

Timotej Breclj¹, Aleš Grošel²

Vloga elektrokemoterapije pri zdravljenju raka glave in vratu

The Role of Electrochemotherapy in Head and Neck Cancer

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: elektrokemoterapija, rak glave in vratu, elektroporacija, citostatik, bleomicin

Elektrokemoterapija je učinkovita in varna oblika lokalnega zdravljenja raka glave in vratu. Temelji na kombinaciji elektroporacije in zdravljenja s citostatiki. Ob elektroporaciji pride do povečane prepustnosti celične membrane, kar poveča vstop citostatika v tumorsko celico. Poleg tega ima dovedeno električno polje vpliv tudi na žile v neposredni okolici, kar dodatno okrepi učinek terapije. Elektrokemoterapija je učinkovito zdravljenje različnih histoloških tipov kožnih in sluzničnih tumorjev ter globokoležečih lezij. Večji razmah uporabe elektrokemoterapije se je, predvsem v Evropi, zgodil po objavi standardiziranih postopkov zdravljenja, ki so jih leta 2018 posodobili. Praviloma na terapijo značilno bolje odgovorijo majhni, primarni in predhodno še nezdravljeni tumorji. Uporabna je pri bolnikih s številnimi pridruženimi boleznimi, saj ima v primerjavi s standardno kemoterapijo izrazito nižjo toksičnost in manj neželenih učinkov. Trenutno je intenziven razvoj elektrokemoterapije usmerjen predvsem na področje njenega kombiniranja z imunoterapijo ter gensko elektrotransfekcijo, poleg tega pa je razvoj osredotočen tudi na bolniku prilagojene odmerke citostatika.

ABSTRACT

KEY WORDS: electrochemotherapy, head and neck cancer, electroporation, cytostatics, bleomycin

Electrochemotherapy is an effective and safe local treatment of cancer in the head and neck area. It is based on a combination of electroporation and cytostatic treatment. During electroporation, the increased permeability of the cell membrane results in the enhanced entry of the cytostatics into the tumour cell. Moreover, the induced electric field has an impact on the nearby vessels, which additionally strengthens the effect of the therapy. Electrochemotherapy is an effective treatment of various histological types of skin tumours, as well as mucous and deep-lying lesions. Especially in Europe, a major increase in the use of electrochemotherapy has occurred following the publication of standardized operating procedures that were updated in 2018. However, small, primary and previously untreated tumours respond to the electrochemotherapy significantly better. It performs well in patients with a number of associated diseases, as there is a markedly lower toxicity

¹ Timotej Breclj, dr. med., Splošna bolnišnica Celje, Oblakova ulica 5, 3000 Celje; timotej.breclj@gmail.com

² Asist. Aleš Grošel, dr. med., Klinika za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

and a lower number of side effects compared to standard chemotherapy. At present, intensive development of electrochemotherapy sets course for its combination with immunotherapy and gene electrotransfer, and is, furthermore, focused on patient-adjusted doses of cytostatics.

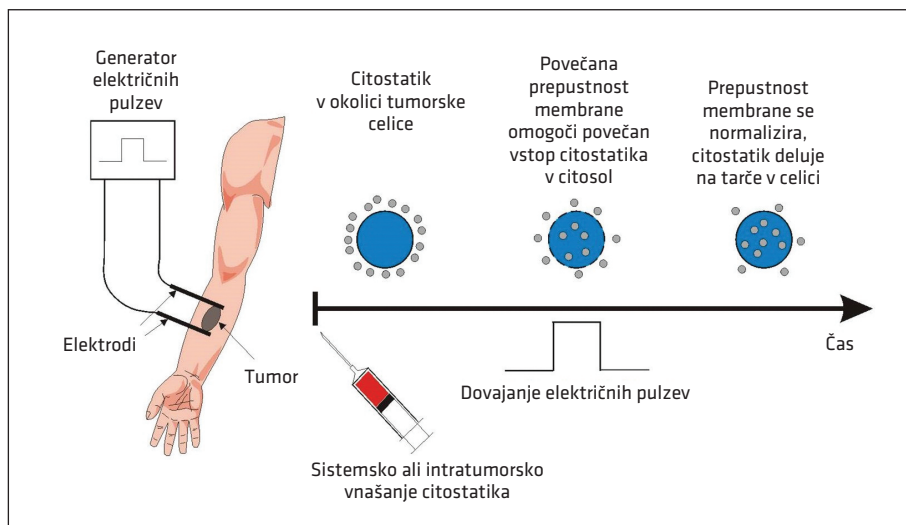
UVOD

Namen prispevka je predstaviti vlogo elektrokemoterapije (EKT) pri zdravljenju raka glave in vratu. Zaradi učinkovitosti, varnosti in dobrega končnega estetskega rezultata se je EKT uveljavila predvsem v zdravljenju kožnega raka na področju glave in vratu. S tehnološkimi prilagoditvami je primerna tudi za zdravljenje sluzničnih in globoko ležečih tumorjev v tem področju. V prispevku so predstavljene osnove EKT, postopki zdravljenja z EKT in njena vloga pri zdravljenju raka glave in vratu.

