



ACTAS Derma-Sifiliográficas

Full English text available at
www.actasdermo.org



REVISIÓN

Electroquimioterapia para el tratamiento del melanoma cutáneo locorregionalmente avanzado irreseccable. Revisión sistemática



M.J. Aguado-Romeo^{a,*}, S. Benot-López^b y A. Romero-Tabares^c

^a Centro Regional de Transfusión Sanguínea, Banco Sectorial de Tejidos Sevilla-Huelva, España

^b Comisión Provincial de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Sevilla, España

^c Sector de Evaluación, Servicio Andaluz de Salud, Sevilla, España

Recibido el 11 de febrero de 2016; aceptado el 4 de agosto de 2016

Disponible en Internet el 18 de octubre de 2016

PALABRAS CLAVE

Electroquimioterapia;
Electroporación;
Melanoma;
Terapia

Resumen La electroquimioterapia (EQT) es una modalidad de tratamiento de lesiones cutáneas y subcutáneas originadas por melanoma u otros tumores. El procedimiento consiste en la administración de agentes antineoplásicos, seguido de impulsos eléctricos locales, para conseguir un efecto conocido como electroporación, que permite la entrada al citosol de medicamentos que no difunden a través de la membrana celular. El objetivo de esta revisión es establecer la evidencia que sustenta la incorporación de la EQT como estrategia terapéutica en el melanoma.

Además, se ha llevado a cabo una revisión sistemática de la literatura con síntesis cualitativa. Se ha realizado una búsqueda cualificada de la literatura en bases de datos referenciales y a texto completo. Fueron seleccionados 7 estudios: 3 revisiones sistemáticas y 4 series de casos.

La calidad de la evidencia encontrada no es buena, pero la coincidencia de sus resultados en algunas las variables le da consistencia. Los metaanálisis muestran resultados a favor de la EQT frente a la quimioterapia.

La EQT parece un procedimiento efectivo en el tratamiento local de nódulos tumorales malignos (nivel medio o bajo de calidad de la evidencia). Es un tratamiento fácil de administrar, económico y bien tolerado con el que se consigue respuesta objetiva en circunstancias determinadas. No hay evidencia de que pueda afectar el curso natural de la enfermedad, por lo que debe considerarse un tratamiento paliativo.

Con un *nivel de la evidencia 1– (1 menos)*, puede recomendarse la incorporación de la EQT para el tratamiento paliativo del melanoma locorregionalmente avanzado irreseccable (*fuerza de la recomendación: B*).

© 2016 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mariaj.aguado.sspa@juntadeandalucia.es (M.J. Aguado-Romeo).

KEYWORDS

Electrochemotherapy;
Electroporation;
Melanoma;
Therapy

Electrochemotherapy for the Treatment of Unresectable Locoregionally Advanced Cutaneous Melanoma: A Systematic Review

Abstract Electrochemotherapy is a therapeutic option for the treatment of cutaneous and subcutaneous metastases from melanoma and other tumors. The procedure consists of the administration of anticancer drugs followed by locally applied electrical impulses to achieve an effect known as *electroporation*, which facilitates entry into the cytosol of drugs that cannot cross the cell membrane. The aim of this review is to evaluate the evidence that supports the use of electrochemotherapy as a therapeutic strategy in melanoma. We conducted a qualitative systematic review of the literature using advanced searches of bibliographic databases and full text reviews. Seven studies (3 systematic reviews and 4 cases series) were selected. The quality of the evidence was not good, but the coincidence of results for certain variables supports their consistency. Results of the meta-analyses favored electrochemotherapy over chemotherapy. Electrochemotherapy appears to be an effective procedure for the local treatment of malignant tumor nodules (evidence of intermediate or low quality). This inexpensive method is simple to apply, well tolerated, and achieves objective responses under certain circumstances. There is no evidence that electrochemotherapy alters the natural course of the disease and it should therefore be considered a palliative treatment. With an evidence level of 1- (minus), electrochemotherapy can be recommended for the palliative treatment of unresectable, locoregionally advanced melanoma (grade B recommendation).

