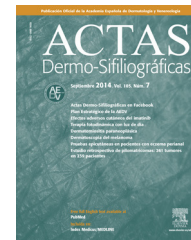




ACTAS Dermo-Sifiliográficas

Full English text available at
www.actasdermo.org



ORIGINAL

Electroquimioterapia en metástasis cutáneas de melanoma: Experiencia en 31 casos



J.M. Mir-Bonafé^{a,*}, A. Vilalta^a, I. Alarcón^a, C. Carrera^a, S. Puig^a, J. Malveyh^a,
R. Rull^b y A. Bennàssar^a

^a Servicio de Dermatología, Unidad de Melanoma, Hospital Clínic, Universidad de Barcelona, Barcelona, España

^b Servicio de Cirugía General, Hospital Clínic, Universidad de Barcelona, Barcelona, España

Recibido el 21 de junio de 2014; aceptado el 18 de octubre de 2014

Disponible en Internet el 12 de diciembre de 2014

PALABRAS CLAVE

Electroquimioterapia;
Metástasis;
Melanoma;
Bleomicina

Resumen

Introducción y objetivos: La electroquimioterapia (EQT) es una técnica terapéutica indicada en tumores cutáneos y subcutáneos no resecables quirúrgicamente. La EQT se fundamenta en la acción sinérgica de un fármaco antineoplásico junto con la electroporación de las membranas celulares para aumentar su citotoxicidad. El objetivo del presente estudio es objetivar la eficacia clínica, así como el perfil de seguridad de la EQT como tratamiento en pacientes con recidivas o metástasis cutáneas locorregionales de melanoma no abordables quirúrgicamente.

Material y métodos: Entre enero de 2007 y diciembre de 2012 se incluyeron 31 pacientes. Todos los tratamientos se realizaron siguiendo las guías de consenso *European Standard Operating Procedures of Electrochemotherapy* (ESOPE). La respuesta se calculó por paciente, obteniendo la media del conjunto de las lesiones.

Resultados: En el 49% de los casos se demostró una respuesta parcial y en el 23% se obtuvo una respuesta completa. Diecisiete pacientes mantuvieron la respuesta al año de seguimiento. En el 28% existió progresión de la enfermedad. Las complicaciones locales inmediatas (dolor, edema, eritema) fueron leves, y se resolvieron en las primeras 48 h en la mayoría de los casos. Ocho pacientes presentaron complicaciones locales posteriores, como ulceración y sobreinfección, secundarias a la necrosis de las lesiones y fueron controladas con tratamientos tópicos.

Conclusiones: La EQT presenta un excelente perfil de eficacia, eficiencia y seguridad, siendo de gran utilidad en el control de la enfermedad locorregional avanzada en el melanoma en lesiones no resecables quirúrgicamente.

© 2014 Elsevier España, S.L.U. y AEDV. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jmirbonafe@gmail.com (J.M. Mir-Bonafé).

KEYWORDS

Electrochemotherapy;
Metastasis;
Melanoma;
Bleomycin

Electrochemotherapy in the Treatment of Melanoma Skin Metastases: A Report on 31 Cases

Abstract

Introduction and objectives: Electrochemotherapy is indicated for the treatment of unresectable cutaneous and subcutaneous tumors. The technique involves the synergistic use of electroporation of cell membranes to increase the cytotoxicity of anticancer drugs delivered to the tumor cells. The aim of this study was to analyze the clinical effectiveness and safety of electrochemotherapy in the treatment of unresectable locoregional recurrent or metastatic melanomas.

Material and methods: We studied 31 patients treated between January 2007 and December 2012. The European Standard Operating Procedures of Electrochemotherapy (ESOPE) were applied in all cases. Treatment response was analyzed as overall patient response (mean response based on results for all lesions treated in a given patient).

Results: Response was classified as partial in 49% of patients and complete in 23%. At 1 year, the level of response achieved had been maintained in 17 patients. Disease progression was observed in 28% of the series. Immediate local complications (pain, swelling, erythema) were mild and resolved within 48 hours in most cases. Eight patients developed subsequent local complications, such as ulcers and secondary infections associated with necrosis of the lesions. These complications were brought under control with topical treatments.

