

# Elektrokemoterapi til behandling af kutane metastaser

Hanne Falk<sup>1</sup>, Louise Wichmann Matthiessen<sup>1</sup>, Karin Dahlstrøm<sup>2</sup> & Julie Gehl<sup>1</sup>

## STATUSARTIKEL

1) Onkologisk Afdeling,  
Herlev Hospital  
2) Plastikkirurgisk  
Afdeling,  
Herlev Hospital

Ugeskr Læger  
2015;177:V12140666

Kutane metastaser ses hos op til 9% af alle patienter med cancer. Flere former for cancer kan sprede sig til huden, det ses hyppigst ved malignt melanom og brystcancer, men kan også forekomme ved f.eks. lungecancer, hoved-hals-cancer, kolorektal cancer, ovariecancer og nyrancer [1, 2]. Hos nogle patienter er det muligt at holde metastaser i knogler og indre organer nede ved hjælp af antineoplastisk behandling, mens de kutane metastaser progredierer. Årsagen til dette er ukendt, men er formentlig en lavere penetrans af medicinen i huden. De kutane metastaser er ofte associeret med nedsat livskvalitet for patienterne, idet metastaserne kan udvikle sig til blødende, væskende og ildelugtende sår [3]. Standardbehandlingen af kutane metastaser er i dag kirurgi, stråleterapi samt kemoterapi, og siden januar 2012 er elektrokemoterapi også benyttet rutinemæssigt i de tilfælde, hvor anden behandling ikke har virket.

Elektrokemoterapi er en lokal behandling, hvor man ved hjælp af elektriske pulse øger cellemembranernes permeabilitet, så kemoterapi lettere optages i cancercellerne. Det øgede optag af kemoterapi medfører en markant øgning af kemoterapiens cytotoxicitet, hvorfor det er muligt at opnå en høj effekt ved mindre doser og derved reducere eventuelle systemiske bivirkninger. Elektrokemoterapi kan benyttes til behandling af kutane metastaser af enhver histologi [4, 5].

Formålet med denne artikel er at beskrive teorien bag elektrokemoterapi og beskrive, hvordan be-

handlingen udføres i praksis. Kliniske resultater og erfaringer vil blive gennemgået, og fremtidig anvendelse af elektrokemoterapi vil blive diskuteret.

## ELEKTROPORATION OG ELEKTROKEMOTERAPI

Når celler får påført et elektrisk felt ved hjælp af elektriske pulse, destabiliseres cellemembranen, og dens permeabilitet øges. De elektriske pulse danner hydrofile porer i membranen, og molekyler, der normalt har svært ved at passere cellemembranen, kan frit diffundere ind og ud af cellen. Denne metode kaldes elektroporation [4, 5] og kan f.eks. benyttes til at lette optaget af kemoterapi i cancerceller (elektrokemoterapi). Ved elektrokemoterapi benyttes der reversibel elektroporation, hvilket betyder, at cellemembranen stabiliseres efter minutter, og kemoterapien fanges i cancercellen og kan udøve sin effekt [5, 6]. Det mest brugte og effektive kemoterapistof til elektroporation er bleomycin [5]. Bleomycin er et stort, negativt ladet og hydrofilt molekyle, der normalt har svært ved at passere cellemembranen. Når bleomycin først er intracellulært, er det yderst cytotoxisk, idet molekylet binder sig til DNA'et og inducerer enkelt- og dobbeltstrengsbrud [4]. Når bleomycin gives i kombination med elektriske pulse, øges dets cytotoxiske effekt med mindst 300 gange [4, 5].

De elektriske pulse påføres lokalt på de kutane metastaser med plade- eller nålelektroder. Det elektriske felt gives med otte korte pulse på 0,1 millisekunders varighed, og elektroden flyttes rundt, til alle kutane metastaser er dækket [7]. Behandlingen har kun effekt på det område, hvor de elektriske pulse påføres, og normalvæv synes ikke at tage særlig skade (**Figur 1**).