© 2016 AEDV. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

En el aspecto epidemiológico el melanoma cutáneo ha evolucionado en nuestro país según una curva de incidencia muy característica. Durante las 3 últimas décadas del siglo *xx* asistimos a un incremento acelerado, que pasó de 0,3 y 0,2 (tasas por 100.000, hombres y mujeres, respectivamente) en 1972 a 3 y 3,8, en 1992¹, y a 5,85 y 7,50 en 1998². Después de este período la curva parece atravesar una etapa de meseta, con tasas de incidencia de 6,6 y 7,2, según la fuente GLOBOCAN para 2012³, con una mortalidad global de 1/100.000 habitantes.

No siendo el tumor más frecuente, ni el que mayor mortalidad provoca, en los casos avanzados su manejo de complica. El tratamiento estándar actual de los nódulos tumorales, tanto sencillos como múltiples, es la escisión quirúrgica, la perfusión del miembro aislado o la radioterapia. Algunas alternativas terapéuticas descritas en el tratamiento de las lesiones metastásicas incluyen la crioterapia, la ablación por láser o la ablación por radiofrecuencia, cuyo uso varía de acuerdo con la naturaleza de la lesión. Tras el tratamiento adecuado la recurrencia local del tumor resulta difícil de abordar⁴.

La electroquimioterapia (EQT)^{5,6} surge como una modalidad de tratamiento de lesiones tumorales cutáneas y subcutáneas originadas por melanoma u otros tumores primarios y metastásicos. El procedimiento consiste en la administración de agentes citotóxicos (bleomicina y cisplatino) por vía intravenosa o intratumoral seguida de impulsos eléctricos cortos e intensos a nivel local, para conseguir un efecto llamado electroporación o electroporación. La aplicación local de impulsos eléctricos de determinada intensidad, amplitud y frecuencia desestabiliza temporalmente la membrana de la célula y permite la formación transitoria y reversible de poros no

selectivos de tamaño del orden de 1 Angström, sin afectar a la viabilidad celular y aumentando la permeabilidad. La exposición de la membrana celular a impulsos eléctricos puede originar una necrosis celular debido a cambios irreversibles en la membrana, sin embargo los pulsos eléctricos intensos, pero de corta duración, inducen una electroporación reversible manteniendo la viabilidad de la membrana celular. De esta forma se permite la entrada, desde el espacio intercelular al citosol, de medicamentos citotóxicos que, debido a su estructura o a su peso molecular, no difunden con facilidad a través de la membrana celular, aumentando así su citotoxicidad y reduciendo la dosis de aplicación.

El objetivo de esta revisión es establecer la evidencia que sustenta la incorporación de la EQT como estrategia terapéutica para el abordaje del melanoma cutáneo locoregionalmente avanzado irreseccable.

Metodología

Revisión sistemática de la literatura con síntesis cualitativa. Se ha realizado una búsqueda de la literatura en las bases de datos referenciales Embase, Medline, *Science Citation Index expanded*, así como Cochrane Library y *Centre for Research and Dissemination* (CRD). Las consultas a las bases documentales se realizaron durante el mes de febrero de 2015.

La selección de artículos se ha llevado a cabo por 2 investigadores de manera independiente. La evaluación de la calidad global de la evidencia, para cada variable de resultado, se ha realizado valorando el diseño de los estudios, la validez interna, la consistencia y la precisión de los resultados, así como otros factores como el posible sesgo de publicación. Para la clasificación de evidencia y grados de

Tabla 1 Criterios de inclusión y exclusión para la selección (sobre *abstract*) de los artículos y pregunta de investigación según formato PICO

