup>。

### 骨盤外転移例

遠隔転移を来した外陰 SCC の全身療法に関するデータは極めて限られている<sup>108-110</sup>。治療レジメンの多くは進行子宮頸癌に有効性を示す薬剤からの外挿に基づいている。具体的なレジメンに関する情報については、本考察の「再発/転移例に対する全身療法」の節を参照のこと。

### 委員会の推奨

骨盤外転移例に対する初回治療の選択肢としては、局所領域制御と症状管理を目的とする外照射療法や、全身療法またはその併用などがある。この状況では支持療法（BSC）も選択肢となる。進行例または再発/転移例の治療について当委員会が推奨する望ましいレジメンとしては、単剤としてのシスプラチンおよびカルボプラチンのほか、シスプラチン/パクリタキセル、カルボプラチン/パクリタキセル、シスプラチン/パクリタキセル/ベバシズマブなどがある。そのほかに推奨されるレジメンとしては、単剤としてのパクリタキセルまたはエルロチニブ（エルロチニブはカテゴリー2B）、シスプラチン/ビノレルビン、シスプラチン/ゲムシタビン（カテゴリー2B）、カルボプラチン/パクリタキセル/ベバシズマブ（カテゴリー2B）などがある。ペムブロリズマブは、特定の状況（す

なわち PD-L1 陽性または MSI-H/dMMR）で有用となる推奨レジメンである。

### 術後補助療法

外陰癌（特に進行癌）はまれであるため、術後補助療法を前向きに検討したランダム化試験は極めて限られている。一般的に用いられる術後補助療法のアプローチのほとんどは、一様でなく多くは個別化された治療アプローチを記載した研究に由来するものか、子宮頸癌と肛門癌に対して有効性を示した術後補助療法からの外挿に基づくものである。

### 術後補助放射線療法および化学放射線療法

リンパ節転移は、外陰 SCC における極めて重要な予後因子であると広く認められているが、リンパ節転移に対処するための至適な患者選択の基準や術後補助療法のレジメンについては検討が続いている<sup>111</sup>。これまでに強調されているように、異時性の鼠径部再発はしばしば二次治療に抵抗性を示し、最終的に死に至ることが多いことから、これを未然に防ぐことが極めて重要である。

広汎外陰切除術と両側鼠径リンパ節郭清術の施行後に鼠径リンパ節陽性と判定された外陰癌患者 114 例を登録した GOG 37 試験から、術後補助放射線療法に関する初期のランダム化試験データが発表された<sup>112,113</sup>。患者は骨盤リンパ節郭清術と鼠径部/骨盤に対する術後補助放射線療法のいずれかを受ける群にランダムに割り付けられた。2年および6年生存率は術後補助放射線療法群の方が良好であったが、最も有意な生存期間延長効果は陽性リンパ節が2つ以上あった患者と潰瘍形成を来し固着した鼠径リンパ節があった患者で認められた。さらに長期追跡（中央値：74 ヶ月）により、疾患関連死亡率は骨盤リンパ節郭清術の方が骨盤/鼠

径部に対する RT よりも高かったことが明らかとなった（51%vs 29%；HR 0.49； $P=0.015$ ）<sup>113</sup>。

SEER-Medicare 連携データを用いた最近の研究により、術後補助放射線療法を受けたリンパ節転移陽性外陰癌の高齢患者 444 例（66 歳以上；年齢中央値 78 歳）が検討された。20 回以上の分割照射を完了し、治療期間が 8 週間未満、治療間の間隔が 1 週間未満という基準「原文 metrics を"基準"と致しました。問題ございませんかご確認をお願い致します。」を満たしていた場合、手術単独と比較して、術後補助放射線療法の転帰が優れていた。しかし、放射線療法を受けたコホートでこの治療の基準を満たしたのはわずか半分であった<sup>114</sup>。

陽性リンパ節が 1 つのみの患者における術後補助放射線療法の有益性については、相反するデータが得られている。陽性リンパ節が 1 つの患者を対象とした研究の一部では、この状況において術後補助放射線療法が有益でないと報告されている<sup>115,116</sup>。一方、陽性リンパ節が 1 つの III 期外陰 SCC 患者 208 例の SEER データの検討からは、術後補助放射線療法の追加により、RT なしの場合と比べて 5 年 DSS 率が有意に改善したことが明らかとなった<sup>117</sup>。生存期間の延長効果は、比較的範囲の狭いリンパ節郭清術（切除リンパ節が 12 個以下）を受けた患者でより顕著であった。