Behandlingsmetoden er afhængig af de kutane metastasers antal, størrelse og lokalisation (**Figur 2**). Ved kutane metastaser under 3 cm kan patienten blive behandlet i lokal anæstesi, og bleomycinen administreres intratumoralt efterfulgt af elektriske pulse direkte på de kutane metastaser. Behandlingen varer ca. 30 minutter, hvorefter patienten kan gå hjem. I tilfælde hvor lokal behandling vil være vanskelig pga. lokalisation, størrelse eller antal af metastaser, kan patienterne blive behandlet i universel anæstesi, og bleomycinen gives da oftest intravenøst. Behandlingen i universel anæstesi foregår i samarbejde med plastikkirurgerne. Selve behandlingen va-



## FAKTABOKS

Hos op til 9% af patienter med cancer udvikles der kutane metastaser.

De ses hyppigst ved malignt melanom- og brystcancer, men kan også ses ved f.eks. lunge-, mundhule-, ovarie- og nyrancer samt kolorektal cancer.

I kliniske studier har man påvist, at elektrokemoterapi er effektiv til behandling af kutane metastaser med en objektiv respons mellem 62-99%.

Siden januar 2012 har elektrokemoterapi været standardbehandling af kutane metastaser på Onkologisk og Plastikkirurgisk Afdeling, Herlev Hospital, i de tilfælde har anden behandling ikke virket eller ikke været hensigtsmæssigt, eller patienten har ikke ønsket anden behandling.

Få og mindre læsioner behandles under lokal anæstesi med intratumoral bleomycin.

Større eller multiple læsioner behandles i generel anæstesi med intravenøst givet bleomycin.

Elektrokemoterapi er en lokal palliativ behandling med begrænsede bivirkninger.

rer ca. 60 minutter, og patienten kan udskrives efter opvågning. Behandlingen er som udgangspunkt en engangsbehandling, men kan gentages hvis nødvendigt.

P.t. tilbydes elektrokemoterapi i Danmark på Onkologisk Afdeling, Herlev Hospital.

### KLINISK ERFARING MED ELEKTROKEMOTERAPI

Siden det allerførste kliniske fase I-studie i 1991 har elektrokemoterapi været benyttet til cancerbehandling [8]. Behandlingsmetoden er gennem årene blevet udviklet, og i 2006 forfattede en europæisk arbejdsgruppe standardiserede guidelines til behandling med elektrokemoterapi [7]. Disse procedurer og udvikling af apparaturet har efterfølgende faciliteret implementeringen af elektrokemoterapi på flere europæiske hospitaler, og i dag tilbydes behandlingen på over 130 hospitaler i Europa, inklusive Herlev Hospital, hvor elektrokemoterapi nu er rutinemæssig behandling af patienter med kutane metastaser. I 2013 blev elektrokemoterapi godkendt af den anerkendte britiske organisation National Institute for Health and Care Excellence (NICE) og blev beskrevet som en effektiv og sikker behandling af patienter med kutane metastaser [9].

Effekten af elektrokemoterapi på kutane metastaser er undersøgt i flere kliniske studier. Ved søgning på MEDLINE fandt vi 11 større kliniske studier, hvor man i alle har behandlet mindst 100 kutane metastaser med elektrokemoterapi (Tabel 1). I disse 11 studier er der sammenlagt behandlet 425 patienter med 3.227 kutane metastaser af forskellig histologi og i størrelserne 0,2-22 cm. Ud fra studierne ses en objektiv responsrate på 62-99% af de behandlede metastaser, hvoraf 23-91% af metastaserne svandt fuldstændig, og 8-46% blev reduceret med mere end 30 eller 50% i størrelse. Desuden har man i en metaanalyse fra 2014 sammenlignet elektrokemoterapi med fotodynamisk terapi, intratumoral injektion af kemo-terapi og strålebehandling for kutane metastaser [21]. Her fandt man for elektrokemoterapi en objektiv responsrate på 75%, og 47% af de behandlede tumorer forsvandt fuldstændig. De store udsving i responsrater kan til dels skyldes forskellighed i studiedesign og forskellige størrelser af de behandlede kutane metastaser. Det kan diskuteres, om forskellen i histologi kan have betydning for responsraterne, men i flere studier er det påvist, at elektrokemoterapi er effektiv uanset histologi, og en eventuel forskel vil være minimal [10-14].