Criterios de inclusión	
Tipos de estudio	Ensayos clínicos, estudios de cohortes, RSL, metaanálisis que midan alguno de los resultados especificados en la pregunta de investigación. En caso de no recuperar estudios con estos criterios se considerará la inclusión de no analíticos o casos y controles
Idiomas	Inglés, castellano, francés y alemán
Otras condiciones	Se incluyeron los informes de evaluación de tecnologías que analizasen detalles acerca de la estrategia de búsqueda y la valoración metodológica de los estudios. Los informes de evaluación de agencias debían cumplimentar el listado de comprobación elaborado por el grupo de expertos en la reunión de INAHTA 2001
Criterios de exclusión	
Tipos de estudio	Experimentación animal o <i>in vitro</i> , revisión narrativa, series, casos y controles publicados en fecha anterior a estudios de nivel de evidencia superior Estudios de cualquier diseño que no hubiesen medido las variables especificadas en la pregunta de investigación o cuya fecha de publicación sea anterior al año 2000
Formato PICO de la pregunta de investigación	
Población	Pacientes con edad superior a 18 años con: metástasis de melanoma (en tránsito, satelitosis, a distancia) cutáneas y/o subcutáneas irresecables en cualquier localización anatómica. Estadios IIIB (N2c), IIIC (N2c y N3) y IV (M1a por metástasis cutánea-subcutánea) de la TNM Melanoma cutáneo primario con criterios de irresecabilidad (afectación vasculonerviosa u otras estructuras) o resecable mediante cirugía mutilante Paciente con metástasis viscerales como tratamiento paliativo, para mejorar la calidad de vida
Intervención	EQT en monoterapia y en terapia combinada con perfusión del miembro aislado en pacientes con alta carga tumoral
Comparador	Los melanomas que cumplen el criterio de irresecabilidad son candidatos a 3 estrategias terapéuticas: Perfusión hipertérmica del miembro aislado Administración intralesional de interleuquina 2, bleomicina o perilesional de GM-CSF Radioterapia locorregional Tratamiento sistémico: quimioterapia, bioquimioterapia, inmunoterapia
Resultado	Efectividad Respuesta clínica que puede medirse como, respuesta completa (RC), respuesta parcial (RP), periodo libre de enfermedad (PLE o similares), supervivencia total (ST) y tasas de recurrencia (TR), enfermedad estable sin cambios (NC) Seguridad Efectos adversos asociados al procedimiento Toxicidad local o regional o toxicidad sistémica

En este trabajo se han utilizado los criterios de irresecabilidad y TNM correspondientes al melanoma locorregionalmente avanzado de acuerdo con la clasificación del *American Joint Committee of Cancer* (AJCC).

GM-CSF: *granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*; INAHTA: *International Network of Agencies of Health Technology Assessment*; PICO: *population* (P), *intervention* (I), *comparison* (C) and *outcome(s)* (O); RSL: revisión sistemática de la literatura.

recomendación, se utilizó la clasificación SIGN⁷ y, adicionalmente, se aplicó el *checklist* de Amstar para revisiones sistemáticas⁸.

Los criterios de inclusión y exclusión previamente definidos para selección sobre *abstracts* se muestran en la [tabla 1](#). Los artículos que cumplieron criterios de inclusión por título y *abstract* fueron revisados a texto completo por 2 investigadores de forma independiente.

La pregunta de investigación fue redactada así: ¿es la EQT efectiva y segura para el tratamiento del melanoma (primario y metastásico) irresecable de cualquier localización en adultos? Esta pregunta fue analizada y trasladada a formato *Poblation Intervention Comparator Outcome* ([tabla 1](#)).

Resultados

Resultado de la búsqueda

Tras la lectura de títulos y *abstracts*, y aplicando los criterios ya descritos, fueron seleccionados 37 artículos para lectura a texto completo. Siete trabajos cumplieron los criterios de inclusión, fueron considerados adecuados y relevantes y fueron analizados para esta revisión. El diagrama de flujo de la gestión y selección documental se muestra en la [figura 1](#). Las referencias de los estudios incluidos fueron codificadas para facilitar su manejo en la redacción: Spratt.2014⁹, AETS.2011⁴, Mali.2013¹⁰, Caracó.2013¹¹, Riccoti.2013¹², Solari.2014¹³ y Skarlatos.2011¹⁴.