157 例の症例集積研究では、2 年無病生存（DFS）率がリンパ節転移陰性患者では 88%であったが、陽性リンパ節が 1 個、2 個、3 個以上の患者ではそれぞれ 60%、43%、29%であった。陽性リンパ節の数は術後補助放射線療法を受けなかった患者の予後に悪影響を及ぼしたが、鼠径部/骨盤に対する術後補助放射線療法を受けた患者では、陽性リンパ節数は予後に悪影響を与えなかった<sup>118</sup>。

大規模かつ多施設共同の後ろ向き研究である AGO-CaRE-1 研究から、術後補助療法として放射線療法または化学放射線療法を受けたリンパ節転移陽性患者における有意な生存期間延長効果が報告されている（3 年無増悪生存 [PFS] 率 39.6%vs 25.9%、 $P=0.004$ ；3 年 OS 率 57.7%vs 51.4%、 $P=0.17$ ）<sup>116</sup>。照射範囲は鼠径部と骨盤±外陰を含めることが最も多く、鼠径部±外陰を対象とする照射はそれより少なかった。ここでも、術後補助放射線療法の有益性は陽性リンパ節が 2 つ以上ある患者で最も明瞭であった。

リンパ節に対して術後補助放射線療法を行う場合は、骨盤中央部の構造に対する過度の遮蔽を避けるよう注意すべきである<sup>119</sup>。

NCDB のデータを用いた最近の検討から、術後補助療法における RT への化学療法の追加の妥当性が裏付けられている。リンパ節転移陽性の外陰癌患者 1,797 例のうち、26.3%が初回手術後に RT に加えて術後補助化学療法を受けていた。術後補助化学療法により、生存期間が延長し、死亡リスクが低下した（44 ヶ月 vs 29.7 ヶ月；HR 0.62；95%CI 0.48–0.79； $P<0.001$ ）<sup>120</sup>。SEER のデータに基づき、リンパ節陽性の外陰癌に対して初回手術を受けた 66 歳以上の患者 519 例において、術後補助放射線療法の成績が検討された。この比較的高齢の女性コホートでは、術後補助放射線療法に手術単独を上回る OS の改善効果が認められ（HR 0.71；95%CI 0.57–0.88； $P=0.002$ ）、原因特異的生存率（CSS）にも改善傾向がみられた（HR 0.79；95%CI 0.59–1.05； $P=0.11$ ）<sup>121</sup>。このコホートでは放射線照射のパラメータが重要で、20 回以上の分割照射を受けた患者では 3 年時の OS 率と CSS 率が有意に改善していた（3 年 OS 率：34%vs 26%、 $P=0.008$ ；3 年 CSS 率：48%vs 37%、 $P=0.03$ ）。

原発部位に対する術後補助放射線療法の役割についても検討されている。原発部位の孤立性再発はその後の手術で有効に対処できる場合があるこ

とや、遅発性の再発は実際には二次癌である場合があることが諸研究から示唆されている。断端近接/陽性例における外陰に対する術後補助放射線療法の有益性も検討されている<sup>122</sup>。原発部位での断端近接/陽性例では、原発部位に対する術後補助放射線療法を追加することで5年OS率が有意に改善した（67.6%vs 29%；HR 0.36；P=0.038）。術後補助放射線療法を受けた断端近接/陽性例では、断端陰性例と5年OS率が同程度であった。ある後ろ向き研究では、照射線量と外陰再発の関連性が検討され、線量が56Gy以上であった患者では、照射線量が50.4Gy以下であった患者より再発リスクが低くなることが明らかにされた<sup>52</sup>。

