

Onkolojide Yeni Bir Tedavi Yöntemi: Elektrokemoterapi Uygulaması*

A New Treatment Method in Oncology: Electrochemotherapy

✉ FERYA ÇELİK*
✉ HİCRAN BEKTAŞ**

* Bu çalışma 7. Türk Tıbbi Onkoloji Kongresinde, 21-25 Mart 2018 tarihleri arasında, Antalya'da sözlü bildiri (özet) olarak sunulmuştur.

ÖZ

Elektrokemoterapi farklı histolojilerdeki tümörlerin tedavisinde kemoterapi ilaçlarının elektroporasyon yöntemiyle uygulanmasıdır. Elektroporasyon ile hücre membranının geçirgenliği artırılıp kemoterapik ilaçların hücre içine girmesi kolaylaştırılarak daha az ilaç uygulamasıyla daha iyi sonuçların alınması sağlanmaktadır. Elektrokemoterapi sağlam dokuya zarar vermeyen, maliyet etkin bir işlemdir. Hemşireler işlem öncesinde hastayı ve işlem bölgesini hazırlamakta, ağrı ve anksiyete değerlendirmesi yapmaktadır. İşlem sırasında işleme yardımcı olmakla birlikte, işleme yönelik komplikasyonları değerlendirmektedir. İşlem sonrasında ise hastanın genel bakımına ve işlem bölgesinin bakımına yardımcı olmaktadır. Taburculuktan sonraki süreçte hastaları telefon ile izlemektedir. İşlem sonrasında hastaların ve bakım vericilerin yararlanabilecekleri eğitim materyallerinin sağlanmasına yardımcı olmaktadır. Kanser hastalarının bakımının her aşamasında rol alan hemşireler bu işleme yönelik bilgi ve becerilerini artırmalı, işlem öncesinde, sırasında, sonrasında uygulanması gereken izlem ve girişimleri bilmelidir. Böylelikle işlem başarısına katkı sağlamaktadırlar. Bu derlemenin amacı elektrokemoterapi işlemi tanımlamak ve perioperatif süreçte hemşirenin rol ve sorumluluklarını belirtmektir.

Anahtar kelimeler: Elektrokemoterapi, hemşirelik, hemşirelik uygulaması.

ABSTRACT

Electrochemotherapy is defined as the application of chemotherapy drugs by using electroporation in the treatment of tumors in different histologies. Electroporation increases the permeability of the cell membrane, making it easier for chemotherapeutic drugs to enter the cell and ensuring better results. Electrochemotherapy is a cost-effective procedure that does not harm the healthy tissue. Before the treatment, nurses prepare the patients and the treatment area and conduct pain and anxiety assessments. Beside helping during the treatment, nurses evaluate the complications related to the treatment, too. After the treatment, nurses provide general care to the patients and the treatment area. Patients are followed up via telephone on discharge. Education booklets about electrochemotherapy should be made available for patients and care providers after discharge. Nurses who take part in the care of cancer patients should increase their knowledge and skills related to this procedure and should be aware of the follow-up and interventions about treatment. Thus, they contribute to the success of the treatment perioperatively. The aim of this review is to describe the process of electrochemotherapy and roles and responsibilities of the nurses perioperatively.

Keywords: Electrochemotherapy; nursing; nursing practice.

* F Çelik, Araş. Gör.
Akdeniz Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi, Antalya
Yazışma Adresi / Address for Correspondence:
Ferya Çelik, Araş. Gör.
Akdeniz Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi 07058 Antalya
Tel: 0 242 226 13 58 Faks: 0 242 310 15 11
e-posta: feryacelik@gmail.com

** H Bektaş, Prof. Dr.
Akdeniz Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi, Antalya
e-posta: hbaydin@akdeniz.edu.tr