Conclusions: Electrochemotherapy is a very effective, safe, and efficient treatment for advanced locoregional disease in patients with unresectable melanoma lesions.

© 2014 Elsevier España, S.L.U. and AEDV. All rights reserved.

Introducción

La electroquimioterapia (EQT) es una novedosa opción terapéutica indicada en tumores cutáneos y subcutáneos no resecables quirúrgicamente, en los que por su localización o extensión ha fracasado el tratamiento inicial o no existen otras opciones de tratamiento¹. Está fundamentada en la acción combinada de la electroporación de membranas celulares, junto con la administración de fármacos anti-neoplásicos para el tratamiento y control locorregional de tumores sólidos. Desde su introducción a principios de los años 80, la electroporación ha sido utilizada tanto *in vitro* como *in vivo* para facilitar la entrada de sustancias hidrosolubles como nucleótidos, péptidos y fármacos en el interior de las células². La electroporación es el fenómeno físico-químico mediante el cual la membrana celular es sometida a un campo eléctrico de alta intensidad y muy corta duración, lo que genera canales o poros transmembrana que permiten la introducción de moléculas hidrosolubles al citosol celular, no permeables en condiciones normales³. Así, mediante esta permeabilización transitoria y reversible de la membrana celular, se alcanza una mayor concentración intracelular de fármacos como el cisplatino o la bleomicina, aumentando su citotoxicidad por 100 y por 1.000, respectivamente⁴.

La estandarización del procedimiento de la EQT se realizó con el proyecto *European Standard Operating Procedures of Electrochemotherapy* (ESOPE) publicado en 2006⁵, donde se estudiaron la eficacia, la toxicidad, la dosis y el mecanismo de administración. Este trabajo, realizado en 4 centros de cáncer de Europa en pacientes con metástasis cutáneas de diversas etiologías, demostró una respuesta positiva de control local del tumor en el 88% de casos tratados con EQT con bleomicina intravenosa, en comparación con el 73% con

bleomicina intratumoral y el 75% con cisplatino intratumoral.

Los objetivos de este estudio fueron objetivar la respuesta al mes y al año, así como las posibles complicaciones derivadas de la EQT como terapia locorregional en pacientes con recidivas o metástasis cutáneas de melanoma no abordables quirúrgicamente.

Material y métodos

Se diseñó un estudio observacional en forma de serie de casos, en la que se recogieron datos tanto prospectivamente como retrospectivamente, entre enero de 2007 y diciembre de 2012 en el Servicio de Dermatología del Hospital Clínic, Universidad de Barcelona. Se incluyeron en el estudio aquellos pacientes con recidivas o metástasis cutáneas de melanoma no tributarios de cirugía o sin alternativa de tratamiento tras fracaso de terapias previas. Debido a la situación crítica de estos pacientes, no se presentaron criterios de exclusión estrictos, a excepción de alergia a la bleomicina o derivados. No se excluyeron aquellos pacientes que habían recibido terapias locales o sistémicas previas. Todos los tratamientos se realizaron siguiendo las guías de consenso ESOPE⁵.

Se usó el equipo Cliniporator® (IGEA®, Italia). Los electrodos utilizados para el tratamiento de las lesiones cutáneas o subcutáneas constan de 6 agujas de longitud variable (entre 1 y 3 cm). Dichas agujas se disponen formando un pentágono periférico con la sexta aguja en su centro geométrico. La intensidad y amplitud de los pulsos eléctricos se mantuvieron superiores a 400 V/cm² y a 1 A, respectivamente. La duración de estos pulsos fue de 100 ms. La amplitud, frecuencia y duración de los pulsos se dirige automáticamente

por la consola del equipo comercializado que controla la fuente de potencia según los estándares europeos (ESOPE). En cada aplicación se producen 8 pulsos eléctricos con las características antes descritas y una frecuencia de 5.000 Hz.

Los pulsos eléctricos fueron iniciados una vez transcurridos 8 min después de la inyección intravenosa de bleomicina, tal y como se estandarizó en los criterios ESOPE⁶. La dosis de bleomicina administrada fue de 15.000 IU/m². La EQT fue aplicada bajo anestesia general. Todos los pacientes firmaron el correspondiente consentimiento informado.