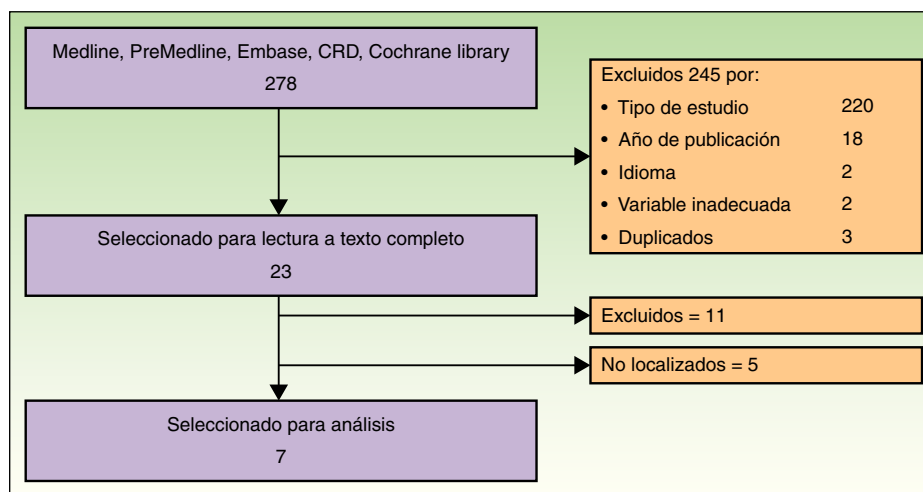


Figura 1 Diagrama de flujo de la gestión y obtención documental.

Al no existir ensayos clínicos ni estudios de cohortes que analizaran la efectividad de la EQT, decidimos considerar las series de casos no incluidas en las revisiones sistemáticas ni en los informes de evaluación seleccionados para su evaluación.

En la búsqueda recuperamos un informe de NICE de 2013¹⁵ que, aunque no cumplió nuestros criterios de inclusión, por tratarse de una guía de procedimiento, la utilizamos para el desarrollo de este informe. Seis trabajos estaban incluidos en el metaanálisis Spratt.2014. Los restantes fueron excluidos por idioma o tipo de estudio. Cinco artículos no pudieron ser localizados.

Resultados de los estudios

En la tabla 2 se resumen los datos más relevantes de los estudios analizados y su grado de evidencia.

Hemos recuperado 3 revisiones sistemáticas^{4,9,10} que fueron analizadas de acuerdo con los criterios SIGN⁷ y AMSTAR⁸.

La revisión Spratt.2014 encuentra una tasa de respuesta alta, aunque heterogénea y mejora en la calidad de vida. Recomienda la definición de algoritmos de trabajo y la realización de estudios que establezcan las bases de las características específicas de los pacientes y las metástasis cutáneas.

Todos los metaanálisis realizados en la revisión de AETS.2011 muestran resultados claramente favorables al tratamiento con EQT *versus* quimioterapia (QT). Los estudios consideran como medida de resultado el porcentaje de respuesta completa (RC) frente a otros tipos de respuestas. Los mejores resultados se obtuvieron en la evaluación ulterior de EQT (bleomicina o cisplatino) frente a QT (bleomicina o cisplatino), con un riesgo relativo (RR)=8,05 (IC 95%: 3,43-18,88), así como en la evaluación ulterior (seguimiento medio: 9,7 meses) de EQT (bleomicina) frente a QT (bleomicina), con un RR=8,48 (IC 95%: 3,46-20,79). En las evaluaciones tempranas (seguimiento medio: 2,2 meses) los valores de RR fueron más bajos: 5,01 (IC 95%: 2,70-9,32) y 7,56 (IC 95%: 2,64-21,60), respectivamente. En los metaanálisis realizados en pacientes con diagnóstico único

de melanoma se encontraron resultados igualmente a favor de la EQT *versus* la QT. En la evaluación temprana de EQT (bleomicina o cisplatino) frente a QT (bleomicina o cisplatino), el resultado global fue de RR=4,03 (IC 95%: 2,05-7,92) a favor de la EQT. Igualmente, en la evaluación ulterior el resultado fue de RR=5,95 (IC 95%: 1,83-19,33) favorable a la EQT *versus* la QT en los pacientes solo con melanoma. En relación con la seguridad de la EQT, de los 26 estudios 2 de ellos no informan sobre la aparición de complicaciones. En los restantes 24 se describen complicaciones y efectos secundarios leves.

La revisión sistemática de la literatura (RSL) Mali.2013 se centra en la correlación del tamaño del tumor y la efectividad. Los datos se obtienen de estudios no aleatorizados. Los resultados mostraron menor efectividad en los tumores mayores de 3 cm que en los menores (RC y RO [respuesta objetiva] de 59% y 85% frente a 33,3% y 68%, respectivamente). Los autores sugieren que la explicación podría ser la inferior concentración del medicamento por tiempo insuficiente de aplicación. Los pulsos se aplicaron 2 min después la bleomicina o cisplatino intratumoral, o dentro de la ventana terapéutica de 8 a 28 min tras la bleomicina intravenosa. La administración de bleomicina en el espacio intersticial que rodea el tumor alcanza concentraciones suficientemente altas, pero la concentración plasmática declina biexponencialmente con una distribución media de vida media de 24-30 min y eliminación media de 2-4 h¹⁶. La segunda explicación podría ser la insuficiente exposición del tumor en los mayores de 3 cm por la irregular vascularización, y la tercera puede ser un requerimiento de campo eléctrico superior.

