

Aus der Sektion Medizin
der Universität zu Lübeck
Promotionskommissionsvorsitz: Prof. Dr. med. K.-F. Klotz

**Stellenwert der intratumoralen Elektrochemotherapie mit Bleomycin
für die Behandlung des Mundhöhlenkarzinoms.
Zehn-Jahres-Ergebnisse einer kontrollierten Langzeitstudie.**

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
(Dr. med.)
der Universität zu Lübeck
– aus der Sektion Medizin –

vorgelegt von
Henrike Alexandra Faesser
aus Hamburg

Lübeck 2025

1. Berichterstatterin: PD Dr. med. Dr. med. dent. Corinna E. Zimmermann

Kobetreuer: Prof. Dr. med. Karl-Friedrich Klotz

2. Berichterstatter: PD Dr. med. Tamer Soror, M.Sc.

Tag der mündlichen Prüfung: 27.01.2025

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 28.01.2025

Promotionskommission der Sektion Medizin

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	V
Tabellenverzeichnis	VI
Abkürzungsverzeichnis	VII
1 Einleitung.....	1
1.1 Das Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle.....	1
1.1.1 Epidemiologie	1
1.1.2 Diagnostik	2
1.1.3 Therapie.....	2
1.1.4 Lebensqualität	3
1.1.5 Prognose	4
1.2 Die Elektrochemotherapie	5
1.2.1 Die Elektroporation	5
1.2.2 Bleomycin	6
1.2.3 Elektrochemotherapie mit Bleomycin	7
1.2.4 Vaskuläre Effekte.....	11
1.2.5 Studienlage und klinischer Alltag.....	12
1.3 Zielsetzung	14
2 Patienten und Methoden	15
2.1 Patientendaten	15
2.2 Studienteilnehmer	16
2.2.1 Einschlusskriterien für die Elektrochemotherapie.....	16
2.2.2 Einschlusskriterien für die konventionelle chirurgische Therapie	18
2.3 Fragebögen	19
2.3.1 EORTC QLQ H&N 35 Assessment	19
2.3.2 PSS-HN Assessment.....	19
2.4 Behandlungsmethoden	19
2.4.1 Elektrochemotherapie.....	19
2.4.2 Konventionelle chirurgische Therapie.....	21
2.4.3 Weitere Therapiemodalitäten.....	22
2.5 Datenauswahl.....	22
2.5.1 Anästhesie- und Operationsdauer	22
2.5.2 Nebenwirkungen und Severe Adverse Events	22
2.5.3 Behandlungsbedingte Modifikationen.....	22
2.5.4 Schmerzmedikation	22
2.5.5 Hospitalisierungsdauer	23
2.5.6 Kosten.....	23

2.5.7	Lebensqualität.....	23
2.5.8	Follow-up und Rezidiventwicklung.....	23
2.6	Statistik	24
3	Ergebnisse.....	27
3.1	Patientencharakteristika	27
3.2	TNM-Klassifikation und Tumorstadien.....	27
3.3	Weitere Therapiemodalitäten	30
3.4	Überleben und Rezidive	31
3.5	Nebenwirkungen.....	33
3.6	Modifikationen im Therapieverlauf.....	36
3.7	Anästhesie- und Operationsdauer	36
3.8	Dauer der Hospitalisierung	38
3.9	Kosten der Behandlungsverfahren	39
3.10	Auswertung der Fragebögen zur Lebensqualität.....	41
4	Diskussion	43
4.1	Diskussionseinleitung	43
4.2	Überlebensraten und Rezidivrisiken	43
4.2.1	Technische Aspekte der Durchführung.....	44
4.2.2	Histopathologische Beurteilung	45
4.2.3	Verträglichkeit und Nebenwirkungen	46
4.3	Notwendigkeit von Modifikationen	49
4.4	Behandlungszeit und Kostenintensität	49
4.5	Lebensqualität der ECT-Patienten	50
4.6	Limitationen dieser Arbeit	51
5	Zusammenfassung	53
6	Literaturverzeichnis	55
7	Anhänge.....	65
Anhang A:	EORTC QLQ H&N 35 Assessment Fragebogen	65
Anhang B:	Performance Status Scale for Head & Neck Cancer Patients	
– PSS-HN	67
Anhang C:	Ethikerklärung.....	69
8	Danksagung.....	71
9	Lebenslauf	73

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1:	Schematische Darstellung der Elektrochemotherapie.	5
Abb. 2:	Schematische Darstellung des konzentrischen Injektionsmusters zur intratumoralen Injektion eines Zytostatikums im Rahmen der ECT.	8
Abb. 3:	Schematische Darstellung des Injektionsmusters in allen Ebenen unter sukzessiver Retraktion der Injektionsnadel.	9
Abb. 4:	Verschiedene Elektrodentypen zur Durchführung der Elektroporation	10
Abb. 5:	Darstellung der vaskulären Effekte (vascular lock) der Elektroporation	12
Abb. 6:	Schematische Darstellung der schrittweisen intratumoralen Zytostatikum-Applikation samt Sicherheitsabstand (A) sowie der sich überlappenden Elektroporations-Zonen (B)	21
Abb. 7:	Kaplan-Meier-Kurve	32
Abb. 8:	Hazardrate.....	32
Abb. 9:	Intraorale Aufnahmen von Patient Nr. 6 der ECT-Gruppe	34
Abb. 10:	Vergleich der Verfahrensdauer	37
Abb. 11:	Vergleich der Gesamtdauer der Verfahren	37
Abb. 12:	Vergleich der Gesamtdauer der Vollnarkose	38
Abb. 13:	Vergleich der Hospitalisierungsdauer.....	39
Abb. 14:	Vergleich der geschätzten Kosten	40

Tabellenverzeichnis

Tab. 1:	In dieser Studie für die Elektroporation verwendete Applikatortypen... 20
Tab. 2:	Patientenübersicht..... 28
Tab. 3:	pTNM-Klassifikation der Testgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe. 29
Tab. 4:	Postoperative R-Klassifikation..... 30
Tab. 5:	Ergebnisse der Cox-Regression..... 33
Tab. 6:	Postoperativ beobachtete Nebenwirkungen in beiden Gruppen. 34
Tab. 7:	Analgetikabedarf..... 35
Tab. 8:	Aufstellung der pauschalen Kosten. 40
Tab. 9:	Performance Status Scale Assessment (PSS-HN) 42

Abkürzungsverzeichnis

CI	Konfidenzintervall
CT	Computertomographie
cTNM	klinisch ermittelte Tumor-Klassifikation
d	Tage
DNA	Desoxyribonucleinsäure
ECT	Elektrochemotherapie
EPT	Elektroporation
Hb	Hämoglobin
HR	Hazard Ratio
HPV	Humanes Papillomavirus
IU	International Units
LKM	Lymphknotenmetastasen
MRT	Magnetresonanztomographie
ND	Neck Dissection
OR	Odds Ratio
PEC	Plattenepithelkarzinom
PEG	Perkutane endoskopische Gastrostomie
PEN	Panendoskopie
pTNM	pathologische, postoperative histologische Tumor-Klassifikation
SAE	Severe Adverse Events
SD	Standardabweichung
SND	Simultane Neck Dissection
SOP	Standard Operating Procedures
TNM	Tumor-Klassifikation (T = Tumor, Ausdehnung; N = Nodus, Lymphknotenmetastasen; M = Metastasen, Fernmetastasen)
UICC	Union for International Cancer Control
US	Ultraschall

1 Einleitung

1.1 Das Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle

1.1.1 Epidemiologie

Etwa 5 % aller malignen Tumoren sind Mundhöhlenkarzinome, welche die Regionen des nicht keratinisierten Lippenrots, des Mundvorhofs, des Mundbodens, der vorderen Zweidrittel der Zunge, der Vorderfläche des weichen Gaumens, des harten Gaumens, der Alveolarfortsätze, des retromolaren Dreiecks sowie der Innenwange betreffen [36, 57]. 95 % der Mundhöhlenkarzinome sind Plattenepithelkarzinome [36, 48]. Weltweit treten jährlich circa 200.000 bis 350.000 Neuerkrankungen auf, wobei seit den Neunzigerjahren des letzten Jahrhunderts ein weltweiter Anstieg der Erkrankungshäufigkeit registriert wurde [3, 36, 69]. Das Lebenszeitrisiko, an einem Mundhöhlenkarzinom zu erkranken, lag 2013 bei europäischen Männern bei schätzungsweise 1,85 %, bei europäischen Frauen bei schätzungsweise 0,37 % [58]. In Deutschland liegt die Inzidenz derzeit bei circa 10.000 Neuerkrankungen pro Jahr. Männer sind häufiger betroffen als Frauen und weisen ein jüngeres mittleres Erkrankungsalter auf (55 bis 65 Jahre versus 50 bis 75 Jahre) [48, 94]. Das Mundhöhlenkarzinom steht in Deutschland bei Männern an siebter Stelle der häufigsten Krebserkrankungen [36]. Als Hauptrisikofaktoren für die *de novo* Entstehung eines Plattenepithelkarzinoms der Mundhöhle gelten jede Form von Alkohol- und Tabakabusus [84, 89]. Wirken beide Faktoren zusammen, potenziert sich ihr Effekt. Dies ist darin begründet, dass Alkohol die Permeabilität der Mundschleimhaut erhöht, sodass tabakassoziierte Karzinogene in tiefere Gewebeschichten eindringen können [12, 18]. Als weitere Risikofaktoren gelten chronische mechanische Reizungen, chronische Candidiasis, einseitige Ernährungsweisen, eine schlechte Mundhygiene sowie angeborene oder erworbene Immunschwäche. Zunehmende Bedeutung gewinnt die chronische Infektion mit humanen Papillomaviren (HPV), insbesondere mit den Typen HPV-16 und HPV-18 [6]. HPV-positive Mundhöhlenkarzinome sind in der Regel mit einem jüngeren Erkrankungsalter, dem Fehlen zusätzlicher Risikofaktoren sowie einer besseren Prognose assoziiert [23, 41]. Da mitunter ein gehäuft familiäres Auftreten beobachtet werden kann, wird auch eine genetische Veranlagung für die Entwicklung von Mundhöhlenkarzinomen angenommen [4, 68].

1.1.2 Diagnostik

Obwohl die Erkrankungshäufigkeit ansteigt und das Durchschnittsalter der Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose abnimmt, ist die öffentliche Wahrnehmung für diese Problematik gering [44]. Mundhöhlenkarzinome bleiben oft lange asymptomatisch und weisen keine einheitliche Klinik auf, was zu Fehlinterpretationen und einer Verschleppung der Diagnose führen kann [13, 75]. Nach wie vor werden 90 % der Tumoren erst im fortgeschrittenen Stadium entdeckt [61], wobei 40 % der Patienten zu diesem Zeitpunkt bereits Lymphknotenmetastasen (LKM) aufweisen [100].

Da die Heilungschancen bei Frühbefunden wesentlich besser sind, kommt der Früherkennung und Aufklärung der Patienten eine zentrale Bedeutung zu. Als fakultative Präkanzerosen, die engmaschige Kontrollen erfordern, gelten Leukoplakien, Erythroplakien [68] und ein Lichen planus mucosae [5]. Es wird empfohlen, alle suspekten Läsionen, die über 14 Tage hinweg bestehen, histologisch abzuklären [13].

Zur Sicherung der klinischen Verdachtsdiagnose eines Mundhöhlenkarzinoms wird eine Exzisionsbiopsie durchgeführt. Wenn ein Karzinom histopathologisch nachgewiesen und kategorisiert werden konnte, erfolgt das klinische Staging mit Hilfe von bildgebenden Verfahren wie Ultraschall (US), Computertomographie (CT), Magnetresonanztomographie (MRT) und Panendoskopie (PEN). Daraus resultiert das c-TNM-Stadium gemäß der Klassifikationen des UICC (Union for International Cancer Control).

1.1.3 Therapie

Hinsichtlich der Therapie des Mundhöhlenkarzinoms gibt es bisher keine einheitliche Empfehlung [100]. Eingesetzt werden chirurgische, strahlentherapeutische und chemotherapeutische Methoden. Dies erfolgt in Abhängigkeit des Alters und Allgemeinzustandes des Patienten, der behandlungsbedingten Morbidität, der funktionellen und ästhetischen Konsequenzen sowie des voraussichtlichen Behandlungserfolges. Dabei sollten wichtige Funktionen wie Kauen, Schlucken, Artikulation und Phonation besonders berücksichtigt werden [71, 97]. Bei operablen Befunden sollte auf die vollständige Resektion des Tumors geachtet werden, da eine verfehlte R0-Resektion die Prognose des Patienten maßgeblich verschlechtert [15, 47, 95]. Zusätzlich sollte stets eine elektive Halslymphknotenausräumung im Sinne einer Neck

Dissection (ND) erfolgen, da der Verzicht auf eine prophylaktische Halslymphknotenraumräumung immer mit einer schlechteren Prognose einhergeht [26, 52, 88]. Im Rahmen der Deckung der Gewebedefekte werden lokale Lappenplastiken und mikrovasculär gestielte Gewebetransplantationen eingesetzt. Die durch die Resektion und Rekonstruktion bedingten anatomischen Veränderungen führen oftmals zu kosmetischen und funktionellen Einschränkungen der Patienten. Strahlen- und Chemotherapien können ebenfalls nebenwirkungsreich sein und zu Funktionseinschränkungen führen. Sehr häufig leiden Patienten unmittelbar im Anschluss an die Radiotherapie unter einer Xerostomie und Mukositis, während mögliche Spätfolgen eine Osteoradionekrose, eine Schädigung der Zahnhartsubstanz und des Zahnhalteapparates sowie eine Fibrose im Bereich der Kau- und Schlundmuskulatur sein können [22, 28].

1.1.4 Lebensqualität

Durch die Lokalisation und das Wachstum des Tumors ist die Lebensqualität der Patienten oft stark eingeschränkt. Während Tumoren mit einer Größe ≤ 1 cm häufig asymptomatisch bleiben, können größere Läsionen mit einem Fremdkörpergefühl, mit Sprechstörungen und Schluckbeschwerden einhergehen. Zudem können eine veränderte Okklusion, ein Foetor ex ore, Blutungen sowie Schmerzen auftreten [100]. Bei den meisten Patienten tritt durchschnittlich zwei bis drei Monate nach der Erstdiagnose eine schwere depressive Verstimmung auf [42, 43]. Auch die verschiedenen Therapiemodalitäten führen durch ihre Invasivität und Toxizität oftmals zu ausgeprägten, schmerzhaften funktionellen und kosmetischen Veränderungen, die mit Einschränkungen der Lebensqualität der Patienten einhergehen können. Um die Lebensqualität vor, während und nach der Therapie zu verbessern, sollte ab dem Zeitpunkt der Diagnosestellung eine interdisziplinäre Zusammenarbeit erfolgen. Ein besonderes Augenmerk sollte dabei auf die Erhaltung der Sprach- und Schluckfunktion gelegt werden, weshalb idealerweise bereits vor Therapiebeginn ein erfahrener Logopäde, Phoniater, Physiotherapeut und Ernährungsberater hinzugezogen werden sollten [2, 80]. Auch die psychosoziale Betreuung der Betroffenen ist zunehmend von großer Bedeutung, da etwa ein Viertel der Patienten mit Mundhöhlenkarzinom unter Angst, Depressionen und einer subjektiv verminderten Lebensqualität leidet [10, 39, 93].

1.1.5 Prognose

Obwohl sich die Verfahren zur Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms weiter entwickelt haben, hat sich die Prognose der Patienten mit Mundhöhlenkarzinom in den vergangenen Jahren insgesamt kaum verbessert [20]. Die 5-Jahres-Überlebensrate von Patienten mit Mundhöhlenkarzinom im Frühstadium ohne Lymphknotenmetastasen liegt laut Studienlage bei 56–87 % [32, 70, 100]. Die 10-Jahres-Überlebensrate liegt bei 61–89 % [73]. Nach wie vor wird die Prognose maßgeblich durch den Zeitpunkt der Erstdiagnose beeinflusst [58]. Sobald Lymphknotenmetastasen vorliegen, sinkt die 5-Jahres-Überlebensrate ungefähr auf die Hälfte des Ausgangswertes [100]. Bei einem Fünftel der Patienten tritt ein loko-regionäres Rezidiv auf, welches der häufigste Grund für ein Missslingen der Therapie ist [100]. Laut Literatur liegt die 5-Jahres-Rezidivrate bei Patienten mit Mundhöhlenkarzinom im Frühstadium derzeit bei 10–16 % [9]. 76 % der Rezidive treten innerhalb der ersten zwei Jahre nach abgeschlossener Primärbehandlung auf [14]. Als Risikofaktoren für das Entstehen eines Lokalrezidivs gelten die fortgeführte Exposition zu Alkohol und Tabak, eine Tumorinvasionstiefe ≥ 5 mm, eine perineurale Invasion, eine hohe T- und pN-Klassifikation, eine extrakapsuläre Ausbreitung sowie ein tumorfreier Abstand zum Resektionsrand von ≤ 5 mm [29, 51, 100]. Wie bereits *Rusthoven et al.* feststellten, geht das Mundhöhlenkarzinom mit einer schlechteren Prognose als andere Kopf-Hals-Tumoren einher [85]. Nach wie vor ist die Frage nach geeigneten Therapiemodalitäten zur Verbesserung der Lebensqualität und des Langzeitüberlebens der Betroffenen von großer Wichtigkeit.

1.2 Die Elektrochemotherapie

1.2.1 Die Elektroporation

Die Elektrochemotherapie (ECT) ist ein lokales Therapieverfahren in der Onkologie. Sie beruht auf der Tatsache, dass sich die Struktur von Zellmembranen durch das Anlegen einer elektrischen Spannung temporär verändert und somit für normalerweise impermeable Chemotherapeutika durchlässig wird. Dieses Phänomen wird auch als *Elektroporation* bezeichnet (Abb. 1).

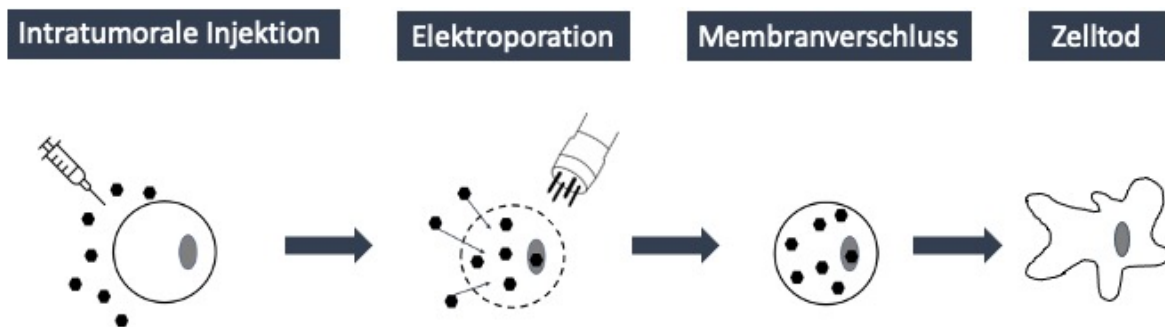


Abb. 1: Schematische Darstellung der Elektrochemotherapie.

Zunächst erfolgt eine intravasale oder intratumorale Applikation eines Zytostatikums. Anschließend werden mit Hilfe von Elektroden elektrische Pulse an das zu behandelnde Gewebe abgegeben. Ab einem Schwellenwert von 200 bis 300 mV verändert sich das transmembranäre Potential einer Zelle [30, 46, 91], was zu einer Permeabilisation der Zellmembran führt [50]. Die für diesen Vorgang notwendige Feldstärke richtet sich nach der zu behandelnden Zellart und muss an diese angepasst werden, um die Lebensfähigkeit der Zellen nicht zu beeinträchtigen [82]. Es ist ebendiese Feldstärke, die das Ausmaß der Permeabilisation über die Fläche der Zellmembran bestimmt, während die Wirksamkeit der Permeabilisation durch die Anzahl und Dauer der applizierten elektrischen Pulse definiert wird [30, 83]. Es wird angenommen, dass auf diesen elektrischen Reiz hin Aquaporine oder Rezeptor-ähnliche Strukturen gebildet werden, welche die ursprüngliche Zusammensetzung der Zellmembran ändern [79, 82]. Der genaue Mechanismus ist bisher jedoch unzureichend geklärt. Gesichert ist hingegen, dass Moleküle, die aufgrund ihrer Größe oder Ladung normalerweise nicht membrangängig sind, durch diese „Fenster“ in das Zellinnere gelangen können [72, 76, 82]. Nach Entfernung der Spannungsquelle erfolgt der erneute Verschluss der Zellmembran. Die Veränderungen sind somit reversibel, sodass die Zellen den Eingriff unter Erhalt ihrer Integrität überleben

[8, 74]. Mit dem Verschluss der Zellmembran erfolgt gleichzeitig die Wiederherstellung ihrer Barrierefunktion, und das Zytostatikum verbleibt intrazellulär, wo es seine Wirkung verrichten kann (Abb. 1).

Im Verlauf der letzten drei Jahrzehnte hat sich gezeigt, dass die Elektroporation eine wirksame Methode darstellt, um nicht nur Zytostatika, sondern auch Nucleinsäuren, Antikörper oder andere Proteine über die Zellmembran zu transportieren [37, 64]. Der Terminus *Elektrochemotherapie* steht folglich für die Verbindung aus Elektroporation und Chemotherapie [7].

1.2.2 Bleomycin

Das prominenteste Chemotherapeutikum, das im Rahmen der Elektrochemotherapie verwendet wird, ist Bleomycin. Bleomycin zählt zu den zytostatischen, hydrophilen Glykopeptid-Antibiotika und weist ein Molekulargewicht von circa 1.500 Da auf [38]. Aufgrund seiner hydrophilen Beschaffenheit kann es unter physiologischen Bedingungen lipophile Zellmembranen nicht passieren. Seine antineoplastische Wirkung entfaltet es jedoch erst auf intrazellulärer Ebene. Während zum Zeitpunkt der ersten klinischen Studie von *Belehradek et al.* der genaue Wirkmechanismus noch unbekannt war [7], weiß man heute, dass Bleomycin als Chelator wirkend in einem Fe^{2+} -Bleomycin- O_2 -Komplex an die kleine Furche der Desoxyribonucleinsäure (DNA) bindet und dort auf Ebene der Linker-DNA benachbarte Nucleosomen voneinander trennt [38]. Es führt also zu Einzel- und Doppelstrangbrüchen in der DNA und somit zum Zelltod [76]. Um die Apoptose auszulösen, sind laut *Belehradek et al.* nur einige Hundert, laut *Gothelf et al.* jedoch mindestens einige Tausend Moleküle Bleomycin vonnöten [7, 38]. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Zelle bei geringen zellulären Bleomycin-Konzentrationen in der G_2 -M-Phase arretiert, sich vergrößert und langsam abstirbt, wohingegen bei hohen zellulären Bleomycin-Konzentrationen die DNA-Schädigungen und die folgende Apoptose nur einige Minuten dauern [67]. Schätzungsweise lässt sich die Zytotoxizität von Bleomycin durch die Elektroporation um den Faktor 300 bis 700 steigern [35, 79]. *Gehl et al.* und *Jaroszeski et al.* erkannten, dass sich eine Steigerung der Zytotoxizität in solchem Maße nur bei Bleomycin, jedoch bei keinem anderen hydrophilen, lipophilen oder amphiphilen Medikament beobachten ließ [35, 50]. Daher gilt es heute im Rahmen der ECT als Medikament der Wahl. Intrazellulär wird Bleomycin von einer

spezifischen Hydrolase metabolisiert und dadurch inaktiviert. Es gibt einige Gewebearten, in denen die Bleomycin-Hydrolase nur in geringen Konzentrationen vorhanden ist, sodass dort Zellschäden gehäuft auftreten. So weist die systemische Anwendung von Bleomycin eine erhöhte Toxizität in der Haut und im Lungengewebe auf, weshalb die Entwicklung einer Lungenfibrose und Hautveränderungen zu den charakteristischen unerwünschten Nebenwirkungen einer konventionellen systemischen Chemotherapie mit Bleomycin zählen [9, 82]. Demzufolge hat die lokale ECT mit Bleomycin den wesentlichen Vorteil, dass das Zytostatikum zwar leicht in die Zelle hineingelangen, nach Entfernung der Spannungsquelle jedoch nicht mehr hinausgelangen kann. Es ist davon auszugehen, dass sich die unerwünschten Nebenwirkungen des Bleomycins so auf ein Minimum reduzieren lassen [19, 56, 79].