Se realizó iconografía de las lesiones antes y después de cada curso de tratamiento. En cada paciente se recogieron los siguientes datos: localización, estadificación de la enfermedad, características histológicas del tumor primario, presencia o no de enfermedad a distancia (ganglionar o metástasis en órganos internos), tratamientos previos, número de cursos de EQT y el intervalo entre ellos, dosis de bleomicina, número de pulsos por sesión y efectos secundarios. En aquellos casos necesarios se aplicó un nuevo curso a las 4-6 semanas del anterior. La respuesta al tratamiento fue valorada a las 4 semanas del último ciclo y al año del tratamiento, definiéndose como: a) progresión clínica (aumento del tamaño tumoral > 25%); b) estabilización de la enfermedad locorregional-respuesta parcial (aumento del tamaño < 25% o reducción < 50%); y c) respuesta completa (reducción > 50%). Sin embargo, en nuestro estudio establecimos una media del resultado de todas las lesiones de un mismo paciente, con el objetivo de instaurar un resultado global, en lugar de realizarlo por cada una de las lesiones, tal y como se ha realizado en otros estudios (en pacientes con un elevado número de lesiones comunicar los resultados por lesión puede resultar confuso).

Las nuevas lesiones que aparecieron posteriormente en regiones no tratadas fueron consideradas nueva enfermedad y no recidiva de lesiones ya tratadas, por lo que no se incluyeron en los parámetros de respuesta local.

Resultados

Se incluyeron en el estudio 31 pacientes; 16 mujeres y 15 hombres (tabla 1). Ningún paciente fue excluido. La media de edad fue de 66 años (rango desde 28 hasta 89 años). El índice de Breslow medio del tumor primario fue de 4,39 mm (0,8-15 mm). Por frecuencia se observó que el melanoma primario se dividía en los siguientes tipos: nodular (8 casos), extensión superficial (7 casos), acral (4 casos), desmoplásico (3 casos) y lentigo maligno (un caso). El tipo no pudo ser confirmado en 8 pacientes referidos de otros centros. El tumor primario se localizó en los miembros inferiores en un 68% de los casos. Otras localizaciones incluyeron la cabeza y cuello (19%), tronco (10%) y miembros superiores (3%).

Se realizaron un total de 57 sesiones de EQT. Todos los pacientes realizaron una sesión, mientras que 18 de ellos realizaron 2 sesiones, y solamente 6 pacientes recibieron 3 cursos. La administración de pulsos por lesión se realizó en función de su tamaño: 2 pulsos cuando la lesión era menor de 5 mm de diámetro y de 3 a 5 pulsos en aquellas lesiones de mayor tamaño. Cinco pacientes presentaron antes o durante el estudio metástasis de órganos internos sólidos. Los tratamientos documentados previamente a la EQT fueron: a) biopsia selectiva de ganglio centinela (BSGC): 16

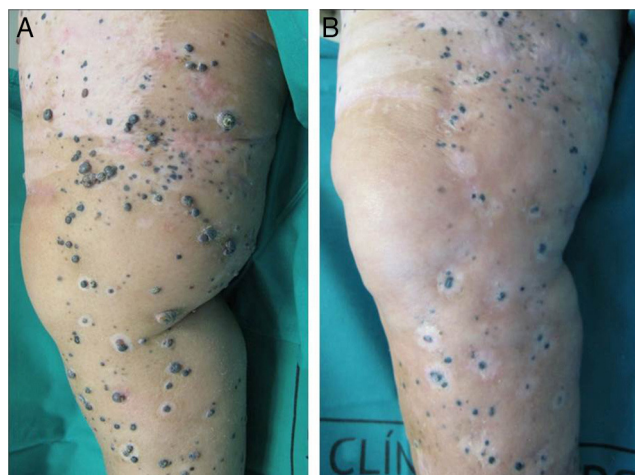


Figura 1 A. Aparición de forma explosiva de múltiples metástasis cutáneas de melanoma en el miembro inferior. B. Respuesta clínica un año después de la aplicación de electroquimioterapia. Obsérvese el frecuente fenómeno de halo nevus resultante.

casos (10 de ellos asociados a linfadenectomía posterior); b) linfadenectomía: 13 casos (3 de ellos sin BSGC previa); c) perfusión hipertérmica de miembro aislado: 7 casos; y d) quimioterapia sistémica: 2 casos.