#### 委員会の推奨

早期（T1）で浸潤深度が1mm以下（pT1a）の患者については、初回手術後は経過観察が適切である。T1bおよびT2症例では、原発部位の手術に加えて鼠径部の外科的評価が適応となる。リンパ節の状態が術後補助療法の推奨に対する重要な規定因子となる。SLN陰性または鼠径リンパ節陰性患者については、経過観察を考慮することができる<sup>60,123-126</sup>。SLNまたは鼠径リンパ節に転移巣がみられる場合は、術後補助療法が必要となる。SLN転移のある患者に対する術後補助療法としては、1) RT±同時化学療法や、2) 完全な鼠径リンパ節郭清術とその後の外照射療法±同時化学療法などがある。鼠径リンパ節郭清術の際に転移陽性の鼠径リンパ節が検出された患者に対する術後補助療法としては、外照射療法（カテゴリー1）±同時化学療法などがある。陽性の鼠径リンパ節が2つ以上ある患者と陽性の鼠径リンパ節は1つながらその転移巣が2mmを超える患者に対しては、化学放射線療法が強く推奨される<sup>112,116</sup>。

リンパ節の状態に加えて、原発巣の危険因子の数も術後補助療法の決定に影響を与える場合がある。具体的には断端近接、脈管侵襲、腫瘍の大きさ、浸潤深度、浸潤パターン（spray型またはびまん性）などがある。原発巣が断端陰性で他に危険因子がない条件では、経過観察が妥当であ

る。非浸潤癌（HSILなど）で原発巣が断端陽性となった患者の治療は個別化すべきである。浸潤癌で切除断端が陽性となった場合は、腫瘍学的に適切なマージンを得るために再切除を考慮すべきである。再切除後も断端陽性となった患者は外照射による術後補助療法を受けるべきである<sup>122</sup>。再切除後に腫瘍学的に適切なマージンが得られた患者は、更なる危険因子により外照射による術後補助療法が必要と判断されない限りは、経過観察を検討してもよい。浸潤癌で断端陽性となり、かつ再切除の適応がない患者には、外照射による術後補助療法を勧めるべきである。

局所進行例における術後補助療法の決定は、外照射療法と同時化学療法（鼠径リンパ節郭清術を先行する場合もある）を施行した後の臨床的な効果判定に基づいて判断すべきである。本ガイドラインでは、原発部位と鼠径部の残存腫瘍について臨床的に陽性であるか否かに基づいて術後補助療法の推奨を規定している。外照射療法と同時化学療法の施行後に残存腫瘍の臨床所見が認められない患者は、サーベイランスの対象とすべきである。pCRを確認するために腫瘍床の生検も考慮することができる。残存腫瘍がみられる患者には切除を考慮すべきである。切除時に断端陽性と判定された症例では、追加手術、外照射療法の追加および/または全身療法、もしくは支持療法（BSC）を考慮すべきである。切除不能の残存病変については、外照射療法の追加および/または全身療法、もしくは支持療法（BSC）を考慮すべきである。

#### サーベイランス

外陰癌の再発は大半が1~2年以内に起きるが、5年目以降の再発も相当数の患者で認められている<sup>127,128</sup>。したがって、長期のフォローアップが適応となる。至適なサーベイランス戦略に関する決定的なデータは得られていない<sup>129</sup>。それでも当委員会は、Society of Gynecologic Oncologyの更新された治療後サーベイランスの推奨に同意する<sup>130</sup>。

推奨されるサーベイランスの内容は、患者の再発リスクと個人的な希望に基づく。病歴聴取と身体診察は、2年間は3~6ヵ月毎、その後3~5年間は6~12ヵ月毎、それ以降は1年毎に推奨される（NCCN 外陰癌ガイドラインの「サーベイランス」を参照）。高リスク患者では低リスク患者（例えば、6ヵ月毎）より評価の頻度を多くしてもよい（例えば、最初の2年間は3ヵ月毎）。

適応があれば、下部性器の異形成の検出を目的として、年1回の子宮頸部/腔細胞診を考慮することができるが、再発の検出におけるその価値は限定的であり、無症候性の再発を検出できる可能性は低い。疑わしい診察所見や再発症状から適応ありと判断された場合は、画像検査（胸部X線、CT、PET/CT、MRI）および臨床検査（血算、血中尿素窒素〔BUN〕、クレアチニン）が推奨される。