Con nivel de evidencia 3 hemos encontrado 4 estudios observacionales, con seguimiento prospectivo¹¹⁻¹⁴. Caracò.2013 y Solari.2014 encuentran una correlación significativa de la respuesta tanto con el número de lesiones (menor o mayor de 10) como con el tamaño (menor o mayor de 2 cm), mientras Ricotti.2013 obtiene datos aparentemente contradictorios, ya que la mayor tasa de RC se asocia con mayor número de lesiones tras la segunda sesión.

Son estudios retrospectivos, con muestra pequeña (n entre 5 y 60) y sin grupo comparador. Solari.2014 aporta datos demográficos sobre el sexo y la edad de los pacientes,

Tabla 2 Tabla de evidencia de los artículos analizados

Estudio	Pacientes N/sexo/edad	Tipo de estudio (metodología)/seguimiento	Intervención (vía de administración y quimioterápico)	Resultados/nivel de evidencia
Spratt_2014	915 pacientes con 4.313 metástasis cutáneas de los que 3.591 (83,3%) eran de melanoma. 61 años de mediana de edad	Metaanálisis de 47 estudios (8 ECA, 38 ensayos no aleatorizados y una serie prospectiva). Pacientes con tumor primario maligno de piel	Varios tratamientos 11 estudios realizados con EQT	Tasa de RC: 61,7% (52,5-70,1%, IC 95%) (tras ajustar por sesgos); tasa de RO: 60,2% (50,6-69%, IC 95%) Nivel de evidencia 2++
AETS_2011	693 pacientes con 2.730 nódulos tumorales. Edad media 56,9 ± 11,3 años	La revisión incluye un total de 26 publicaciones de las 195 referencias inicialmente identificadas, de las cuales 13 son series de casos y 13 son estudios con grupo control	El tratamiento más frecuente fue bleomicina (76%) IT 48%, IV 36% y conjunta 16%	Tras seguimiento de 9,7 ± 1,39 meses se obtuvo RC en el 60% de los nódulos, RP en 22,8%, sin cambios en 10,5% y progresión en 5,6% Nivel de evidencia 2++
Mali_2013	197 pacientes (1.466 tumores), el 17,2% con diámetro ≥ 3 cm y 82,8% < 3 cm	RSL sobre efectividad de EQT en distintos tamaños entre enero de 1991 y noviembre de 2011. De los 132 estudios relevantes, se incluyeron 9 en el metaanálisis	Una sola aplicación de EQT	RC 59% y RO 85% en ≥ 3 cm frente a 33,3 y 68%, respectivamente, en < 3 cm Nivel de evidencia 1-
Caracò_2013	60 pacientes. Edad media 62 años (27 a 89)	Estudio descriptivo retrospectivo de una serie de 60 pacientes a los que se administró una media de 73 aplicaciones de EQT y se hizo un seguimiento medio de 27,5 meses (6 a 67)	De una a 5 sesiones de EQT con bleomicina IV 15.000 UI seguidas de pulsos de EP a los 8 y 28 min	A los 3 meses el 38,3% (23 pacientes) RP y el 48% (29) RC. Ocho pacientes tuvieron progresión de la enfermedad o ninguna respuesta Nivel de evidencia 3
Ricotti_2013	30 pacientes (654 lesiones). Edad media 75 años (56 a 85)	Estudio prospectivo no aleatorizado. Seguimiento 20 meses	Bleomicina IV 15.000 UI seguido de pulsos de EP a los 8 y 28 min	RC en 20% (6 pacientes). RP en 80% (24 pacientes) Nivel de evidencia 3
Solari_2014	20 pacientes. Edad media 72 años (47 a 91)	Estudio prospectivo no aleatorizado Seguimiento 6 meses	Bleomicina IV 15.000 UI seguido de pulsos de EP a los 8 y 30 min Se describen efectos adversos no graves	RC 10% (2 pacientes), RP 45% (9), sin respuesta 15% (3), progresión 30% (6) Nivel de evidencia 3
Skarlatos_2011	5 pacientes (7 lesiones). Edad media 69,8 años	Prospectivo multicéntrico no aleatorizado 52 pacientes con enfermedad metastásica y progresiva, 9 de ellos de piel de los que 5 eran melanomas (7 aplicaciones)	Bleomicina IV 15.000 UI/cm ² de 1.000 UI/cm ³ seguido de pulsos de EP a los 8 y 20 min	RC 3 pacientes, RP 2 pacientes No se describieron efectos secundarios Nivel de evidencia 3