Metastasernes størrelse har dog vist sig at have stor indflydelse på behandlingseffekten [15-17]. Ved kutane metastaser under 3 cm er der set en objektiv responsrate på 85-99%, hvor der ved større kutane

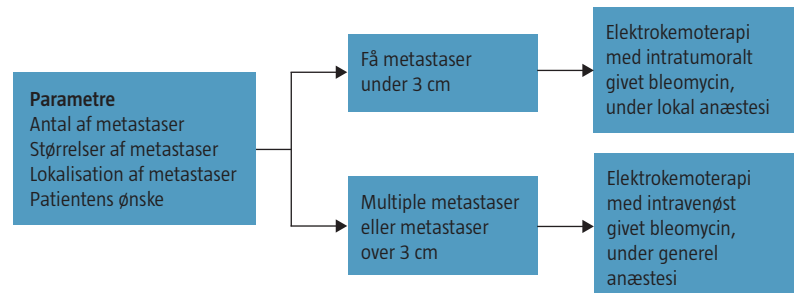
FIGUR 1

Patient med dissemineret malignt melanom og ulcererende kutane metastaser i hovedbunden, behandlet med elektrokemoterapi. Patienten havde gener i form af smerter og blødning og følte sig synligt stigmatiseret af sin kræftsygdom. Der blev givet en enkelt dosis intravenøs bleomycin efterfulgt af elektroporation. **A.** Før behandling. **B.** Fire uger efter behandling. Der ses skorpedannelse, der persisterer i flere uger. Der anes spor efter nålene, idet dele af elektroden har været placeret i normalvæv for at få hele tumorperiferien med. Normalvævet har ikke taget væsentlig skade. **C.** Seks måneder efter behandling, metastasen er fuldstændig svundet, fra [6].



FIGUR 2

Behandlingsmetoden for elektrokemoterapi til kutane metastaser vurderes ud fra parametrene: antal, størrelse og lokalisation af metastaserne. Derudover tages patientens ønske i betragtning. Få og mindre metastaser behandles i lokal anæstesi med intratumoralt givet bleomycin. Multiple eller større metastaser behandles i generel anæstesi med intravenøst indgivet bleomycin.



metastaser er set en objektiv responsrate på 31-33% [16, 17, 22]. På trods af lavere responsrate ved store kutane metastaser kan elektrokemoterapi med fordel alligevel benyttes til behandling af disse. I et studie fra 2012 af elektrokemoterapi til behandling af kutane brystkræftrecidiver blev patienter med kutane recidiver på op til 25 cm behandlet [22]. Ud af 12 evaluerbare patienter opnåede fire en reduktion i tumorstørrelser på mere end 50% (Figur 3), og flere af de behandlede patienter oplevede lindring af symptomer såsom smerte, blødning, siven og lugt [22].

Elektrokemoterapi har særlig god palliativ effekt på blødende tumorer, idet behandlingen kan give øjeblikkelig og længerevarende reduktion af blødningen [23]. Under behandlingen sker der en refleksiv kontraktion, hvilket følges op af en velbeskrevet destruktion af tumorkar [23, 24].

Bivirkninger af elektrokemoterapi kan være ubehag med muskelkontraktioner udløst af de elektriske pulse, dette mærkes dog ikke i de tilfælde, hvor pa-



TABEL 1

Oversigt over 11 kliniske studier omhandlende elektrokemoterapi af  $\geq 100$  kutane metastaser.