再発または外陰ジストロフィーを示唆する症状のほか、定期的な自己検診に関する患者教育が推奨される。健康な生活習慣、肥満、栄養、運動および性的健康（腔拡張器の使用と腔潤滑剤/保湿剤を含む）に関するカウンセリングも行うべきである。これらを含めたサバイバーシップに関連する問題（すなわち、疼痛/神経障害、再発に対する恐怖、抑うつ）に関する情報については、NCCN Guidelines for Survivorship を参照のこと。禁煙も推奨すべきであり、これについては NCCN Guidelines for Smoking Cessation (www.NCCN.org) を参照のこと。

残念ながら、外陰切除術や鼠径部/骨盤に対する放射線療法を受けた女性では性機能障害と身体イメージの低下がよくみられる<sup>59,131,132</sup>。外陰癌に対し放射線療法を受けた患者では、腔狭窄や腔乾燥が生じることがあり、性的な健康と腔の健康に関する重要な問題について教育を受けるべきである。定期的な腔性交や腔拡張器の使用、ならびに腔保湿剤/潤滑剤（例えば、エストロゲンクリームやホルモン製剤以外の選択肢）の使用につ

いて、患者に情報を提供すべきである。腔狭窄の予防または治療に腔拡張器が使用できる可能性のあることが症例報告で示唆されている。拡張器の使用はRTの完了後2~4週間で開始でき、使用期間に制限はない（<https://www.mskcc.org/clinical-updates/improving-women-s-sexual-health-after-cancer-treatment>）。

病変の残存または再発が疑われる場合は、次の節に示す概要に従って、追加の画像検査および生検により評価を行うべきである。

### 再発例の治療

多施設共同の症例集積研究において、502例の患者における再発率と再発パターンが評価されたところ、187例（37%）で再発外陰 SCC が発生した。再発部位は半数強が外陰部（53.4%）で、鼠径部（18.7%）、複数部位（14.2%）、遠隔部位（7.9%）、骨盤（5.7%）が続いた。5年生存率は外陰再発では60%、鼠径部/骨盤内再発で27%、遠隔再発で15%、複数部位の再発で14%であった<sup>30</sup>。外陰の局所再発は、その後の手術により十分に対処することが可能であるが、癌関連死亡のリスクが高いことを示唆した研究もある。

原発性外陰癌がまれであることから、再発例の治療に関するデータはさらにまれであり、明確な標準治療は存在しない<sup>133</sup>。治療アプローチと患者の転帰は、再発病変の部位と進展範囲に依存する<sup>133,134</sup>。孤立性の局所再発は根治的外陰部分切除術で適切に治療できることが多く<sup>30,128,135</sup>、いくつかの研究ではRT±化学療法で若干のDFSが得られている<sup>87,88</sup>。局所領域再発を来した患者を対象とした後ろ向きのレビューでは、化学放射線療法、術前補助化学療法または放射線療法単独による管理が検討された。5年DFS率およびOS率は約20%であったが、単一部分の再発でその病変の大きさが3cm以下で、かつ64.8Gy以上の放射線照射を受けた患者は、5年時点でも無病生存を維持していた<sup>136</sup>。逆に、別の症例

集積研究では、リンパ節転移陽性、腫瘍径 3cm 超、低分化度のいずれかに該当する場合は生存率が低かったことが明らかにされた<sup>137</sup>。中央再発/大きな病変での再発については、患者を慎重に選択した上で骨盤除臓術を施行することで生存期間が延長することが示されている<sup>80,81,138</sup>。選択された治療アプローチに関係なく、リンパ節再発の予後は非常に不良であった<sup>128,135,137,139,140</sup>。

### 委員会の推奨

再発が疑われる場合には、当委員会は胸部/腹部/骨盤 CT または全身 PET/CT 画像検査を含めた画像検査による転移の精査を推奨する。局所および遠隔転移の確認のために生検を考慮することができる。再発例に対する治療の推奨を、再発部位および前治療で分けて概略する。