ELEKTROKEMOTERAPIJA IN ELEKTROPORACIJA

EKT je način lokalnega zdravljenja raka, ki združuje uporabo standardnih citostatikov

in dovajanje električnih pulzov na območje tumorja. Temelji na pojavu elektroporacije, ki preko izpostavitve celic in tkiv zunanemu električnemu polju povzroči začasno neuravnovešenost celične membrane. Membrane celic postanejo pod vplivom ustvarjenega električnega polja zelo prepustne za različne snovi, med drugim tudi za hidrofilne molekule citostatikov, ki se jim na ta način poveča citotoksičnost (slika 1) (1). Za elektroporacijo v sklopu EKT uporabljamo kratke visokonapetostne enosmerne električne pulze, s čimer zagotovimo reverzibilnost povečane prepustnosti membrane. Ob premočnih in predolgih pulzih namreč lahko pride do ireverzibilne elektroporacije, pri kateri se vsebina celic izlije v zunajcelični prostor, kar povzroči takojšnjo celično smrt.



Slika 1. Postopek in način delovanja elektrokemoterapije. Citostatik, ki ga dovedemo intravensko ali intratumorsko, obda tumorsko celico. Dovedeni električni pulzi, ki v območju tumorske celice ustvarijo učinek elektroporacije, začasno povečajo prepustnost celične membrane. Posledično se poveča znotrajcelična koncentracija citostatika, ki v celici deluje citotoksično.

Prednost reverzibilne elektroporacije v kombinaciji s citostatikom je postopno odmiranje celic v tumorju in sočasno celjenje (2). Reverzibilna elektroporacija se poleg EKT uporablja tudi za gensko elektrotransfekcijo – vnašanje DNA ali RNA v celico (3).

Med učinkovitimi citostatiki sta bila prepoznana bleomicin (BLM) in cisplatin, ki ju injiciramo sistemsko (intravensko) ali lokalno (intratumorsko) (1). Bistvena prednost EKT je občutno nižji odmerek citostatika, ki je potreben za učinkovito zdravljenje tumorja, v primerjavi z odmerki pri standardnem zdravljenju s kemoterapijo. S tem se zmanjša obremenitev organizma s citostatikom, zato je ob hkratnem dobrem proti tumorskem učinku prisotnih malo neželenih učinkov zdravljenja, poškodba tkiv v bližini tumorja pa je manjša (4).

Pri zdravljenju z EKT se najpogosteje uporablja intravensko dajanje BLM (5, 6).

Poleg neposrednega učinka EKT na tumorske celice je pomemben tudi vpliv na žile v tumorju. Najprej se v času elektroporacije žile skrčijo (žilnozapiralni učinek), pri čemer je učinek izražen predvsem na aferentnih arteriolah. Žilnozapiralni učinek vodi v daljše zadrževanje citostatika v območju tumorja in posledično večjo količino citostatika, ki vstopi v tumorske celice. Hkrati citostatik vstopa tudi v endotelijske celice tumorskih žil, kar vodi v apoptozo endotelijskih celic in s tem poškodbo tumorskih žil (žilnorazdiralni učinek) (5, 7, 8).

EKT sproži tudi lokalni imunski odgovor. Z izpostavitvijo tumorskih antigenov

se aktivirajo antigen predstavitvene celice, ki dodatno uničujejo tumorske celice, kar še poveča protitumorski učinek EKT (3).

POSTOPKI ZDRAVLJENJA Z ELEKTROKEMOTERAPIJO

Prve predklinične in klinične raziskave so pokazale varnost in učinkovitost EKT (9, 10). Naslednji pomemben mejnik, ki je razširil klinično uporabo EKT, so bili Standardni operativni postopki za zdravljenje z elektroterapijo. Nastali so kot del projekta ESOPE – Evropski standardni operativni postopki za elektroterapijo (European Standard Operating Procedures of Electrochemotherapy) – in natančno predpisujejo postopke za varno in učinkovito EKT (5, 11).