1.2.3 Elektrochemotherapie mit Bleomycin

Gemäß der Leitlinien für eine Elektrochemotherapie mit Bleomycin [35, 64] darf im Verlauf der Behandlung eine Lebenszeitdosis von Bleomycin von 400 Units (U) beziehungsweise 400.000 IU (International Units) nicht überschritten werden. Dabei entspricht 1 U (1.000 IU) etwa 0,56–0,66 mg Bleomycin [38].

Die Menge der benötigten Bleomycin-Dosis richtet sich nach dem errechneten Tumolvolumen und der Applikationsform. Im Rahmen der ECT kann das Bleomycin systemisch oder lokal appliziert werden. Wird das Bleomycin intravenös verabreicht, wird zunächst die Körperoberfläche des Patienten aus dessen Körpergewicht und Körpergröße berechnet. In den meisten Fällen wird anschließend eine Bleomycin-Lösung mit einer Konzentration von 15.000 IU/m² infundiert [54, 56, 76]. Wird das Bleomycin intratumoral injiziert, werden für die Konzentration der Bleomycin-Lösung in Abhängigkeit des Tumolvolumens oft Richtwerte von 1.000–5.000 IU/ml angegeben [34, 45].

Bleomycin wird innerhalb von 24 Stunden zu 60–70 % renal eliminiert, weshalb die Nierenfunktion der Patienten im Rahmen der Therapie berücksichtigt werden und die Bleomycin-Dosis gegebenenfalls angepasst werden muss. Entsprechende Dosisreduktionen haben in der Vergangenheit ebenfalls zu zufriedenstellenden Ergebnissen geführt [35, 40].

Wie bereits erwähnt, kann Bleomycin im Rahmen der Elektrochemotherapie entweder intravenös (i. v.) oder intratumoral (i. t.) appliziert werden. *Heller et al.* führten

1998 eine Studie durch, in der die beiden Verabreichungsformen von Bleomycin miteinander verglichen wurden, wobei die intratumorale Injektion zu höheren Reaktionsraten führte. Es zeigte sich außerdem, dass auf diese Weise mehrere Tumoren unabhängig voneinander innerhalb eines länger andauernden Eingriffs behandelt werden können, ohne dass dabei mit demselben Ausmaß an Nebenwirkungen zu rechnen ist wie bei einer systemischen Applikation des Chemotherapeutikums [45]. In den Standard Operating Procedures (SOP) für die Elektrochemotherapie von Hauttumoren und kutanen Metastasen empfohlen *Gehl et al.* 2018, eine intratumorale Verabreichung für einzelne, kleinere Tumoren (≤ 3 cm Tumorgroße) und eine intravenöse Verabreichung für multiple, größere Tumoren (≥ 3 cm Tumorgroße) zu wählen [34]. Bei der intratumoralen Bleomycin-Applikation ist darauf zu achten, dass das Tumolvolumen samt einem Sicherheitsabstand von meist 0,5–1 cm ausreichend infiltriert wird. Um eine möglichst vollständige Gewebeeinfiltration in allen drei Dimensionen zu gewährleisten, sollten folgende drei Schritte berücksichtigt werden:

1. Es sollte eine schematische Injektion vorgenommen werden, indem beispielsweise ein konzentrisches Injektionsmuster (s. Abb. 2) oder eine systematische Injektion nach Einteilung des zu behandelnden Volumens in Quadranten (s. Abb. 3) gewählt wird.
2. Die Injektionen sollten kontinuierlich, unter sukzessivem Rückzug der Nadel durchgeführt werden (s. Abb. 3).
3. Die Injektionsareale sollten sich in allen Richtungen überlappen (s. Abb. 2 und Abb. 3).

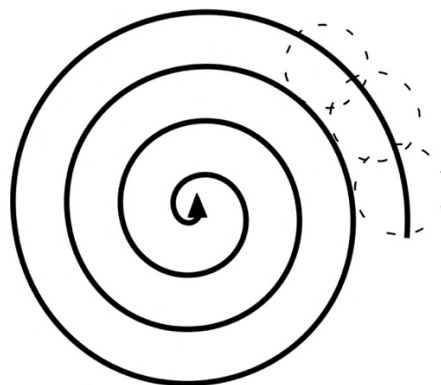


Abb. 2: Schematische Darstellung des konzentrischen Injektionsmusters zur intratumoralen Injektion eines Zytostatikums im Rahmen der ECT.

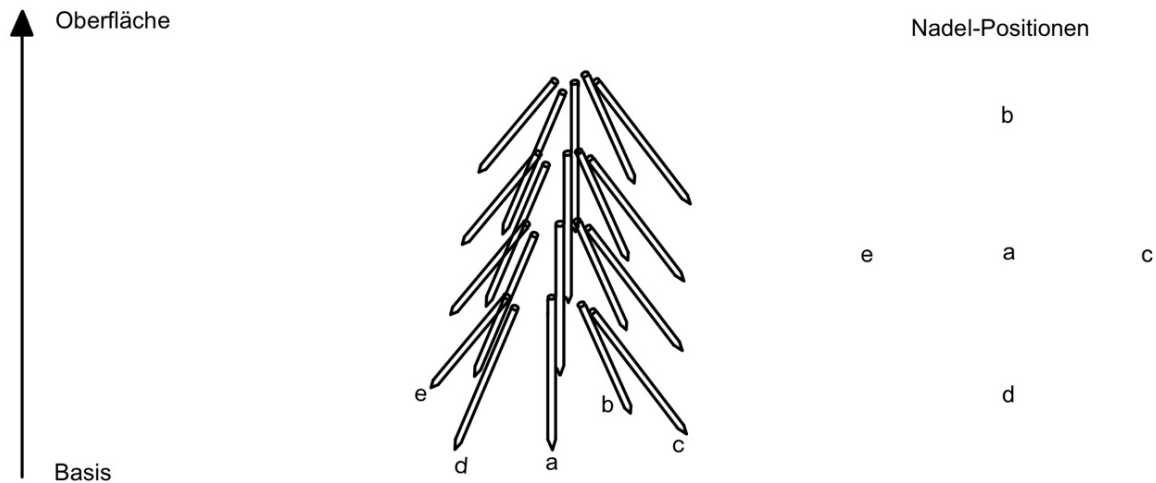


Abb. 3: Schematische Darstellung des Injektionsmusters in allen Ebenen unter sukzessiver Retraktion der Injektionsnadel.

Domenge et al. machten 1996 zufällig die Entdeckung, dass jene Läsionen, die innerhalb eines Zeitfensters zwischen der 8. und 28. Minute nach der Applikation von Bleomycin der Elektroporation unterzogen wurden, eine besonders ausgeprägte antitumorale Reaktion zeigten [27]. Seitdem gilt die Einhaltung dieses zeitlichen Ablaufs als Richtwert für die Durchführung der Elektrochemotherapie [34, 65]. Nach der intratumoralen Bleomycin-Applikation, sollte die Elektroporation in dem zuerst infiltrierten Tumorareal begonnen und nach demselben Schema wie die Bleomycin-Injektion vorgenommen werden, um das gesamte Gewebe vollständig abzudecken [34].



Abb. 4: Verschiedene Elektrodentypen zur Durchführung der Elektroporation. Entnommen aus Gehl et al. [34]

Für die Elektroporation stehen verschiedene Elektrodentypen zur Verfügung (s. Abb. 4). Entsprechend der vorliegenden Tumorgröße, -tiefe und -erreichbarkeit werden eine oder mehrere Elektroden verwendet [79, 82]. Während sich Elektroden mit parallel angeordneten Nadeln insbesondere für Tumoren mit einem maximalen Durchmesser von ≤ 3 cm eignen, können größere Tumorareale besser durch Elektroden mit hexagonal angeordneten Nadeln abgedeckt werden. Fingerelektroden werden aufgrund ihrer Flexibilität vorzugsweise im Rahmen der Behandlung von Schleimhauttumoren oder besonders schwer zugänglichen Tumoren eingesetzt. Die einzelnen elektrischen Pulse dauern jeweils $100 \mu\text{s}$ an und weisen eine Rechteck-Wellenform auf. In Abhängigkeit von der Größe des zu behandelnden Gebietes werden die elektrischen Pulse zur Elektroporation mit Feldstärken von $100\text{--}1.000$ V/cm und Frequenzen von $0,5\text{--}4$ Hz appliziert [8, 79].

1.2.4 Vaskuläre Effekte

In einer *in-vitro*-Studie von 2001 untersuchten *Cemazar et al.* die Auswirkungen der Elektrochemotherapie mit Bleomycin auf menschliche Endothelzellen [19]. Sie beobachteten, dass das erzeugte elektrische Feld zu einer reflexartigen Vasokonstriktion führte und die Endothelzellen schädigte. Der Blutfluss im Tumorgewebe war für die folgenden zwölf Stunden stark reduziert. 2010 bestätigen *Jarm et al.* in einem Review, dass die Elektroporation zu zwei gravierenden Veränderungen im Gefäßsystem führte, welche sich im Rahmen der onkologischen Therapie ausnutzen ließen [49]: es zeigte sich, dass die glatten Muskelzellen der Arteriolen innerhalb von wenigen Sekunden nach der Elektroporation reflexartig kontrahieren (s. Abb. 5). Diese erste Reaktion wird durch das sympathische Nervensystem vermittelt, welches wiederum durch die elektrischen Pulse aktiviert wird. In einer darauffolgenden zweiten, 30 Minuten bis mehrere Stunden andauernden Phase verändert sich die Zusammensetzung des Zytoskeletts und damit die Struktur der Endothelzellen. Durch Veränderungen in den Microtubuli und den Microfilamenten verlieren die Endothelzellen ihre Kontraktilität und die Zell-Zell-Kontakte werden aufgelöst, was zu einer Schwellung und Rundung der Endothelzellen führt. Durch diese strukturelle Veränderung wird der Gefäßwiderstand erhöht und der Blutfluss reduziert. Die verschlechterte Durchblutung bedingt, dass das Chemotherapeutikum nach der Elektroporation nicht mehr durch den Blutfluss ausgewaschen werden kann und im Tumorgewebe akkumuliert. Diese Reaktion wird gemeinhin als *vascular lock* bezeichnet [49, 56, 59, 96]. Die ursprüngliche Durchblutung ist erst 24 Stunden nach der Elektroporation vollständig wiederhergestellt, da die Endothelzellen besonders sensibel gegenüber den Effekten der Elektroporation sind. Da das Blut die elektrische Spannung besonders gut leitet, ist die elektrische Feldstärke an der Grenze zwischen Blut und Gefäßwand bzw. Endothelzellenverband circa 40 % höher als in umliegenden Gewebeteilen [87]. Es konnte nachgewiesen werden, dass bei Tumoren, die einer ausreichend hohen Bleomycin-Dosis ausgesetzt wurden, die normale Tumordurchblutung selbst nach einigen Tagen nicht vollständig wiederhergestellt ist. Dies ist auf die Wirkung des Bleomycins zurückzuführen, das im Rahmen der Elektroporation in den Intrazellulärraum der Endothelzellen gelangt und deren Apoptose auslöst. Also werden auch die Blutgefäße des Tumorgewebes irreparabel geschädigt [49].

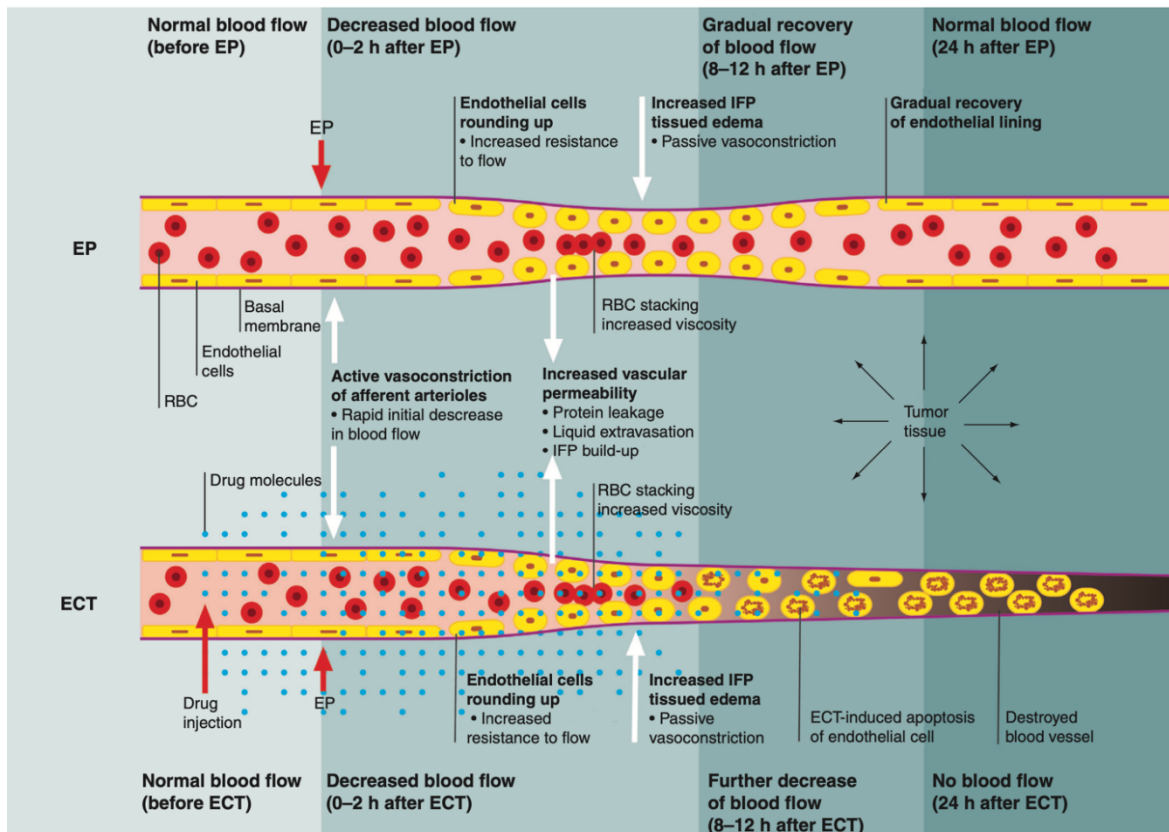


Abb. 5: Darstellung der vaskulären Effekte (vascular lock) der Elektroporation. Entnommen aus Jarm et al. [49].

1.2.5 Studienlage und klinischer Alltag

Seit der ersten klinischen Anwendung der Elektrochemotherapie 1993 [8] wurden zahlreiche Studien mit Hinblick auf die Wirksamkeit und Verträglichkeit dieses Verfahrens publiziert. Es wurde insbesondere die Rolle der Elektrochemotherapie als palliative Therapiemodalität für primäre [1, 9], rezidivierende [76] oder anderweitig nicht-therapierbare [11, 92] Tumoren und Metastasen im Kopf-Hals-Bereich untersucht. Dabei wies der Großteil der betrachteten Studienpopulationen heterogene Charakteristika, insbesondere hinsichtlich histologischer Entitäten und Tumorlokalisationen, auf. Dennoch wurde die Elektrochemotherapie vorwiegend als eine vielversprechende Therapiemodalität mit hoher Wirksamkeit bei kutanen und subkutanen Kopf-Hals-Tumoren [45] sowie oralen Plattenepithelkarzinomen [16] bewertet. Zudem zeigten sich niedrige Rezidivraten bei der Behandlung von Zungenkarzinomen [54]. Gemeinhin wurde die Elektrochemotherapie als eine Therapiemodalität mit guter Verträglichkeit bewertet [1, 11, 27]. Infolgedessen wurde die Elektrochemotherapie vermehrt mit kurativer Intention eingesetzt und untersucht. Dies resul-

tierte in einer Erwägung als potenziell erste Wahl zur Behandlung von nicht-melanotischen Hauttumoren [33] und Schleimhauttumoren [16] im Kopf-Hals-Bereich. Obwohl eine gute Anti-Tumor-Wirkung der Elektrochemotherapie bei kutanen Plattenepithelkarzinomen nachgewiesen werden konnte, widmeten sich nur wenige Studien dem Outcome von Patienten mit Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle, die mit der Elektrochemotherapie als Primärtherapie behandelt worden waren [1, 16, 54]. Darüber hinaus mangelt es bisher an Informationen über mögliche schwerwiegende Nebenwirkungen und das funktionelle Outcome der Patienten. Auch das Langzeitüberleben von Patienten mit Mundhöhlen- beziehungsweise Zungenkarzinomen, die eine kurative Behandlung mit der Elektrochemotherapie erhielten, wurde bisher unzureichend untersucht. Dies ist insbesondere darin begründet, dass die Nachbeobachtungszeit der Patienten selten länger als ein Jahr andauerte [17, 53].

Im klinischen Alltag findet die Elektrochemotherapie aktuell vor allem in der palliativen Therapie von Hautmetastasen bei Mamma-Karzinomen Anwendung. Dort gilt sie als äußerst wirksam und verträglich, weshalb sie oftmals ambulant durchgeführt wird [96]. Laut der jeweiligen S3-Leitlinien kann die Elektrochemotherapie zur Behandlung von loko-regionalen Metastasen bei malignen Melanomen sowie zur Rezidivbehandlung von kutanen Plattenepithelkarzinomen angewandt werden, sofern der Einsatz von chirurgischen oder strahlentherapeutischen Maßnahmen nicht möglich ist [100]. Einer AMWF-Sk2-Leitlinie zum Basalzellkarzinom zufolge kann die Elektrochemotherapie auch zur systemischen Behandlung von singulären oder multiplen Basalzellkarzinomen eingesetzt werden [101]. Entsprechend jüngeren Studienergebnissen kann die ECT außerdem sowohl mit kurativer als auch palliativer Intention bei Patienten mit Lebermetastasen, hepatozellulärem Karzinom, Pankreaskarzinom oder Prostatakarzinom eingesetzt werden [77, 90].

1.3 Zielsetzung

In dieser Arbeit soll die Methode der lokalen ECT mit Bleomycin mit der konventionellen chirurgischen Therapie zur Behandlung des Mundhöhlenkarzinoms, insbesondere des Zungenkarzinoms, verglichen werden.

Dabei sollen insbesondere folgende Fragen beantwortet werden:

1. Gibt es Unterschiede hinsichtlich der Eingriffs- beziehungsweise Anästhesiedauer?
2. Welche Behandlungsmethode geht mit einem längeren stationären Aufenthalt einher?
3. Unterscheidet sich die Inzidenz postoperativer Komplikationen?
4. Wie gestalten sich der Analgetikabedarf und die postoperative Lebensqualität?
5. Gibt es Unterschiede hinsichtlich der Häufigkeit von Lokalrezidiven?
6. Unterscheidet sich die tumorspezifische Überlebensrate in Abhängigkeit von der gewählten Therapiemodalität?
7. Eignet sich die lokale Elektrochemotherapie als kurative Primärtherapie des Plattenepithelkarzinoms der Mundhöhle?

2 Patienten und Methoden

Der vorliegenden retrospektiven, nicht-randomisierten Fall-Kontroll-Studie liegt eine Auswertung von Patientendaten der Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel zugrunde. Die Patienten der Testgruppe waren Teil einer multizentrischen Studie zur Untersuchung der Elektrochemotherapie, welche unter dem Zeichen EU-HNBE-2003 registriert ist und von Genetronics Inc., San Diego, CA gesponsort wurde. Ein Interessenkonflikt besteht nicht.

Das Studienprotokoll wurde nach berufsethischen, medizinisch-wissenschaftlichen und berufsrechtlichen Gesichtspunkten geprüft (Aktenzeichen B207/06). Der Ablauf der Studie verlief unter Einhaltung der strengen ethischen Grundsätze für medizinische Forschung am Menschen entsprechend der Deklaration von Helsinki [98].

2.1 Patientendaten

Das Patientenkollektiv, welches die Grundlage des Datensatzes bildet, schließt Patienten ein, die aufgrund eines histologisch gesicherten Plattenepithelkarzinoms der Mundhöhle in der Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Kiel voruntersucht und therapiert worden sind. Die Behandlung der Patienten der Testgruppe erfolgte von Juni 2006 bis Mai 2007. Die Behandlung der Patienten der Kontrollgruppe erstreckte sich über diesen Zeitraum hinaus bis einschließlich Januar 2010. Die Datenauswertung erfolgte von August 2019 bis Mai 2020. Hierfür wurden die Patientendaten der Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie herangezogen, ergänzt durch Patientendaten der Klinik für Anästhesiologie, der Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde sowie dem Institut für Pathologie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Kiel. Zur Erhebung und Auswertung wurden die Patientendaten pseudonymisiert. Den Patienten wurde ein Code zugewiesen, der sich aus der Gruppenzugehörigkeit und der Reihenfolge des Einschlusses der Patienten in die Studie ergab. So erfolgte für die Testpatienten eine einfache, aufsteigende Nummerierung (1-9), während die Kontrollpatienten eine eigene, als solche gekennzeichnete Nummerierung (Beispiel:

K-01) erhielten. Hier wird zur leichteren Lesbarkeit eine einfache, aufsteigende Nummerierung des gesamten Patientenkollektivs mit eindeutiger Kennzeichnung der Gruppenzugehörigkeit gewählt.

2.2 Studienteilnehmer

Es wurden zunächst die Patienten der Testgruppe eingeschlossen und gemäß dem Studienprotokoll therapiert. Anschließend wurden Kontrollpatienten eingeschlossen, die den Einschlusskriterien des Studienprotokolls entsprachen und mit der Testgruppe gematcht werden konnten. Es erfolgte eine umfassende Aufklärung über den Ablauf und die Risiken der jeweiligen Prozeduren sowie mögliche Behandlungsalternativen. Vor Behandlungsbeginn unterzeichneten alle Patienten die Aufklärung sowie eine Einwilligung über die Verwendung ihrer Daten zu wissenschaftlichen Zwecken. Bei allen Patienten erfolgte vor Therapiebeginn eine Vermessung des Tumors sowie eine Probeexzision aus dem Randgebiet des Tumorgewebes zur Sicherung der klinischen Verdachtsdiagnose. Anschließend wurde das klinische Staging mit Hilfe von klinischen Untersuchungen und Bildgebungen (Ultraschall, Panendoskopie, Röntgen, CT, MRT und Knochenszintigraphie) durchgeführt.