#### 外陰に限局した再発

再発が臨床的に外陰に限局しており、臨床的にリンパ節転移陰性であり、かつ前治療で放射線療法を受けていない場合には、当委員会は手術と放射線療法で構成される治療経路を推奨する。手術に関する推奨には、根治的切除±片側または両側鼠径リンパ節郭清術が含まれる。中央再発した症例の一部には骨盤除臓術を考慮することができる。切除断端の状態とリンパ節の状態によっては、追加治療の適応となる。切除断端とリンパ節がともに陰性の場合には、経過観察または外照射療法が適切である。断端陽性であるがリンパ節転移の所見を認めない患者では、再切除または外照射療法±小線源治療および/または同時化学療法（化学療法はカテゴリー2B）が選択肢に含まれる。断端陰性であるが外科的に鼠径リンパ節陽性の患者には、外照射療法±化学療法が推奨される。断端陽性で外科的に鼠径リンパ節陽性の患者については、当委員会は状況に応じて外照射療法（±小線源治療）、同時化学療法および/または再切除を推奨している。

再発例に対する手術以外の治療法としては、外照射療法±小線源治療や同時化学療法などがある。さらに肉眼的に残存腫瘍が認められる患者には、切除を考慮することができる。可能であれば、前治療で放射線療法を受けた外陰に限局した再発例も切除の適応となる。再発に対する治療後には、サーベイランスを行うべきである。

#### リンパ節再発または遠隔転移

前治療で骨盤照射を受けて再発した患者と複数の骨盤リンパ節が転移陽性であるか遠隔転移がみられる患者に対しては、全身療法、緩和ケア/支持療法（BSC）、または臨床試験への登録が推奨される。前治療で骨盤照射を受けて鼠径部/骨盤内で孤立性の再発を来した患者の一部では、切除とその後の全身療法を考慮することができる。

再発が鼠径部に限局しており、前治療で放射線療法を受けていない場合は、陽性リンパ節の切除とその後の外照射療法±同時化学療法を考慮する。切除不能のリンパ節には、外照射療法±同時化学療法が適切となる。再発例に対する治療後には、全例でサーベイランスを行うべきである。

#### 再発/転移例に対する全身療法

進行例または再発/転移例の治療については、標準の全身療法レジメンが存在しない。症例報告のレベルでは、様々なレジメンに関していくつかの報告がなされており、子宮頸癌および肛門癌の進行例や他の部位の SCC で有効性が認められたレジメンの外挿に基づくものもある。外陰 SCC の治療に用いられる全身療法の概要については、Reade らによる総説を参照のこと<sup>106</sup>。進行例または再発/転移例の治療について当委員会が推奨する望ましいレジメンとしては、単剤としてのシスプラチンおよびカルボプラチンのほか、シスプラチン/パクリタキセル、カルボプラチン/パクリタキセル、シスプラチン/パクリタキセル/ベバシズマブなどが

ある。そのほかに推奨されるレジメンとしては、単剤としてのパクリタキセルまたはエルロチニブ（エルロチニブはカテゴリー2B）、シスプラチン/ビノレルビン、シスプラチン/ゲムシタビン（カテゴリー2B）、カルボプラチン/パクリタキセル/ペバシズマブ（カテゴリー2B）などがある。ペムブロリズマブは、特定の状況、すなわち PD-L1 陽性または MSI-H/dMMR 腫瘍に対して有用な推奨されるレジメンである。

局所進行外陰癌ではシスプラチン（望ましい）が放射線増感剤として頻用されており、転移例の治療に単剤または多剤併用化学療法として推奨される<sup>83,141</sup>。シスプラチン/パクリタキセルおよびシスプラチン/パクリタキセル/ペバシズマブも、子宮頸癌の進行例または再発/転移例を対象としたランダム化第 III 相試験のデータの外挿に基づいた望ましいレジメンである<sup>142,143</sup>。

カルボプラチンは、転移性子宮頸癌で有効性が認められている別のプラチナ製剤であり、単剤（望ましい）または併用で使用できる。進行または再発/転移性外陰癌患者 6 例の小規模症例集積研究では、この多剤併用レジメンの臨床的有益性は限定的と報告されたが<sup>108</sup>、本ガイドラインでは、シスプラチンに対する非劣性を示唆する進行または再発/転移性子宮頸癌患者でのデータに基づき、同レジメンを選択肢に含めている<sup>144,145</sup>。本ガイドラインで推奨しているカルボプラチンベースの多剤併用レジメンとしては、カルボプラチン/パクリタキセル（望ましい）とカルボプラチン/パクリタキセル/ペバシズマブ（カテゴリー2B）などがある。