Glede na mesto, število in velikost tumorjev se odločimo za tip anestezije, izbiro citostatika in tip elektrod. Zdravljenje lahko izvajamo v sedaciji, splošni, področni ali lokalni anesteziji. BLM uvajamo intravensko (sistemsko) ali intratumorsko (neposredno v tumor), medtem ko cisplatin le intratumorsko (tabela 1).

Odmerek ob sistemskem dovojanju BLM je 15.000 IU/m² telesne površine. Intratumorski odmerek BLM ali cisplatin je odvisen od prostornine tumorja in ga razberemo iz tabele 2 (11).

Absolutne kontraindikacije zdravljenja z EKT so predhodne alergijske reakcije na citostatik, pri sistemskem dovojanju BLM pa še presežena celokupna doza BLM (400.000 IU/m²), pljučna fibroza in slaba ledvična funkcija (kreatinin > 150 μmol/l).

Tabela 1. Predlagana strategija zdravljenja glede na velikost, mesto in število tumorjev (5).

	Razmisli o lokalni anesteziji/ citostatik intratumorsko	Razmisli o splošni anesteziji/ citostatik intravensko
Velikost tumorja	≤ 3 cm	> 3 cm
Število tumorjev	≤ 7	> 7
Območje, primerno za lokalno anestezijo	da	ne
Elektrode	linearne elektrode	heksagonalne elektrode

Tabela 2. Intratumorski odmerek citostatikov glede na prostornino tumorja. Uporabljamo lahko citostatika bleomicin (1.000 IU/ml) ali cisplatin (2 mg/ml). Za zdravljenje manjših tumorjev (< 0,5 cm³) je potreben večji odmerek citostatika na enoto prostornine (1 ml/cm³), medtem ko je za večje tumorje (> 1 cm³) njegov odmerek na enoto prostornine manjši (0,25 ml/cm³). Za zdravljenje tumorjev srednje velikosti (0,5–1 cm³) je predviden odmerek 0,5 ml/cm³ (11).

Prostornina tumorja ($V = ab^2p/6$) [cm ³]	BLM (1.000 IU/ml) [ml/cm ³ tumorja]	Cisplatin (2 mg/ml) [ml/cm ³ tumorja]
< 0,5	1	1
0,5–1	0,5	0,5
> 1	0,25	0,25

V primeru sistemskega dovajanja BLM električne pulze dovedemo osem minut po zaključku injiciranja. V primerih intratumorskega dovajanja citostatika je dovajanje električnih pulzov treba zaključiti v 40 minutah (5).

Izbira elektrod je odvisna od mesta, velikosti in oblike tumorja. Linearne elektro-

de imajo boljši estetski rezultat in so zato primernejše za zdravljenje tumorjev na obrazu in ostalih vidnejših mestih, medtem ko so heksagonalne elektrode primernejše za zdravljenje večjih tumorjev (slika 2) (7). Generator je programiran tako, da samodejno proži pulze po predpisanem protokolu (10).



Slika 2. Cliniporator® in elektrode z določeno geometrijo. Izbira elektrode je odvisna od velikosti in mesta tumorja. A – linearno razporejene elektrode za zdravljenje manjših tumorjev v lokalni anesteziji, B – heksagonalno razporejene elektrode za zdravljenje velikih tumorjev v splošni anesteziji, C – ploščate elektrode za zdravljenje eksofitičnih tumorjev, Č – prstne elektrode za zdravljenje sluzničnih tumorjev ustne votline in ustnega žrela, D – elektrode prilagodljive dolžine za zdravljenje tumorjev z različno debelino.

EKT je uspešna, če je v času elektroporacije prisotna dovolj velika koncentracija citostatika ob tumorskih celicah in je celotno področje tumorja ter njegove okolice pokrito z dovolj velikim električnim poljem. Pri vstavljanju elektrod moramo biti pozorni, da prekrijemo celoten tumor skupaj z varnostnim robom (1). Področje glave in vratu je na nekaterih delih, kot so koža, sluznica ust in ustnega preddvora, dostopno s standardnimi elektrodami. Za zdravljenje težje dostopnih mest v ustnem žrelu ali v primeru zasevkov v vratu je pogosto treba uporabiti enojne elektrode, ki jih lahko razporedimo dovolj globoko in v različnem geometrijskem vzorcu (8). Terapevtski učinek je viden po šestih do osmih tednih. V primeru ostanka tumorja lahko zdravljenje večkrat ponovimo (5).