2.2.1 Einschlusskriterien für die Elektrochemotherapie

Für die Patienten der Testgruppe bestanden folgende Einschlusskriterien:

1. Histologisch gesichertes, primäres, bisher unbehandeltes Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle, insbesondere der Zunge.
2. Länge des größten Durchmessers der Läsion ist ≤ 4 cm, was einer T-Klassifikation von T1-2 entspricht. Das berechnete zu behandelnde Volumen der Läsion (Tumorvolumen der Läsion + 0,5 cm Sicherheitsabstand um den Tumor) ist ≤ 60 cm³. Dabei gilt zu behandelndes Volumen = $0,5 \times (a + 1) \times (b + 1) \times 2$, wobei a = Länge des größten Durchmessers [cm], b = der nächstgrößte Durchmesser senkrecht zu a [cm].
3. Der Tumor und die Tumorränder sind für die intraläsionale Bleomycin-Injektion und die Applikation der EPT-Elektroden zugänglich.
4. Der Patient/die Patientin ist ≥ 18 Jahre alt.

5. Der Patient/die Patientin ist zeugungsunfähig oder befindet sich in ärztlicher Behandlung, um durch Kontrazeption oder andere Maßnahmen eine Schwangerschaft bzw. die Zeugung eines Kindes für die Dauer der Behandlung im Rahmen der Studie zu unterbinden.
6. Der ECOG Performance Status liegt bei Grad 0, 1 oder 2.
7. Die Lebenserwartung liegt bei mindestens sechs Monaten.
8. Der Patient/die Patientin hat keine Tumoren, die laut bildgebenden Verfahren (CT oder MRT) ≥ 50 % eines Blutgefäßes umhüllen.
9. Der Tumor weist keine Knocheninvasion auf.
10. Der Patient/die Patientin weist keine Hypersensitivität gegen Bleomycin auf. Es ist keine Allergie bekannt.
11. Der Patient/die Patientin hat die Maximaldosis (auf Lebenszeit) von Bleomycin mit 400 Units bisher nicht überschritten und wird sie im Rahmen der Behandlung nicht überschreiten.
12. Der Patient/die Patientin ist narkosefähig.
13. In der medizinischen Vorgeschichte gab es keine Emphyseme oder Lungenfibrosen.
14. Der Patient/die Patientin hat keinen Herzschrittmacher oder kann eine gewisse Zeit, in der das Gerät ausgestellt ist, tolerieren.
15. In der medizinischen Vorgeschichte gab es keine unkontrollierten Herzrhythmusstörungen.
16. Die Patientin ist nicht schwanger. Die Patientin stillt nicht.
17. Der Patient/die Patientin hat nach ausreichender Aufklärung und vor Beginn der Behandlung eine Einverständniserklärung über die Studienteilnahme und die Verwendung seiner/ihrer Daten zu wissenschaftlichen Zwecken unterzeichnet.

2.2.2 Einschlusskriterien für die konventionelle chirurgische Therapie

Für die Patienten, die für die konventionelle chirurgische Therapie ausgewählt worden waren, galten folgende Einschlusskriterien:

1. Histologisch gesichertes, primäres, bisher unbehandeltes Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle, insbesondere der Zunge oder eines zweiten Primärtumors.
2. Die Länge des größten Durchmessers der Läsion ist ≤ 4 cm, was einer T-Klassifikation von T1-2 entspricht.
3. Der Tumor und die Tumorränder sind aller Voraussicht nach für eine chirurgische R0-Resektion zugänglich.
4. Der Patient/die Patientin ist ≥ 18 Jahre alt.
5. Der Patient/die Patientin ist zeugungsunfähig oder befindet sich in ärztlicher Behandlung, um durch Kontrazeption oder andere Maßnahmen eine Schwangerschaft bzw. die Zeugung eines Kindes für die Dauer der Behandlung im Rahmen der Studie zu unterbinden.
6. Der ECOG Performance Status des Patienten/der Patientin liegt bei Grad 0, 1 oder 2.
7. Die Lebenserwartung liegt bei mindestens 6 Monaten.
8. Der Patient/die Patientin hat keine Tumoren, die laut bildgebenden Verfahren (CT oder MRT) ≥ 50 % eines Blutgefäßes umhüllt.
9. Der Tumor weist keine Knocheninvasion auf.
10. Der Patient/die Patientin ist narkosefähig.
11. In der medizinischen Vorgeschichte gab es keine unkontrollierten Herzrhythmusstörungen.
12. Die Patientin ist nicht schwanger. Die Patientin stillt nicht.
13. Der Patient/die Patientin hat nach ausreichender Aufklärung und vor Beginn der Behandlung eine Einverständniserklärung über die Studienteilnahme und die Verwendung seiner Daten zu wissenschaftlichen Zwecken unterzeichnet.

2.3 Fragebögen

2.3.1 EORTC QLQ H&N 35 Assessment

Im Rahmen der präoperativen Untersuchungen erhielten die Testpatienten den E-ORTC QLQ H&N 35 Assessment Fragebogen (s. Anhang A) [102]. Die 35 Fragen dieses Fragebogens erfassen das subjektive Ausmaß der Beeinflussung der Lebensqualität im Zusammenhang mit einer Kopf-Hals-Tumorerkrankung bzw. -behandlung. Die Patienten sollten die Fragen mit Hinblick auf ihre persönliche Wahrnehmung während der vergangenen sieben Tage beantworten.

2.3.2 PSS-HN Assessment

Am Tag der Elektrochemotherapie wurde vor Behandlungsbeginn der Fragebogen Performance Status Scale for Head and Neck Patients [58] erhoben (s. Anhang B). Dieser Fragebogen besteht aus den drei Kategorien „Essen in der Öffentlichkeit“, „Sprachverständlichkeit“, „Ernährungsgewohnheiten“.

2.4 Behandlungsmethoden

2.4.1 Elektrochemotherapie

Die Patienten der Testgruppe erhielten zunächst eine intratumorale Elektrochemotherapie mit Bleomycin gefolgt von einer zweizeitigen Tumorresektion mit simultaner Halslymphknotenausräumung gemäß Robbins [81] nach vier bis fünf Wochen. Am ersten Behandlungstag wurde zunächst das zu behandelnde Tumolvolumen mitsamt eines allseitigen Sicherheitsabstandes von 0,5 cm entsprechend den Einschlusskriterien berechnet (s. 2.2.1). Das Ergebnis hatte einem Wert von weniger als 60 cm³ zu entsprechen. Präoperativ wurde die Bleomycin-Lösung mit einer Konzentration von 4 U/mL vorbereitet. Dafür wurde Bleomycin-Sulfat in isotoner Kochsalzlösung gelöst. Es wurden Spritzen mit einem Fassungsvermögen von 1 mL mit dieser Lösung aufgezogen, bis 60 U der Bleomycin-Sulfat-Lösung für die Behandlung zur Verfügung standen. Die verwendeten Nadeln hatten eine ausreichende Länge, um das Tumorgewebe inklusive eines Sicherheitsabstandes von mindestens 0,5 cm über den Tumorrand hinaus zu erreichen. Die Auswahl der Elektrodenapplikatoren für die Elektroporation erfolgte mit Hilfe des Herstellerhandbuchs:

Tab. 1: In dieser Studie für die Elektroporation verwendete Applikatorarten.

Tumoreigenschaften	Applikatortyp	Applikatoreigenschaften
≤ 2,5 cm Tumortiefe leichte Erreichbarkeit	GF3101	Winkel: 0° Nadellänge: 0–3 cm
≤ 1,5 cm Tumortiefe Mundhöhle	GX2101	Winkel: 0–90° Flexibles Kopfstück
≤ 0,5 cm Tumortiefe	GX1101	Winkel: 0–90° Flexibles Kopfstück Nadellänge 1 cm

Für die Bleomycin-Injektion wurde die Nadel der Spritze mit der Bleomycin-Lösung durch die Tumormasse hindurch und bis mindestens 0,5 cm unterhalb der Tumorbasis eingeführt. An dieser Stelle wurde das erste Depot der Bleomycin-Lösung gesetzt. Anschließend wurden unter schrittweiser Retraktion der Nadel sowie vollständiger Leerung der Spritze drei bis vier weitere Depots innerhalb des Tumorareals gesetzt (s. Abb. 6). Dieser Prozess wurde bis zur vollständigen Infiltration des Tumorgewebes und des Sicherheitsabstandes in allen drei Dimensionen wiederholt. Anschließend wurden sämtliche Flüssigkeitsrückstände von der Oberfläche des behandelten Areals entfernt. Die Zeit von der ersten bis zur letzten Injektion sowie die Anzahl der verwendeten Spritzen wurden dokumentiert. Acht bis zehn Minuten nach Vervollständigung der Bleomycin-Infiltration wurde die Elektroporation mit dem MedPulser®-System vorgenommen. Die EPT erfolgte in der gleichen Reihenfolge wie die Bleomycin-Injektion. Um die Behandlung des gesamten Tumorgewebes sowie des Gewebes mit 0,5 cm Abstand zum äußeren Tumorrand zu gewährleisten, wurde die Elektroporation nach einem Schema absolviert. Dafür wurden die Applikator-Nadeln (s. Tab. 1) wiederholt so eingeführt, dass die Elektroporations-Zone das zuvor behandelte Areal zu einem Drittel bis zur Hälfte überlappte (s. Abb. 6).

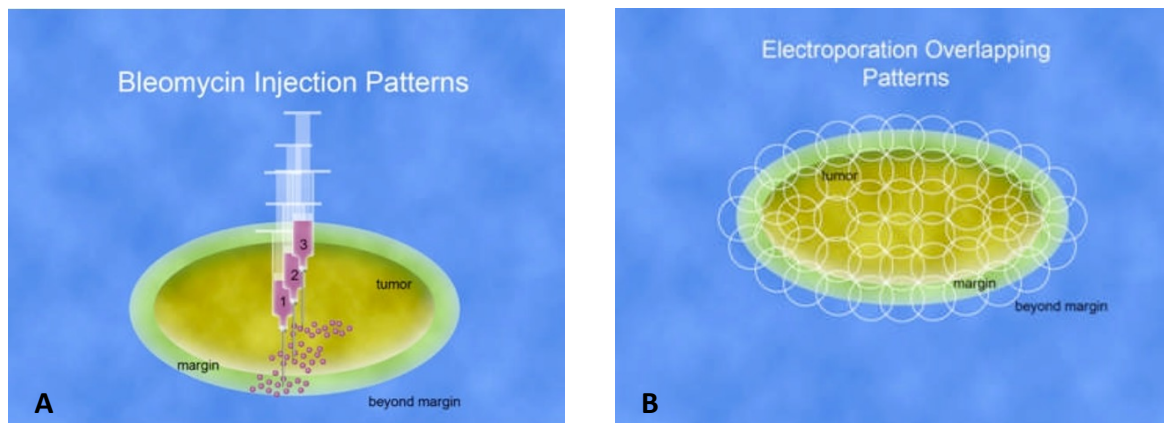


Abb. 6: Schematische Darstellung der schrittweisen intratumoralen Zytostatikum-Applikation samt Sicherheitsabstand (A) sowie der sich überlappenden Elektroporationszonen (B). Entnommen aus dem *Operating Room Mini Guide. Procedures of Electroporation with Intratumoral Bleomycin Therapy for Phase-III Head and Neck Protocols*. von Genetronics, Inc.

Auf die ECT folgte vier bis fünf Wochen später der zweite Behandlungstag, an dem das nekrotische Gewebe reseziert und histopathologisch untersucht wurde. Gleichzeitig erfolgten – analog zu Kapitel 2.4.2 „Konventionelle chirurgische Therapie“ – eine elektive supraomohyoidale Neck Dissection und eine Deckung der Gewebedefekte.

2.4.2 Konventionelle chirurgische Therapie

Die Patienten der Kontrollgruppe erhielten eine leitliniengerechte chirurgische Therapie. In Abhängigkeit des Befundes wurden eine Tumorresektion, Neck Dissection und Rekonstruktion durchgeführt. Es erfolgte zunächst im Rahmen der Tumorresektion entsprechend der Tumorlokalisation eine Mundboden- oder Zungenteilresektion mit 1 cm Sicherheitsabstand in allen drei Dimensionen. Dafür wurde das betroffene Tumorareal exponiert und der Resektionsbereich mit 1 cm Abstand zum Tumorrand markiert. Die Resektion erfolgte unter Sicht und Palpation mit Skalpell und Schere oder bei Hinweis auf eine tiefe Infiltration mit Hilfe eines CO₂-Lasers.

Die Resektate wurden histopathologisch untersucht. Bei allen Patienten erfolgte je nach präoperativem Lymphknotenstatus eine ein- oder beidseitige elektive bzw. selektive supraomohyoidale oder modifizierte radikale Neck Dissection. Resektionsdefekte wurden mittels lokaler Lappenplastiken oder muskelgestielter Transplantate, freier Voll-, Spalt- oder Schleimhauttransplantationen, mikrovaskulärer Gewebetransfers sowie durch Osteosyntheseplatten gedeckt.

2.4.3 Weitere Therapiemodalitäten

Eine leitliniengerechte neoadjuvante bzw. adjuvante Chemo-, Radio- oder Brachytherapie wurde nach Ermessen der behandelnden Ärzte veranlasst (s. Tab. 2).

2.5 Datenauswahl

2.5.1 Anästhesie- und Operationsdauer

Um die Anästhesie- und Operationsdauer in den beiden Gruppen vergleichen zu können, wurden die Anästhesieprotokolle und Operationsberichte aus den Patientenakten gesichtet. Die darin verzeichneten Minutenzahlen zwischen In- und Extubation bzw. Schnitt und Nahtende sowie erster Bleomycin-Injektion und letzter Elektroporation wurden zusammengetragen. Es wurden die Zeiten der Testgruppe mit denen der Kontrollgruppe verglichen. Dabei wurde die Dauer der Elektrochemotherapie mit der Tumorresektion sowie die jeweilige Gesamtdauer der Anästhesiezeit und Operationszeit sämtlicher Eingriffe miteinander verglichen.

2.5.2 Nebenwirkungen und Severe Adverse Events

Sämtliche dokumentierten Nebenwirkungen wurden aus den Patientenakten zusammengetragen. Als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (*Severe Adverse Events, SAE*) galten unter anderem behandlungsbedürftige Nachblutungen, die einer chirurgischen Intervention mit oder ohne Bluttransfusion bedurften.

2.5.3 Behandlungsbedingte Modifikationen

Behandlungsbedingte Modifikationen umfassten Tracheotomien zur Sicherung der Atemwege sowie die Anlage einer PEG-Sonde (*perkutane endoskopische Gastrostomie*) oder Magensonde zur Ernährung des Patienten.

2.5.4 Schmerzmedikation

Für die Analyse des jeweiligen Analgetikabedarfs der beiden Patientengruppen wurden die Anzahl und die Art der in den Anästhesieprotokollen, Patientenkurven, Arztbriefen und Follow-up-Protokollen dokumentierten Analgetika zusammengetragen. Dabei wurden Opioide und Nicht-Opioide berücksichtigt.

2.5.5 Hospitalisierungsdauer

Um die durchschnittliche Hospitalisierungsdauer in Abhängigkeit der Gruppenzugehörigkeit zu analysieren, wurden die Tage der stationären Aufenthalte gezählt. Dazu wurden die entsprechenden Zeitangaben aus Arztbriefen, Patientenkurven und den Protokollen der Intensivstation ermittelt. Es wurden alle im unmittelbaren Zusammenhang mit der behandelten Tumorerkrankung stehenden Klinikaufenthalte berücksichtigt.

2.5.6 Kosten

Es wurde versucht, die Kosten beider Therapieverfahren zu vergleichen. Dafür wurde eine Aufstellung der pauschalen Kosten für Anästhesie Minuten und Blutprodukte sowie der Tagessätze für den Aufenthalt auf der Normal- bzw. Intensivstation angefertigt. Die dafür erforderlichen Informationen wurden freundlicherweise vom Dezernat Erlösemanagement, Bereich Kostenträgerverhandlungen und Leistungssteuerungen, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel zur Verfügung gestellt.

2.5.7 Lebensqualität

In der Testgruppe war die subjektive Lebensqualität der Patienten vor Behandlungsbeginn durch den EORTC QLQ H&N 35-Fragebogen sowie den PSS-HN-Fragebogen erhoben worden (s. Anhang). Eine wiederholte Erhebung des PSS-HN war vier, acht und 12 Monate nach der Behandlung erfolgt. Im Zuge der Analyse der Lebensqualität der Patienten nach stattgehabter ECT mit Bleomycin wurden die Antwortbögen dieser Fragebögen ausgewertet.

2.5.8 Follow-up und Rezidiventwicklung

Im Rahmen des Follow-ups war der Erkrankungsstatus der Patienten vier und acht Wochen nach der Behandlung sowie nach vier, acht, zwölf, 15, 21 und 24 Monaten und anschließend in jährlichen Abständen dokumentiert worden. Innerhalb des ersten Jahres erfolgten klinische Untersuchungen sowie MRT-, CT- oder Ultraschalluntersuchungen. Bei klinischem Verdacht auf ein Rezidiv war eine erneute Inzisionsbiopsie vorgenommen worden. Bei den Patienten der Testgruppe war meist im Rahmen der ND, die vier bis fünf Wochen nach der ECT mit Bleomycin stattfand,

neben der histologischen Untersuchung der Halslymphknoten auch eine histologische Untersuchung des ehemaligen Tumorareals durchgeführt worden, um eine R0-Resektion zu sichern. Für die Analyse der Follow-up-, Rezidiv-, und Überlebenszeitdaten wurden die Ambulanzprotokolle, Arztbriefe und Histologie-Befunde ausgewertet.

2.6 Statistik

Die statistische Analyse der Daten wurde unter Anwendung der Statistik-Software IBM SPSS Statistics (Version 26) durchgeführt. Für das Datenbankmanagement und die Textverarbeitung wurden die Programme Microsoft® Excel und Microsoft® Word der Firma Microsoft® verwendet. Zur Vorbereitung der Datenanalyse erfolgte eine einstündige Beratung durch das Institut für Medizinische Biometrie und Statistik der Universität zu Lübeck. Vor Beginn der Datenanalyse wurde eine H_0 -Hypothese formuliert:

H_0 : Es gibt keinen Unterschied in der 5-Jahresüberlebensrate der Testgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe.

Das Signifikanzniveau wurde auf $\alpha = 0,05$ festgelegt. Ein Wert von $p \leq 0,05$ wurde somit als signifikant angesehen.

Im Rahmen der Überlebenszeitanalyse wurde das tumorspezifische Gesamtüberleben definiert als die Zeit zwischen dem Zeitpunkt der ersten Behandlung und dem Zeitpunkt des Todes durch den Primärtumor oder ein Lokalrezidiv. Patienten, die aus der Studie ausschieden, wurden ab dem Zeitpunkt ihres letzten Follow-up-Besuchs zensiert. Dies erfolgte beispielsweise, wenn ein Patient durch eine andere als die oben aufgeführte Ursache verstarb, eine zukünftige Teilnahme am Follow-up-Programm ablehnte oder zu vorgesehenen Follow-up-Terminen nicht erschien. Diese Patienten wurden in den statistischen Berechnungen bis zum Zeitpunkt ihrer Zensierung berücksichtigt.

Um die tumorspezifischen Überlebenszeiten beider Gruppen zu vergleichen und Unterschiede zu ermitteln, wurde eine Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier sowie ein Log-Rank-Test durchgeführt. Dabei wurde der Tod durch den Primärtumor oder ein Lokalrezidiv als Ereignis definiert.

Um den Einfluss der Variablen *Gruppenzugehörigkeit*, *Alter*, *Geschlecht* und *pT-Stadium* zu bestimmen, wurde mit Hilfe der Cox-Regressionsanalyse die Hazard Ratio berechnet.

Alle anderen Parameter wurden mit Methoden der deskriptiven Statistik analysiert.

Bei nicht normalverteilten, abhängigen Stichproben wurde der Wilcoxon-Paardifferenztest durchgeführt. Bei nicht normalverteilten, unabhängigen Stichproben wurde der Mann-Whitney-U-Test angewandt.

3 Ergebnisse

3.1 Patientencharakteristika

In die Studie eingeschlossen wurden 21 Patienten, von denen neun mit der Elektrochemotherapie mit Bleomycin und zwölf mit konventioneller chirurgischer Tumoresektion behandelt wurden. Von 21 Patienten waren mit einem Verhältnis von 2,5:1 mehr Männer (71,4 %) als Frauen (28,6 %) vertreten. Dieser Trend zeigte sich auch in den jeweils untersuchten Gruppen: Von den neun ECT-Patienten waren 77,7 % männlich und 22,2 % weiblich, von den Kontrollpatienten waren 66,6 % männlich und 33,3 % weiblich. Zum Zeitpunkt des Therapiebeginns lag das Alter der Patienten der ECT-Gruppe zwischen 44 und 67 Jahren bei einem Durchschnittsalter von 57,6 Jahren mit einer Standardabweichung von $\pm 7,3$ Jahren. Das Alter der Patienten der Kontrollgruppe lag zu diesem Zeitpunkt zwischen 44 und 79 Jahren bei einem Durchschnittsalter von 60,5 Jahren mit einer Standardabweichung von $\pm 9,6$ Jahren.

3.2 TNM-Klassifikation und Tumorstadien

Am häufigsten vertreten waren in beiden Gruppen Patienten mit einem Zungenkarzinom (88,8 % in der Testgruppe, 83,3 % in der Kontrollgruppe), gefolgt von Patienten mit Mundbodenkarzinom (11,1 % in der Testgruppe, 16,6 % in der Kontrollgruppe). Das intraoperative Staging ergab Folgendes: Die Differenzierung der Tumoren zeigte bei 22,2 % der ECT-Patienten ein gut differenziertes Tumorgewebe (G1). 77,7 % der ECT-Patienten wiesen Tumoren mit mäßig differenziertem Tumorgewebe (G2) auf. Die Tumoren der Kontrollpatienten zeigten bei 83,3 % ein mäßig differenziertes (G2) Tumorgewebe. Bei zwei Patienten (16,6 %) der Kontrollgruppe standen keine Informationen zum Grading zur Verfügung. Zwei der ECT-Patienten wiesen Tumoren mit einer perineuralen Invasion auf. Eine perineurale Invasion lag bei keinem der Kontrollpatienten vor. Sämtliche Patienten der Testgruppe wiesen Tumoren der TNM-Klassifikation T2 auf. Die Patienten der Kontrollgruppe wiesen zu 50 % Tumoren der Klassifikation T1 und zu 50 % Tumoren der Klassifikation T2 auf. Der Befall der regionären Lymphknoten präsentierte sich wie folgt: Während alle ECT-Patienten einen unauffälligen Lymphknotenstatus (N0) zeigten, wiesen zwei der zwölf eingeschlossenen Kontrollpatienten eine N2-Klassifikation auf (16,6 %). In keiner der beiden Gruppen konnten Fernmetastasen nachgewiesen werden (M0).

Tab. 2: Patientenübersicht. Demographische Details, Tumorcharakteristika, Therapiemodalitäten und 10-Jahres-Outcome von 21 Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle, die mit ECT oder nach Goldstandardtherapie wurden.

