

Vulvakarzinom Primär- und Rezidivtherapie
(interdisziplinär)

CCC-GCU-SOP

gültig ab: 30.05.2018

Version: 02

Seite 1 von 9

1. ANWENDUNGSBEREICH UND ZIEL

Diese SOP beschreibt den Ablauf der Primärtherapie und Rezidivtherapie von Patientinnen mit Vulvakarzinom. Diese Arbeitsanweisung gilt im Bereich des AKH/CCC für alle Abteilungen/Kliniken, die an der Therapie von Patientinnen mit Vulvakarzinom beteiligt sind.

2. MITGELTENDE INFORMATION

CATO Anforderung über CATO
 FM Einverständniserklärung zur Chemotherapie/Immuntherapie
 LL Zytostatika Leitfaden zum richtigen Umgang
 <http://intranet.akhwien.at/gm/default.aspx?pid=9909>
 AKH Entsorgung: <http://intranet.akhwien.at/default.aspx?pid=22520>

3. VERWENDETE ABKÜRZUNGEN

A Arzt
 AKH Allgemeines Krankenhaus der Stadt Wien
 CATO Computer Aided Therapy for Oncology
 CCC Comprehensive Cancer Center
 CT Computertomographie
 FA Facharzt
 FIGO International Federation of Gynecology and Obstetrics
 FM Formular
 GCU Gynecologic Cancer Unit
 KG Krankengeschichte
 KIM I Universitätsklinik für Innere Medizin I
 LL Leitlinie
 LKN Lymphknoten
 MA MitarbeiterIn
 MRT Magnetresonanztomographie
 MedUni Wien Medizinische Universität Wien
 OEL Organisationseinheitsleiter
 Pat PatientIn
 PET-CT Positronen-Emissions-Tomographie-CT

	Funktion	Name oT	Datum	Unterschrift
erstellt	MA	Lt Pkt 4 vetr. D. Polterauer	16.05.2018	e.h.
geprüft Inhalt	SOP Koord	Auerbach	17.05.2018	e.h.
geprüft QM-konform	QB	Ujfalusi	22.05.2018	e.h.
freigegeben CCC	OEL	Zielinski	22.05.2018	e.h.
zur Kenntnis	Direktorin AKH	Kornek	23.05.2018	e.h.
zur Kenntnis	Rektor MedUni Wien	Müller	28.05.2018	e.h.

PP	Pflegeperson
QB	Qualitätsbeauftragte/r
SOP	Standard Operating Procedure
UFK	Universitätsklinik für Frauenheilkunde

4. VERANTWORTLICH FÜR DAS QM-DOKUMENT

Für den Inhalt verantwortlicher Autor (ohne Titel, in alphabetischer Reihenfolge): C. Grimm (UFK), W. Haslik (Plastische Chirurgie), T. Helbich (Radiologie), R. Horvat (Pathologie), E. Joura (UFK), M. Krainer (KIM I), R. Pötter (Strahlentherapie), S. Polterauer (UFK), A. Reinhaller (UFK), V. Seebacher (UFK), A. Staudenherz (Nuklearmedizin), E. Steiner (UFK), A. Sturdza (Strahlentherapie).
Für die Umsetzung des Inhalts ist der jeweilige Abteilungsleiter der klinischen Abteilung verantwortlich.