Dünyada ve ülkemizde ölüm nedenleri arasında kanser ikinci sırada yer almaktadır.^(1,2) Dünyada 2018 yılında 18.1 milyon yeni kanser tanısı konulan, 9.6 milyon kanserden ölen birey olduğu belirtilmektedir.⁽¹⁾ Bir yıl içinde yeni kanser tanısı konulan bireylerin 2030 yılında 23.6 milyon olacağı düşünülmektedir.⁽³⁾ Ülkemizde 2015 yılında yeni kanser tanısı konulan birey sayısı 167.463'tür.⁽²⁾

Kanser hastaları kemoterapi, radyoterapi, cerrahi gibi yöntemler ile tedavi edilmektedir. Kutönöz maligniteler, sık yineleyen baş-boyun karsinomaları, akciğer kanseri, melanoma gibi hastalıkların tedavisinde bu tedavi şekillerinin yan etki yönetiminin zor olduğu belirtilmektedir.⁽⁴⁾ Tümörün kontrol altına alınmadığı, tedavi yan etkilerinin geliştiği durumlarda hastaların öz yeterliğinde ve benlik saygısında azalma olabilmektedir. Hastaların yaşam kalitesini olumlu yönde etkileyebilmek için işlem başarısı yüksek, yan etkisi az, maliyet etkin tedavi seçeneklerinin tercih edilmesi önerilmektedir.^(4,5)

Klasik tedavi yöntemlerinde yan etkilerin ve maliyetin yüksek olması, yeni tedavi yöntemlerinin kullanılmasını hızlandırmıştır. Yeni tedavi yöntemlerinden biri olan elektrokemoterapi tümörlü dokuların tedavisinde kullanılan yan etkileri az, maliyet etkin bir tedavi yöntemidir. Elektrokemoterapi işleminde birincil amaç tümör hücrelerinin tamamına ulaşarak etkin tedaviyi sağlamak, ikincil amaç ise sağlam hücreleri korumaktır.^(6,7) Etkili ve yeni bir tedavi yöntemi olan elektrokemoterapi kullanımının artmasıyla, kanser hastalarının tedavi başarı oranının ve yaşam kalitesinin artacağı düşünülmektedir. Kanser hastalarının bakımının her aşamasında rol alan hemşirelerin elektrokemoterapi yöntemine yönelik bilgi ve becerilerinin artması, işlem başarısını olumlu yönde etkileyebilecek, hastaların kaliteli hemşirelik bakımı ve hasta eğitimi almalarına katkı sağlayabilecektir. Literatürde elektrokemoterapi işlemi hakkında hemşirelerin kullanımına yönelik herhangi bir kaynağa ulaşılamamıştır. Bu derleme makalede elektrokemoterapi uygulaması, elektrokemoterapinin klinik uygulama alanları, uygulama süreci, elektrokemoterapi uygulaması yapılan hastanın işlem öncesi, sırası ve sonrasındaki bakım süreci ve hemşirelerin rolleri açıklanarak hemşirelere yararlanabilecekleri bir kaynak oluşturulması amaçlanmıştır.

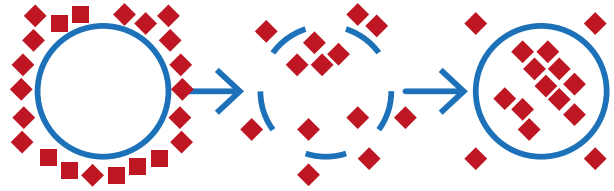
Yöntem

Bu derleme makale "elektrokemoterapi, hemşirelik, hemşirelik uygulaması" Türkçe anahtar sözcükleri ve "electrochemotherapy, nursing, nursing practice, new treatment" İngilizce anahtar sözcükleri kullanılarak ulusal ve uluslararası veri tabanlarının taranması sonucunda oluşturulmuştur.