パクリタキセル単剤は、進行または再発/転移性外陰癌患者 31 例を対象とした第 II 相試験において、奏効率 14%、PFS 2.6 ヶ月という中等度の有効性を示した<sup>109</sup>。また、シスプラチン/ビノレルビンが再発例の小規模な症例集積研究で検討されており、奏効率 40%、PFS 10 ヶ月、OS 19 ヶ月という成績が報告された<sup>146</sup>。転移病変を有する患者コホートを含めたある第 II 相試験でエルロチニブが検討された。短期的な治療効果

が観察され、部分奏効と病勢安定が登録患者のそれぞれ 27.5%と 40%で認められた<sup>110</sup>。シスプラチン/ゲムシタビンも子宮頸癌のデータに基づきカテゴリー2B の選択肢に含まれているが、症例報告から得られている知見は一貫していない。<sup>147,148</sup>

ペムブロリズマブについて研究がなされ、PD-L1 陽性または dMMR/MSI-H の子宮頸癌に対する二次治療として承認されている<sup>149-151</sup>。それらのデータに基づき、本ガイドラインでもペムブロリズマブを PD-L1 陽性または dMMR/MSI-H の外陰癌に対する二次治療に含めている。初期の研究により PD-L1 陽性外陰癌が PD-1 阻害薬療法の適応となる可能性が示唆され、現在進行中の KEYNOTE-158 試験では、進行外陰癌患者がペムブロリズマブ療法の対象として登録されている（NCT02628067）<sup>152,153</sup>。

## 参考文献

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. CA Cancer J Clin 2018;68:7-30. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29313949>.
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: <http://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: <http://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: <http://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: <http://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: <http://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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22652576>.
13. Faber MT, Sand FL, Albieri 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: <http://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: <http://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: <http://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: <http://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: <http://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: <http://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: <http://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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24095821>.
27. 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. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26790773>.
28. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2014852>.
29. Burger MP, Hollema H, Emanuels AG, et al. The importance of the groin node status for the survival of T1 and T2 vulvar carcinoma patients. *Gynecol Oncol* 1995;57:327-334. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7774836>.
30. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10897008>.
31. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7773938>.

32. Luchini C, Nottage 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26394825>.

33. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1612509>.

34. Raspagliesi F, Hanzot 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16466657>.

35. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2227541>.

36. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8314530>.

37. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24418199>.

38. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12468158>.

39. 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>.

40. 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>.

41. 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:

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

43. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8175023>.

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

45. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17540438>.

46. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23789687>.

47. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26022527>.
48. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9784331>.
49. Ansink A, van der Velden J. Surgical interventions for early squamous cell carcinoma of the vulva. *Cochrane Database Syst Rev* 2000:CD002036. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10796849>.
50. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17027067>.
51. De Hullu JA, Hollema H, Lolkema S, et al. Vulvar carcinoma. The price of less radical surgery. *Cancer* 2002;95:2331-2338. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12436439>.
52. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23747330>.
53. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17095080>.
54. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9226327>.
55. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26856721>.
56. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23201592>.
57. Hayes SC, Janda M, Ward LC, et al. Lymphedema following gynecological cancer: Results from a prospective, longitudinal cohort study on prevalence, incidence and risk factors. *Gynecol Oncol* 2017;146:623-629. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28624154>.
58. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/434024>.
59. Wills A, Obermair A. A review of complications associated with the surgical treatment of vulvar cancer. *Gynecol Oncol* 2013;131:467-479. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23863358>.
60. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18281661>.
61. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22753905>.
62. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25703673>.

63. 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>.

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

65. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19297013>.

66. Te Grootenhuis 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26428940>.

67. 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>.

68. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6694808>.

69. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7729737>.

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

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

72. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21563133>.

73. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1526880>.

74. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17912433>.

75. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8244830>.

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

77. 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:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10620436>.

78. 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:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18379417>.

79. Wilkinson EJ. Superficial invasive carcinoma of the vulva. *Clin Obstet Gynecol* 1985;28:188-195. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3987129>.