VLOGA ELEKTROKEMOTERAPIJE PRI ZDRAVLJENJU RAKA GLAVE IN VRATU

EKT se je sprva uveljavila v zdravljenju melanoma, kasneje tudi bazalnoceličnega in ploščatoceličnega karcinoma. Njihova pojavnost je največja ravno v področju glave in vratu. Kot terapevtska možnost je že navedena v evropskih in nemških smernicah za zdravljenje melanoma ter v angleških smernicah Narodnega inštituta za klinično odličnost (National Institute of Health and Clinical Excellence, NICE) za zdravljenje bazalnoceličnega in ploščatoceličnega karcinoma kože (12, 13). Poleg tega lahko z EKT zdravimo tudi sluznične in globoko ležeče tumorje na področju glave in vratu (2). Opravljene so bile številne raziskave o učinkovitosti EKT pri zdravljenju raka na področju glave in vratu (tabela 3) (14).

KOŽNI IN PODKOŽNI TUMORJI V PODROČJU GLAVE IN VRATU

V dosedanjih raziskavah se je delež objektivnih odgovorov (popolni in delni odgovori skupaj) na zdravljenje z EKT med pretežno kožnimi tumorji glave in vratu gibal v ob-

močju 59–100 % in delež popolnih odgovorov v območju 38–80 % (11, 13, 15). Rezultati zadnje, najbolj poglobljene raziskave na področju uporabe EKT, s katero so bili zdravljeni tako melanomski kot nemelanomski kožni raki v področju glave in vratu, je pokazala, da je na zdravljenje najbolje odgovoril bazalnocelični karcinom (objektivni odgovor 97 %; popolni odgovor 91 %), sledila sta mu ploščatocelični karcinom (79 %; 55 %) in maligni melanom (77 %; 55 %) (15, 16).

Učinkovitost EKT ni odvisna le od histološkega tipa tumorja, ampak tudi od njegove velikosti in predhodnih zdravljenj. Na zdravljenje z EKT bolje odgovorijo manjši tumorji (≤ 3 cm) in tumorji, ki predhodno še niso bili zdravljeni (slika 3) (4). Vzrok slabšega odgovora po predhodnih zdravljenjih je verjetno v spremenjeni ožiljenosti tumorja. Tako raziskave *in vitro* kot tudi raziskave *in vivo* na tumorskih modelih so pokazale, da je ožiljenost tumorja pomemben napovedni dejavnik za učinkovitost EKT (6). Predhodna zdravljenja povzročijo brazgotinjenje v tumorju in njegovi okolici ter s tem posledično slabšo prekrvavitev. Porazdelitev in kopičenje BLM v teh predelih je manjše (7).

EKT pri zdravljenju kožnih rakov v področju glave in vratu statistično značilno izboljša tudi dolgoročno kakovost življenja v primerjavi s kakovostjo pred zdravljenjem. Takoj po posegu (do 45 dni) se lahko poveča jakost bolečine predvsem pri večjih in predhodno zdravljenih tumorjih. V teh primerih je imunski odziv in z njim povezano vnetje večje, kar vodi v stopnjevanje bolečine, vendar se dolgoročno bolečina statistično značilno zmanjša v primerjavi z bolečino pred zdravljenjem (4).

SLUZNIČNI TUMORJI V PODROČJU GLAVE IN VRATU

EKT je učinkovita za tumorje ust in ustnega dela žrela, izvedljiva je tudi pri zdravljenju tumorjev v nosni votlini in nosnem delu žrela.