Elektrokemoterapi Uygulaması

Elektrokemoterapide elektroporasyon ve sitotoksik ilaçlarının birlikte kullanılmasıyla tümörlerin etkili ve hızlı tedavi edilmesi sağlanmaktadır.^(8,9) Elektroporasyon, tümörlü hücreye uygun elektrotlar yerleştirilerek yoğun elektrik akımı verilmesiyle hücrelerin geçirgenliğinin artırılması anlamına gelmektedir.^(3,4)

Şekil 1'de elektroporasyon işlemi sonucunda sitotoksik ilacın hücre içine girişi gösterilmektedir. Bu şekil Zygogianni ve ark. (2016) kaynağından yararlanılarak yazarlar tarafından oluşturulmuştur.



Şekil 1: Elektroporasyon işlemi ile sitotoksik ilacın hücre içine girişi

Elektrokemoterapi için en uygun ilacın sisplatin ve bleomisin olduğu belirtilmektedir.^(5,9,10) Bleomisin intravenöz ya da intratümör yolla uygulanabilen bir sitotoksik ajan olup, sisplatinin intratümör yolla kullanımı tercih edilmektedir.⁽¹⁰⁾ Hücrelere elektroporasyon uygulamasının bleomisin ve sisplatinin sitotoksik etkisini artırdığı belirtilmektedir.⁽⁵⁾ Bleomisinin aktivitesinin elektrokemoterapi ile 1000 kez arttığı ve dakikalar içinde hücre ölümünü gerçekleştirmeye başladığı belirtilmektedir.⁽¹¹⁾ Küçük tümörler için tek doz ilaç uygulamasının yeterli olduğu büyük ve derin oluşumlu tümörler için birden fazla ilaç uygulamasının gerekebileceği bildirilmektedir.⁽¹⁰⁾

Elektrokemoterapi işleminin başarılı bir şekilde sonuçlanabilmesi için hedef hücrenin yeterince elektrik akımına maruz kalması gerekmektedir.⁽⁵⁾ Bu akımın yeterli olmasını ve elektrokemoterapi uygulamasının başarısını etkileyen bazı faktörler tanımlanmaktadır. Bunlar; kullanılan elektrotun şekli, elektrik akımının vurum değeri, süresi, vurumların sayısı, yinelenme sıklığı, elektrotların uygun yerleştirilmesi, hücre ve dokunun tipidir.^(5,6,12) Elektroporasyon işleminde kullanılacak elektrotların seçiminin tümörün yerine ve boyutuna bağlı olduğu belirtilmektedir.⁽¹³⁾ Elektrotlar plaka (levha) ve iğne elektrotlar olmak üzere iki ana sınıfta gruplandırılmaktadır. Levha elektrotlar tümörün üzerine yerleştirilirken iğne elektrotlar tümörün içine yerleştirilebilmektedir.⁽⁷⁾ İğne elektrotlar yüksek elektrik akımı sağladığı için^(1,8) daha kalın ve derin tümör nodüllerinin tedavisinde kullanılmaktadır.⁽¹⁴⁾ Elektrokemoterapi Cliniporator adı verilen bir cihazla uygulanmaktadır. Bu cihaz ile elektrotların voltajları ayarlanabilmekte, yerleşimi kontrol edilebilmekte, uygulanan elektrik akımlarının hızı ve yapılan işlem kaydedilebilmektedir. Kaydedilen bilgiler daha sonra kullanılabilen, işlem öncesi ve sonrası değişiklikler karşılaştırılabilmektedir.^(5,15)

Elektrokemoterapinin Klinik Uygulama Alanları

Elektrokemoterapinin başlangıçta kutönöz ve subkutönöz tümörlerin tedavisinde ve palyatif tedavi seçeneği olarak kullanılırken, teknolojiye ilerlemeler sonucunda internal tümörlerin tedavisinde de kullanılabilir olduğu belirtilmektedir.^(4,6,11) Literatürde elektrokemoterapinin klinik olarak ilk kez metastatik

baş ve boyun kanserlerinin tedavisinde kullanıldığı görülmektedir.⁽¹⁶⁾ Günümüzde meme kanseri⁽¹¹⁾, hepatosellüler karsinoma⁽¹⁷⁾, pankreas kanseri^(18,19), akciğer kanseri⁽²⁰⁾, böbrek kanseri^(21,22), prostat kanseri^(23,24), nöroblastoma⁽²⁵⁾ gibi farklı histolojik yapılarıdaki kanserlerin tedavisinde elektrokemoterapi işleminin başarılı bir şekilde uygulandığı belirtilmektedir.