CI: intervalo de confianza; ECA: ensayo clínico aleatorizado; EP: electroporación; IT: intratumoral; IV: intravenosa; RC: respuesta completa; RO: respuesta objetiva; RP: respuesta parcial; RSL: revisión sistemática de la literatura.

y vemos que son más los hombres tratados, posiblemente por ser una enfermedad más prevalente en este sexo. Todos los pacientes tuvieron una edad avanzada en el momento de recibir el tratamiento a estudio.

En Solari_2014 y en Riccotti_2013 se establecen criterios de administración según el tamaño tumoral y sobre el número de nódulos a tratar.

Utilizan todos un protocolo de actuación similar: administración de bleomicina 15.000 UI/m² IV previa a los pulsos de EQT, únicamente Skarlatos_2011 la emplea también por vía intratumoral en lesiones de gran tamaño.

Todos obtienen respuesta tras el tratamiento con RC entre 10% y 48%, y respuesta parcial entre 38,3% y 80%. Solari_2014 comunica un porcentaje de pacientes que no respondió al tratamiento (15%) o cuya enfermedad progresó (30%). Por su parte, Caracò_2013 presenta un porcentaje conjunto de ambas variables del 13,3%.

Ninguno describe efectos secundarios graves, los que presentan son leves y tolerables. Los seguimientos fueron cortos: de 6 a 20 meses.

Discusión

Los estudios evaluados en esta revisión, 4 series de casos y 3 RSL, obtuvieron calificaciones de medio y bajo en sus niveles de evidencia, según la clasificación SIGN que hemos seguido (nivel 3 para todas las series de casos y de 1- a 2++ para las RSL). Las series no aportaron un grupo control ni estuvieron analizadas en el mismo período de tiempo, las poblaciones estudiadas fueron pequeñas, no fueron diseñadas para comparar la efectividad frente a otras alternativas y estuvieron, por lo tanto, sometidas a los sesgos de este tipo de estudio. El seguimiento fue, en general, corto, y por eso tal vez no se registraron todas las complicaciones que realmente existieron. La validez interna pudo verse afectada por el sesgo del observador, ya que no se describió el cegamiento en la lectura de los resultados en ninguno de los estudios. No se describió ni cuantificó ninguna variable de resultado sobre calidad de vida, aspectos que influyen en el consumo de recursos sanitarios y en la capacidad de elección del paciente. Tampoco hemos encontrado estudios que comparen la EQT con otras alternativas terapéuticas locales o regionales, lo que sería de gran interés para valorar la relevancia clínica del procedimiento. No obstante, la coincidencia de sus resultados en algunas de las variables analizadas les da consistencia. De hecho, los metaanálisis realizados muestran resultados a favor de la electroquimioterapia frente a la quimioterapia, por lo que estos resultados podrían ser aplicables a nuestro medio.

En esta revisión no hemos encontrado estudios que evalúen el impacto organizativo ni económico del uso de la EQT en la práctica clínica. No obstante, la literatura resalta la factibilidad, rapidez y sencillez de la EQT, la buena aceptación por parte del paciente y el coste aceptable del tratamiento, por lo que la técnica se considera de gran potencial terapéutico.

Las conclusiones de esta revisión sistemática son:

- La electroquimioterapia podría constituir un procedimiento efectivo en el tratamiento local de los nódulos tumorales malignos en términos de respuesta objetiva,

completa o parcial. Nivel de evidencia 3 (bajo, series de casos) y 1- a 2++ (medio, RSL).