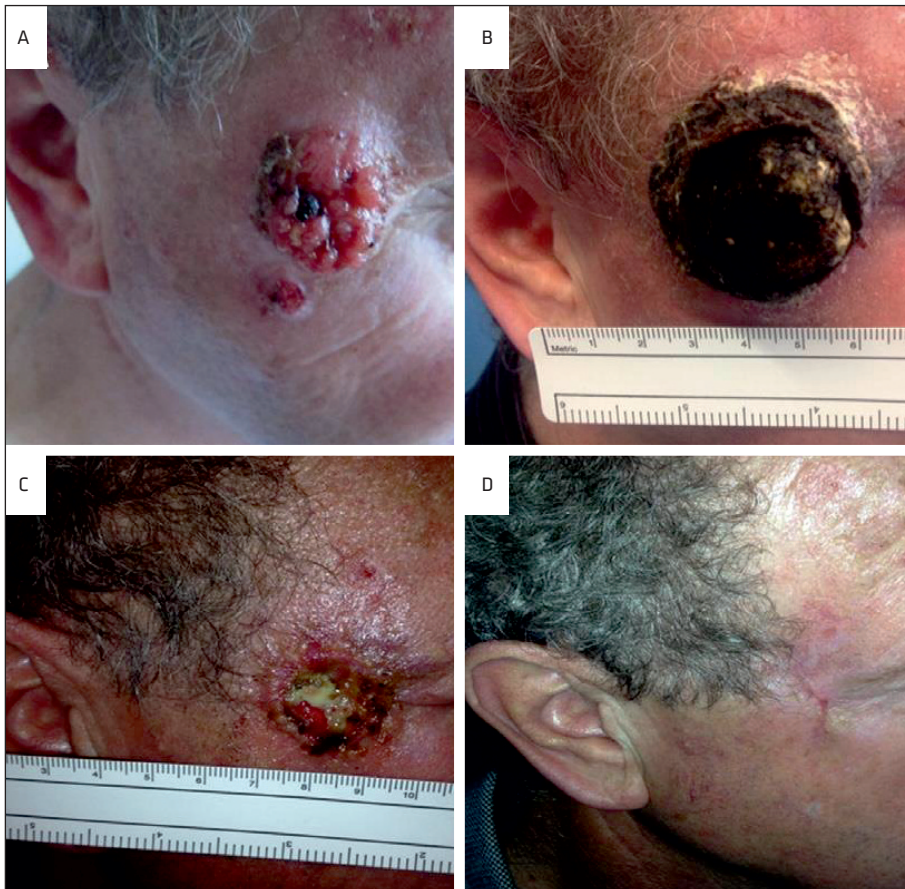
Tabela 3. Pregled raziskavo učinkovitosti elektrokemoterapije pri zdravljenju raka na področju glave in vratu (14). SCC – ploščatocelični karcinom, BLM – bleomicin, BCC – bazal-nocelični karcinom, MM – maligni melanom, iv. – intravensko, it. – intratumorsko.

Avtor (leto objave)	Število bolnikov	Histološki tip	Citostatik	Odgovor na zdravljenje (%)		
				Popolni odgovor	Delni odgovor	Objektivni odgovor
Belehrad in sodelavci (1993)	8	SCC	BLM iv. 10–15 mg/m ²	57	17	74
Domenge in sodelavci (1996)	4	SCC	BLM iv. 10–15 mg/m ²	42,8	19,5	62,3
		BCC				
Mir in sodelavci (1998)	17	MM	BLM iv. 10–15 mg/m ²	52,8	39,4	92,2
Panje in sodelavci (1998)	8	SCC	BLM it. 1 IU/cm ³ s koncentracijo raztopine 4 IU/ml	50	25	75
Allegretti in sodelavci (2001)	4	SCC	BLM it. s koncentracijo raztopine 4 IU/ml	50	50	100
Rabussay in sodelavci (2002)	17			30	25	55
Severna Amerika I	25	SCC	BLM it. 1 IU/cm ³ s koncentracijo raztopine 4 IU/ml	19	39	58
Evropska unija	12			28	28	56
Burian in sodelavci (2003)	12	SCC	BLM it. 1 IU/cm ³ s koncentracijo raztopine 4 IU/ml	83,3	16,7	100
Bloom in Goldfarb (2005)	54	SCC	BLM it. 1 IU/cm ³ s koncentracijo raztopine 4 IU/ml	24,6	31,9	56,5
Larkin in sodelavci (2007)	3	SCC, BCC	BLM	33,3	0	33,3
						66,6

Avtor (leto objave)	Število bolnikov	Histološki tip	Citostatik	Odgovor na zdravljenje (%)			
				Popolni odgovor	Delni odgovor	Brez odgovora	
Gargiulo in sodelavci (2012)	24	adenokarcinom, SCC	BLM iv. 15.000 IU/m ²	72	28	100	0
Mevio in sodelavci (2012)	14	BCC	BLM iv. 15.000 IU/m ²	61,5	32,5	94	6
Seccia in sodelavci (2014)	8	SCC	BLM iv. 15.000 IU/m ²	37,5	50	87,5	12,5
Campagna in sodelavci (2014)	39	adenokarcinom	BLM iv. 15.000 IU/m ²	38	21	59	41
Landstrom in sodelavci (2015)	19	SCC	BLM it. 1.000 IU/cm ³	100	0	100	0
Rotunno in sodelavci (2016)	55		BLM iv. 15.000 IU/m ²	60	31	91	9
Bertino in sodelavci (2016)	105	BCC, SCC	BLM iv. 15.000 IU/m ²	50,25	24	74,25	25,75
		MM	BLM it. 1 IU/cm ³ s koncentracijo raztopine 4 IU/ml				
Plaschke in sodelavci (2017)	43	SCC	BLM it. 1 IU/cm ³ s koncentracijo raztopine 4 IU/ml	19	37	56	44
Montuori in sodelavci (2018)	15	BCC	BLM iv. 15.000 IU/m ²	96	4	100	0
Grošelj in sodelavci (2018)	28	SCC	BLM iv. 15.000 IU/m ²	100	0	100	0