Elektrokemoterapi Uygulama Süreci

Elektrokemoterapi işleminin hastanın önceki tedavilerinden bağımsız olarak uygulanabilir olduğu, belirli aralıklarla yinelenildiği, işlemin kısa sürede tamamlandığı belirtilmektedir. Elektrokemoterapi perkütan, açık cerrahi ya da laparoskopik olarak uygulanabilmektedir.⁽⁶⁾ İşlem, uygulanan ilaçlar ve elektrotlardan kaynaklanabilecek ağrının azaltılması için lokal veya genel anestezi altında yapılabilmektedir.⁽¹⁰⁾ Elektrokemoterapi uygulaması kısa süreli bir işlem olmasına rağmen, tam bir nöromuskular blokaj yapılması durumunda kas kontraksiyonlarından kaçınmak için genel anestezi uygulanması gerekebilmektedir.⁽⁶⁾ Birden fazla metastazın olması, metastazların üç santimetreden büyük olması, metastazın periosteumda ya da hassasiyeti yüksek olan yüz, kafa tası gibi bölgelerde olması veya hastanın tercih etmesi durumunda işlem sırasında genel anestezi uygulanabilmektedir. Lokal anesteziye elektrot iğnelerinin yerleşimi hissedilmemesine rağmen, elektrik akımı uygulamasına bağlı olarak kısa süreli kas krampları hissedilebilmektedir. Elektrokemoterapi işleminin başlangıcından bitişine kadar geçen sürenin 6-60 dk. arasında değiştiği, ortalama 25 dk.'lık bir süre olduğu belirtilmektedir.⁽¹⁵⁾

Elektrokemoterapi Uygulaması Yapılan Hastanın İşlem Öncesi, İşlem Sırasında ve Sonrasındaki Bakımı

Elektrokemoterapinin kullanımının artması, sonuçlarının başarılı ve güvenilir olmasına rağmen, farklı disiplinlerdeki meslek üyelerinin işlemin uygulanışı, etkinliği hakkında bilgi eksikliklerinin olduğu belirtilmektedir.⁽²⁶⁾ Hemşirelerin elektrokemoterapi işlemindeki fonksiyonları işlem öncesinde hasta hazırlığı aşamasında başlamakta, işlem sırasında ve sonrasında hastaların evde takip sürecine kadar devam etmektedir. Hemşirelerin elektrokemoterapi işlemine yönelik sorumlulukları işlem öncesinde hastayı ve işlem bölgesini hazırlamak, işlem sırasında işleme yardımcı olmakla birlikte, işleme yönelik komplikasyonları değerlendirmek, işlem sonrasında hastanın genel bakımına ve işlem bölgesinin bakımına yardımcı olmak, taburculuktan sonraki süreçte hastaları telefon ile izlemektir. Elektrokemoterapi işlemi uygulanan hastanın işlem öncesi, sırası ve sonrasındaki bakımında hemşirelerin rol ve sorumlulukları rehberler ve klinik çalışmalar doğrultusunda hazırlanmış ve aşağıda açıklanmıştır.^(10,15,16)

İşlem öncesi

Elektrokemoterapi uygulanacak olan hastaların işleme hazırlanması ve işleme uygunluğunun belirlenmesi için elektrokemoterapi işleminden önce yapılması gereken

hemşirelik girişimleri şu şekilde sıralanabilir.^(5,6,10,15,16,27)