El 72% (22 casos) de los pacientes obtuvieron una respuesta positiva con mejoría o estabilización de las lesiones durante al menos 12 meses de seguimiento (figs. 1 y 2). Mientras que 15 de los 22 pacientes (49%) demostraron una estabilización clínica de la enfermedad, en los 7 restantes (23%) se obtuvo una respuesta clínica completa de las lesiones tratadas. En el 28% existió progresión de la enfermedad después del ciclo de EQT. Cinco de los 15 pacientes con respuesta parcial padecieron progresión de la enfermedad entre los 8 y los 12 meses después del tratamiento.

La mayoría de pacientes toleraron bien el tratamiento sin importantes complicaciones. Los efectos secundarios sistémicos más frecuentes fueron las náuseas y los vómitos, que se controlaron bien con tratamiento médico. Las complicaciones locales inmediatas fueron leves, aparecieron en todos los pacientes y se resolvieron en las primeras 48 h en la mayoría de casos. Entre ellas destacaron el dolor, el edema, el eritema y la exudación. Ocho pacientes presentaron complicaciones locales posteriores, como ulceración y sobreinfección, secundarias a la necrosis de las lesiones y fueron controladas con tratamientos tópicos. Un paciente falleció en los primeros 7 días de seguimiento por insuficiencia respiratoria progresiva, sin demostrarse su relación con la EQT.

Discusión

Las metástasis en tránsito de melanoma son aquellas que aparecen a lo largo del trayecto cutáneo entre el lugar del tumor primario y el grupo linfático regional. Se han documentado en un 5% de casos sin enfermedad nodal y hasta en un 20% de los pacientes con metástasis linfáticas⁷. El manejo de las recurrencias cutáneas múltiples es un reto terapéutico que afecta hasta al 80% de pacientes que

Tabla 1 Características basales y de respuesta en 31 pacientes con metástasis cutáneas de melanoma tratados con electroquimioterapia

Paciente	Sexo-edad (años)	Años desde diagnóstico	Localización	Índice de Breslow (mm)	Tipo melanoma	Metástasis a distancia	Tratamientos previos	Número de sesiones de EQT	Respuesta: un mes	Respuesta: un año
1	H-28	5	MMII	3,5	NC	Ganglionar + Pulmonares	BSGC + L, PH, QT	2	Parcial	Progresión
2	M-89	11	MMII	NC	Acral	No	BSGC	2	Progresión	Fallecida por progresión local
3	M-85	3	MMII	NC	NC	No	NC	2	Parcial	Parcial
4	M-76	15	MMII	1,7	MES	Ganglionar	BSGC + L, PH	2	Parcial	Parcial
5	H-47	2	MMII	3,4	Nodular	Ganglionar	BSGC + L	1	Progresión	Progresión
6	M-78	9	MMII	3	Nodular	Ganglionar	BSGC + L, PH	2	Parcial	Progresión
7	H-74	3	Cabeza	4	NC	Possible pulmonar	NC	3	Completa	Completa
8	H-83	4	Cabeza	NC	Desmoplásico	No	NC	1	Completa	Completa
9	M-47	2	Cabeza	12,5	Nodular	Ganglionar + Hepáticas	BSGC + L, PH, QT	2	Progresión	Fallecida por progresión local
10	H-67	3	MMII	4,7	Acral	No	NC	2	Parcial	Parcial
11	M-48	4	MMII	0,8	MES	Ganglionar	BSGC + L	3	Parcial	Progresión
12	H-76	NC	Tronco	NC	NC	No	NC	2	Progresión	Progresión
13	H-37	NC	Tronco	NC	NC	No	NC	2	Parcial	Parcial
14	M-44	2	MMII	15	Nodular	Ganglionar	L, PH	1	Progresión	Progresión
15	M-79	4	MMII	2,1	MES	Ganglionar	BSGC + L	1	Progresión	Progresión
16	M-63	1	MMII	6	Nodular	No	NC	2	Parcial	Progresión
17	M-66	NC	MMII	NC	NC	Ganglionar + cerebral	L, PH	3	Progresión	Progresión
18	H-71	3	Tronco	6,7	Nodular	No	L	1	Progresión	Muerte por fibrosis pulmonar
19	M-75	2	Cabeza	1,1	MES	No	NC	2	Parcial	Parcial
20	H-82	3	Cabeza	1,5	LMM	No	BSGC	2	Parcial	Parcial
21	M-53	12	MMII	5	Desmoplásico	No	NC	2	Completa	Completa
22	M-77	2	MMII	1,1	MES	No	BSGC	1	Completa	Completa
23	H-76	2	MMII	9	Nodular	No	BSGC	2	Parcial	Parcial
24	M-58	5	MMII	NC	Acral	No	NC	2	Parcial	Parcial
25	H-72	5	MMII	2,6	Desmoplásico	No	BSGC	2	Parcial	Parcial
26	H-80	6	MMSS	2,8	MES	No	BSGC	1	Completa	Completa
27	H-55	2	MMII	> 7	Nodular	Ganglionar + cerebral	BSGC + L, PH	3	Parcial	Progresión
28	M-61	3	MMII	2	Acral	Ganglionar	BSGC + L	2	Completa	Completa
29	H-68	7	MMII	1,2	MES	Ganglionar	BSGC + L	2	Completa	Completa
30	H-71	8	MMII	NC	NC	Pulmonares	NC	3	Parcial	Parcial
31	M-61	4	MMII	NC	NC	No	NC	3	Progresión	Progresión