Težje je izvedljiva pri globlje ležečih tumorjih, kot so tumorji v spodnjem delu žrela in v grlu. Tudi pri tej skupini bolnikov je največji učinek z najmanj neželenimi učinki pri majhnih, primarnih tumorjih in tumorjih, ki predhodno še niso bili zdravljeni (17). V raziskavi, pri kateri so z EKT zdravili tumorje v ustni votlini in ustnem delu žrela, so dokazali 58-odstotni objektivni odgovor. Med spremljanjem so beležili 63-odstotno celokupno petletno preživetje, medtem ko je bilo povprečno enoletno preživetje brez lokalnega napredovanja bolezni 59% (18, 19). V raziskavi, ki je zajemala izključno bol-

nike s ponovitvijo sluzničnega raka v področju glave in vratu in pri kateri je bilo preostalo zdravljenje izčrpano, so beležili 56% objektivnih odgovorov. Brez napredovanja bolezni je bilo eno leto po zdravljenju kar 21% bolnikov, od tega 7% brez vsakršnih znakov bolezni. Kakovost življenja se je pri bolnikih izboljšala, vendar je v prvih dneh po zdravljenju pri nekaterih prišlo do oteklina, kar je treba upoštevati pri načrtovanju zdravljenja (20). Dosedanje raziskave so potrdile, da je EKT možen način paliativnega zdravljenja sluzničnega raka glave in vratu.



Slika 3. Učinek elektrokemoterapije po stopnjah. A – bolnik s ploščatoceličnim karcinomom pred zdravljenjem, B – bolnik med zdravljenjem z elektrokemoterapijo, C – stanje dva tedna po terapiji, D – stanje šest mesecev po terapiji, viden je popolni odgovor.

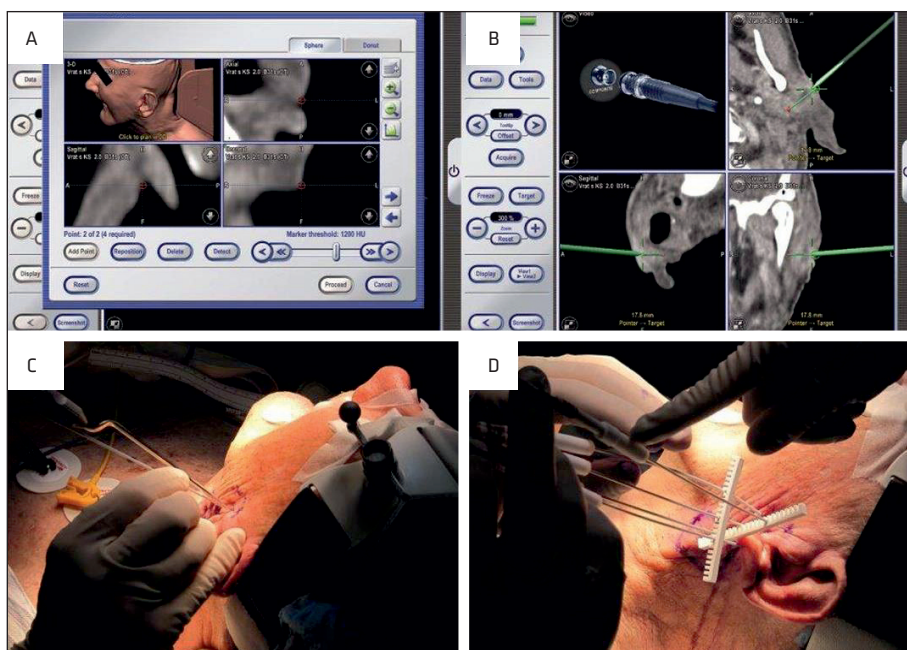
GLOBOKO LEŽEČI TUMORJI V PODROČJU GLAVE IN VRATU

Z EKT lahko zdravimo tudi globoko ležeče tumorje v področju glave in vratu. V teh primerih gre pogosto za velike tumorje nepravilnih oblik, ki ležijo pod vidno površino in v bližini pomembnih struktur (velike žile, kosti, živci). Takšnih tumorjev ne moremo zdraviti s standardnimi elektrodami, saj z njimi ne zaobjamemo celotnega tumorja v električno polje z zadostno jakostjo, ki bi zagotavljalo uspešno elektroporacijo. V teh primerih je treba uporabiti enojne elektrode, ki jih lahko vstavimo dovolj globoko in v različnem geometrijskem vzorcu. Predhodno je treba s posebnim računalniškim programom narediti načrt zdravljenja, s katerim izračunamo optimalno lego elektrod glede na velikost in lego tumorja (21). Prednost takšnega postopka je bila že opisana pri zdravljenju jetrnih zasevkov (22). Med samim zdravljenjem je vstavitvev elektrod