Patient	Gruppe	Sex	Alter	Lage	pT	pN	pM	RT [Gy]	Chemo	Modif.	SAE	Hosp. [Tage]	Follow-up [Monate]	Rezidiv [Jahre]	10-JÜ
1	ECT	W	66	Lat. Zunge	2	0	0	60***	Ja***	PEG	-	45	49	3,75	TDR
2	ECT	M	49	Lat. Zunge	2	0	0	-	-	-	-	44	62	-	Ü
3	ECT	M	59	Lat. Zunge	2	0	0	-	-	MS	Ja	42	45	1,90	TDR
4	ECT	M	44	Ant. MB	2	0	0	-	-	-	-	20	141	-	Ü
5	ECT	W	65	Lat. Zunge	2*	0	0	40***	-	TS	Ja	220	32	1,08	TDR
6	ECT	M	63	Lat. Zunge	2	0	0	-	-	MS+PEG	Ja	63	87	-	TDAU
7	ECT	M	67	Lat. Zunge	2*	0	0	40***	-	-	-	50	105	-	Ü
8	ECT	M	60	Sublingual	2	0	0	-	-	-	-	33	77	3,60	TDR
9	ECT	M	56	Lat. Zunge	2	0	0	-	-	TS	-	67	2	-	TDAU
MW ± SD			57,6 ± 7,3									64,9 ± 59,9	66,7 ± 41,4		
10	Kontrolle	W	70	Ant. MB	2	2	0	36*	Ja*	MS+TS	-	22	102	-	Ü
11	Kontrolle	M	69	Lat. Zunge	1	0	0	-	-	-	-	55	54	4,40	TDR
12	Kontrolle	M	51	Lat. Zunge	1	0	0	-	-	-	-	9	156	-	Ü
13	Kontrolle	W	79	Lat. Zunge	1	0	0	-	-	-	-	9	64	-	Ü
14	Kontrolle	M	56	Lat. Zunge	2	0	0	60**	-	-	-	10	156	-	Ü
15	Kontrolle	W	56	Lat. Zunge	1	0	0	70**	Ja**	-	-	39	7	-	Ü
16	Kontrolle	M	63	Lat. Zunge	2	0	0	-	-	TS	-	31	88	-	Ü
17	Kontrolle	M	44	Lat. Zunge	1	2	0	-	-	-	Ja	24	156	-	Ü
18	Kontrolle	W	60	Lat. Zunge	1	0	0	-	-	-	-	20	156	9,00	Ü
19	Kontrolle	M	62	Ant. MB	2	0	0	n.b.	-	-	-	16	104	-	Ü
20	Kontrolle	M	58	Lat. Zunge	2	0	0	50**	-	-	-	21	66	-	TDAU
21	Kontrolle	M	70	Lat. Zunge	2	0	0	-	-	TS	-	23	109	-	Ü
MW ± SD			60,5 ± 9,6									23,3 ± 13,4	101,5 ± 48,6		

Legende: RT, Radiotherapie; Chemo, Chemotherapie mit 100 mg Carboplatin; Modif., Modifikationen; SAE, Severe Adverse Events (z.B. postoperative Blutungen); Hosp., Dauer der Hospitalisierung; Rezidiv, Zeitintervall zwischen Behandlung und Rezidiv; 10-JÜ, Zehn-Jahres-Überleben; (-), keine; n.b., nicht bekannt; MB, Mundboden; MS, Magensonde; PEG, Perkutane Endoskopische Gastrostomie; TS, Tracheostoma; TDR, Tod durch Rezidiv; TDAU, Tod durch andere Ursache; Ü, lebend/kein Tumornachweis; * perineurale Invasion; * neoadjuvant; ** adjuvant; *** Rezidiv-Behandlung; ° Brachytherapie

Es lagen relativ mehr pT2-Tumoren in der Testgruppe und relativ mehr pN2-Tumoren in der Kontrollgruppe vor (s. Tab. 3). Der Unterschied in der pT-Klassifikation erwies sich als statistisch nicht signifikant (Log Rank Test $p=0,692$).

Tab. 3: pTNM-Klassifikation der Testgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe.

	ECT (n=9)	Kontrolle (n=12)
pT1	0	6
pT2	9	6
pN0	9	10
pN1	0	0
pN2	0	2
pM0	9	12
pM1	0	0

Die Informationen der TNM-Klassifikation wurden gemäß der Stadieneinteilung der UICC zusammengefasst: Sämtliche Patienten der Testgruppe wiesen ein Stadium II auf. In der Kontrollgruppe wiesen je fünf Patienten ein Stadium I bzw. ein Stadium II sowie zwei Patienten ein Stadium IV A nach UICC auf. Es konnte in keiner der beiden Gruppen eine Korrelation zwischen der TNM-Klassifikation bzw. dem UICC-Stadium und der Lokalisation des Tumors festgestellt werden (s. Tab. 2).

Postoperativ zeigte sich eine ausgeprägte Differenz zwischen den beiden Gruppen hinsichtlich der R-Klassifikation. In der Kontrollgruppe wiesen sämtliche Patienten einen R0-Status auf und waren somit makro- und mikroskopisch tumorfrei. In der ECT-Gruppe konnte eine R0-Klassifikation nur bei einem Drittel der Patienten nachgewiesen werden. Bei einem Drittel der ECT-Patienten lag einen R1-Status vor, die eine Nachresektion erforderlich machte. Bei einem weiteren Drittel der ECT-Patienten war die R-Klassifikation nicht eindeutig zu erheben, da nach erfolgter ECT die Differenzierung von physiologischem Gewebe und vitalen Tumorzellen durch eine massive Überlagerung durch nekrotische Zellen und entzündliche Veränderungen erschwert war (s. Tab. 4).

Tab. 4: Postoperative R-Klassifikation. R-Klassifikation gemäß der UICC zur Kategorisierung des Umfanges etwaiger Residualtumoren. Dabei R0 = kein Residualtumor, Patient tumorfrei; R1 = mikroskopischer Residualtumor; TDR = Tod durch Rezidiv; TDAU = Tod durch andere Ursache; Ü = Überleben.

	ECT [%]	ECT Status	Kontrolle [%]	Kontrolle Status
R0	33	2 x TDR 1 x Ü	100	1 x TDR 1 x TDAU 10 x Ü
R1	33	2 x TDAU 1 x Ü	0	
Nicht beurteilbar	33	2 x TDR 1 x Ü	0	

3.3 Weitere Therapiemodalitäten

Zusätzlich zu Elektrochemotherapie bzw. konventioneller chirurgischer Tumoresektion wurden insgesamt sieben der 21 Patienten mit weiteren Therapiemodalitäten behandelt.

In der Testgruppe wurden die zwei Patienten, die Tumoren mit einer perineuralen Invasion aufwiesen, mit einer adjuvanten Brachytherapie mit jeweils 40 Gy behandelt. Ein Patient der Testgruppe erhielt eine kombinierte Radiochemotherapie mit 60 Gy und 100 mg Carboplatin zur Rezidivtherapie.

In der Kontrollgruppe erhielt ein 70 Jahre alter Patient eine neoadjuvante kombinierte Radiochemotherapie mit 36 Gy und 100 mg Carboplatin bei einer Tumorklassifikation von pT2N0M0 eines Mundbodenkarzinoms. Ein 56 Jahre alter Patient der Kontrollgruppe mit einem Zungenkarzinom der Klassifikation pT1N0M0 erhielt eine adjuvante kombinierte Radiochemotherapie mit 70 Gy und 100 mg Carboplatin. Ebenfalls eine adjuvante Radiotherapie von 50 bzw. 60 Gy erhielten ein 58- bzw. 56-jähriger Patient der Kontrollgruppe mit Zungenkarzinomen der Klassifikation pT2N0M0. Informationen zu den jeweiligen Indikationen der ergänzenden adjuvanten Therapiemodalitäten der genannten Kontrollpatienten mit Zungenkarzinom lagen leider nicht vor (s. Tab. 2).

3.4 Überleben und Rezidive

Die Follow-up-Zeit reichte von einem Minimalwert von zwei Monaten bis zu einem Maximalwert von 156 Monaten. Letzterer ergab sich aus dem Zeitpunkt zu Beginn der Datenauswertung im August 2019.

Die durchschnittliche Follow-up-Zeit der Patienten der Testgruppe war mit 66,7 Monaten (Standardabweichung $\pm 41,4$ Monate) kürzer als die durchschnittliche Follow-up-Zeit der Kontrollgruppe mit 101,5 Monaten (Standardabweichung $\pm 48,6$ Monate).

Als *lost to follow-up* galten Patienten, die zur Nachbeobachtung nicht mehr zur Verfügung standen, weil der Kontakt zwischen dem Studienteilnehmer und den Wissenschaftlern abgebrochen worden war. Die Gründe hierfür waren im Rahmen dieser Studie Umzüge in eine andere Stadt, ein Nichterscheinen zu weiteren Nachsorgeterminen oder das Versterben des Teilnehmers. Dabei wurde differenziert, ob die behandelte Tumorerkrankung bzw. ein Rezidiv ebendieser oder eine andere Erkrankung die Todesursache gewesen ist. Für die statistische Auswertung berücksichtigt wurden lediglich die Patienten, die infolge der im Rahmen der Studie behandelten Tumorerkrankung bzw. deren Rezidiv verstorben waren.

Die tumorspezifische Überlebensrate lag insgesamt bei 71,4 %. Die tumorspezifische Überlebensrate war in der ECT-Gruppe (55,6 %) schlechter als in der Kontrollgruppe (91,6 %) (s. Abb. 7). Acht der 21 Studienteilnehmer verstarben während des Follow-ups. Fünf dieser Patienten erlagen den Folgen eines Lokalrezidivs, während drei dieser Patienten an einer anderen Erkrankung verstarben. Die Patienten der Testgruppe (4/9) verstarben häufiger in Folge eines Lokalrezidivs als Patienten der Kontrollgruppe (1/12) (s. Tab. 2).

Die 10-Jahres-Rezidivrate war in der ECT-Gruppe (44,4 %) höher als in der Kontrollgruppe (17 %) (s. Tab. 2). Das relative Risiko, durch ein Lokalrezidiv zu versterben war für die ECT-Gruppe circa 17-Mal höher als für die Kontrollgruppe und dabei statistisch signifikant (HR; 95 % CI 1,1–262,6; $p=0,041$) (s. Abb. 8; s. Tab. 5).

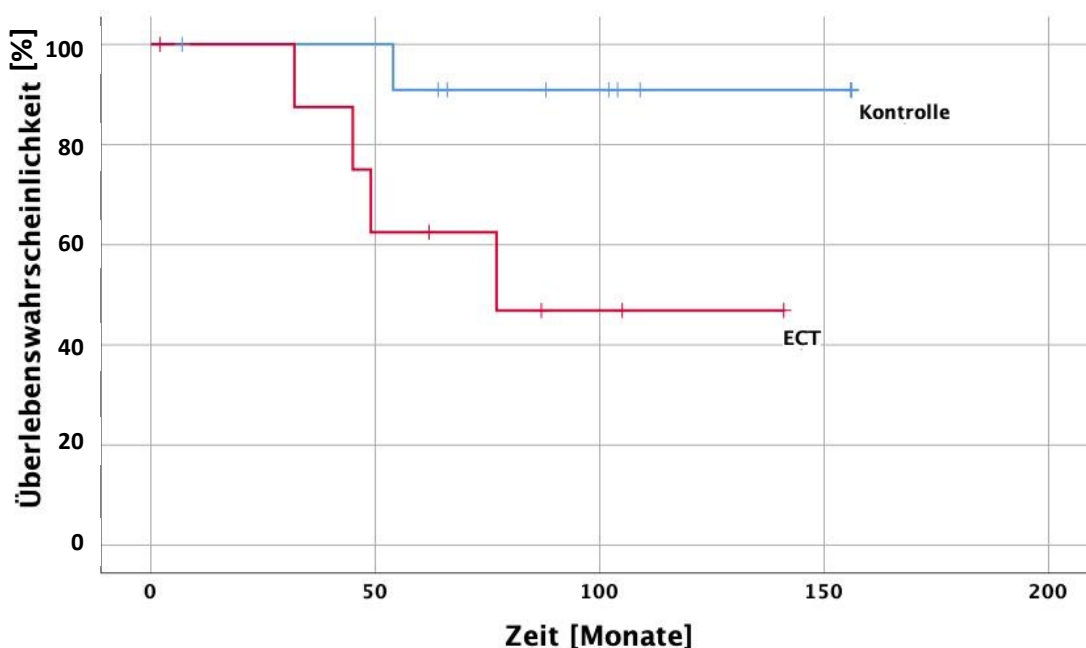


Abb. 7: Kaplan-Meier-Kurve. In dieser Kaplan-Meier-Kurve ist zu erkennen, dass die Kontrollgruppe, blau und oben dargestellt, eine deutlich höhere Überlebensrate über die Zeit aufwies als die ECT-Gruppe, rot und unten dargestellt. Als Ereignis wurde der Tod durch den primär behandelten Tumor oder ein Lokalrezidiv ebendessen definiert. Der Unterschied zwischen den beiden tumorspezifischen Überlebensraten war statistisch signifikant (Log Rank Test $p=0,041$).

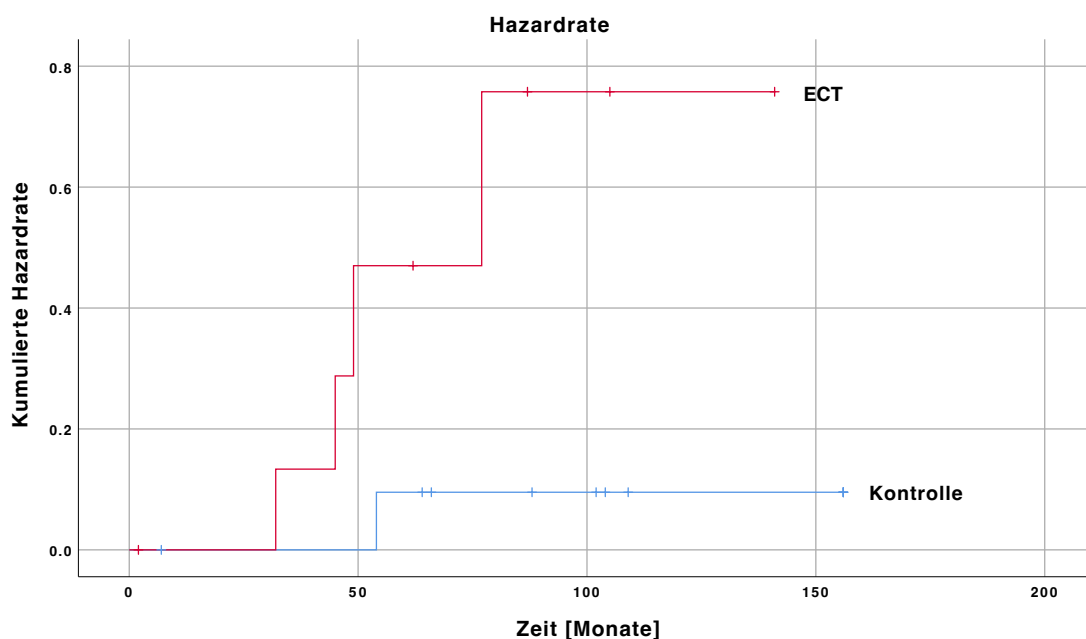


Abb. 8: Hazardrate. Abbildung der Hazardrate zur Quantifizierung des jeweiligen Risikos für das Ereignis (Tod durch Lokalrezidiv) beider Gruppen. Da sich die beiden Kurven nicht schneiden, ist die Proportionalität der Hazardfunktionen der verschiedenen Gruppen erfüllt. Die Hazardrate ist daher konstant und somit nicht mehr abhängig von der Zeit. Da die Hazardrate größer als eins ist, ist das Risiko für das Ereignis in der ECT-Gruppe größer als in der Kontrollgruppe, was auch in dieser graphischen Darstellung zu erkennen ist.

Unter Berücksichtigung der Kovariablen der Gruppenzugehörigkeit, des Geschlechts und des Alters der untersuchten Patienten zeigte sich, dass nur die Gruppenzugehörigkeit, definiert als „ECT erhalten“, einen signifikanten Einfluss auf das Sterberisiko hatte ($p=0,041$) (s. Tab. 5).

Tab. 5: Ergebnisse der Cox-Regression.

Variable	Signifikanz	OR	95 % Konfidenzinterv. für OR		Mittelwert
			Untere	Obere	
ECT erhalten	0,041	17,2	1,12	262,55	0,42
Geschlecht	0,159	0,2	0,03	1,83	0,74
Alter	0,407	1,5	0,93	1,20	60,3

Die Kontrollpatienten wiesen zu 50 % T1-Tumoren und zu 50 % T2-Tumoren auf, während die ECT-Gruppe zu 100 % aus Patienten mit T2-Tumoren bestand. Alle Kontrollpatienten, die ein Lokalrezidiv entwickelten oder ihrer Tumorerkrankung erlagen, hatten einen T1-Tumor. Daher scheint die Diskrepanz zwischen den beiden Gruppen vernachlässigbar klein zu sein, sodass das bessere Outcome der Kontrollgruppe höchstwahrscheinlich nicht auf das T1-Stadium zurückzuführen ist (Log-Rank-Test; $p=0,692$).

3.5 Nebenwirkungen

Bei allen Patienten der ECT-Gruppe traten postoperativ ausgeprägte erythematöse Schwellungen sowie Nekrosen mit bakterieller Superinfektion und starker Geruchsentwicklung auf (s. Abb. 9). Im Untersuchungsmaterial konnten dabei vor allem Anaerobier wie *Actinomyces israelii* nachgewiesen werden. Relevante postoperative Schwellungen traten dagegen nur bei 40 % der Kontrollpatienten auf. Nekrotische Veränderungen und Geruchsentwicklungen im Gebiet des Resektionsareales konnten in der Kontrollgruppe nicht beobachtet werden. Besonders relevant waren behandlungsbedürftige Nachblutungen, die in der ECT-Gruppe bei 30 % der Patienten gehäuft auftraten (s. Tab. 6). Die Nachblutungen traten bei diesen Patienten jeweils zweieinhalb, dreieinhalb und viereinhalb Wochen nach erfolgter ECT auf. Zwei der drei betroffenen ECT-Patienten benötigten aufgrund eines Hb-relevanten Blutverlustes Erythrozytenkonzentrat-Transfusionen.

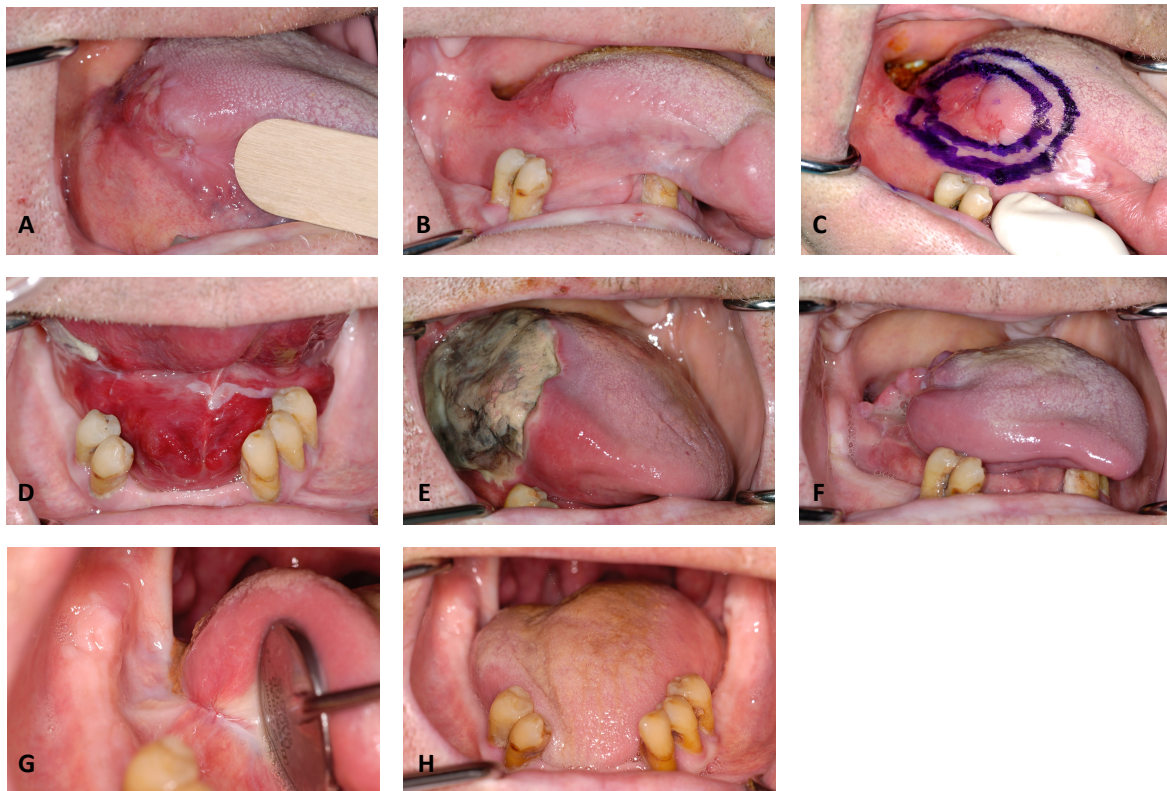


Abb. 9: Intraorale Aufnahmen von Patient Nr. 6 der ECT-Gruppe. A: eine Woche nach Biopsie zur Diagnosesicherung eines Plattenepithelkarzinoms am lateralen Zungenrand; B und C: Tag der Behandlung mit intratumoralem Bleomycin und Elektroporation. Das Tumorgewebe sowie ein Sicherheitsabstand von 0,5 cm sind markiert; D: erythematöse Schwellung der Zunge und des Mundbodens zwei Tage nach erfolgter Elektrochemotherapie; E: Nekrose der lateralen Zunge zwei Wochen nach erfolgter Elektrochemotherapie; F: verbleibende Tumorkonlokalisierung vor der Tumorresektion und supraomohyoidalen Neck Dissection; G, H: vier Monate nach erfolgter Elektrochemotherapie. Entnommen aus Zimmermann et al. [99].

Tab. 6: Postoperativ beobachtete Nebenwirkungen in beiden Gruppen.

	ECT [%]	Kontrolle [%]
Nekrose, Superinfektion, Foetor	100	0
Schwellung	100	40
Behandlungsbedürftige Blutung	30	8
Schmerzen	77	25

Während des stationären Aufenthaltes gaben signifikant mehr ECT-Patienten als Kontrollpatienten Schmerzen an (77,7 % versus 25 %; Mann-Whitney-U-Test, $p=0,014$). Relevante Schwellungen traten signifikant häufiger bei den ECT-Patienten als bei den Kontrollpatienten auf (100 % versus 40 %; Mann-Whitney-U-Test;

$p=0,006$). Auch Schluckbeschwerden wurden häufiger von ECT-Patienten als von Kontrollpatienten angegeben (66,6 % versus 30 %; Mann-Whitney-U-Test, $p=0,555$).

Über einen Beobachtungszeitraum von acht Monaten hatten die Patienten der Testgruppe insgesamt einen höheren Analgetikabedarf als die Patienten der Kontrollgruppe. Auch acht Monate nach abgeschlossener Therapie war ein Drittel der ECT-Gruppe noch immer auf Schmerzmittel angewiesen, während der Analgetikabedarf der Kontrollgruppe vollständig abnahm. Darüber hinaus fiel auf, dass die ECT-Patienten über den gesamten Beobachtungszeitraum hinweg auf eine signifikant größere Anzahl Opioiden angewiesen war als die Kontrollpatienten (s. Tab. 7).