BSGC: biopsia selectiva de ganglio centinela; H: hombre; L: linfadenectomía; LMM: lentigo maligno melanoma; M: mujer; MES: melanoma de extensión superficial; mm: milímetros; MMII: miembros inferiores; MMSS: miembros superiores; NC: no conocido; PH: perfusión hipertérmica; QT: quimioterapia.



Figura 2 A. Melanoma nodular plantar de gran tamaño con múltiples metástasis cutáneas siguiendo el trayecto de la pierna. B. Resolución del tumor un año después del tratamiento con electroquimioterapia.

presentan recidivas de melanoma en los primeros 5 años de seguimiento⁸. A pesar de que la resección quirúrgica es el tratamiento de elección, el gran número de lesiones o su localización las hacen inabordables en muchos casos. La evolución de la enfermedad locorregional avanzada empeora substancialmente la calidad de vida en estos pacientes debido a la tórpida evolución de las lesiones, que causan dolor e impotencia funcional en la región afectada. Además, las lesiones aumentan en número y de tamaño, se ulceran, sangran y pueden sobreinfectarse, por lo que necesitan tratamientos paliativos. Sin embargo, desafortunadamente no existe consenso sobre el manejo de estos casos, ya que las opciones terapéuticas son limitadas, muy costosas y con resultados variables, siendo así el pronóstico pobre, con datos de supervivencia a los 5 años que varían del 12% al 37% de los casos⁹. Existen diferentes opciones para su tratamiento con resultados variables: imiquimod¹⁰, EQT, quimioterapia sistémica¹¹, radioterapia¹², IL-2 intralesional¹³, interferón- α ¹⁴, intratumoral bacilo de Calmette-Guérin¹⁵ y perfusión hipertérmica de miembro aislado^{16,17}.

La EQT es una novedosa opción terapéutica para tumores cutáneos y subcutáneos de diferentes etiologías que no son operables y en los que han fracasado tratamientos previos. Se ha publicado su utilidad en el melanoma^{18,19}, el sarcoma de Kaposi²⁰, el carcinoma basocelular²¹ y el carcinoma espidermoide¹. Recientemente se ha publicado una serie de 3 casos con linfoma B de la zona marginal primario cutáneo que respondieron a este tratamiento²². Asimismo, se han documentado respuestas positivas en metástasis cutáneas y subcutáneas de cáncer gástrico²³, mama²⁴ y carcinoma escamoso de cabeza y cuello. En este momento se está investigando con electrodos de mayor longitud y otros sistemas la aplicabilidad de la EQT en órganos más profundos como metástasis óseas, sarcomas de partes blandas²⁵ y metástasis hepáticas de cáncer colorrectal²⁶.