5. ABLAUFDARSTELLUNG (FLOW-CHART)

5.1. Stadieneinteilung

<u>Stadieneinteilung des Vulvakarzinoms FIGO (Modifikation 2009)</u>	
FIGO I	Tumor auf Vulva begrenzt
FIGO IA	Tumor-DM ≤ 2cm, auf Vulva/Perineum begrenzt, Stromainvasion ≤ 1mm, negative LK
FIGO IB	Tumor-DM > 2cm, auf Vulva/Perineum begrenzt, Stromainvasion > 1mm, negative LK
FIGO II	Tumor jeglicher Größe mit Ausbreitung auf perineale Strukturen (distales 1/3 der Urethra, distales 1/3 der Vagina, Anus) negative LK
FIGO III	Tumor jeglicher Größe mit oder ohne Ausbreitung auf perineale Strukturen, positive inguino-femorale Lymphknoten)
FIGO III A	(i) 1 Lymphknotenmetastase ≥ 5 mm oder (ii) 1-2 Lymphknotenmetastase/n < 5 mm
FIGO III B	(i) 2 oder mehr Lymphknotenmetastasen ≥ 5 mm oder (ii) 3 oder mehr Lymphknotenmetastasen < 5 mm
FIGO III C	positive Lymphknoten mit extrakapsulärer Ausbreitung
FIGO IV	Tumorbefall anderer regionärer Lokalisationen oder Fernmetastasen
FIGO IV A	(i) Befall obere 2/3 Urethra und/oder obere 2/3 der Vagina, Mukosabefall von Blase und/oder Rektum und/oder Fixation an Beckenknochen oder (ii) fixierte oder ulzerierte inguino-femorale Lymphknoten
FIGO IV B	Fernmetastasen (inklusive pelvine Lymphknoten)

Stadieneinteilung des Vulvakarzinoms TNM (2010)

- Tis** Carcinoma in situ, VIN III
T1 auf Vulva und Perineum begrenzt
T1a größte Ausdehnung \leq 2 cm und Stromainvasion \leq 1 mm
T1b größte Ausdehnung $>$ 2 cm und/oder Stromainvasion $>$ 1 mm
- T2** Infiltration von Vagina (unteres Drittel), Urethra (unteres Drittel), Anus
- T3** Infiltration der oberen zwei Drittel von Urethra/Vagina, Blasen- und/oder, Rektumschleimhaut und/oder Fixation an Beckenknochen
- N0** regionäre inguino-femorale Lymphknoten nicht befallen
N1a zwei Lymphknotenmetastasen $<$ 5 mm
N1b eine Lymphknotenmetastase beliebiger Größe
- N2a** drei oder mehr Lymphknotenmetastasen $<$ 5 mm
N2b zwei Lymphknotenmetastasen, mindestens eine \geq 5 mm
N2c extrakapsuläre Ausbreitung,
- N3** fixierte oder ulzerierte inguino-femorale Lymphknoten

5.2 Stadiengerechte Primärtherapie

Therapie bei mikroinvasivem Vulvakarzinom (pT1a, N0, M0 = FIGO I A)

- lokale weite Exzision
- Freien Resektionsrand von ≥ 3 mm histologisch anstreben
- keine systematische inguino-femorale Lymphonodektomie, da hier das Risiko für Lymphknotenmetastasen unter 1 % liegt

Therapie bei Frühformen des Vulvakarzinoms

T1b und laterale Tumorlokalisation

(≥ 2 cm Abstand von der Medianlinie – Linie zw. Klitoris, hinterer Kommissur und Anus, Labium minus frei, keine palpablen LKN, unifokaler Tumor)

- radikale lokale Exzision oder Hemivulvektomie oder modifiziert radikale Vulvektomie
- Freien Resektionsrand von makroskopisch >3 mm anstreben
- ipsilaterale inguino-femorale Lymphadenektomie
- Alternativ: ipsilaterale Sentinel Lymphknoten Biopsie mit Schnellschnitt bei Tumordurchmesser <4 cm

T1b und (para-)mediane Tumorlokalisation

- radikale lokale Exzision oder Hemivulvektomie oder modifiziert radikale Vulvektomie
- Freien Resektionsrand von makroskopisch >3 mm anstreben
- bilaterale inguino-femorale Lymphadenektomie
- Alternativ: bilateral Sentinel Lymphknoten Biopsie mit Schnellschnitt bei Tumordurchmesser <4 cm

bei negativem SLN

- Verzicht auf systematische inguino-femorale Lymphonodektomie

bei positivem SLN

- beidseitige systematische inguino-femorale Lymphonodektomie

bei nicht auffindbarem SLN

- systematische inguino-femorale Lymphonodektomie der betroffenen Seite

T2

- modifiziert radikale Vulvektomie, Hemivulvektomie, falls erforderlich distale Urethrateilresektion, Teilresektion der Vagina
- Freien Resektionsrand von makroskopisch >3 mm anstreben
- bilaterale inguino-femorale Lymphadenektomie
- Interdisziplinäre plastisch-rekonstruktive Eingriffe wenn erforderlich (Spalthauttransplantation, Lappenplastik)