Tab. 7: Analgetikabedarf. Anzahl der Patienten, die Analgetika, insbesondere Opioiden, benötigten und durchschnittliche Anzahl unterschiedlicher Analgetika und Opioiden (Wertebereich). Verabreicht zum Zeitpunkt Baseline (während der Hospitalisierung anlässlich der initialen Behandlung, beginnend am ersten postoperativen Tag) und nach acht Monaten nach der Behandlung mit ECT oder Standardtherapie (Kontrolle).

	Baseline			8 Monate		
	ECT (n=9)	Kontrolle (n=10)	p-Wert*	ECT (n=8)	Kontrolle (n=11)	p-Wert*
Patienten, die Analgetika erhielten	8	8	-	3	0	-
Patienten, die Opioiden erhielten	8	3	-	1	0	-
Anzahl der Analgetika	4,44 (0–11)	1,30 (0–3)	0,006	0,63 (0–3)	0	0,177
Anzahl der Opioiden	2,00 (0–7)	0,30 (0–1)	0,004	0,25 (0–2)	0	0,657

* Mann-Whitney-U-Test

3.6 Modifikationen im Therapieverlauf

Im Verlauf benötigten einige Patienten zusätzliche therapeutische Modifikationen, beispielsweise in Form einer Tracheotomie, PEG-Anlage oder dem Legen einer Magensonde. Die Patienten der ECT-Gruppe waren dabei häufiger auf solche Modifikationen angewiesen als die Patienten der Kontrollgruppe (s. Tab. 2). Dieser Unterschied war statistisch jedoch nicht signifikant (Mann-Whitney-U-Test; $p=0,164$). Während ein Drittel der mit ECT behandelten Patienten auf die Nahrungsaufnahme unterstützende Modifikationen (Magensonde, PEG) angewiesen war, bedurfte nur einer der Kontrollpatienten einer Magensonde.

3.7 Anästhesie- und Operationsdauer

Die für die Durchführung der ECT erforderliche Behandlungszeit war mit durchschnittlich 41,7 min (SD \pm 15,4 min) kürzer als die Behandlungsdauer der konventionellen chirurgischen Tumorresektion mit durchschnittlich 68,6 min (SD \pm 81,7 min) (s. Abb. 10). Auch die totale Behandlungs- und Narkosedauer war in der ECT-Gruppe kürzer als in der Kontrollgruppe (s. Abb. 11 und Abb. 12).

Die gesamte Dauer der ECT sowie der zweizeitigen Resektion des nekrotischen Areals mit simultaner supraomohyoidaler Neck Dissection der Level I-III betrug durchschnittlich 390,6 min (SD \pm 19,3 min). Die gesamte Narkosedauer in der ECT-Gruppe lag bei durchschnittlich 506,6 min (SD \pm 46,1 min).

In der Kontrollgruppe belief sich die Gesamtdauer der operativen Eingriffe – also der konventionellen chirurgischen Tumorresektion sowie der supraomohyoidalen Neck Dissection der Level I-III – auf durchschnittlich 435,1 min (SD \pm 237,1 min). Die gesamte Narkosedauer für ebene Verfahren lag in der Kontrollgruppe bei durchschnittlich 529,2 min (SD \pm 217,7 min).

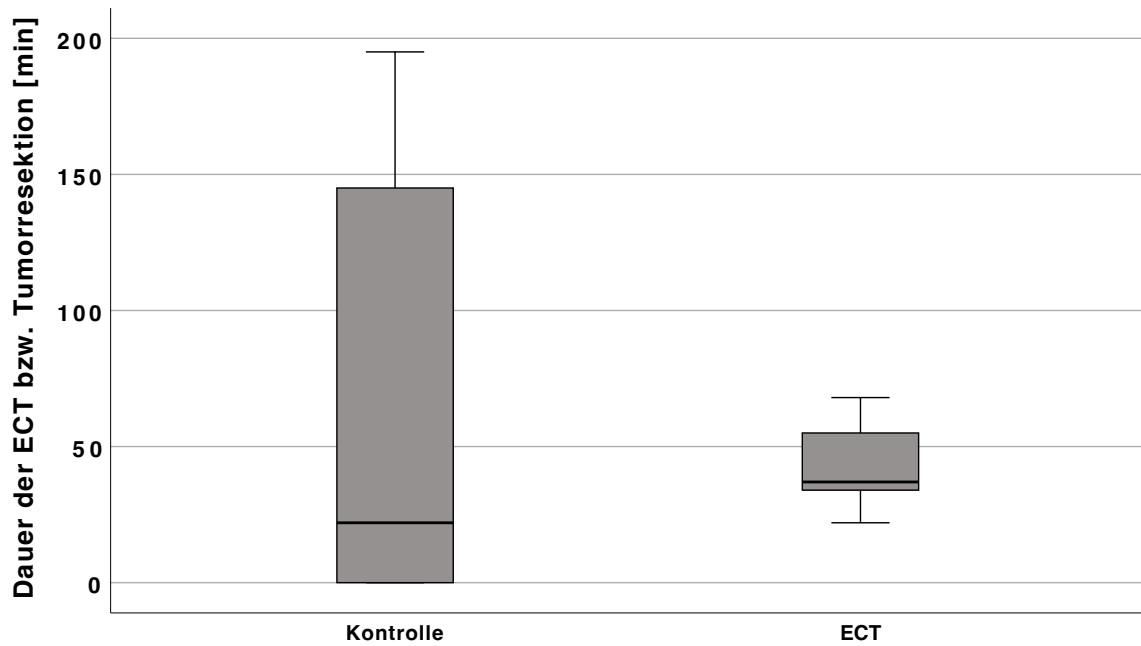


Abb. 10: Vergleich der Verfahrensdauer. Box-Plots zum Vergleich der ECT-Dauer ($41,7 \text{ min} \pm 15,4 \text{ min}$) mit der Dauer der konventionellen chirurgischen Tumorresektion ($68,6 \text{ min} \pm 81,7 \text{ min}$) der Kontrollgruppe. Die Box-Plots zeigen den Interquartilabstand, wobei (-) den Median markiert und die Whiskers bzw. die Antennen die Minimal- und Maximalwerte markieren.

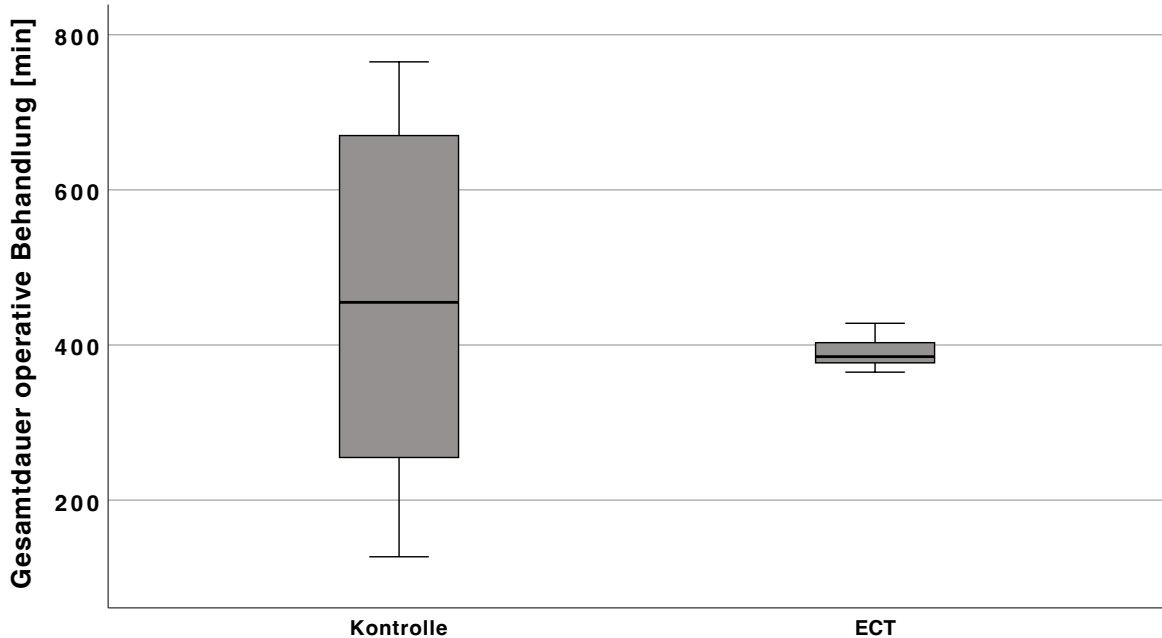


Abb. 11: Vergleich der Gesamtdauer der Verfahren. Boxplots zum Vergleich der Gesamtdauer der operativen Behandlungen (ECT, zweizeitige Tumorresektion mit simultaner supraomohyoidaler ND Level I-III) der ECT-Gruppe ($390,6 \text{ min} \pm 19,3 \text{ min}$) mit der Gesamtdauer der operativen Behandlungen (Tumorresektion, supraomohyoidale ND Level I-III) der Kontrollgruppe ($435,1 \text{ min} \pm 237,1 \text{ min}$). Die Box-Plots zeigen den Interquartilabstand, wobei (-) den Median markiert, und die Whiskers bzw. die Antennen die Minimal- und Maximalwerte markieren.

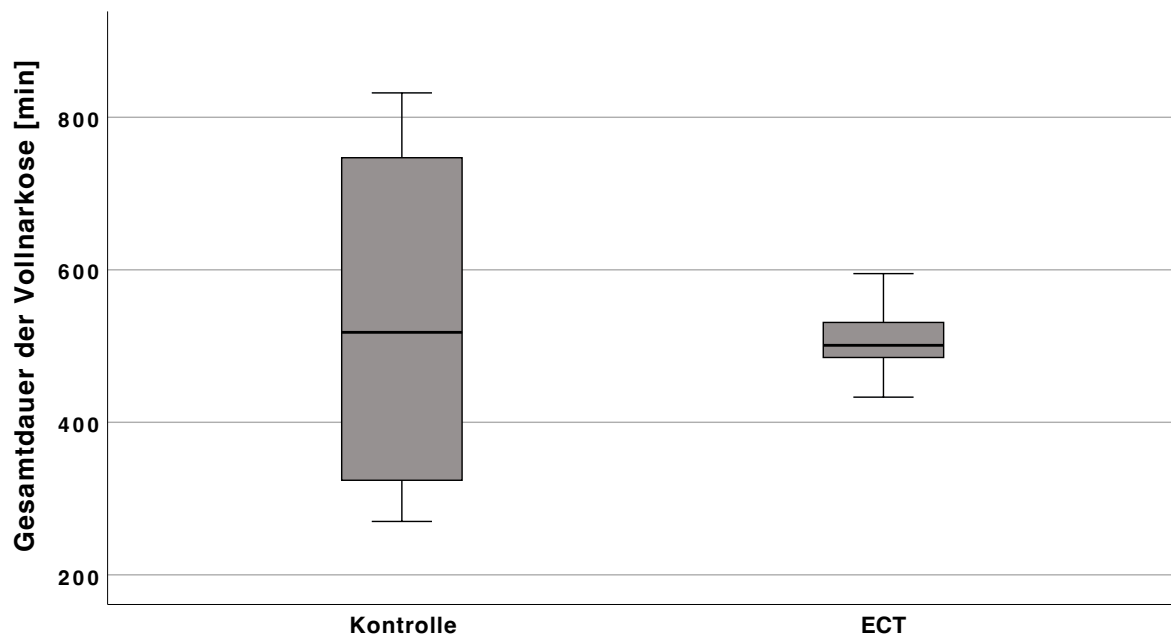


Abb. 12: Vergleich der Gesamtdauer der Vollnarkose. Box-Plots zum Vergleich der Gesamtdauer der Vollnarkose der ECT-Gruppe (506,6 min \pm 46,1 min) und der Kontrollgruppe (529,2 min \pm 217,7 min) während sämtlicher Eingriffe. Die Box-Plots zeigen den Interquartilabstand, wobei (-) den Median markiert, und die Whisker bzw. die Antennen die Minimal- und Maximalwerte markieren.

3.8 Dauer der Hospitalisierung

Die durchschnittliche Hospitalisierungsdauer für die Behandlung des Primärtumors war bei den ECT-Patienten signifikant länger als bei den Patienten der Kontrollgruppe (43,3 d \pm 22,5 d versus 18,9 d \pm 9,0 d, $p=0,009$). Derselbe Trend zeigte sich auch bei Berücksichtigung der zusätzlichen stationären Aufenthalte, die aufgrund der Behandlung eines Lokalrezidivs erforderlich waren. Die mit der ECT behandelten Patienten verbrachten somit insgesamt durchschnittlich 64,9 d (SD \pm 59,9 d) im stationären Setting, während die durchschnittliche Gesamtdauer der Hospitalisierung der Kontrollpatienten 23,3 d (SD \pm 13,4 d) betrug (s. Abb. 13). Auch dieser Unterschied war signifikant ($p=0,004$).

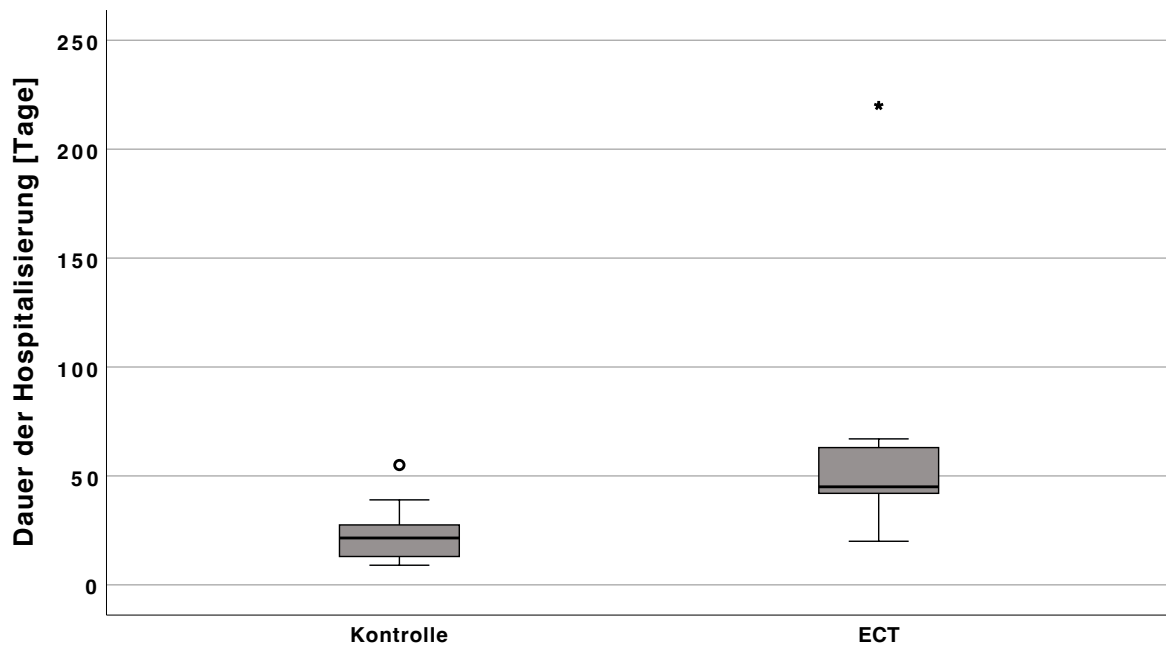


Abb. 13: Vergleich der Hospitalisierungsdauer. Box-Plots zum Vergleich der Hospitalisierungsdauer der ECT-Gruppe ($64,9 \text{ d} \pm 59,9 \text{ d}$) mit der Kontrollgruppe ($23,3 \text{ d} \pm 13,4 \text{ d}$). Es wurden die zusätzlichen stationären Aufenthalte berücksichtigt, die aufgrund der Behandlung eines Lokalrezidivs notwendig waren. Der Unterschied war signifikant ($p=0,004$). Die Box-Plots zeigen den Interquartilabstand, wobei (-) den Median markiert, die Whiskers bzw. die Antennen die Minimal- und Maximalwerte markieren und (°) bzw. (*) Ausreißer markieren.

3.9 Kosten der Behandlungsverfahren

Um die Kosten beider Verfahren miteinander vergleichen zu können, wurde eine Aufstellung der pauschalen Kosten für Anästhesie Minuten und Blutprodukte sowie der Tagessätze für den Aufenthalt auf der Normal- bzw. Intensivstation angefertigt (s. Tab. 8). Es zeigte sich, dass die durchschnittlichen Behandlungskosten für die ECT-Gruppe höher waren als für die Kontrollgruppe (s. Abb. 14). Dies war insbesondere dann gültig, wenn die Behandlung der Rezidive im Rahmen der Berechnungen berücksichtigt wurde, wie hier geschehen.

Tab. 8: Aufstellung der pauschalen Kosten.

		Preis [€]
Blutprodukte	Erythrozytenkonzentrat (60–85 ml)	30,00
	Erythrozytenkonzentrat (500–599 ml)	100,00
	Thrombozytenkonzentrat	400,00
Geschätzter Tagessatz	Normalstation	260,00
	Intensivstation	1.640,00
Geschätzter Tagessatz inklusive Blutprodukte und Medikamente	Normalstation	450,00
Anästhesie	Anästhesieminute	4,00

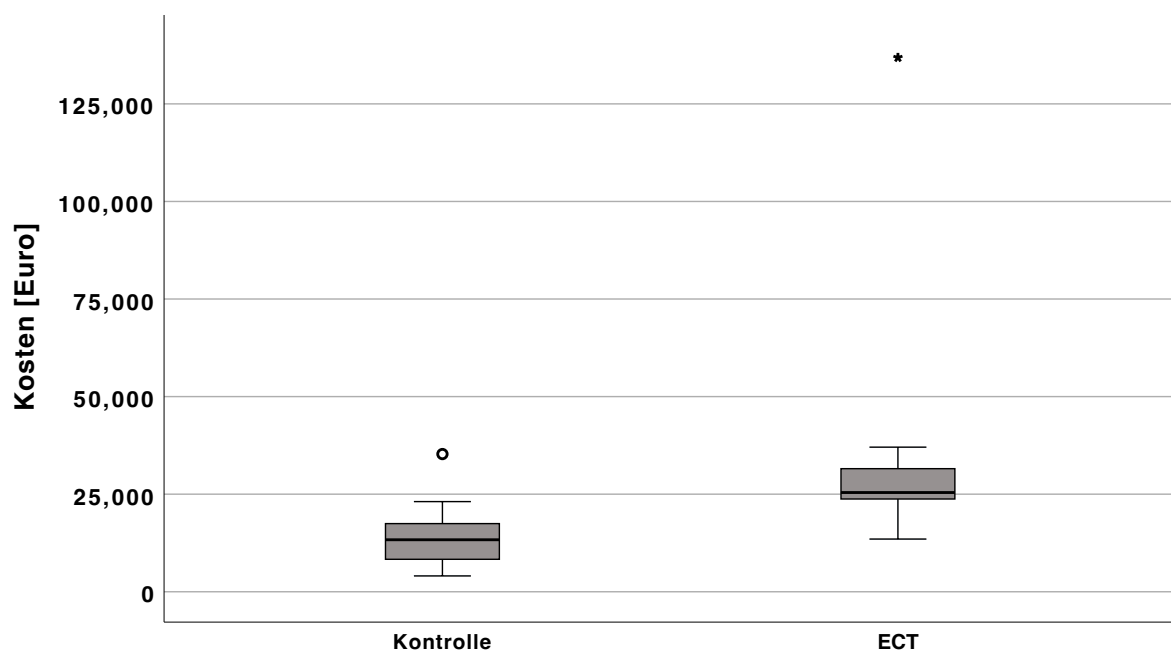


Abb. 14: Vergleich der geschätzten Kosten. Box-Plots zum Vergleich der geschätzten Kosten für die Behandlung der ECT-Gruppe ($37.730 \text{ €} \pm 37.806,4 \text{ €}$) und der Kontrollgruppe ($14.132,7 \text{ €} \pm 8.825,9 \text{ €}$). Die Box-Plots zeigen den Interquartilabstand, wobei (-) den Median markiert, die Whisker bzw. die Antennen die Minimal- und Maximalwerte markieren und (°) bzw. (*) Ausreißer markieren. An dieser Stelle wurde auf die Berechnung der Signifikanz verzichtet, da es sich bei den Werten um Schätzungen handelt und keine genauen Belege für die tatsächlichen Kosten vorliegen.

3.10 Auswertung der Fragebögen zur Lebensqualität

Die Erhebung der Lebensqualität war nicht Teil der Routinebehandlung und fand im Rahmen dieser Studie lediglich bei den Patienten der Testgruppe statt. Ein Vergleich mit der Kontrollgruppe ist daher nicht möglich. In der Testgruppe war die subjektive Lebensqualität der Patienten vor Behandlungsbeginn durch den EORTC QLQ H&N 35-Fragebogen sowie den PSS-HN-Fragebogen erhoben worden (s. Anhang). Eine wiederholte Erhebung des PSS-HN war vier, acht und zwölf Monate nach der Behandlung erfolgt (s. Tab. 9).

Im EORTC QLQ H&N 35-Fragebogen sollten die Patienten die Fragen mit Hinblick auf ihre persönliche Wahrnehmung während der vergangenen sieben Tage beantworten. Die Erhebung fand am Tag der Elektrochemotherapie in Vorbereitung auf den Eingriff statt. Dabei gaben acht der neun Patienten an, intraorale Schmerzen zu verspüren. Drei der neun Patienten litten unter Halsschmerzen. Drei von neun Patienten schilderten, Beschwerden während des Schluckens von Flüssigkeiten zu haben, vier von neun Patienten gaben an, Beschwerden während des Schluckens fester Nahrung zu haben. Vier der neun Patienten gaben an, Probleme mit dem Essen im Allgemeinen zu haben.

Obwohl nicht alle ECT-Patienten zu jedem Zeitpunkt an der Beantwortung des Performance Status Scale for Head and Neck Patients (*PSS-HN*) teilnahmen, konnte doch eine kontinuierliche Abnahme in der Lebensqualität der teilnehmenden Patienten beobachtet werden. Insbesondere die Kategorie „Essen in der Öffentlichkeit“ war davon betroffen. Ein mäßiger Rückgang der Lebensqualität gemessen an den Kategorien „Essen in der Öffentlichkeit“ sowie „Ernährungsgewohnheiten“ war im näheren zeitlichen Zusammenhang mit Beginn der Therapie zu beobachten (s. Tab. 9). Die Kategorie „Sprachverständlichkeit“ blieb laut Angaben von vier der neun Patienten unbeeinträchtigt.