- Hastanın tam bir sağlık öyküsü alınır, kronik, malign veya malign olmayan herhangi bir hastalığının varlığı sorgulanır.
- Hastalara işlem, işleme bağlı gelişebilecek komplikasyonlar ve yan etkiler anlatılır, yazılı ve sözlü onam alınır.
- Hasta işlem hakkında bilgilendirildikten sonra fizik muayenesi yapılır, işlem sırasında uygulanacak tedavi şekline ve kullanılacak elektrotlara karar verebilmek için tümörün büyüklüğü, sayısı ve şekli değerlendirilir.
- İşlemin hastada yarattığı anksiyete düzeyi tanımlanır ve baş etmesine yardımcı olunur, işlem öncesindeki gece yeterli uyku sağlanır.
- Hastaların uygulanan sitotoksik ilacı metabolize edebilme durumunun değerlendirilebilmesi için hematolojik değerler, kreatinin seviyesi, karaciğer fonksiyon testleri kontrol edilir.
- Antikoagulan bir ilaç kullanıyorsa International Normalized Ratio (INR) değeri kontrol edilir, INR>1.5 ise invaziv işlemden kaçınılır (İğne elektrotlar kullanılmaz.).
- İlaç hacminin hesaplanabilmesi için intravenöz ilaç uygulamasında hastanın kilo ve boyu, intratümöröl ilaç uygulamasında tümörün büyüklüğü ölçülür.
- Hastanın lokal veya genel anesteziye uygunluğu değerlendirilir.
- Hastanın işlemde kullanılan ilaçlara (sisplatin ya da bleomisine) yönelik alerjisi sorgulanır.
- Bleomisin maksimum uygulama dozu aşılsa pulmoner fibrozis gelişebileceği için pulmoner fibrozis öyküsü sorgulanır, solunum fonksiyon testi yapılır.
- İnternal tümörlerin tedavisinde elektrotların yerleşim alanı kalbe yakın olduğu için hastanın kalp rahatsızlığı, kalp pili varlığı sorgulanır, elektrografi takibi yapılır.
- İşlemin etkinliğini değerlendirebilmek için yüzeyel tümörlerin fotoğrafı çekilir, internal yerleşimli tümörler magnetik rezonans (MR), bilgisayarlı tomografi (BT), ultrasonografi (USG) gibi görüntüleme işlemleri ile değerlendirilir.
- İşlem sonrasındaki ağrı şiddeti ve gelişebilecek kas kramplarını karşılaştırabilmek için ağrı değerlendirmesi yapılır, işlem sonrasında oluşabilecek ağrıyı önlemek için profilaktik aneljezik uygulanır.
- Enfeksiyonu önlemek için gerekiyorsa antibiyotik uygulanır.
- İşlem bölgesi temizlenerek uygulamaya hazır hale getirilir, gerekiyorsa tıraş edilir.
- Cliniporator cihazının çalışıp çalışmadığı kontrol edilir.

İşlem sırası

Elektrokemoterapi işlemi sırasında yapılması gereken hemşirelik girişimleri şu şekilde sıralanabilir:^(6,10,11,15,28)

- İlaç tümör içine uygulanmadan önce hastaya rahat edebileceği uzanır bir pozisyon verilir, ilaç uygulama saati kaydedilir, ilaç uygulandıktan sonraki 10 dk. içinde elektrik akımları uygulanır.
- Elektrotlar sinir ve damar ağlarına bası yapabileceği için uygun görüntüleme yöntemleri ile elektrotların yerleşimi sağlanır.
- Sağlam dokuya zarar vermemek için elektrik akımının dozu, elektrotların numarası, tipi gibi özellikler uygun şekilde ayarlanır.
- Elektrik akımı verilmeden önce hasta bilgilendirilir.
- Cliniparatör cihazından hastanın genel durumu ve elektrik akım hızı kontrol edilir.