T3 / T4

Individuelle Therapieplanung

- Primär Organerhalt (Urethra, Blase, Anus, Rektum) anstreben
- Neoadjuvante Chemo-/Strahlentherapie mit anschließender operativer Sanierung
- Exenterative Eingriffe
- Primäre Radiotherapie ± konkomitante CHT (Teletherapie + Brachytherapie)
- Palliative Radio- / Chemotherapie
- Resektion von suspekten inguino-femorale Lymphknoten (Lymphknotendebulking)
- Bei suspekten pelvinalen Lymphknoten – pelvine Lymphadenektomie (vorzugsweise endoskopisch).
- Interdisziplinäre plastisch-rekonstruktive Eingriffe wenn erforderlich (Spalthauttransplantation, Lappenplastik)

5.3 Adjuvante Therapie

Nachresektion

Nach non-in-sano Resektion ist eine Nachresektion indiziert.

Postoperative, adjuvante Strahlentherapie ± konkomitante CHT

Indikation:

- inguinale und pelvine Radiotherapie bei positivem inguinalem LKN-Status
- bei N0 und Vorliegen von Hochrisiko Kriterien (Tumorgöße > 4 cm, positiver Resektionsrand oder Gefäßeinbrüchen lokale Strahlentherapie erwägen (Vulva-/Dammfeld)
- Lokal: pT3 / pT4 und alle Stadien bei non-in-sano-Resektion sofern keine Nachresektion möglich (Teletherapie ± Brachytherapie)

5.4 Nachsorge

Nachsorge Untersuchung	Jahre 1-3	Jahre 4-5	Jahre 6-10
Klinische Untersuchung und Gesprächsführung	3 Monatlich	6 Monatlich	12 Monatlich
Tumormarker (SCC)	bei Verdacht auf Rezidiv		
Zervix-Zytologie/HPV	12 Monatlich oder HPV Test 5- Jährlich		
Vulvoskopie	bei Auffälligkeiten		
Transvaginale Sonographie	12 Monatlich		
MRT, CT, PET-CT, Knochenszintigraphie, ...	Bei Beschwerden oder sonstigem Bedarf		

5.5. Therapie des Rezidivs

Lokalisation

Therapie

Lokalrezidiv
(Vulva, Leisten)



- Biopsische Verifikation
- Durchuntersuchung
- Falls technisch möglich, Exzision; evtl. Exenteration; falls nötig Plastisch-chirurgische Rekonstruktion
- Falls technisch nicht möglich, lokale Strahlentherapie

Lokalrezidiv
(Vulva, Leisten) nach
Strahlentherapie



- Resektion wenn möglich *und/oder*
- Chemotherapie *und/oder*
- Best Supportive Care

Rezidiv des Beckens
oder mehrfacher
Lokalisationen
oder Fernmetastasen



- Chemotherapie *und/oder*
- Palliative Strahlentherapie *und/oder*
- Best Supportive Care

6. ERLÄUTERUNGEN

6.1. Die Erstvorstellung und klinische Begutachtung der Patientinnen mit Verdacht auf Vulvakarzinom erfolgt entweder in der entsprechenden Ambulanz der UFK oder der Strahlentherapie. Die klinische Untersuchung inkludiert die Inspektion des Anogenitalbereichs, bi-manuelle, rekto-vaginale Palpation, Spiegeluntersuchung ggf mit Zytologie (PAP) Palpation der LKN inguinal, Vulvoskopie mit Essig-Probe.

Die histologische Diagnosestellung erfolgt an der UFK durch eine Stanzbiopsie.

Im Zuge der prätherapeutischen Durchuntersuchung erfolgt eine komplette Erhebung aller notwendigen Befunde inklusive Bildgebung (MRT Becken und Leistenregion bds). Jede Patientin wird prätherapeutisch im interdisziplinären gynäko-onkologischen Tumorboard entsprechend SOP Onkobil Anmeldung angemeldet und vorgestellt.