Tab. 9: *Performance Status Scale Assessment (PSS-HN). Durchschnittliche Werte ausgewählter Items des Fragebogens zur Lebensqualität (Wertebereich) zum Zeitpunkt Baseline (Screening) und zwölf Monate nach der ECT in der Test-Gruppe.*

	Baseline (n=9)	12 Monate (n=7)	p-Wert*
Essen in der Öffentlichkeit	91,67 (50–100)	53,57 (25–100)	0,041
Verständlichkeit der Sprache	91,67 (75–100)	75,00 (75–100)	0,059
Normalität der Ernährung	93,33 (50–100)	75,71 (40–100)	0,066

* *Wilcoxon signed Rank Test für die Ordinaldaten*

4 Diskussion

4.1 Diskussionseinleitung

Das Mundhöhlenkarzinom stellt mit jährlich etwa 10.000 Neuerkrankungen die siebthäufigste Krebserkrankung in Deutschland dar. Weltweit ist in den letzten Dekaden ein deutlicher Anstieg dieser Krebserkrankung zu verzeichnen [3, 36, 48]. Über 90 % der Mundhöhlenkarzinome sind Plattenepithelkarzinome; Mundboden und Zunge sind dabei am häufigsten betroffen [57]. Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose liegt oft ein fortgeschrittenes Tumorstadium vor, wobei etwa 40 % der Patienten bereits Lymphknotenmetastasen aufweisen [100]. Nach wie vor gibt es keine einheitliche Therapieempfehlung [71, 100]. Die eingesetzten Chemo- und Strahlentherapieregime sowie die chirurgischen Resektions- und Rekonstruktionsverfahren führen oftmals zu kosmetischen und funktionellen Einschränkungen, welche die Lebensqualität der Patienten erheblich einschränken können [10, 31].

Die Elektrochemotherapie mit Bleomycin gilt allgemein als ein schonendes, sicheres und vielversprechendes Verfahren in der palliativen und zunehmend auch kurativen Therapie verschiedener Tumorentitäten [38, 60]. Eine gute Verträglichkeit und Wirksamkeit dieses Verfahrens konnte auch zur Behandlung von oralen Plattenepithelkarzinomen nachgewiesen werden [1, 55]. Im Rahmen der hier vorliegenden Arbeit konnte jedoch keine Überlegenheit der ECT mit Bleomycin im Vergleich zur konventionellen chirurgischen Therapie in Hinblick auf das Langzeitüberleben und die Nebenwirkungen bestätigt werden.

4.2 Überlebensraten und Rezidivrisiken

Die tumorspezifische 1-Jahres-Überlebensrate der an dieser Studie teilnehmenden ECT-Patienten (88,9 %) ist deckungsgleich mit den Ergebnissen früherer Studien, welche die 1-Jahres-Überlebensraten nach ECT von Patienten mit Zungenkarzinom (85,7 %) [54], Hauttumoren im Kopf-Hals-Bereich (89 %) [9] sowie Schleimhaut- und Hauttumoren in der Kopf-Hals-Region (85,7 %) [92] untersucht haben.

Landström et al. waren 2015 die Ersten, die über die Ergebnisse eines 5-Jahres-Follow-ups nach ECT mit Bleomycin bei Patienten mit oralem Plattenepithelkarzi-

nom berichteten. Während ihre Patienten eine tumorspezifische 5-Jahres-Überlebensrate von 75 % aufwiesen [53], liegen bei den ECT-Patienten der hier vorliegenden Arbeit eine niedrigere 5-Jahres- und 10-Jahres-Überlebensrate (66,7 % bzw. 55,6 %) vor. Auch die tumorspezifische 5-Jahres-Rezidivrate dieser Arbeit ist mit 44,4 % höher als die von Landström *et al.* (15,8 %) [53].

Mit jeweils 91,6 % sind die tumorspezifische 5- bzw. 10-Jahres-Überlebensraten der Kontrollpatienten dieser Arbeit höher als die 5-Jahres- (56–87 %) [32, 70] und 10-Jahres-Überlebensraten (61–89 %) [73], über die bisher in der Literatur zu Patienten mit einem konventionell therapierten Zungenkarzinom im Frühstadium berichtet wurde.

Die 5-Jahres- und die 10-Jahres-Rezidivrate (8,3 % bzw. 17 %) der Kontrollpatienten der hier vorliegenden Arbeit sind hingegen im Einklang mit ebenjenen Daten von bisher untersuchten Zungenkarzinompatienten im Frühstadium (10–16 %) [9].

4.2.1 Technische Aspekte der Durchführung

Um die Diskrepanz zwischen den tumorspezifischen Überlebens- und Rezidivraten in dieser Arbeit sowie den bisherigen Publikationen ergründen und beurteilen zu können, ist es sinnvoll, technische Aspekte zu berücksichtigen, die mögliche Fallstricke in der Durchführung der Elektrochemotherapie mit Bleomycin darstellen.

Sowohl bei der Elektrochemotherapie als auch bei der konventionellen chirurgischen Therapie ist eine vollständige Infiltration bzw. vollständige Entfernung des karzinomatös veränderten Gewebes entscheidend für den Therapieerfolg.

Bei einer konventionellen chirurgischen Tumorsektion werden die Tumorgrenzen, unter Berücksichtigung der präoperativen bildgebenden Diagnostik, durch Palpation zuzüglich eines allseitigen Sicherheitsabstandes von 1 cm bestimmt. Zur Kontrolle einer vollständigen Tumorsektion kann durch intraoperativ gewonnene Gewebeproben, sogenannte Randschnitte, mit histologischer Schnellschnittdiagnostik der R0-Status bereits intraoperativ recht sicher beurteilt werden. Im Falle einer R1-Resektion erfolgt intraoperativ eine Nachresektion mit erneuter Randschnittkontrolle.

Bei der Elektrochemotherapie beruht der Erfolg der Therapie zusätzlich maßgeblich auf der vollständigen Infiltration des Tumorgewebes. Dabei sind mehrere Aspekte

zu beachten. Präoperativ wird das dreidimensionale Tumolvolumen anhand der Daten aus der meist zweidimensionalen Bildgebung, der manuellen Ausmessung der erreichbaren Tumorzonen sowie der Anwendung von leitliniengerechten Formeln berechnet. Dieser Wert, auf dem die Menge des verwendeten Zytostatikums basiert, ist ein Näherungswert. So kann es sein, dass das berechnete Tumolvolumen nicht dem tatsächlichen Tumolvolumen entspricht [60], so dass die Menge des verwendeten Zytostatikums zu groß oder zu gering gewählt wird.

Die Schleimhaut der Mundhöhle und die Zunge sind stark vaskularisiert. Daher wird die lokal injizierte Bleomycin-Konzentration durch ausgeprägte Perfusion möglicherweise rasch verdünnt. Die Elektroporation sollte diesem Effekt durch eine reaktive Vasokonstriktion (*vascular lock*, s. Kapitel 1.2.4 „*Vaskuläre Effekte*“) entgegenwirken. Eine Injektion von Epinephrin-haltigen Lokalanästhetika vor der Bleomycin-Injektion könnte diese Wirkung zusätzlich verstärken [38].

Die adäquate Infiltration des Medikaments und die Applikation der elektrischen Pulse kann zudem durch die Verwendung ungeeigneter Elektroden oder eine schlechte Erreichbarkeit von Tumorarealen erschwert werden [16, 17, 62]. Nach erfolgter Bleomycin-Injektion besteht nur ein kurzes Zeitfenster für die Vervollständigung der Elektroporation, welches sich als zu kurz erweisen könnte, falls das zu behandelnde Tumorareal schwer erreichbar ist. *Mali et al.* konnten in einer Metaanalyse von 2013 nachweisen, dass die Raten der objektiven Tumorreduktion seit Veröffentlichung der *Standard Operating Procedures* für die Elektrochemotherapie verschiedener Tumorentitäten zugenommen haben. Sie kamen dabei allerdings zu dem Ergebnis, dass das Tumolvolumen und die erfolgreiche Anwendung der oben beschriebenen ECT-Komponenten nach wie vor schlecht kalkulierbar sind [60].

4.2.2 Histopathologische Beurteilung

Für den Therapieerfolg ebenfalls von großer Bedeutung ist die eingeschränkte histologische Beurteilbarkeit des mit ECT behandelten Gewebes. Intraoperativ lässt sich kein aussagekräftiger Schnellschnitt nehmen, da das Verfahren Stunden bis Tage benötigt, bis es seine endgültige Wirkung entfaltet [54]. Eine genaue Beurteilung der Tumordinfiltrationstiefe durch Randschnitt- und Schnellschnittdiagnostik, wie sie bei konventioneller chirurgischer Resektion typischerweise durchgeführt wird, ist hier somit nicht möglich.

Darüber hinaus kann nach erfolgter ECT die postoperative histologische Erhebung der R-Klassifikation erheblich erschwert sein. Aufgrund des nekrotischen Tumorgewebes, der Entzündungsreaktion sowie des Remodellings des Umgebungsgewebes zeigten sich die Resektionsränder teilweise nur eingeschränkt beurteilbar (s. Kapitel 3.2 „TNM-Stadien und Tumorstadien“). In Übereinstimmung mit den Ergebnissen von *Omura et al.* ist anhand der postoperativen Biopsien der ECT-Patienten der hier vorliegenden Studie die Differenzierung von physiologischem Gewebe und vitalen Tumorzellen infolge massiver Überlagerung durch nekrotische Zellen erschwert [72]. Bleiben Nester von vitalen Tumorzellen inmitten der stark degenerierten Tumormasse jedoch unerkant, können von ihnen Lokalrezidive ausgehen. Die Gefahr einer erschwerten histologischen Beurteilung des mit ECT behandelten Gewebes liegt in einer inadäquaten adjuvanten (Unter-)Therapie. *Omura et al.* führen dabei die Möglichkeit auf, das sichere und nebenwirkungsarme ECT-Verfahren wiederholt durchzuführen, um verbliebene Tumorzellen nachhaltig zu entfernen [72].

4.2.3 Verträglichkeit und Nebenwirkungen

Die meisten Studien beschreiben die Elektrochemotherapie als ein gut verträgliches Verfahren, das nur mit wenigen Nebenwirkungen und geringen Schmerzen einhergeht [78]. Die bisherigen Literaturbelege beziehen sich dabei mehrheitlich auf Basalzell- oder Plattenepithelkarzinome der Haut, doch weisen Studien zur Behandlung von oralen Plattenepithelkarzinomen ähnliche Ergebnisse auf [1, 16]. Wenn es um die ECT von oralen Plattenepithelkarzinomen und insbesondere Zungenkarzinomen geht, besteht allerdings die Möglichkeit, dass intra- und vor allem postoperative Nebenwirkungen in der Berichterstattung unterrepräsentiert sind.

Im Rahmen der hier vorliegenden Arbeit konnte beobachtet werden, dass die Inzidenz und das Ausmaß von schweren Nebenwirkungen nach ECT, wie protrahierte Schwellung, Dysphagie oder Schmerzen, deutlich höher bzw. größer waren als in der Kontrollgruppe. Die Ergebnisse dieser Arbeit stimmen dabei nicht mit den meisten bisher veröffentlichten Studien überein. Oft dokumentierte Nebenwirkungen sind eine Leukozytose, Nekrosen, Ulzerationen, transiente Schwellungen und Rötungen, welche aber meist als nicht schwerwiegend eingestuft werden [27]. *Heller et al.* bewerteten die ECT als ein vorteilhaftes Verfahren, da es besonders nebenwirkungsarm sei und zu einer geringeren Narbenbildung als konventionelle Verfahren

führe [45]. *Gargiulo et al.* berichteten von einer verzögerten Wundheilung bei gleichzeitig vorliegender Nekrose [33], was mit den Beobachtungen der hier vorliegenden Studie übereinstimmt. *Seccia et al.* bestätigten dies und schilderten überdies einen negativen Einfluss von Speichelkontakt auf die Wundheilungsdauer. Dabei sei eine lange Wundheilungsdauer allerdings nicht gleichzusetzen mit einer schlechten Wirkung und die Nekrosebildung nicht gleichzusetzen mit einer schlechten Verträglichkeit der ECT [86]. *Bertino et al.* konnten einen Zusammenhang zwischen dem Ulzerationsrisiko und der Bleomycin- und Spannungsdosis feststellen, stuften die Nebenwirkungen aber ebenfalls als nicht schwerwiegend und das Verfahren damit als gut verträglich ein [9]. Im Einklang mit den Beobachtungen der hier vorliegenden Studie sind die Ergebnisse von *Burian et al.*, denen im Rahmen ihrer Studie besonders stark ausgeprägte Schwellungen nach erfolgter ECT bei Patienten mit Zungenkarzinomen auffielen [16]. *Bloom et al.* waren nach der Kenntnis der Autorin dieser Studie die Einzigen, die ebenfalls von gehäuften und teilweise therapiebedürftigen Infektionen der behandelten Areale nach Durchführung der ECT berichteten [11].

In der vorliegenden Untersuchung stellt das Symptom Schmerz eine besonders relevante kurz- und langfristige Nebenwirkung der ECT dar. In der gängigen Literatur gilt die ECT jedoch als eher schmerzarmes Verfahren. So sind eine der häufigsten Nebenwirkungen impulssynchrone Muskelkontraktionen, die im Rahmen der Elektroporation auftreten, die jedoch lediglich als unangenehm und nicht als schmerzhaft beschrieben wurden [45]. *Mir et al.* schilderten in ihrer Veröffentlichung von 1997, dass die ECT ein schmerzfreies Verfahren sei und vielmehr zur Reduktion von tumorbedingten Schmerzen führe [63]. Auch *Di Montana et al.* konnten eine Verbesserung der vor der Durchführung der ECT bestehenden Symptome wie tumorbedingte Schmerzen und Funktionalitätsverlust beobachten [25]. Die Feststellung der hier vorliegenden Arbeit, dass die ECT von oralen Plattenepithelkarzinomen zum Teil mit starken, behandlungsbedürftigen Schmerzen einhergeht, findet jedoch auch einige Übereinstimmung mit bisherigen Veröffentlichungen. So haben *Burian et al.* in ihrer Studie zu Mundhöhlenkarzinomen beobachtet, dass die Schmerzen ihrer Patienten mit den Nekrosen der mit ECT behandelten Areale korrelieren und über den Verlauf der Studienzeit zunehmen. Die Schmerzen seien in den ersten sieben Tagen nach erfolgter ECT auf dem niedrigsten von den Patienten angegebenen Niveau, nach drei bis vier Wochen hätten sie ihr höchstes Niveau erreicht. Mit Ent-

fernung des nekrotischen Gewebes habe eine sofortige Schmerzabnahme eingesetzt [16]. Dies steht im Gegensatz zu den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit, die zeigen, dass die Patienten der ECT-Gruppe auch noch Monate nach dem Eingriff, der nachfolgenden Nekrose-Ausbildung und -Entfernung Schmerzen empfanden, die einer oralen Analgetikatherapie bedurften (s. Kapitel 3.5 „Nebenwirkungen“, Tab. 6 und Tab. 7). Am ehesten übereinstimmend mit diesen Feststellungen sind die Beobachtungen, die *Landström et al.* 2015 bei mit ECT behandelten Patienten mit Zungenkarzinom machten. Es zeigte sich, dass insbesondere Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom am Zungenrand oder der Zungenbasis starke Schmerzen angaben, für die im Rahmen des Therapieverfahrens ein eigenes Schmerztherapieschema entwickelt werden musste [53].

Die wohl gefährlichste Nebenwirkung, die bei einem Drittel der Patienten der ECT-Gruppe der hier vorliegenden Studie beobachtet werden konnte, war eine behandlungsbedürftige Nachblutung (s. Kapitel 3.5 „Nebenwirkungen“). Über relevante Blutungen nach durchgeführter ECT wurde in der Literatur bisher nur selten berichtet. So beobachteten *Campana et al.* leichte und gut kontrollierbare Nachblutungen bei fünf von 39 Patienten ihres Kollektivs von Patienten mit unterschiedlichen Entitäten von Kopf-Hals-Tumoren [17]. *Bloom et al.* berichteten von lokalen Nachblutungen ähnlichen Ausmaßes bei fünf von 42 Patienten mit Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich [11]. *Plaschke et al.* dokumentierten eine schwere Nachblutung acht Wochen nach ECT bei einem Patienten mit Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle [76]. *Landström et al.* beobachteten 2015 eine fast letale Nachblutung bei einem Patienten mit Zungenkarzinom, der mit ECT behandelt wurde [53]. Dabei handelt es sich um die bisher einzige Studie, die über ein Blutungsereignis bei einem Patienten mit Zungenkarzinom berichtet, die annäherungsweise den Ergebnissen dieser Arbeit entspricht. Es mag sein, dass das Risiko für schwere Nachblutungen nicht auf die ECT selbst, sondern auf das erhöhte Blutungsrisiko von Kopf-Hals-Tumoren, die ein großes Gefäß infiltrieren, zurückzuführen ist [76]. Bei Betrachtung der Blutungsereignisse, die im Rahmen dieser Arbeit auftraten, lässt sich vermuten, dass die Tumorlokalisierung, vornehmlich im Bereich der Zunge, die Ausbildung der Nekrose und begleitenden Entzündung, die größere Gefäße erfassen kann, sowie die sympatholytische und vasodilatatorische Wirkung der zur Schmerzkontrolle applizierten Opioide das Blutungsrisiko beeinflussten. Auch die verwendete elektrische Spannung steht im Verdacht, interstitielle Blutungen zu verursachen [72].

4.3 Notwendigkeit von Modifikationen

Die Patienten der ECT-Gruppe waren im Verlauf der Therapie vor allem aufgrund von postoperativen Schwellungen sowie intra- oder postoperativen Blutungen häufiger auf Modifikationen angewiesen als die Patienten der Kontrollgruppe. Erforderlich waren die Modifikationsmaßnahmen zusätzlich aufgrund einer ungünstigen Tumorlokalisation, der Beeinträchtigung der Atemwege oder der Nahrungsaufnahme, aufgrund von Re-Operationen bei Lokalrezidiven oder bei stark reduziertem Allgemeinzustand des Patienten. Bisher wurde die gängige Meinung vertreten, dass die ECT sich als Erstlinientherapie für Patienten mit Hauttumoren im Frühstadium im Kopf-Hals-Bereich eignet, wenn keine ausreichende chirurgische Expertise vorliegt [33] oder wenn ein ambulantes Therapieverfahren bei Palliativpatienten angestrebt wird [49]. Da bei Mundhöhlenkarzinomen und insbesondere Zungenkarzinomen allerdings ein erhöhtes postoperatives Blutungsrisiko vorliegt und des Öfteren oben genannte Modifikationen erforderlich sind, scheint ein längerer stationärer Aufenthalt mit Möglichkeit zur fachchirurgischen operativen Intervention obligatorisch.

4.4 Behandlungszeit und Kostenintensität

Das MedPulser®-System gibt klare Bedienungsanweisungen, die sich auch ohne Vorkenntnisse gut umsetzen lassen. So kann die Elektrochemotherapie unkompliziert und schnell durchgeführt sowie in den klinischen Alltag implementiert werden. Entsprechend der bisherigen Literatur war auch im Rahmen dieser Studie die durchschnittliche Behandlungszeit der ECT kurz. Dies umfasst auch die Narkosedauer und die Dauer des Eingriffes selbst, sodass die Patienten nur einer geringen kardiovaskulären Belastung ausgesetzt sind (s. Kapitel 3.7 „Anästhesie- und Operationsdauer“). In der Vergangenheit wurde die ECT als ein kostengünstiges Therapieverfahren betrachtet [33, 63]. Eine der wenigen bisher veröffentlichten Kostenanalysen der ECT im Vergleich zu anderen Therapieverfahren wurde 2008 von *Colombo et al.* veröffentlicht. Betrachtet wurden Hauttumoren im fortgeschrittenen Stadium. Dabei erfolgte der Vergleich der Kostenintensität und Anti-Tumor-Effektivität der ECT mit jenen der Radiotherapie, Hyperthermie und weiteren Verfahren. Damals wie heute war eines der größten Hindernisse in der Durchführung einer aussagekräftigen Analyse ein fehlender offizieller Kostenpunkt für die ECT. Daher erfolgte ähnlich

wie in der hier vorliegenden Arbeit eine Mischkalkulation zur Einschätzung der Kostenintensität, wobei die Anschaffungskosten der Elektroden den größten Anteil der Kosten ausmachten. Man kam trotz der Schwächen der Studie zu dem Ergebnis, dass die ECT eine vorteilhafte Kosteneffizienz aufweist und häufiger zur Therapie von dermalen Neoplasien verwendet werden sollte [21].

Mit Hinblick auf die kurze Dauer des initialen Eingriffs scheint die ECT zunächst auch in dieser Arbeit sehr kostengünstig. Die Kosten des Verfahrens werden allerdings durch den hohen Bedarf an Schmerzmedikation, durch die Transfusionsprodukte, die bei postoperativen Blutungen gegebenenfalls benötigt werden sowie durch die durchschnittlich längere Dauer des stationären Aufenthaltes gesteigert. Im Rahmen dieser Arbeit war die ECT somit kostenintensiver als das konventionelle chirurgische Verfahren, mit dem die Kontrollgruppe therapiert wurde.

4.5 Lebensqualität der ECT-Patienten

Die gängigen Therapieregime zur Behandlung von Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle gehen bekanntermaßen oft mit funktionalen, kosmetischen und psychischen Beeinträchtigungen der Patienten einher [24, 31, 66]. Die ECT wird als sicheres Verfahren betrachtet, das bei Patienten mit Hautmetastasen [96], Hauttumoren [9] sowie oralen Plattenepithelkarzinomen und deren Hautmetastasen [59] gegebenenfalls die Funktionalität wie auch die gesundheitsbezogene sowie die subjektive Lebensqualität erhalten kann. Die Patienten der Testgruppe dieser Arbeit hingegen zeigten nach erfolgter ECT keine wesentlichen Verbesserungen in den Ergebnissen des PSS-HN-Fragebogens (s. Kapitel 3.10 „Auswertung der Fragebögen zur Lebensqualität“). Die Ergebnisse der hier vorliegenden Studie stimmen am ehesten überein mit denen von *Landström et al.*, die 2015 zunehmende Beeinträchtigungen in der Funktionalität bei Patienten mit oralen Plattenepithelkarzinomen nach erfolgter ECT beschrieben. Dazu zählten insbesondere die Sensorik, die Mundöffnung und das Vermögen zu schlucken [53].

4.6 Limitationen dieser Arbeit

Im Rahmen dieser Studie war es aufgrund fehlender Daten in der Kontrollgruppe leider unmöglich, die Lebensqualität der ECT-Patienten mit der der konventionell therapierten Patienten zu vergleichen. Die Fragebögen (EORTC QLQ H&N 35 und PSS-HN, s. Kapitel 2.3 „Fragebögen“) sind lediglich bei den Patienten der Testgruppe erhoben worden. Da die Kontrollpatienten nachträglich gematcht wurden, besteht keine homogene Datenlage zur Lebensqualität. Darüber hinaus lässt sich das nicht randomisierte Studiendesign selbst kritisieren. Ebenjenes führte dazu, dass viele Daten unter nicht kongruenten Bedingungen und mit unterschiedlichen Schwerpunkten erhoben wurden, weshalb einige Inhalte nur mit deskriptiver Statistik analysiert werden konnten und nur bedingt aussagekräftig sind. Dennoch konnten durch diese Studie aussagekräftige Ergebnisse hinsichtlich der mittel- und langfristigen Überlebens- und Rezidivraten sowie der Nebenwirkungen beider Therapiemodalitäten generiert werden. Für den Vergleich der Kosten der beiden Therapiemodalitäten wurde im Rahmen dieser Arbeit eine Mischkalkulation aufgestellt, die gegebenenfalls als nicht repräsentativ zu betrachten ist. Ähnlich wie *Colombo et al.* [21] bestand bei der hier vorliegenden Arbeit das Problem, dass es zum Zeitpunkt der Datenerhebung keinen klar definierten Kostenpunkt für die ECT gab, da dieses Verfahren noch neu und nicht vollständig im klinischen Alltag etabliert war. Die Studienpopulation dieser Arbeit ist in beiden Gruppen sehr klein, doch übereinstimmend mit Stichproben bisheriger Studien, welche überdies zumeist unterschiedliche Tumorentitäten einschlossen. Der Fokus dieser Arbeit liegt erstmals allein auf Patienten mit Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle im Frühstadium, insbesondere der Zunge, und bietet dabei Ergebnisse der längsten bisher dokumentierten Follow-up-Zeit. Basierend auf den Resultaten der vorliegenden Arbeit werden insbesondere die Schwächen der ECT bei Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle beleuchtet. Allerdings sollte berücksichtigt werden, dass das Verfahren im Rahmen der Behandlung anderer Tumorentitäten aufgrund seiner Wirksamkeit und guten Verträglichkeit bereits fest im klinischen Alltag etabliert ist.