İşlem sonrası

Elektrokemoterapi işleminden sonra hastalara postoperatif bakım ilkelerine göre bakım verilmesi gerektiği belirtilmektedir.⁽¹³⁾ Elektrokemoterapi işlemi sonrasında yapılması gereken hemşirelik girişimleri şu şekilde sıralanabilir:^(10,13,15,16)

- Kardiyak aritmiler, minör ve major hemodinamik değişiklikler, sistolik hipertansiyon, supraventriküler taşikardi, ventriküler taşikardi, ST segmentinde yükselik, T dalgasında değişiklikler yönünden hasta takip edilir, işlem sonrasında kan testlerinde kardiyak enzimler ve hemodinamik parametreler değerlendirilir.
- Hipotansiyon gelişmesi durumunda kan basıncını sürdürmek için vazopressinler uygulanır.
- Lokal veya genel gelişebilecek yan etkiler değerlendirilir.
- Gerekirse antiemetik ilaçlar uygulanır.
- Ağrı değerlendirmesi yapılarak uygun analjezik verilir.
- Doku ülserasyon, eritem, kanama, ödem, kaşıntı, hipotermi yönünden değerlendirilir, işlem bölgesi kanama, infeksiyon yönünden takip edilir, gerekli durumlarda kaşıntı için antihistaminik, infeksiyon için antibiyotik uygulaması yapılır.
- Yara bakımı için hemşirelik girişimleri planlanır, işlem bölgesi yapışık olmayan pansumanlarla kapatılır, yara bakımı uygun solüsyonlarla yapılır, gerekirse işlem bölgesindeki skar dokusu debridman yapılır, cilt görüntüsünde değişiklik olan hastaların gereksinimine göre psikolojik danışmanlık verilir.

- İşlemin etkinliğini değerlendirebilmek için işlem sonrasında işlem bölgesinin fotoğrafı çekilir.
- Görüntüleme yöntemleri ile lezyon görüntülenir.
- Hasta kayıt formuna işlem öncesi yapılan tüm uygulamalar, işlem sırasında gelişen komplikasyonlar, işlem sonrasındaki değerlendirmeler kaydedilir.

Elektrokemoterapi Uygulaması Sonrası Hastanın Eğitimi

Elektrokemoterapi işleminden sonra taburculuk genel anestezi altında yapılan işlemlerden en az üç saat sonra, lokal anestezi altında yapılan işlemlerden en az bir saat sonra olacak şekilde planlanmaktadır. Elektrokemoterapi uygulamasının ardından hasta taburculuktan sonraki kontroller hakkında yönlendirilmelidir. Hastalara işlem etkisinin en iyi altı-sekiz hafta arasında görülebileceği, sonuca göre işlemin tekrarlanabileceği, işlem sonrasında duş alınabileceği anlatılmalıdır. Taburculuk sonrasında hemşire tarafından telefon ile izlem ve danışmanlık yapılması önerilmektedir. Hasta ve bakım vericiler evde hasta bakımında gereksinim duydukları bilgilere ulaşabileceği kitapçık, broşür, web sitesi gibi eğitim materyali hakkında bilgilendirilmelidir.⁽²⁹⁾

Sonuç ve Öneriler

Elektrokemoterapi işlem başarısı yüksek, uygulaması kolay, maliyet etkin, yan etkilerinin az olması yönüyle kanser tedavisinde kullanılan bir yöntemdir. Kanser hastalarının bakımının her aşamasında rol alan hemşirelerin bu işleme yönelik bilgi ve becerilerini artırması, işlem öncesinde, sırasında, sonrasında uygulanması gereken izlem, girişim ve takiplerin bilinmesi ve uygulanması işlem başarısına katkı sağlayabilecektir. Elektrokemoterapi yönteminin komplikasyonlarını azaltmak ve başarısını artırmak için hemşirelik uygulamalarının hastanın gereksinimi doğrultusunda planlanması ve uygulanması önemlidir. Elektrokemoterapi yönteminin kullanımı, uygulama basamakları gibi konularda hemşirelerin bilgi düzeylerinin artması, hemşirelik eğitim müfredatında kanser tedavi seçenekleri arasında anlatılması, hasta ve hasta yakınlarının bu yöntem hakkında bilgilendirilmeleri, elektrokemoterapi yöntemine yönelik hasta eğitim broşürü hazırlanması önerilebilir.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.	Peer-review: Externally peer-reviewed.
Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.	Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.
Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadığını açıklamıştır.	Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

© **Telif Hakkı 2020** Koç Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Semahat Arsel Hemşirelik Eğitim ve Araştırma Merkezi (SANERC). Logos Tıp Yayıncılık tarafından yayınlanmaktadır.