6.2. Das Staging des Vulvakarzinoms erfolgt klinisch/pathologisch unter Verwendung des FIGO Stadiums (2009) oder der TNM Klassifikation (2010). Die Bestimmung der Invasionstiefe und des inguino-femorale Lymphknotenstatus sind maßgeblich für die Stadieneinteilung und somit für die weitere Therapieplanung und Prognose. Die Beurteilung der inguino-femorale Lymphknoten sollte chirurgisch und histologisch erfolgen, da die klinische oder bildgebende Beurteilung zu ungenau ist,

um eine sichere Dignitätsbestimmung durchführen zu können. Radiologische Befunde werden beim Staging berücksichtigt. Bei gegebener Indikation kann zusätzlich noch ein CT bzw eine Zysto- oder Rektoskopie ergänzt werden.

6.3. Die Patientin wird über Therapieoptionen und Alternativen im Rahmen einer Befundbesprechung aufgeklärt.

6.4. Die primäre chirurgische Therapie soll durch einen erfahrenen Gynäko-Onkologen an einem spezialisierten Zentrum erfolgen. Die lokale lokale Tumorsektion und inguino-femorale Lymphadenektomie werden durch getrennte Inzisionen durchgeführt. Falls erforderlich werden zur Defektdeckung plastisch-rekonstruktive Eingriffe geplant. Die Therapie von kleinen, auf die Vulva beschränkten Tumoren erfolgt durch eine lokale weite Exzision. Ziel ist die Heilung unter Minimierung der physischen und psychosozialen Morbidität. Hierbei müssen neben der primären Läsion der Vulva auch die inguinofemorale Lymphknoten in der Therapieplanung beachtet werden, da ab einer Invasionsstiefe von mehr als 1 mm (Stadium IB) eine Metastasenwahrscheinlichkeit von 8–10 % gegeben ist

6.5. Die inguinofemorale Lymphadenektomie ist in allen Stadien mit Ausnahme des Stadiums Ia indiziert. Eine 3-Inzisionen-Technik (Vulva, Inguinalregion rechts und links) erlaubt eine adäquate, radikale Exzision der primären Läsion und eine bilaterale inguinale Lymphadenektomie mit zumeist akzeptabler postoperativer Morbidität. Bei Tumoren des Stadium I sollte eine inguinale Sentinel Biopsie alternativ zur systematischen inguino-femorale Lymphadenektomie durchgeführt werden. Durch diese Technik kann die Rate an postoperativen Lymphödemen und Wundkomplikationen nachweislich reduziert werden. Die Markierung des inguinalen Sentinel-Lymphknotens sollte präoperativ mit 99mTechnetium-markiertem Nanokolloid das peritumoral appliziert wird ggf zusätzlich intraoperativer Anfärbung mit Patent-Blau erfolgen.

- bei medianem Sitz (< 2 cm zur Medianline) ist immer eine beidseitige Markierung des/der SLN erforderlich. Bei fehlender Detektierung ist eine inguino-femorale Lymphadenektomie notwendig

Bedingungen für alleinigen SLN:

- Expertise des gesamten Teams, insbesondere Operateur + Pathologie (Ultrastaging)
- Markieren und Auffinden des Sentinel LKN
- Bei fehlendem Auffinden des Sentinel LKNs bzw. bei positivem intraoperativ diagnostiziertem LKN Befall muss eine systematische inguino-femorale Lymphadenektomie durchgeführt werden.
- Lokalrezidivrate nach SNL 2,3% bei unifokalem Karzinom bis max. 4 cm Durchmesser und negativem SLN

In der Regel sollte eine alleinige SLN Biopsie bei

- multifokalem Vulva Ca oder Tumordurchmesser > 2 cm
- klinisch und/oder pathologisch positiven LK nicht durchgeführt werden.