5 Zusammenfassung

Die Elektrochemotherapie (ECT) beruht auf der Tatsache, dass sich die Struktur von Zellmembranen durch das Anlegen einer elektrischen Spannung temporär verändert und die Zellmembran für normalerweise nicht membrangängige Chemotherapeutika permeabel wird. Dieses Phänomen wird auch als Elektroporation bezeichnet. Die Zytotoxizität von Zytostatika lässt sich so erheblich steigern. Bleomycin ist, neben Cisplatin, das hierbei am häufigsten eingesetzte Antitumor-Medikament. In den letzten drei Jahrzehnten hat sich die ECT als sichere und nebenwirkungsarme Therapieform in der Behandlung von Hauttumoren und Hautmetastasen unterschiedlicher Tumorentitäten erwiesen.

Die dieser Arbeit zugrundeliegende kontrollierte Studie vergleicht das Outcome für Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle, welche mit der Methode der ECT behandelt wurden, mit dem Outcome bei konventioneller Tumorresektion. Dabei sollten Eingriffs- bzw. Anästhesiedauer, die Länge des stationären Aufenthaltes sowie die Inzidenz von postoperativen Komplikationen, der Analgetikabedarf und die postoperative Lebensqualität untersucht werden. Darüber hinaus sollten mögliche Unterschiede hinsichtlich der Häufigkeit von Lokalrezidiven wie auch der tumorspezifischen Überlebensrate in Abhängigkeit von der gewählten Therapiemodalität analysiert werden, um zu beurteilen, ob sich die ECT als kurative Primärtherapie des Plattenepithelkarzinoms der Mundhöhle eignet. Von 2006 bis 2010 wurden 21 Patienten mit primärem Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle, insbesondere der Zunge (pT1-2 pN0-2 pM0) behandelt. Die Patienten erhielten entweder eine lokale ECT-Behandlung mit Bleomycin, gefolgt von einer Resektion der Läsion nach vier bis fünf Wochen mit simultaner Neck Dissection (SND) (Test; $n=9$) oder eine konventionelle chirurgische Tumorresektion mit SND und Rekonstruktion (Kontrolle; $n=12$). Der Nachuntersuchungszeitraum betrug zehn Jahre.

Die Elektrochemotherapie mit Bleomycin zeigte Anti-Tumor-Effekte bei frühen (T1 – T2) Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle, insbesondere der Zunge. Allerdings war die ECT im Hinblick auf die Nebenwirkungen und auf das Langzeitüberleben gegenüber der konventionellen chirurgischen Therapie nicht überlegen. In der Testgruppe war die Lokalrezidivrate (44,4 %) signifikant höher und die tumorspezifische Überlebensrate (56,6 %) signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe (17 % bzw.

91,6 %). Behandlungsbedürftige postoperative Nachblutungen, Schwellungen und Schmerzen traten signifikant häufiger auf. Der Analgetikabedarf war langfristig deutlich höher. Die Diskrepanz in den Überlebens- und Rezidivraten kann auf eine unvollständige Infiltration und Entfernung des Tumorgewebes zurückgeführt werden. Von besonderer Bedeutung ist die eingeschränkte histologische Beurteilbarkeit des mit ECT behandelten Gewebes mit folglich potentieller adjuvanter Untertherapie. Die Differenzierung von physiologischem Gewebe und vitalen Tumorzellen wird durch eine massive Überlagerung durch Nekrose und perifokale Entzündung erschwert, was eine korrekte R-Klassifikation teilweise verhindert und somit die erhöhte Rezidivneigung erklären könnte. Die höhere Inzidenz gefährlicher Nachblutungen mag auf das erhöhte Blutungsrisiko von Kopf-Hals-Tumoren, die mit ECT behandelt werden, zurückzuführen sein, da auch insbesondere die Zunge stark vaskularisiert ist. Zusätzlich könnten auch die sympatholytische und vasodilatatorische Wirkung der zur Schmerzkontrolle applizierten Opioide das Blutungsrisiko erhöhen. Die Behandlungszeit der ECT war zwar kürzer, jedoch mit höheren Kosten assoziiert. Eine Verbesserung der Lebensqualität durch ECT mit Bleomycin wurde nicht beobachtet; ein Vergleich mit der Kontrollgruppe war nicht möglich.

Im Rahmen dieser Arbeit wurde – in Übereinstimmung mit bisherigen Publikationen – lediglich eine geringe Fallzahl untersucht. Trotz der insgesamt geringen Inzidenz des hier überwiegend untersuchten Zungenkarzinoms stellt die Methode der Elektroporationstherapie mit Bleomycin keine Alternative zur konventionellen chirurgischen Therapie des Zungenkarzinoms dar. Die ECT zeigte zwar gute Antitumoreffekte, ist jedoch für die Therapie von Mundhöhlenkarzinomen nicht gut geeignet. Auch wenn die Ergebnisse dieser Arbeit einige Schwächen der ECT in der Therapie des Mundhöhlenkarzinoms hervorhebt, sollte die Relevanz des Verfahrens in der Behandlung von dermalen Neoplasien und Hautmetastasen diverser Tumorentitäten nicht unterschätzt werden. Bei Betrachtung der passenden Therapieziele kann die ECT eine wertvolle Therapiemodalität sein.

6 Literaturverzeichnis

1. Allegra E, Domanico R, Trapasso S, Santoro M, Pingitore D (2015) Electrochemotherapy in combination with chemoradiotherapy in the treatment of oral carcinomas in advanced stages of disease: efficacy, safety, and clinical outcomes in a small number of selected cases. *Drug Des. Dev. Ther.* 1185–1191. doi: 10.2147/DDDT.S75752
2. Bachmann AS, Höche S, Peters B, Wiltfang J, Hertrampf K (2021) Effects of high-frequency speech therapy on speech-related quality of life and objective speech intelligibility of oral cancer patients. *J. Cranio-MaxilloFac. Surg.* 49:1072–1080. doi: 10.1016/j.jcms.2021.06.011
3. Bagan JV, Scully C (2008) Recent advances in Oral Oncology 2007: epidemiology, aetiopathogenesis, diagnosis and prognostication. *Oral. Oncol.* 44:103–108. doi: 10.1016/j.oraloncology.2008.01.008
4. Banipal R, Mahajan M, George G, Sachdev J, Jeyaraj P (2012) Carcinoma base of tongue: Single institution 15 year experiences. *Indian J. Cancer* 49:220. doi: 10.4103/0019-509X.102867
5. Bayerl C (2015) Lichen ruber mucosae der Mundschleimhaut. *Aktuelle Dermatologie* 41:401–402. doi: 10.1055/s-0034-1393123
6. Beitler JJ, Quon H, Jones CU, Salama JK, Busse PM, Cooper JS, Koyfman SA, Ridge JA, Saba NF, Siddiqui F, Smith RV, Worden F, Yao M, Yom SS, Expert Panel on Radiation Oncology - Head and Neck (2016) ACR Appropriateness Criteria[®] Locoregional therapy for resectable oropharyngeal squamous cell carcinomas: ACR Appropriateness Criteria Oropharyngeal SCC. *Head Neck* 38:1299–1309. doi: 10.1002/hed.24447
7. Belehradec J, Orłowski S, Poddevin B, Paoletti C, Mir LM (1991) Electrochemotherapy of spontaneous mammary tumours in mice. *Eur. J. Cancer* 27:73–76. doi: 10.1016/0277-5379(91)90065-1
8. Belehradec M, Domenge C, Luboinski B, Orłowski S, Belehradec J, Mir LM (1993) Electrochemotherapy, a new antitumor treatment. First clinical phase I-II trial. *Cancer* 72:3694–3700. doi: 10.1002/1097-0142(19931215)72:12<3694::AID-CNCR2820721222>3.0.CO;2-2
9. Bertino G, Sersa G, De Terlizzi F, Occhini A, Plaschke CC, Groselj A, Langdon C, Grau JJ, McCaul JA, Heuveling D, Cemazar M, Strojjan P, de Bree R, Leemans CR, Wessel I, Gehl J, Benazzo M (2016) European Research on Electrochemotherapy in Head and Neck Cancer (EURECA) project: Results of the treatment of skin cancer. *Eur. J. Cancer* 63:41–52. doi: 10.1016/j.ejca.2016.05.001

10. Bjordal K, Ahlner-Elmqvist M, Hammerlid E, Boysen M, Evensen JF, Björklund A, Jannert M, Westin T, Kaasa S (2001) A prospective study of quality of life in head and neck cancer patients. Part II: Longitudinal data. *Laryngoscope* 111:1440–1452. doi: 10.1097/00005537-200108000-00022
11. Bloom DC, Goldfarb PM (2005) The role of intratumour therapy with electroporation and bleomycin in the management of advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *EJSO* 31:1029–1035. doi: 10.1016/j.ejso.2005.04.007
12. Blot WJ, McLaughlin JK, Winn DM, Austin DF, Greenberg RS, Preston-Martin S, Bernstein L, Schoenberg JB, Stemhagen A, Fraumeni JF (1988) Smoking and drinking in relation to oral and pharyngeal cancer. *Cancer Res.* 48:3282–3287
13. Bornstein M, Lys O, Altermatt HJ, Stauffer E, Buser D (2005) Primärdiagnose beim Platten- epithelkarzinom der Mundhöhle. Eine retrospektive Untersuchung der Patientendaten von 1990–2002. *SDJ SSO* 542–548
14. Boysen M, Lövdal O, Tausjö J, Winther F (1992) The value of follow-up in patients treated for squamous cell carcinoma of the head and neck. *Eur. J. Cancer* 28:426–430. doi: 10.1016/s0959-8049(05)80068-1
15. Bulbul MG, Tarabichi O, Sethi RK, Parikh AS, Varvares MA (2019) Does Clearance of Positive Margins Improve Local Control in Oral Cavity Cancer? A Meta-analysis. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 161:235–244. doi: 10.1177/0194599819839006
16. Burian M, Formanek M, Regele H (2003) Electroporation Therapy in Head and Neck Cancer. *Acta Oto-Laryngol.* 123:264–268. doi: 10.1080/00016480310001114
17. Campana LG, Mali B, Sersa G, Valpione S, Giorgi CA, Strojjan P, Miklavcic D, Rossi CR (2014) Electrochemotherapy in non-melanoma head and neck cancers: a retrospective analysis of the treated cases. *Br. J. Oral Maxillofac. Surg.* 52:957–964. doi: 10.1016/j.bjoms.2014.08.004
18. Casiglia J, Woo SB (2001) A comprehensive review of oral cancer. *Gen Dent* 49:72–82
19. Cemazar M, Parkins CS, Holder AL, Chaplin DJ, Tozer GM, Sersa G (2001) Electroporation of human microvascular endothelial cells: evidence for an anti-vascular mechanism of electrochemotherapy. *Br. J. Cancer* 84:565–570. doi: 10.1054/bjoc.2000.1625
20. Chen S-W, Zhang Q, Guo Z-M, Chen W-K, Liu W-W, Chen Y-F, Li Q-L, Liu X-K, Li H, Ou-Yang D, Chen W-C, Fu X-Y, Wang X-D, Yang A-K, Bei J-X, Song M (2018) Trends in clinical features and survival of oral cavity cancer: fifty years of experience with 3,362 consecutive cases from a single institution. *Cancer Manag. Res.* 10:4523–4535. doi: 10.2147/CMAR.S171251

21. Colombo GL, Matteo SD, Mir LM (2008) Cost-effectiveness analysis of electrochemotherapy with the Cliniporator trade mark vs other methods for the control and treatment of cutaneous and subcutaneous tumors. *Ther Clin Risk Manag* 4:541–548. doi: 10.2147/tcrm.s2780
22. Cox JD, Stetz J, Pajak TF (1995) Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 31:1341–1346. doi: 10.1016/0360-3016(95)00060-C
23. Dahlstrom KR, Calzada G, Hanby JD, Garden AS, Glisson BS, Li G, Roberts DB, Weber RS, Sturgis EM (2013) An evolution in demographics, treatment, and outcomes of oropharyngeal cancer at a major cancer center: A staging system in need of repair. *Cancer* 119:81–89. doi: 10.1002/cncr.27727
24. Degboe A, Knight SL, Halling K, Trigg A, Al-Zubeidi T, Aldhouse N, Kitchen H, Wirth L, Rogers SN (2017) Patients' experience of recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma and their perspective on the EORTC QLQ-C30 and QLQ-H&N35 questionnaires: a qualitative study. *J Patient Rep Outcomes* 2:33. doi: 10.1186/s41687-018-0060-7
25. Di Monta G, Caracò C, Benedetto L, La Padula S, Marone U, Tomesello ML, Buonoguro FM, Simeone E, Ascierio PA, Mozzillo N (2014) Electrochemotherapy as “new standard of care” treatment for cutaneous Kaposi's sarcoma. *EJSO* 40:61–66
26. Dias FL, Kligermann J, Matos de Sá G, Arcuri RA, Freitas EQ, Farias T, Matos F, Lima RA (2001) Elective neck dissection versus observation in stage I squamous cell carcinomas of the tongue and floor of the mouth. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 125:23–29. doi: 10.1067/mhn.2001.116188
27. Domenge C, Orłowski S, Luboinski B, Baere TD, Schwaab G, Belehradek J, Mir LM (1996) Antitumor electrochemotherapy: New advances in the clinical protocol. *Cancer* 77:956–963. doi: 10.1002/(SICI)1097-0142(19960301)77:5<956::AID-CNCR23>3.0.CO;2-1
28. Epstein JB, Lunn R, Le N, Stevenson-Moore P (1998) Periodontal attachment loss in patients after head and neck radiation therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 86:673–677. doi: 10.1016/s1079-2104(98)90202-5
29. Faisal M, Abu Bakar M, Sarwar A, Adeel M, Batool F, Malik KI, Jamshed A, Hussain R (2018) Depth of invasion (DOI) as a predictor of cervical nodal metastasis and local recurrence in early stage squamous cell carcinoma of oral tongue (ESSCOT). *PLoS ONE* 13:e0202632. doi: 10.1371/journal.pone.0202632
30. Gabriel B, Teissié J (1999) Time courses of mammalian cell electroporation observed by millisecond imaging of membrane property changes during the pulse. *Biophys. J.* 76:2158–2165. doi: 10.1016/S0006-3495(99)77370-4

31. Gane EM, McPhail SM, Hatton AL, Panizza BJ, O’Leary SP (2017) Predictors of health-related quality of life in patients treated with neck dissection for head and neck cancer. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 274:4183–4193. doi: 10.1007/s00405-017-4754-x
32. Ganly I, Goldstein D, Carlson DL, Patel SG, O’Sullivan B, Lee N, Gullane P, Shah JP (2013) Long-term regional control and survival in patients with “low-risk,” early stage oral tongue cancer managed by partial glossectomy and neck dissection without postoperative radiation: the importance of tumor thickness. *Cancer* 119:1168–1176. doi: 10.1002/cncr.27872
33. Gargiulo M, Papa A, Capasso P, Moio M, Cubicciotti E, Parascandolo S (2012) Electrochemotherapy for Non-Melanoma Head and Neck Cancers Clinical Outcomes in 25 Patients. *Ann. Surg.* 225:1158–1164. doi: <https://doi.org/10.1097/sla.0b013e31824f68b2>
34. Gehl J, Sersa G, Matthiessen LW, Muir T, Soden D, Occhini A, Quaglino P, Curatolo P, Campana LG, Kunte C, Clover AJP, Bertino G, Farricha V, Odili J, Dahlstrom K, Benazzo M, Mir LM (2018) Updated standard operating procedures for electrochemotherapy of cutaneous tumours and skin metastases. *Acta Oncol.* 57:874–882. doi: 10.1080/0284186X.2018.1454602
35. Gehl, Skvosgaard T, Mir LM (1998) Enhancement of cytotoxicity by electropermeabilization: an improved method for screening drugs. *Anti-Cancer Drugs* 9:319–25. doi: 10.1097/00001813-199804000-00005
36. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID) in Zusammenarbeit mit dem Robert Koch-Institut (2021) Krebs in Deutschland für 2017/2018. 13. Ausgabe. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). Berlin, 2021, 13. Auflage. Berlin
37. Golzio M, Rols MP, Teissié J (2004) In vitro and in vivo electric field-mediated permeabilization, gene transfer, and expression. *Methods* 33:126–135. doi: 10.1016/j.ymeth.2003.11.003
38. Gothelf A, Mir LM, Gehl J (2003) Electrochemotherapy: results of cancer treatment using enhanced delivery of bleomycin by electroporation. *Cancer Treat. Rev.* 29:371–387. doi: 10.1016/S0305-7372(03)00073-2
39. Gritz ER, Carmack CL, de Moor C, Coscarelli A, Schacherer CW, Meyers EG, Abemayor E (1999) First year after head and neck cancer: quality of life. *J. Clin. Oncol.* 17:352–360. doi: 10.1200/JCO.1999.17.1.352
40. Groselj A, Bosnjak M, Strojjan P, Krzan M, Cemazar M, Sersa G (2018) Efficiency of electrochemotherapy with reduced bleomycin dose in the treatment of nonmelanoma head and neck skin cancer: Preliminary results. *Head Neck* 40:120–125. doi: 10.1002/hed.24991

41. Haegglblom L, Ramqvist T, Tommasino M, Dalianis T, Näsman A (2017) Time to change perspectives on HPV in oropharyngeal cancer. A systematic review of HPV prevalence per oropharyngeal sub-site the last 3 years. *Papillomavirus Res.* 4:1–11. doi: 10.1016/j.pvr.2017.05.002
42. Hammerlid E, Persson LO, Sullivan M, Westin T (1999) Quality-of-life effects of psychosocial intervention in patients with head and neck cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 120:507–516. doi: 10.1053/hn.1999.v120.a90352
43. Hammerlid E, Silander E, Hörnestam L, Sullivan M (2001) Health-related quality of life three years after diagnosis of head and neck cancer-a longitudinal study. *Head Neck* 23:113–125. doi: 10.1002/1097-0347(200102)23:2<113::aid-hed1006>3.0.co;2-w
44. Hay JL, Ostroff JS, Cruz GD, LeGeros RZ, Kenigsberg H, Franklin DM (2002) Oral cancer risk perception among participants in an oral cancer screening program. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 11:155–158
45. Heller R, Jaroszeski MJ, Reintgen DS, Puleo CA, DeConti RC, Gilbert RA, Glass LF (1998) Treatment of cutaneous and subcutaneous tumors with electrochemotherapy using intralesional bleomycin. *Cancer* 83:148–157. doi: 10.1002/(SICI)1097-0142(19980701)83:1<148::AID-CNCR20>3.0.CO;2-W
46. Hibino M, Shigemori M, Itoh H, Nagayama K, Kinoshita K, Jr (1991) Membrane conductance of an electroporated cell analyzed by submicrosecond imaging of transmembrane potential. *Biophys. J.* 59:209. doi: 10.1016/S0006-3495(91)82212-3
47. Hicks WL, Loree TR, Garcia RI, Maamoun S, Marshall D, Orner JB, Bakamjian VY, Shedd DP (1997) Squamous cell carcinoma of the floor of mouth: a 20-year review. *Head Neck* 19:400–405. doi: 10.1002/(sici)1097-0347(199708)19:5<400::aid-hed6>3.0.co;2-3
48. Howaldt HP, Vorast H, Blecher JC, Reicherts M, Kainz M (2000) [Results of the DOSAK tumor register]. *Mund Kiefer Gesichtschir* 4 Suppl 1:S216-225. doi: 10.1007/PL00014543
49. Jarm T, Cemazar M, Miklavcic D, Sersa G (2010) Antivascular effects of electrochemotherapy: implications in treatment of bleeding metastases. *Expert Rev. Anticancer Ther.* 10:729–746. doi: 10.1586/era.10.43
50. Jaroszeski MJ, Dang V, Pottinger C (2000) Toxicity of anticancer agents mediated by electroporation in vitro. *Anti-Cancer Drugs* 11:201–08
51. Kirita T, Okabe S, Izumo T, Sugimura M (1994) Risk Factors for the Postoperative Local Recurrence of Tongue Carcinoma. *American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons* 149–154
52. Kligermann J, Lima RA, Soares JR, Prado L, Dias FL, Freitas EQ, Olivatto LO (1994) Supraomohyoid Neck Dissection in the Treatment of T1/T2 Squamous Cell Carcinoma of Oral Cavity. *Am J Surg* 391–394

53. Landström F J, Reizenstein J, Adamsson G-B, Von Beckerath M, Möller C (2015) Longt-term follow-up in patients treated with curative electrochemotherapy for cancer in the oral cavity and oropharynx. *Acta Oto-Laryngol.* 135:1070–1078. doi: 10.3209/00016489.2015.1049663
54. Landström F, Nilsson CO, Reizenstein JA (2010) Electroporation therapy for T1 and T2 oral tongue cancer. *Acta Oto-Laryngol.* 131:660–664
55. Landström FJ, Reizenstein JA, Nilsson COS, Beckerath MV, Löfgren AL, Adamsson G-B, Möller C (2015) Electrochemotherapy - possible benefits and limitations to its use in the head and neck region. *Acta Oto-Laryngol.* 135:90–95. doi: 10.3109/00016489.2014.947655
56. Larkin JO, Collins CG, Aarons S, Tangney M, Whelan M, O'Reily S, Breathnach O, Soden DM, O'Sullivan GC (2007) Electrochemotherapy: Aspects of Preclinical Development and Early Clinical Experience. *Ann. Surg.* 245:469–479. doi: 10.1097/01.sla.0000250419.36053.33
57. Lippman SM, Spitz M, Trizna Z, Benner SE, Hong WK (1994) Epidemiology, biology, and chemoprevention of aerodigestive cancer. *Cancer* 74:2719–2725. doi: 10.1002/1097-0142(19941101)74:9+<2719::aid-cncr2820741822>3.0.co;2-n
58. Listl S, Jansen S, Stenzinger A, Freier K, Emrich K, Holleczeck B, Katalinic A, Gondos A, Brenner H (2013) Survival of Patients with Oral Cavity Cancer in Germany. *PLoS ONE Online* 8:e53415. doi: 10.1371/journal.pone.0053415
59. Macri GF, Greco A, Gallo A, Fusconi M, Marinelli C, de Vincentiis M (2014) Use of electrochemotherapy in a case of neck skin metastasis of oral squamous cell carcinoma: case report and considerations. *Head Neck* 36:E86-90. doi: 10.1002/hed.23552
60. Mali B, Jarm T, Snoj M, Sersa G, Miklavcic D (2013) Antitumor effectiveness of electrochemotherapy: A systematic review and meta-analysis. *EJSO* 39:4–16. doi: 10.1016/j.ejso.2012.08.016
61. Mashberg A, Samit A (1995) Early diagnosis of asymptomatic oral and oropharyngeal squamouscancers. *CA-Cancer J. Clin.* 45:328–351. doi: 10.3322/canjclin.45.6.328
62. Miklavcic D, Mali B, Kos B, Heller R, Sersa G (2014) Electrochemotherapy: from the drawing board into medical practice. *Biomed Eng Online* 13. doi: 10.1186/1475-925X-13-29
63. Mir L, Glass L, Serša G, Teissié J, Domenge C, Miklavčič D, Jaroszeski M, Orłowski S, Reintgen D, Rudolf Z, Belehradek M, Gilbert R, Rols M, Belehradek J, Bachaud J, DeConti R, Štabuc B, Čemažar M, Coninx P, Heller R (1998) Effective treatment of cutaneous and subcutaneous malignant tumours by electrochemotherapy. *Br. J. Cancer* 77:2336–2342. doi: 10.1038/bjc.1998.388