En las metástasis cutáneas de melanoma se han documentado tasas de respuesta globales muy altas. Se han

objetivado respuestas parciales del 39% y completas del 23% de las metástasis (61% de respuesta global)²⁷. Otros estudios demuestran hasta un 58% de respuesta completa y un 35% de respuesta parcial (93% de respuesta global)²⁸. En nuestro estudio se observó un 49% de respuesta parcial, un 23% de respuesta completa (72% de respuesta global) y en un 28% existió progresión de la enfermedad. Algunos autores han observado mejor respuesta en nódulos menores de 2 cm²⁹. Hasta el momento la EQT solo se contempla con uso paliativo en el melanoma debido a que no modifica la evolución de las metástasis en órganos internos ni ha demostrado aumento de la supervivencia³⁰. Sin embargo, Caracò et al.³¹ han documentado que el 21,7% de los pacientes alcanzaron respuestas completas de larga duración (hasta los 27,5 meses), por lo que su uso locorregional, además de controlar la enfermedad y evitar complicaciones a corto término, podría tener un papel relevante también a medio plazo. Además, los mínimos efectos secundarios asociados a la EQT permite el retratamiento de las lesiones hasta alcanzar una respuesta mayor²⁸. Nuestra serie también documenta que los resultados positivos se mantienen, por lo menos un año en la mayoría de casos.

Los efectos secundarios suelen ser leves y transitorios. En nuestra experiencia la aparición de complicaciones inmediatas como eritema, edema y dolor es constante y se resuelve en los primeros días después del procedimiento. Las náuseas y los vómitos requirieron una atención especial debido al malestar que crea en el paciente. Algunas series han comunicado mioclonías³⁰. Efectos secundarios o complicaciones tardías son raramente reportados en la literatura. Por ello, es interesante destacar que 8 de los pacientes que hemos estudiado presentaron complicaciones locales posteriores, como ulceración y sobreinfección, secundarias a la necrosis de las lesiones y que fueron controladas con tratamientos tópicos. Por otra parte, es conocido que la bleomicina induce una amplia variedad de disfunciones respiratorias y pulmonares, entre ellas la fibrosis pulmonar³². A pesar de que en la

EQT las dosis de bleomicina administradas sistémicamente son relativamente bajas (puesto que se compensa con una concentración intratumoral de citostáticos muy elevada gracias a la electroporación), por lo que su toxicidad sistémica es baja, un paciente del estudio falleció a causa del deterioro de la fibrosis pulmonar de base que padecía. Por tanto, sugerimos el uso de cisplatino en pacientes que presenten alteraciones pulmonares de base.

Debido a su alta tasa de respuesta, su menor morbilidad y su menor coste la EQT se está posicionando como primera opción en el tratamiento de las metástasis locorregionales de melanoma de extremidades, en detrimento de la perfusión hipertérmica de miembro aislado³³. Además, posee una capacidad hemostática reduciendo el flujo sanguíneo que, además de tener un efecto anti-tumoral, permite controlar inmediatamente la hemorragia de los tumores cutáneos avanzados³⁴, una complicación frecuente que empeora considerablemente la calidad de vida de estos pacientes. Por este motivo, algunos investigadores han usado con éxito la EQT para detener el sangrado en metástasis de melanoma refractarias³⁵.