6.6 Zusammenfassend ist bei fortgeschrittenen Stadien des Vulvakarzinoms eine neoadjuvante Strahlentherapie vorzugsweise mit Chemotherapie mit darauffolgender chirurgischer Sanierung Therapie der Wahl. Das Management solcher Patientinnen ist jedoch weiterhin individuell und multidisziplinär zu gestalten. Das lokal fortgeschrittene Vulvakarzinom involviert oft benachbarte Organe wie Urethra, Anus, Blase und Rektum, sodass hier primärchirurgische Exzisionsversuche meist zu einem exenterativen Vorgehen ausgeweitet werden müssen. Da diese Methode eine extrem hohe Morbidität und Einschränkung der Lebensqualität für die Patientinnen bedeutet, wird in diesen Stadien eine neoadjuvante Strahlentherapie bzw. eine kombinierte Chemo- und Strahlentherapie empfohlen. Die heute am häufigsten eingesetzten Chemotherapeutika sind Cisplatin, 5-Fluoruracil (5-FU) bzw. der Präkursor von 5-FU Capecitabin und Paclitaxel. Auch der Einsatz einer konkomitanten Chemothera-

pie/Irradiatio mit wöchentlichem Cisplatin in Analogie zum Zervixkarzinom erscheint möglich. Diese präoperativen Therapieschemata haben ein sog. Downstaging des Tumors zum Ziel, um dann eine organerhaltende chirurgische Resektion des primären Tumors und der inguino-femorale Lymphknoten zu ermöglichen. Ein rezenter Cochrane Review verglich verschiedene Therapieformen des lokal fortgeschrittenen Vulvakarzinoms (neoadjuvante und primäre Chemoradiatio versus primäre Operation oder primäre Strahlentherapie). Es konnte dabei kein Unterschied bezogen auf das Überleben und die Nebenwirkungen zwischen neoadjuvanter Chemoradiatio und primärer Operation gezeigt werden

6.7 Die adjuvante Strahlentherapie sollte sowohl die Leiste als auch das kleine Becken miteinbeziehen. Die Frage, ab welcher Zahl positiver Lymphknoten eine adjuvante Strahlentherapie indiziert ist, wird kontrovers diskutiert. Derzeit wird eine adjuvante Strahlentherapie im Anschluss an eine inguinale Lymphadenektomie bei 2 oder mehr mikroskopischen Lymphknotenmetastasen (< 5 mm), bei einer oder mehreren makroskopischen Lymphknotenmetastasen, bei kapselüberschreitender Ausbreitung bei bilateralen mikroskopischen Lymphknotenmetastasen oder dann empfohlen, wenn nur eine kleine Anzahl von Lymphknoten exstirpiert wurde. Eine primäre Strahlentherapie anstelle einer inguinalen Lymphadenektomie bei Frühformen des Vulvakarzinoms und klinisch unauffälligen Leistenlymphknoten ist derzeit nicht empfohlen.

6.8. Die Nachsorge von Patientinnen nach abgeschlossener Therapie erfolgt in den Ambulanzen der UFK bzw. Strahlentherapie. In den ersten drei Jahren erfolgen Kontrollen alle 3 Monate. In den Jahren 4-5 wird das Untersuchungsintervall auf alle 6 Monate ausgedehnt. Ab dem 6. Jahr erfolgen jährliche Kontrollen bis zum 10. Jahr. Die Kontrollen werden abwechselnd mit den niedergelassenen gynäkologischen Fachärzten durchgeführt. Lokale vulvo-perineale Rezidive können normalerweise durch eine Re-Exzision in bis zu 75 % der Fälle beherrscht werden. Deutlich schlechtere 5-Jahres-Überlebensrate finden sich beim Auftreten von inguinalen, pelvinen Lymphknoten- oder auch Fernmetastasen (Maggino et al., 2000). Im Rahmen jeder Nachsorgekontrolle sollte daher eine sorgfältige klinische Untersuchung, bei Bedarf mit Vulvoskopie und Biopsie durchgeführt werden. Jeder unklare oder suspekte Befund muss bioptisch abgeklärt werden. Einmal jährlich werden eine Zytologie der Zervix uteri abgenommen und eine transvaginale Sonographie durchgeführt. Bei Bedarf werden weitere bildgebende Verfahren (CT, MRT, PET-CT) durchgeführt. Die Dokumentation der Nachsorge erfolgt im KIS-System/AKIM-System.