© **Copyright 2020** by Koç University School of Nursing Semahat Arsel Nursing Education and Research Center (SANERC). This Journal published by Logos Medical Publishing.

KAYNAKLAR

- World Health Organization. Latest global cancer data: Cancer burden rises to 18.1 million new cases and 9.6 million cancer deaths in 2018. Available from: <https://www.who.int/cancer/PRGlobocanFinal.pdf?ua=1>
- T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. Türkiye kanser istatistikleri, 2015. Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü; 2018. Available from: https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kanser-db/istatistik/Turkiye_Kanser_Istatistikleri_2015.pdf
- National Cancer Institute. Cancer statistics. Available from: <https://www.cancer.gov/about-cancer/understanding/statistics>
- Zygoianni A, Kyrgias G, Scarlatos J, et al. Potential role of electrochemotherapy as anticancer treatment for cutaneous and subcutaneous lesions. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2016;17(8):3753-7. Available from: http://journal.waocp.org/article_33049_c2b7d6b93f9051c7b2cdfded71812b1.pdf
- Probst U, Fuhrmann I, Beyer L, Wiggermann P. Electrochemotherapy as a new modality in interventional oncology: A review. *Technol Cancer Res Treat.* 2018 Jan 1;17. doi: 10.1177/1533033818785329.
- Savic LJ, Chapiro J, Hamm B, Gebauer B, Colletini F. Irreversible electroporation in interventional oncology: where we stand and where we go. *Rofo.* 2016 Aug;188(8):735-45. doi: 10.1055/s-0042-104203.
- Suzuki DO, Marques CM, Rangel MM. Conductive gel increases the small tumor treatment with electrochemotherapy using needle electrodes. *Artificial Organs.* 2016;40(7):705-11. doi: 10.1111/aor.12631.
- Plaschke CC, Bertino G, McCaul JA, et al. European Research on Electrochemotherapy in Head and Neck Cancer (EURECA) project: Results from the treatment of mucosal cancers. *Eur J Cancer.* 2017;87:172-81. doi: 10.1016/j.ejca.2017.10.008.
- Miklavčić D, Mali B, Kos B, Heller R, Serša, G. Electrochemotherapy: From the drawing board into medical practice. *Biomed Eng Online.* 2014;13(1):29. doi: 10.1186/1475-925X-13-29.
- Mir LM, Gehl J, Sersa G, et al. 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. *European Journal of Cancer Supplements.* 2006;4(11):14-25. doi: 10.1016/j.ejcsup.2006.08.003.
- Denzi A, Strigari L, Di Filippo F, et al. Modeling the positioning of single needle electrodes for the treatment of breast cancer in a clinical case. *Biomed Eng Online.* 2015;14(Suppl 3):1-14. doi: 10.1186/1475-925X-14-S3-S1.
- Corovic S, Lackovic I, Sustaric P, Sustar T, Rodic T, Miklavcic, D. Modeling of electric field distribution in tissues during electroporation. *Biomed Eng Online.* 2013;12(1):16. doi: 10.1186/1475-925X-12-16.
- Mali B, Gorjup V, Edhemovic I, et al. Electrochemotherapy of colorectal liver metastases-an observational study of its effects on the electrocardiogram. *Biomed Eng Online.* 2015;14(3):1-17. doi: 10.1186/1475-925X-14-S3-S5.
- Gasljevic G, Edhemovic I, Cemazar M, et al. Histopathological findings in colorectal liver metastases after electrochemotherapy. *PLoS One.* 2017;12(7):1-12. doi: 10.1371/journal.pone.0180709.
- Kendler M, Micheluzzi M, Wetzig T, Simon, JC. Electrochemotherapy under tumescent local anesthesia for the treatment of cutaneous metastases. *Dermatologic Surgery.* 2013;39(7):1023-32. doi: 10.1111/dsu.12190.