v tumor lahko nenatančna. Natančnost postopka lahko izboljšamo s sklopitvijo načrta zdravljenja in navigacijskega sistema, ki se uporablja v optično vodeni kirurgiji in omogoča prikaz vstopnih točk za elektrode (glede na predhodni načrt zdravljenja) na bolniku in idealno pot elektrode od kože do končnega položaja (slika 4) (21).

NEŽELENI UČINKI

Zapleti EKT so večinoma blagi. Med samimi električnimi pulzi lahko pride do neželenega krčenja mišic, ki je večinoma neboleče. Na mestu zdravljenja običajno pride do nastanka kraste. Redko se lahko pojavijo, odvisno predvsem od velikosti in mesta tumorja, večje razjede, okužba, ali fistulni kanal med sluznico in kožo. Na možne težave s požiranjem in otekline, ki lahko ogrozi dihalno pot, je treba pomisliti pri EKT sluzničnih tumorjev v področju glave in vratu. Krvavitve iz tumorja zaradi vstavljenih



Slika 4. Uporaba navigacijskega sistema pri vstavljanju elektrod. A – načrtovanje zdravljenja na tridimenzionalnem modelu, B – določanje vstopnih točk in smeri elektrod, C – nameščanje igle navigacijskega sistema, D – končna postavitev vseh elektrod.

elektrod v večini primerov niso težavne, saj se zaradi žilnozapiralnega učinka EKT zadržijo takoj. BLM se kopiči v pljučnem tkivu in koži, zato lahko povzroča pljučno fibrozo, vendar po zdravljenju z EKT ta predvsem zaradi uporabe nizkih odmerkov BLM do sedaj ni bila opisana (16, 18, 20). Po zdravljenju z BLM, ki ga dovajamo intravensko, pogosteje pride do hiperpigmentacij na koži. Hiperpigmentacije se lahko pojavijo na mestih pritiska na kožo, kot so mesta pritiska roba postelje, varnostnih trakov ali elektrod za snemanje EKG (5).

POGLED V PRIHODNOST

EKT je učinkovito lokalno zdravljenje tumorjev različnih histoloških tipov. Imunski odgovor, ki ga sproži EKT, predstavlja izziv za nove raziskave. Trenutni razvoj na tem področju je usmerjen v kombinacijo zdravljenja z EKT in imunoterapijo. Obetajoče je tudi kombiniranje EKT z gensko elektrotransfekcijo, ki omogoča vnos plazmidne DNA v celice, s katero lahko dodatno spodbudimo imunski odgovor (3, 8). Zadnje klinične raziskave so pokazale, da je pri starejših bolnikih učinkovit tudi 30 % nižji odmerek sistemsko dovedenega BLM, kar

kaže na usmeritev EKT k bolniku prilagojenemu zdravljenju (20). Del raziskav je usmerjen tudi v elektroporacijo s kalcijem, kjer so nedavno potrdili učinkovitost takšnega zdravljenja, ki le malo zaostaja za zdravljenjem z BLM (23). Tehnološki razvoj je usmerjen predvsem v izdelavo novih elektrod, s katerimi bi lahko uspešno zdravili tudi sluznične tumorje, ki ležijo globlje (v spodnjem delu žrela in grlu) (15).

ZAKLJUČEK

EKT se je kot sorazmerno nova metoda zdravljenja izkazala za učinkovito in varno metodo z dobrim funkcionalnim in estetskim končnim rezultatom pri lokalnem zdravljenju tumorjev na področju glave in vratu. Učinkovita je zlasti pri majhnih, primarnih in predhodno nezdravljenih tumorjih. Zaradi malo neželenih učinkov je posebej primerna za bolnike s pridruženimi boleznimi, pri katerih bi bilo standardno zdravljenje preveč obremenjujoče. Poleg tega je primerna tudi za paliativno zdravljenje tumorjev v področju glave in vratu, ko je standardno zdravljenje (kirurgija, obsevanje, kemoterapija) izčrpano.