En conclusión, la EQT representa una opción paliativa, pero de gran utilidad en el control del melanoma recidivante o con múltiples metástasis cutáneas no reseables quirúrgicamente, en los que por su localización o extensión ha fracasado el tratamiento inicial o no existen otras opciones de tratamiento. Sin embargo, puede representar en un futuro próximo la terapia de elección en la enfermedad locorregional avanzada debido a su excelente perfil de eficacia, eficiencia y seguridad.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Testori A, Tosti G, Martinoli C, Spadola G, Cataldo F, Verrecchia F, et al. Electrochemotherapy for cutaneous and subcutaneous tumor lesions: A novel therapeutic approach. *Dermatol Ther.* 2010;23:651–61.
- Heller LC, Heller R. Electroporation gene therapy preclinical and clinical trials for melanoma. *Curr Gene Ther.* 2010;10:312–7.
- Queirolo P, Marincola F, Spagnolo F. Electrochemotherapy for the management of melanoma skin metastasis: A review of the literature and possible combinations with immunotherapy. *Arch Dermatol Res.* 2014.
- Gimbel MI, Delman KA, Zager JS. Therapy for unresectable recurrent and in-transit extremity melanoma. *Cancer Control.* 2008;15:225–32.
- Marty M, Sersa G, Garbay JR, Gehl J, Collins CG, Snoj M, et al. Electrochemotherapy an easy, highly effective and safe treatment of cutaneous and subcutaneous metastases: results of ESOP (European Standard Operating Procedures of Electrochemotherapy) study. *Eur J Cancer.* 2006;4:3–13.
- Mir LM, Gehl J, Sersa G, Collins CG, Garbay JR, Billard V, 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.* 2006;4:14–25.
- Kretschmer L, Beckmann I, Thoms KM, Mitteldorf C, Bertsch HP, Neumann C. Factors predicting the risk of in-transit recurrence after sentinel lymphonodectomy in patients with cutaneous malignant melanoma. *Ann Surg Oncol.* 2006;13:1105–12.
- Leon P, Daly JM, Synnestvedt M, Schultz DJ, Elder DE, Clark WH Jr. The prognostic implications of microscopic satellites in patients with clinical stage I melanoma. *Arch Surg.* 1991;126:1461–8.
- Pawlik TM, Ross MI, Thompson JF, Eggermont AM, Gershenwald JE. The risk of in-transit melanoma metastasis depends on tumor biology and not the surgical approach to regional lymph nodes. *J Clin Oncol.* 2005;23:4588–90.
- Siguenza M, Pizarro A, Mayor M, Vidaurrazaga C, Miralles L, Gonzalez-Beato M, et al. Topical treatment of melanoma skin metastases with imiquimod. *Actas Dermosifiliogr.* 2005;96:111–5.
- Luke JJ, Schwartz GK. Chemotherapy in the management of advanced cutaneous malignant melanoma. *Clin Dermatol.* 2013;31:290–7.
- Barker CA, Lee NY. Radiation therapy for cutaneous melanoma. *Dermatol Clin.* 2012;30:525–33.
- Dehesa LA, Vilar-Alejo J, Valeron-Almazan P, Carretero G. Experience in the treatment of cutaneous in-transit melanoma metastases and satellitosis with intralesional interleukin-2. *Actas Dermosifiliogr.* 2009;100:571–85.
- Hansson J, Aamdal S, Bastholt L, Brandberg Y, Hernberg M, Nilsson B, et al. Two different durations of adjuvant therapy with intermediate-dose interferon alfa-2b in patients with high-risk melanoma (Nordic IFN trial): A randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2011;12:144–52.
- Morton DL, Eilber FR, Holmes EC, Hunt JS, Ketcham AS, Silverstein MJ, et al. BCG immunotherapy of malignant melanoma: summary of a seven-year experience. *Ann Surg.* 1974;180:635–43.
- Alegre JF, Duarte M, Sureda Gonzalez M, Bretcha Boix P, Dussan C, Ballester A, et al. Tumor necrosis factor alpha and melfalan-based hyperthermic isolated limb perfusion in locally advanced extremity soft tissue sarcomas and melanomas. *Cir Esp.* 2012;90:114–20.
- Moreno-Ramirez D, de la Cruz L, Ferrandiz L, Camacho FM. Study and treatment of locally advanced melanoma. *Actas Dermosifiliogr.* 2009;100:767–79.
- Bennassar AVN, Malvey J, Vilalta A. Electroquimioterapia en el tratamiento de las metástasis cutáneas de melanoma. *Piel.* 2013;28:362–5.
- Carrera C, Bennassar A, Ishioka P, Dalle S, Vilalta A, Fuertes I, et al. Desmoplastic melanoma on the nose: electrochemotherapy as an alternative treatment to local advanced disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2014;28:424–32.
- Curatolo P, Quaglino P, Marengo F, Mancini M, Nardo T, Mortera C, et al. Electrochemotherapy in the treatment of Kaposi sarcoma