- Groselj A, Kos B, Cemazar M, et al. Coupling treatment planning with navigation system: a new technological approach in treatment of head and neck tumors by electrochemotherapy. *Biomed Eng Online.* 2015;14(Suppl 3):1-14. doi: 10.1186/1475-925X-14-S3-S2.
- Djokic M, Cemazar M, Popovic P, et al. Electrochemotherapy as treatment option for hepatocellular carcinoma, a prospective pilot study. *Eur J Surg Oncol.* 2018;44(5):651-7. doi: 10.1016/j.ejso.2018.01.090.
- Mauer K, O'Kelley R, Podda N, Flanagan S, Gadani S. New treatment modalities for hepatocellular cancer. *Current Gastroenterology Reports.* 2015;17(5):19. doi: 10.1007/s11894-015-0442-4.
- Tafuto S, von Arx C, De Divitiis C, et al. Electrochemotherapy as a new approach on pancreatic cancer and on liver metastases. *Int J Surg.* 2015;21:78-82. doi: 10.1016/j.ijso.2015.04.095.
- Tasu JP, Vesselle G, Herpe G, et al. Irreversible electroporation for locally advanced pancreatic cancer: Where do we stand in 2017? *Pancreas.* 2016;97(12):1297-304. doi: 10.1097/MPA.0000000000000793.
- Ricke J, Jürgens JH, Deschamps F et al. Irreversible Electroporation (IRE) fails to demonstrate efficacy in a prospective multicenter phase II trial on lung malignancies: The ALICE trial. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2015;38:401-8. doi: 10.1007/s00270-014-1049-0.
- Trimmer CK, Khosla A, Morgan M, Stephenson SL, Ozayar A, Cadeddu JA. Minimally invasive percutaneous treatment of small renal tumors with irreversible electroporation: A single-center experience. *J Vasc Interv Radiol.* 2015;26(10):1465-1471. doi: 10.1016/j.jvir.2015.06.028.
- Wendler JJ, Ricke J, Pech M, et al. First delayed resection findings after Irreversible Electroporation (IRE) of human localised Renal Cell Carcinoma (RCC) in the IRENE pilot phase 2a trial. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2015;39(2):239-50. doi: 10.1007/s00270-015-1200-6.
- Ting F, Tran M, Böhm M, et al. Focal irreversible electroporation for prostate cancer: functional outcomes and short-term oncological control. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2015;19(1):46-52. doi: 10.1038/pcan.2015.47.
- Esmekaya MA, Kayhan H, Coskun A, Canseven AG. Effects of cisplatin electrochemotherapy on human neuroblastoma cells. *J Membr Biol.* 2016;249(5):601-10. doi: 10.1007/s00232-016-9891-4.
- Deodhar A, Dickfeld T, Single GW, et al. Irreversible electroporation near the heart: ventricular arrhythmias can be prevented with ECG synchronization. *AJR Am J Roentgenol.* 2011;196(3):330-5. doi: 10.2214/AJR.10.4490.
- Behlradek M, Domenge C, Luboinis B, Orłowski S, Behlradek Jr J, Mir, LM. Electrochemotherapy, a new antitumor treatment. First clinical phase I II trial. *Cancer.* 1993;72(12):3694-700. doi: 10.1002/1097-0142(19931215)72:12<3694::aid-cncr2820721222>3.0.co;2-2.
- Garcia PA, Davalos RV, Miklavcic D. A numerical investigation of the electric and thermal cell kill distributions in electroporation-based therapies in tissue. *PLoS One.* 2014;9(8):e103083. doi: 10.1371/journal.pone.0103083.
- Gehl J, Sersa G, Matthiessen LW, et al. Updated standard operating procedures for electrochemotherapy of cutaneous tumours and skin metastases. *Acta Oncol.* 2018;57(7):874-882. doi: 10.1080/0284186X.2018.1454602.