80. Forner DM, Lampe B. Exenteration in the treatment of Stage III/IV vulvar cancer. *Gynecol Oncol* 2012;124:87-91. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21992967>.

81. Miller B, Morris M, Levenback C, et al. Pelvic exenteration for primary and recurrent vulvar cancer. *Gynecol Oncol* 1995;58:202-205. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7622106>.

82. 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:

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

83. 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:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16945551>.

84. 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:

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

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

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

86. 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:

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

87. 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:

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

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

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2504651>.

89. 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:

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

90. 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:

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

91. 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:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9747823>.

92. Geisler JP, Manahan KJ, Buller RE. Neoadjuvant chemotherapy in vulvar cancer: avoiding primary exenteration. *Gynecol Oncol* 2006;100:53-57. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16257042>.

93. 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:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8641609>.

94. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1955180>.
95. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8344850>.
96. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9264573>.
97. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16169579>.
98. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20087157>.
99. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10889377>.
100. 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>.
101. Montana GS, Thomas GM, Moore DH, et al. Preoperative chemoradiation for carcinoma of the vulva with N2/N3 nodes: a gynecologic oncology group study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48:1007-1013. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11072157>.
102. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22079361>.
103. 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>.
104. Shylasree TS, Bryant A, Howells RE. Chemoradiation for advanced primary vulval cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2011:CD003752. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21491387>.
105. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16856018>.
106. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24296343>.
107. Chin JY, Hong TS, Ryan DP. Mitomycin in anal cancer: still the standard of care. *J Clin Oncol* 2012;30:4297-4301. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23150704>.
108. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22552830>.
109. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19487487>.

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

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

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

113. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19701032>.

114. 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>.

115. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19481242>.

116. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25618900>.

117. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16889821>.

118. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22266935>.

119. Dusenbery KE, Carlson JW, LaPorte RM, et al. Radical vulvectomy with postoperative irradiation for vulvar cancer: therapeutic implications of a central block. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;29:989-998. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8083101>.

120. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25868965>.

121. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27083660>.

122. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26498775>.

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

124. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10785485>.

125. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1553164>.
126. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15975642>.
127. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15896831>.
128. 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>.
129. Elit L, Reade CJ. Recommendations for Follow-up Care for Gynecologic Cancer Survivors. *Obstet Gynecol* 2015;126:1207-1214. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26551194>.
130. 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>.
131. Hazewinkel MH, Laan ET, Sprangers MA, et al. Long-term sexual function in survivors of vulvar cancer: a cross-sectional study. *Gynecol Oncol* 2012;126:87-92. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22516660>.
132. Westin SN, Sun CC, Tung CS, et al. Survivors of gynecologic malignancies: impact of treatment on health and well-being. *J Cancer* 2016;10:261-270. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26245979>.
133. Mahner S, Prieske K, Grimm D, et al. Systemic treatment of vulvar cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* 2015;15:629-637. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25997120>.
134. Salom EM, Penalver M. Recurrent vulvar cancer. *Curr Treat Options Oncol* 2002;3:143-153. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12057077>.
135. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8428690>.
136. Raffetto N, Tombolini V, Santarelli M, et al. Radiotherapy alone and chemoradiation in recurrent squamous cell carcinoma of the vulva. *Anticancer Res* 2003;23:3105-3108. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12926170>.
137. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6823350>.
138. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24362721>.
139. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8623839>.
140. 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>.

141. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15589606>.
142. 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>.
143. 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>.
144. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25732161>.
145. Lorusso D, Petrelli F, Coiu 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24486604>.
146. Cormio G, Loizzi V, Gissi F, et al. Cisplatin and vinorelbine chemotherapy in recurrent vulvar carcinoma. *Oncology* 2009;77:281-284. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19923866>.
147. 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>.
148. 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>.
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. Frenel JS, Le Tourneau C, O'Neil B, et al. Safety and Efficacy of Pembrolizumab in Advanced, Programmed Death Ligand 1-Positive Cervical Cancer: Results From the Phase Ib KEYNOTE-028 Trial. *J Clin Oncol* 2017;35:4035-4041. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29095678>.
151. Le DT, Durham JN, Smith KN, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science* 2017;357:409-413. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28596308>.
152. 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>.
153. 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>.