6.9. Der Verdacht auf ein Lokalrezidiv muss durch die Entnahme einer Biopsie gesichert werden. Bei Verdacht auf ein Rezidiv der Leisten sollen eine bildgebende Diagnostik (Sonographie und/oder MRT und/oder PET-CT) und wenn möglich eine bioptische Verifizierung erfolgen. Im Falle eines Rezidivs sollte eine Durchuntersuchung erfolgen, die je nach Bedarf folgende Untersuchungen beinhaltet: gynäkologische Untersuchung inkl. Palpation der Leisten, Vulvoskopie und PE (bei Lokalrezidiv), MRT Becken, Tumormarker (SCC), evtl. CT Thorax/Abdomen, evtl. PET-CT, Zytologie der Zervix uteri. Nach abgeschlossener Durchuntersuchung erfolgt die Vorstellung im interdisziplinären gynäko-onkologischen Tumorboard.

6.10. Die Therapie des Rezidivs richtet sich nach dessen Lokalisation. Ein Lokalrezidiv der Vulva oder der Leisten sollte nach Möglichkeit chirurgisch entfernt werden. Ist dies nicht möglich so kann bei strahlennaiven Patientinnen eine lokale Strahlentherapie durchgeführt werden. Im Falle einer Metastasierung im Becken oder Fernmetastasierung bzw. als Palliativtherapie kann eine Chemotherapie durchgeführt werden. Aufgrund von fehlenden prospektiv randomisierten Studien gibt es keinen Standard für die Wahl der First-line Chemotherapie. Die Wahl der Chemotherapie ist daher individuell zu treffen (Carbo-/Cisplatin +/- Paclitaxel, +/-5-Fluorouracil, +/-Capecitabin). Die Art der Therapie wird im interdisziplinären gynäko-onkologischen Tumorboard festgelegt. Die Patientin wird entweder in der Nachsorgeambulanz oder an der Station 16D über die Diagnose und die vorgeschlagene Therapie aufgeklärt. Die Therapie wird durch die Abteilungen für allgemeine Gynäkologie und gynäkologische Onkologie oder durch die Universitätsklinik für Strahlentherapie durchgeführt. Nach Abschluss der Therapie kann eine abschließende Diagnostik zur Überprüfung des Ansprechens durchgeführt werden (MRT und/oder CT und/oder PET-CT). Im Anschluss daran wird die Patientin erneut in das Nachsorgeprogramm eingeschlossen (siehe 6.9).

7. LITERATUR

Denny L, Quinn M, Hacker N. FIGO Cancer Report 2012. Int J Gynaecol Obstet. 2012 Oct;119 Suppl 2:S89. doi: 10.1016/S0020-7292(12)00458-4.

Faul CM, Mirmow D, Huang Q, Gerszten K, Day R, Jones MW. Adjuvant radiation for vulvar carcinoma: improved local control. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1997 May 1;38(2):381-9. PubMed PMID: 9226327.

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 Dec;68(6):733-40.

Levenback CF, Ali S, Coleman RL, Gold MA, Fowler JM, Judson PL, Bell MC, De Geest K, Spirtos NM, Potkul RK, Leitao MM Jr, Bakkum-Gamez JN, Rossi EC, Lentz SS, Burke JJ 2nd, Van Le L, Trimble CL. 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 Nov 1;30(31):3786-91.

Maggino T, Landoni F, Sartori E, et al. Patterns of recurrence in patients with squamous cell cancer of the vulva. A multicenter CTF Study. Cancer 2000;89:116.

Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. Int J Gynaecol Obstet. 2009 May;105(2):103-4. Erratum in: Int J Gynaecol Obstet. 2010 Feb;108(2):176.

van Doorn HC, Ansink A, Verhaar-Langereis M, Stalpers L. Neoadjuvant chemoradiation for advanced primary vulvar cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2006 Jul 19;(3):CD003752. Review. Update in: Cochrane Database Syst Rev. 2011;(4):CD003752.

van Der Velden J, Ansink A. Primary groin irradiation vs primary groin surgery for early vulvar cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2000;(3):CD002224. Review. Update in: Cochrane Database Syst Rev. 2001;(4):CD002224.

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 Feb 20;26(6):884-9. doi: 10.1200/JCO.2007.14.0566.

8. ÄNDERUNGEN

Datum	Version	Änderung
29.01.2015	01	Erstellung, erste Freigabe
30.05.2018	02	Änderung Layout, Links überprüft und geändert, 5.1. überarbeitet, Änderungen 5.2, 5.4