- Es un tratamiento fácil de administrar, económico y bien tolerado en el que se consigue una respuesta objetiva en un alto porcentaje de pacientes, sobre todo si hay menos de 10 lesiones y con un tamaño inferior a 2 cm. Puede repetirse el procedimiento según la respuesta del paciente. Nivel de evidencia 1- (medio, RSL).
- Aunque los resultados muestran que la electroquimioterapia resulta efectiva en el control local de la lesión tumoral, no hemos encontrado evidencia de que pueda afectar el curso natural de la enfermedad o a la supervivencia del paciente, por lo que debe considerarse como un tratamiento paliativo. Nivel de evidencia 3 (bajo, series de casos) y 2++ (medio, RSL).
- La electroquimioterapia constituye un procedimiento seguro, sin efectos adversos graves para el paciente. Las complicaciones más frecuentes son dolor, eritema, contracciones musculares y edema local. Nivel de evidencia 1- a 2++ (medio, RSL).

Basados en estos niveles de evidencia podemos recomendar la incorporación de la electroquimioterapia para el tratamiento paliativo del melanoma metastásico no reseccable (*fuerza de la recomendación: B*).

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 han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de 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 no tener ningún conflicto de intereses.

Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en: [doi:10.1016/j.ad.2016.08.008](https://doi.org/10.1016/j.ad.2016.08.008).

Bibliografía

1. Sáenz S, Conejo-Mir J, Cayuela A. Epidemiología del melanoma en España. *Actas Dermosifiliogr*. 2005;96:411-8.
2. López-Abente G, Pollán M, Aragonés N, Pérez B, Hernández V, Lope V, et al. La situación del cáncer en España. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2005. p. 38-65.
3. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0. Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France:

- International Agency for Research on Cancer; 2013 [consultado 25 Ene 2016]. Disponible en: <http://globocan.iarc.fr>
- Sánchez Gómez LM, Luengo Matos S, Polo de Santos MM, Borda Olivas A, Carmona Alférez R, Fernández Ramos A. Evaluación de la efectividad y seguridad de la electroquimioterapia para el tratamiento de tumores: revisión sistemática y metaanálisis. Madrid: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. ISCIII. Ministerio de Ciencia e Innovación; 2011. Dic. IPE 2011/65.
 - Sersa G, Cemazar M, Snoj M. Electrochemotherapy of tumours. *Curr Oncol*. 2009;16:34–5.
 - Campana LG, Testori A, Mozzillo N, Rossi CR. Treatment of metastatic melanoma with electrochemotherapy. *J Surg Oncol*. 2014;109:301–7.
 - Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). A Guideline developer's handbook. Section 6: Forming guideline recommendations. Edinburgh: SING; 2001. SIGN publication n.º 50.
 - Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hame C, et al. Development of AMSTAR: A measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Med Res Methodol*. 2007;7:10.
 - Spratt DE, Spratt EAG, Wu S, DeRosa A, Lee NY, Lacouture ME, et al. Efficacy of skin-directed therapy for cutaneous metastases from advanced cancer: A meta-analysis. *J Clin Oncol*. 2014;32:3144–55.
 - Mali B, Miklavcic D, Campana LG, Cemazar M, Sersa G, Snoj M, et al. Tumor size and effectiveness of electrochemotherapy. *Radiol Oncol*. 2013;47:32–41.
 - Caracò 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.
 - Ricotti F, Giuliadori K, Cataldi I, Campanati A, Ganzetti G, Ricotti G, et al. Electrochemotherapy: An effective local treatment of cutaneous and subcutaneous melanoma metastases. *Dermatol Ther*. 2014;27:148–52.
 - 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.
 - Skarlatos I, Kyrgia G, Mosa E, Provatopoulou X, Spyrou M, Theodorou K, et al. Electrochemotherapy in cancer patients: First clinical trial in Greece. *In Vivo*. 2011;25:265–74.
 - National Institute for Health, Clinical Excellence (NICE). Electrochemotherapy for metastases in the skin from tumours of non-skin origin and melanoma. London: NICE; 2013. Mar NICE interventional procedure guidance [IPG446].
 - Front D, Israel O, Iosilevsky G, Even-Sapir E, Ben-Haim S, Frenkel A, et al. Administered dose and tumor dose of bleomycin labeled with cobalt-57 in mice and men. *J Nucl Med*. 1990;31:1784–90.