64. Mir LM (2014) Electroporation-Based Gene Therapy: Recent Evolution in the Mechanism Description and Technology Developments. In: Li S, Cutrera J, Heller R, Teissie J (eds) *Electroporation Protocols: Preclinical and Clinical Gene Medicine*. Springer, New York, NY, pp 3–23
65. Mir LM, Gehl J, Sersa G, Collins CG, Garbay J-R, Billard V, Geertsen PF, Rudolf Z, O'Sullivan GC, Marty M (2006) Standard operating procedures of the electrochemotherapy: Instructions for the use of bleomycin or cisplatin administered either systemically or locally and electric pulses delivered by the Cliniporator™ by means of invasive or non-invasive electrodes. *EJC Supplements* 4:14–25. doi: 10.1016/j.ejcsup.2006.08.003
66. Moubayed SP, Sampalis JS, Ayad T, Guertin L, Bissada E, Gologan OE, Soulières D, Lambert L, Fillion E, Nguyen-Tan PF, Christopoulos A (2015) Predicting Depression and Quality of Life among Long-term Head and Neck Cancer Survivors. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 152:91–97. doi: 10.1177/0194599814557772
67. Murray V, Chen JK, Chung LH (2018) The Interaction of the Metallo-Glycopeptide Anti-Tumour Drug Bleomycin with DNA. *Int J Mol Sci* 19. doi: 10.3390/ijms19051372
68. Neville BW, Day TA (2002) Oral Cancer and Precancerous Lesions. *CA-Cancer J. Clin.* 52:195–215. doi: 10.3322/canjclin.52.4.195
69. Ng JH, Iyer NG, Tan M-H, Edgren G (2017) Changing epidemiology of oral squamous cell carcinoma of the tongue: A global study. *Head Neck* 39:297–304. doi: 10.1002/hed.24589
70. Oliveira MLC, Wagner VP, Sant'ana Filho M, Carrard VC, Hugo FN, Martins MD (2015) A 10-year analysis of the oral squamous cell carcinoma profile in patients from public health centers in Uruguay. *Braz Oral Res* 29. doi: 10.1590/1807-3107BOR-2015.vol29.0075
71. Omura K (2014) Current status of oral cancer treatment strategies: surgical treatments for oral squamous cell carcinoma. *Int J Clin Oncol* 19:423–430. doi: 10.1007/s10147-014-0689-z
72. Omura, S., Tsuyuki Y, Ohta S, Li X, Bukawa H, Fujita K (2000) Rapid tumour necrosis induced by electrochemotherapy with intratumoural injection of bleomycin in a hamster tongue cancer model. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2000:119–125
73. Ord RA, Isaiah A, Dyalram D, Lubek JE (2018) Is Long-Term Follow-Up Mandatory for Stage I Oral Tongue Cancer? *J Oral Maxillofac Surg* 76:2676–2683. doi: 10.1016/j.joms.2018.06.169
74. Orłowski S, Belehradec J, Paoletti C, Mir LM (1988) Transient Electroporabilization of Cells in Culture: Increase of the Cytotoxicity of Anticancer Drugs. *Biochem Pharmacol.* 37:4727–4733. doi: 10.1016/0006-2952(88)90344-9

75. Pitiphat W, Diehl SR, Laskaris G, Cartsos V, Douglass CW, Zavras AI (2002) Factors associated with delay in the diagnosis of oral cancer. *J Dent Res* 81:192–197
76. Plaschke CC, Johannesen HH, Hansen RH, Hendel HW, Kiss K, Gehl J, Wessel I (2019) The DAHANCA 32 study: Electrochemotherapy for recurrent mucosal head and neck cancer. *Head Neck* 41:329–339. doi: 10.1002/hed.25454
77. Probst U, Fuhrmann I, Beyer L, Wiggermann P (2018) Electrochemotherapy as a New Modality in Interventional Oncology: A Review. *Technol Cancer Res Treat*. 17:1533033818785329. doi: 10.1177/1533033818785329
78. Quaglino P, Matthiessen LW, Curatolo P, Muir T, Bertino G, Kunte C, Odili J, Rotunno R, Humphreys AC, Letulé V, Marengo F, Cuthbert C, Albret R, Benazzo M, De Terlizzi F, Gehl J (2015) Predicting patients at risk for pain associated with electrochemotherapy. *Acta Oncol*. 54:298–306. doi: 10.3109/0284186X.2014.992546
79. Rabussay DP, Nanda GS, Goldfarb PM (2002) Enhancing the Effectiveness of Drug-based Cancer Therapy by Electroporation (Electropermeabilization). *Technol Cancer Res Treat*. 1:71–82
80. Riemann M, Knipfer C, Rohde M, Adler W, Schuster M, Noeth E, Oetter N, Shams N, Neukam F-W, Stelzle F (2016) Oral squamous cell carcinoma of the tongue: Prospective and objective speech evaluation of patients undergoing surgical therapy. *Head Neck* 38:993–1001. doi: 10.1002/hed.23994
81. Robbins KT, Clayman G, Levine PA, Medina J, Sessions R, Shaha A, Som P, Wolf GT, and the Committee for Head and Neck Surgery and Oncology AA of O and NS (2002) Neck Dissection Classification Update: Revisions Proposed by the American Head and Neck Society and the American Academy of Otolaryngology–Head and Neck Surgery. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 128:751–758. doi: 10.1001/archotol.128.7.751
82. Rols J-ME and M-P (2012) Electrochemotherapy: Progress and Prospects. *Curr Pharm Des*. 18:3406-3415. doi: 10.2174/138161212801227087
83. Rols MP, Teissié J (1990) Electropermeabilization of mammalian cells. Quantitative analysis of the phenomenon. *Biophys J*. 58:1089–1098. doi: 10.1016/S0006-3495(90)82451-6
84. Rothman K, Keller A (1972) The effect of joint exposure to alcohol and tobacco on risk of cancer of the mouth and pharynx. *J Chronic Dis*. 25:711–716. doi: 10.1016/0021-9681(72)90006-9
85. Rusthoven K, Ballonoff A, Raben D, Chen C (2008) Poor prognosis in patients with stage I and II oral tongue squamous cell carcinoma. *Cancer* 112:345–351. doi: 10.1002/cncr.23183
86. Seccia V, Muscatello L, Dallan I, Bajraktari A, Briganti T, Ursino S, Galli L, Falcone A, Sellari-Franceschini S (2014) Electrochemotherapy and Its Controversial Results in Patients with Head and Neck Cancer. *Anticancer Res* 34:967–972

87. Sersa G, Jarm T, Kotnik T, Coer A, Podkrajsek M, Sentjurc M, Miklavcic D, Kadivec M, Kranjc S, Secerov A, Cemazar M (2008) Vascular disrupting action of electroporation and electrochemotherapy with bleomycin in murine sarcoma. *Br. J. Cancer* 98:388–398. doi: 10.1038/sj.bjc.6604168
88. Sung K-W, Kim SM, Myoung H, Kim M-J, Lee J-H (2017) The effectiveness of elective neck dissection on early (stage I, II) squamous cell carcinoma of the oral tongue. *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg* 43:147–151. doi: 10.5125/jkaoms.2017.43.3.147
89. Talamini R, Bosetti C, La Vecchia C, Dal Maso L, Levi F, Bidoli E, Negri E, Pasche C, Vaccarella S, Barzan L, Franceschi S (2002) Combined effect of tobacco and alcohol on laryngeal cancer risk: a case-control study. *Cancer Causes Control*. 13:957–964. doi: 10.1023/a:1021944123914
90. Tarantino L, Busto G, Nasto A, Nasto RA, Tarantino P, Fristachi R, Cacace L, Bortone S (2018) Electrochemotherapy of cholangiocellular carcinoma at hepatic hilum: A feasibility study. *Eur J Surg Oncol* 44:1603–1609. doi: 10.1016/j.ejso.2018.06.025
91. Teissié J, Rols MP (1993) An experimental evaluation of the critical potential difference inducing cell membrane electroporation. *Biophys J* 65:409–413. doi: 10.1016/S0006-3495(93)81052-X
92. Tjink BM, Bree RD, Dongen GAMS, Leemans CR (2006) How we do it: Chemo-electroporation in the head and neck for otherwise untreatable patients. *Clinical Otolaryngol.* 31:447–451. doi: 10.1111/j.1749-4486.2006.01198.x
93. Visacri MB, Ferrari GB, Pimentel R, Ambrósio RDFL, Lima CSP, Mazzola PG, Moriel P (2015) Evaluation of the quality of life of patients before treatment of squamous cell carcinoma of the head and neck by means of chemoradiotherapy. *Contemp Oncol. (Pozn)* 2:148–153. doi: 10.5114/wo.2015.51420
94. Warnakulasuriya S (2009) Global epidemiology of oral and oropharyngeal cancer. *Oral Oncol* 45:309–316. doi: 10.1016/j.oraloncology.2008.06.002
95. Weckx A, Grochau KJ, Grandoch A, Backhaus T, Zöller JE, Kreppel M (2020) Survival outcomes after surgical treatment of oral squamous cell carcinoma. *Oral Dis.* 26:1432–1439. doi: 10.1111/odi.13422
96. Wichtowski M, Murawa D, Czarnecki R, Piechocki J, Nowecki Z, Witkiewicz W (2019) Electrochemotherapy in the Treatment of Breast Cancer Metastasis to the Skin and Subcutaneous Tissue - Multicenter Experience. *Oncol Res Treat.* 42:47–51. doi: 10.1159/000494093
97. Wong T, Wiesenfeld D (2018) Oral Cancer. *Aust Dent J.* 63 Suppl 1:S91–S99. doi: 10.1111/adj.12594
98. World Medical Association (2013) World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA* 310:2191–2194. doi: 10.1001/jama.2013.281053

99. Zimmermann CE, Faesser HA, Gassling V, Wiltfang J (2021) The role of electrochemotherapy with intratumoral bleomycin for early tongue carcinoma. *Acta Otolaryngol* 141:424–431. doi: 10.1080/00016489.2020.1871511
100. Leitlinienprogramm Onkologie: Mundhöhlenkarzinom. <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/mundhoehlenkarzinom/>. Accessed 25 Sep 2023
101. AWMF Leitlinienregister. <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/032-021>. Accessed 25 Sep 2023
102. Head & Neck Cancer (update of QLQ-H&N35). In: EORTC – Quality of Life. <https://qol.eortc.org/questionnaire/qlq-hn43/>. Accessed 25 Sep 2023

7 Anhänge

Anhang A: EORTC QLQ H&N 35 Assessment Fragebogen

GERMAN



EORTC QLQ - H&N35

Patienten berichten manchmal die nachfolgend beschriebenen Symptome oder Probleme. Bitte beschreiben Sie, wie stark Sie diese Symptome oder Probleme während der letzten Woche empfunden haben. Wählen Sie bitte die Antwort aus, die am besten auf Sie zutrifft.

Während der letzten Woche:	Überhaupt			
	nicht	Wenig	Ziemlich	Sehr
31. Hatten Sie Schmerzen im Mund?	1	2	3	4
32. Hatten Sie Schmerzen im Kiefer?	1	2	3	4
33. Hatten Sie wunde Stellen im Mund?	1	2	3	4
34. Hatten Sie Halsschmerzen?	1	2	3	4
35. Hatten Sie Probleme, Flüssiges zu schlucken?	1	2	3	4
36. Hatten Sie Probleme, weiche (pürierte) Kost zu schlucken?	1	2	3	4
37. Hatten Sie Probleme, feste Kost zu schlucken?	1	2	3	4
38. Haben Sie sich verschluckt?	1	2	3	4
39. Hatten Sie Probleme mit den Zähnen?	1	2	3	4
40. Hatten Sie Probleme, den Mund weit zu öffnen?	1	2	3	4
41. Hatten Sie einen trockenen Mund?	1	2	3	4
42. Hatten Sie klebrigen Speichel?	1	2	3	4
43. Hatten Sie Probleme mit Ihrem Geruchssinn?	1	2	3	4
44. Hatten Sie Probleme mit Ihrem Geschmackssinn?	1	2	3	4
45. Mussten Sie husten?	1	2	3	4
46. Waren Sie heiser?	1	2	3	4
47. Fühlten Sie sich krank?	1	2	3	4
48. Hat Sie Ihr Aussehen gestört?	1	2	3	4

Bitte wenden

GERMAN

Während der letzten Woche:		Überhaupt			
		nicht	Wenig	Ziemlich	Sehr
49.	Hatten Sie Schwierigkeiten beim Essen?	1	2	3	4
50.	Hatten Sie Schwierigkeiten, im Beisein Ihrer Familie zu essen?	1	2	3	4
51.	Hatten Sie Schwierigkeiten, im Beisein anderer Leute zu essen?	1	2	3	4
52.	Hatten Sie Schwierigkeiten, Ihre Mahlzeiten zu genießen?	1	2	3	4
53.	Hatten Sie Schwierigkeiten, mit anderen Leuten zu sprechen?	1	2	3	4
54.	Hatten Sie Schwierigkeiten, am Telefon zu sprechen?	1	2	3	4
55.	Hatten Sie Schwierigkeiten im Umgang mit Ihrer Familie?	1	2	3	4
56.	Hatten Sie Schwierigkeiten im Umgang mit Ihren Freunden?	1	2	3	4
57.	Hatten Sie Schwierigkeiten, unter die Leute zu gehen?	1	2	3	4
58.	Hatten Sie Schwierigkeiten beim körperlichen Kontakt in der Familie oder mit Freunden?	1	2	3	4
59.	Hatten Sie weniger Interesse an Sexualität?	1	2	3	4
60.	Konnten Sie Sexualität weniger genießen?	1	2	3	4

Während der letzten Woche:		Nein	Ja
61.	Haben Sie Schmerzmittel eingenommen?	1	2
62.	Haben Sie Ihre Nahrung durch Zusatzstoffe ergänzt (außer Vitamine)?	1	2
63.	Haben Sie eine Ernährungssonde verwendet?	1	2
64.	Haben Sie an Gewicht abgenommen?	1	2
65.	Haben Sie an Gewicht zugenommen?	1	2

Anhang B: Performance Status Scale for Head & Neck Cancer Patients – PSS-HN

PERFORMANCE STATUS SCALE FOR HEAD & NECK CANCER PATIENTS - PSS-HN

Suggestions for Administration

These performance scales may be rated by health professionals (e.g., physicians, nurses, nutritionists) or other personnel (e.g., clerks, data managers). Ratings are determined through use of an unstructured interview format.

Normalcy of Diet

Begin by asking the patient what kinds of foods (s)he has been eating. Ask what foods are difficult to eat. Based on the patient's response, choose an item at the low end of the scale. Move up the scale giving examples of foods in each category and asking the patient if (s)he is eating those food items. Even if the patient says that (s)he eats everything, inquire about specific items beginning with 50, soft chewable foods and moving upwards. Stop at the item at, and above which the patient cannot eat. The patient then receives the score **below** that. If the patient indicates that (s)he is eating a full diet, also inquire whether (s)he needs to drink more liquids than usual with meals; eating a full diet with intake of extra fluids is scored 90. If the patient can take foods orally, but is also using a feeding tube, score based on solid food.

Public Eating

Score the Public Eating scale by asking the patient where (s)he eats (in a restaurant, at home, at friends/relatives' homes, etc.) and with whom (s)he eats (always alone, with family/friends, etc). Ask patient if (s)he chooses different foods (softer, less messy, etc.) when eating with others. When was the last time the patient ate in a restaurant, cafeteria, MacDonald's, picnic, family reunion? Choose the score beside the description that best fits the patient. A patient on a restricted diet, (e.g., tube feeding, pureed foods) who does not eat in public but will join others in a public eating setting should be rated 75. Score 999 for inpatients.

Understandability of Speech

This scale is scored based on the interviewer's ability to understand the patient during conversation (in this case, based on conversation about patient's diet and social activities). Choose the score beside the description that best fits the patient. See if you can understand the patient if you are looking away while (s)he is talking.

Special Considerations for Inpatients: Administration of the PSS-HN varies somewhat for inpatients. Score the Normalcy of Diet and Understandability of Speech Scale as indicated. The Eating in Public Scale is not applicable as inpatients generally have little opportunity to eat with others or leave their hospital rooms. Inpatients receive a score of 999 on the Eating in Public Scale.

Anhang C: Ethikerklärung

**MEDIZINISCHE FAKULTÄT
DER CHRISTIAN-ALBRECHTS-UNIVERSITÄT ZU KIEL**

ETHIK-KOMMISSION



Universitäts-Kinderklinik · Schwannenweg 20 · 24105 Kiel

Schwannenweg 20
D-24105 Kiel

Ethikkommission
der Medizinischen Fakultät
der Charité Universitätsmedizin Berlin
Schumannstraße 20/ 21
10117 Berlin

Telefon 04 31 / 597-1809
Telefax 04 31 / 597-1831

Datum: 16.01.2006

Nachrichtlich: Prof. Dr. Dr. Jörg Wiltfang, Quintiles Neu-Isenburg

AZ - Kiel: B 207/06 (bitte stets angeben)
Studienplan: Eine offene Studie mit dem Medpuls[®]-Elektroporations-
 system zur Behandlung von Hals- und Kopftumoren
 Prüfplancode: EU-HNBE-2003
**Leiter der Klini-
 schen Prüfung:** Prof. Dr. Dr. B. Hoffmeister, Dr. Dr. T. Plath, Berlin
Antragsteller: Prof. Dr. Dr. J. Wiltfang, Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie,
 Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
**Datum des
 Antrages:** 11.01.2006

Sehr geehrte Damen und Herren,

nach den Verfahrensgrundsätzen des Arbeitskreises Medizinischer Ethik-Kommissionen in der Bundesrepublik Deutschland erkennt die Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel nach Durchsicht der Unterlagen durch mich als Vorsitzenden die Voten der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Charité Universitätsmedizin Berlin vom 29.09.2003, 27.09.2005 und 15.02.2005 an. Sie haben damit Ihre berufsethischen und berufsrechtlichen Pflichten erfüllt.

Nach § 67 AMG müssen Sie die klinische Prüfung bei der zuständigen Behörde anzeigen. In Schleswig-Holstein ist die **Arzneimittelüberwachungsstelle Schleswig-Holstein, Adolf-Westphal-Str. 4, 24143 Kiel**, zuständig.

Seite 2 zum AZ.: B 207/06

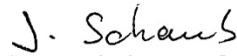
Über alle schwerwiegenden oder unerwarteten und unerwünschten Ereignisse, die während der Studie auftreten, muß die Kommission umgehend benachrichtigt werden.

Nach Abschluß der Studie erbittet die Kommission einen kurzen Bericht mit einem Hinweis, ob im Laufe der Studie ethische oder juristische Probleme aufgetreten sind.

Die aus arzneimittelrechtlicher Sicht erforderliche Korrespondenz über SAE-Meldungen sollte jedoch ausschließlich mit der primär-votierenden Ethik-Kommission geführt werden.

Ich wünsche Ihnen für die Bearbeitung der Studie viel Erfolg.

Mit freundlichen kollegialen Grüßen



Prof. Dr. med. Jürgen Schaub
Vorsitzender der Ethik-Kommission
der Medizinischen Fakultät der CAU zu Kiel

8 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meiner Doktormutter und Betreuerin Frau PD Dr. Dr. Corinna E. Zimmermann für die Bereitstellung des interessanten Themas, für ihr Vertrauen und ihre unermüdliche Unterstützung während der Arbeit. Vielen Dank für die engmaschige Betreuung und die andauernde Ermutigung, verschiedene Bereiche der Wissenschaft zu erkunden sowie für die vielen anregenden Diskussionen. Sie sind ein Vorbild für Frauen in der Medizin.

Mein Dank gilt den immer freundlichen, einfühlsamen und hilfsbereiten Mitarbeitern der Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie des UKSH Campus Kiel unter der Leitung von Herrn Professor Dr. Dr. Jörg Wiltfang. Insbesondere danken möchte ich Frau Andrea Uchtman sowie den Mitarbeitern des Zentralarchivs für Ihre umfassende Hilfe und Unterstützung bei der Aktenrecherche, ohne die die Fertigstellung dieser Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Für die Hilfe bei der statistischen Bearbeitung möchte ich mich herzlich bei Herrn Dominik Thiele aus dem Institut für Medizinische Biometrie und Statistik der Universität zu Lübeck bedanken, der mir bei der Auswertung der gesammelten Daten und Erstellung der Diagramme zur Seite stand.

Mein besonders herzlicher Dank gebührt meiner Familie. Meinen Eltern danke ich von Herzen für ihr bedingungsloses Vertrauen und ihre unermüdliche, liebevolle und kraftspendende Unterstützung. Meiner „Wunschomi“ danke ich für ihren liebevollen Beistand und ihre stets erbauenden Ratschläge. Danken möchte ich auch meinem guten Freund und großen Vorbild Herrn Dr. A. R. für seine immerwährende Anteilnahme und Motivation. Ebenfalls bedanken möchte ich mich natürlich bei meiner besten (Studien-) Freundin Dr. V. P. für ihre verständnisvolle, stete und geduldige Unterstützung. Sie schenkte mir auch in schwierigen Zeiten jederzeit ihr Vertrauen und zauberte mir auch dann immer ein Lächeln ins Gesicht.

Zu guter Letzt möchte ich der im Rahmen dieser Studie untersuchten Patienten gedenken, von denen manche bereits ihrer onkologischen Grunderkrankung erlegen sind. Ich hoffe, dass die Ergebnisse dieser Studie vielleicht einen kleinen Beitrag zur zukünftigen Verbesserung der Lebensqualität oder Minderung der Morbidität der Patienten mit ähnlichen Tumorerkrankungen leisten kann.

9 Lebenslauf

Persönliche Daten

Henrike Alexandra Faesser

Akademische Laufbahn

10/2016 – 06/2023 Studium an der Universität zu Lübeck

Studiengang: Humanmedizin

Abschluss: Staatsexamen

07/2019 – 01/2025 Promotion (Dr. med.)

Doktormutter: PD Dr. Dr. Corinna E. Zimmermann

Titel: Stellenwert der intratumoralen Elektrochemotherapie mit Bleomycin für die Behandlung des Mundhöhlenkarzinoms.

Zehn-Jahres-Ergebnisse einer kontrollierten Langzeitstudie.

02/2021

Publikation

Corinna E. Zimmermann , Henrike A. Faesser ,

Volker Gassling & Jörg Wiltfang (2021):

The role of electrochemotherapy with intratumoral bleomycin for early tongue carcinoma, Acta Oto-Laryngologica,

DOI: 10.1080/00016489.2020.1871511