- cutaneous lesions: A two-center prospective phase II trial. *Ann Surg Oncol*. 2012;19:192–8.
21. Kis E, Baltas E, Kinyo A, Varga E, Nagy N, Gyulai R, et al. Successful treatment of multiple basaliomas with bleomycin-based electrochemotherapy: A case series of three patients with Gorlin-Goltz syndrome. *Acta Derm Venereol*. 2012;92:648–51.
 22. Gatti A, Stinco G, Trevisini S, di Meo N, Signoretto D, Leonardo E, et al. Electrochemotherapy as a novel treatment for primary cutaneous marginal zone B-cell lymphomas. *Dermatol Ther*. 2014.
 23. Campana LG, Bertino G, Rossi CR, Occhini A, Rossi M, Valpione S, et al. The value of electrochemotherapy in the treatment of peristomal tumors. *Eur J Surg Oncol*. 2014;40:260–2.
 24. Campana LG, Galuppo S, Valpione S, Brunello A, Ghiotto C, Ongaro A, et al. Bleomycin electrochemotherapy in elderly metastatic breast cancer patients: Clinical outcome and management considerations. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2014;140:1557–65.
 25. Campana LG, Bianchi G, Mocellin S, Valpione S, Campanacci L, Brunello A, et al. Electrochemotherapy treatment of locally advanced and metastatic soft tissue sarcomas: results of a non-comparative phase II study. *World J Surg*. 2014;38:813–22.
 26. Edhemovic I, Brecelj E, Gasljevic G, Marolt Music M, Gorjup V, Mali B, et al. Intraoperative electrochemotherapy of colorectal liver metastases. *J Surg Oncol*. 2014;110:320–7.
 27. Kis E, Olah J, Ocsai H, Baltas E, Gyulai R, Kemeny L, et al. Electrochemotherapy of cutaneous metastases of melanoma—a case series study and systematic review of the evidence. *Dermatol Surg*. 2011;37:816–24.
 28. Quaglino P, Mortera C, Osella-Abate S, Barberis M, Illengo M, Rissone M, et al. Electrochemotherapy with intravenous bleomycin in the local treatment of skin melanoma metastases. *Ann Surg Oncol*. 2008;15:2215–22.
 29. Solari N, Spagnolo F, Ponte E, Quaglia A, Lillini R, Battista M, et al. Electrochemotherapy for the management of cutaneous and subcutaneous metastasis: A series of 39 patients treated with palliative intent. *J Surg Oncol*. 2014;109:270–4.
 30. Gaudy C, Richard MA, Folchetti G, Bonerandi JJ, Grob JJ. Randomized controlled study of electrochemotherapy in the local treatment of skin metastases of melanoma. *J Cutan Med Surg*. 2006;10:115–21.
 31. Caraco C, Mozzillo N, Marone U, Simeone E, Benedetto L, Di Monta G, et al. Long-lasting response to electrochemotherapy in melanoma patients with cutaneous metastasis. *BMC Cancer*. 2013;13:564.
 32. De A, Guryev I, Lariviere A, Kato R, Wee CP, Mascarenhas L, et al. Pulmonary function abnormalities in childhood cancer survivors treated with bleomycin. *Pediatr Blood Cancer*. 2014;61:1679–84.
 33. Hampton T. Electric pulses help with chemotherapy, may open new paths for other agents. *JAMA*. 2011;305:549–51.
 34. Jarm T, Cemazar M, Miklavcic D, Sersa G. Antivascular effects of electrochemotherapy: Implications in treatment of bleeding metastases. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2010;10:729–46.
 35. Snoj M, Cemazar M, Srnovrsnik T, Kosir SP, Sersa G. Limb sparing treatment of bleeding melanoma recurrence by electrochemotherapy. *Tumori*. 2009;95:398–402.