LITERATURA

1. Serša G, Miklavčič D, Čemažar M, et al. Electrochemotherapy in treatment of tumours. *Eur J Surg Oncol*. 2008; 34 (2): 232–40.
2. Yarmush ML, Golberg A, Serša G, et al. Electroporation-based technologies for medicine: Principles, applications, and challenges. *Annu Rev Biomed Eng*. 2014; 16: 295–320.
3. Serša G, Teissie J, Čemažar M, et al. Electrochemotherapy of tumors as *in situ* vaccination boosted by immunogene electrotransfer. *Cancer Immunol Immunother*. 2015; 64 (10): 1315–27.
4. Stepišnik T, Jarm T, Grošelj A, et al. Elektrokemoterapija – učinkovita metoda zdravljenja tumorjev s kombinacijo kemoterapevtika in električnega polja. *Zdrav Vestn*. 2016; 85 (1): 41–55.
5. Gehl J, Serša G, Matthiessen LW, et al. Updated standard operating procedures for electrochemotherapy of cutaneous tumours and skin metastases. *Acta Oncol*. 2018; 57 (7): 874–82.
6. Chen J, Ghorai MK, Kenney G, et al. Mechanistic studies on bleomycin-mediated DNA damage: Multiple binding modes can result in double-stranded DNA cleavage. *Nucleic Acids Res*. 2008; 36 (11): 3781–90.
7. Grošelj A, Kranjc S, Bošnjak M, et al. Vascularization of the tumours affects the pharmacokinetics of bleomycin and the effectiveness of electrochemotherapy. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2018; 123 (3): 247–56.
8. Serša G, Čemažar M, Parkins CS, et al. Tumour blood flow changes induced by application of electric pulses. *Eur J Cancer*. 1999; 35 (4): 672–7.
9. Mir LM, Glass LF, Serša G, et al. Effective treatment of cutaneous and subcutaneous malignant tumours by electrochemotherapy. *Br J Cancer*. 1998; 77 (12): 2336–42.
10. Testori A, Tosti G, Martinoli C, et al. Electrochemotherapy for cutaneous and subcutaneous tumor lesions: A novel therapeutic approach. *Dermatol Ther*. 2010; 23 (6): 651–61.
11. Mir LM, Gehl J, Serša 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. *Eur J Cancer Suppl*. 2006; 4 (11): 14–25.
12. Pflugfelder A, Kochs C, Blum A, et al. Malignant melanoma S3-guideline »diagnosis, therapy and follow-up of melanoma«. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2013; 11 Suppl 6: 1–116.
13. Electrochemotherapy for primary basal cell carcinoma and primary squamous cell carcinoma. Interventional procedure guidance. London: National Institute for Health and Care Excellence; 2014.
14. De Virgilio A, Ralli M, Longo L, et al. Electrochemotherapy in head and neck cancer: A review of an emerging cancer treatment. *Oncol Lett*. 2018; 16 (3): 3415–23.
15. Benazzo M, Bertino G, Grošelj A. Electrochemotherapy of head and neck cancer. In: D. Miklavcic, eds. *Handbook of Electroporation*. Cham: Springer International Publishing Switzerland; 2016. p. 1903–1915.
16. Bertino G, Serša G, De Terlizzi F, et al. European research on electrochemotherapy in head and neck cancer (EURECA) project: Results of the treatment of skin cancer. *Eur J Cancer*. 2016; 63: 41–52.
17. Plaschke CC, Gothelf A, Gehl J, et al. Electrochemotherapy of mucosal head and neck tumors: A systematic review. *Acta Oncol*. 2016; 55 (11): 1266–72.
18. Campana LG, Mali B, Serša G, et al. Electrochemotherapy in non-melanoma head and neck cancers: A retrospective analysis of the treated cases. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2014; 52 (10): 957–64.
19. Landström FJ, Reizenstein J, Adamsson GB, et al. Long-term follow-up in patients treated with curative electrochemotherapy for cancer in the oral cavity and oropharynx. *Acta Otolaryngol*. 2015; 135 (10): 1070–8.
20. 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.
21. Grošelj A, Kos B, Čemažar 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: S2.
22. Zupanic A, Miklavcic D, Jarm T, et al. Electrochemotherapy: A New Technological Approach in Treatment of Metastases in the Liver. *Technol Cancer Res Treat*. 2011; 10 (5): 475–85.
23. Falk H, Matthiessen LW, Wooler G, et al. Calcium electroporation for treatment of cutaneous metastases; a randomized double-blinded phase II study, comparing the effect of calcium electroporation with electrochemotherapy. *Acta Oncol*. 2018; 57 (3): 311–9.