| Reference                    | Patienter/<br>metastaser, n | Histologi  | Størrelse,<br>mm  | OR, %    | CR, %        | PR, %    | Kommentar  |
|------------------------------|-----------------------------|--|-------------------|----------|--------------|----------|--|
| Mir et al, 1998 [10]         | 50/291                      | BCC, SCC, melanom, adenokarcinom                   | 2-125             | 85,3     | 56,4         | 28,9     | Anvender højere bleomycindosis<br>PR defineres som reduktion > 50% af læsionens længste diameter   |
| Heller et al, 1998 [11]      | 34/143                      | BCC, SCC, melanom, Kaposi sarkom                   | 2-36              | 99       | 91           | 8        | PR defineres som reduktion > 50% af læsionens længste diameter   |
| Marty et al, 2006 [12]       | 41/171                      | Melanom, karcinom, sarkom                          | $\leq 30$         | 84,8     | 73,3         | 11,1     | 44 læsioner blev behandlet med cisplatin<br>PR defineres som reduktion > 50% af læsionens længste diameter   |
| Larkin et al, 2007 [13]      | 30/111                      | SCC, melanom, adenokarcinom                        | –                 | 82       | 66           | 22       | PR defineres som reduktion > 50% af læsionens længste diameter   |
| Campana et al, 2009 [14]     | 52/608                      | Melanom, SCC, brystkræft, hoved-hals-kræft, sarkom | 2-57              | 89       | 43           | 46       | 158 metastaser fik genbehandling<br>PR defineres som reduktion > 30% af læsionens længste diameter   |
| Quaglino et al, 2008 [15]    | 14/233                      | Melanom  | $\leq 10$<br>> 10 | 99<br>30 | 72<br>10     | 27<br>20 | PR defineres som reduktion > 50% af læsionens længste diameter   |
| Matthiessen et al, 2011 [16] | 52/196                      | Melanom, BCC, SCC, adenokarcinom                   | $\leq 30$<br>> 30 | 86<br>31 | 68<br>8      | 18<br>23 | Respons vurderet efter én behandling<br>PR defineres som reduktion > 30% af læsionens længste diameter   |
| Curatolo et al, 2012 [17]    | 23/532                      | Kaposi sarkom                                      | $\leq 30$<br>> 30 | –<br>–   | 61,1<br>47,1 | –<br>–   | Flere patienter blev genbehandlet<br>Respons vurderes på patienter og ikke på den enkelte læsion<br>PR defineres som reduktion > 30% af læsionens længste diameter |
| Kis et al, 2011 [18]         | 9/158                       | Melanom  | 5-56              | 62       | 23           | 39       | Lille antal patienter<br>PR defineres som reduktion > 50% af læsionens længste diameter  |
| Campana et al, 2012 [19]     | 35/516                      | Brystkræftrecidiv                                  | 10-220            | 91,4     | 54,3         | 37,1     | Respons vurderes på patienter og ikke på den enkelte læsion<br>21 patienter blev genbehandlet<br>PR defineres som reduktion > 30% af læsionens længste diameter    |
| Campana et al, 2012 [20]     | 85/268                      | Melanom  | 3-75              | 92       | 48           | 44       | 24 patienter blev genbehandlet<br>PR defineres som reduktion > 30% af læsionens længste diameter   |

BCC = basalcellekarcinom; CR = komplet respons (læsion forsvinder); OR = objektiv respons (synlig respons), defineres som CR + PR; PR = partiel respons, defineres som  $\geq 30$ -50% reduktion af læsionens længste diameter; SCC = spinocellulært karcinom.

tienterne behandles i universel anæstesi. Bleomycin kan give bivirkninger i form af influenzalignende symptomer og feber på behandlingsdagen, dette sker primært hos patienter, som er blevet behandlet med intravenøst givet bleomycin. I det behandlede område kan der pga. tumorhenfald opstå nekrotiske sår. Hyperpigmentering ses ofte efter behandling af større områder.

I et studie fra 2014 har man undersøgt graden af postoperative smerter hos 121 patienter, som var blevet behandlet med elektrokemoterapi [25]. Studiet viste, at størstedelen af patienterne (74%) kun oplevede milde postoperative smerter (*numeric rating*

*scale* (NRS) 0-2), og forbruget af smertestillende medicin blev generelt reduceret efter behandlingen.

Af de patienter, som oplevede at have postoperative smerter, angav 13% at have moderate smerter (NRS 3-4) og 13% at have svære smerter (NRS 5-10). Patienter med svære postoperative smerter havde større tumorer, flere præoperative smerter eller havde tidligere fået strålebehandling i området. Smerterne aftog typisk inden for 45 dage. Denne patientgruppe kan identificeres før behandling bl.a. ved at smertescore før behandling, og der bør lægges en plan for smertebehandling ved den indledende samtale [25].

## FORDELE OG BEGRÆNSNINGER VED ELEKTROKEMOTERAPI

Til behandling af mindre metastaser er elektrokemoterapi effektiv, giver kun minimale bivirkninger, og da patienterne kan behandles i lokal anæstesi, er det også en sikker behandling for ældre patienter [16, 26]. Responsraten for store kutane metastaser er lavere, og behandlingen i universel anæstesi kan være mere omfattende, så for at opnå den bedst mulige effekt af elektrokemoterapi er det en fordel, at patienterne henvises tidligt i forløbet, og inden de får store metastaser. Elektrokemoterapi er en palliativ behandling og virker kun lokalt i det område, hvor de elektriske pulser påføres. Til trods for at data viser en stor responsrate på behandlede metastaser har patienterne stadig systemisk sygdom, hvorfor det ofte ses, at nye kutane metastaser kan opstå uden for det behandlede område. I et studie med 35 patienter, som havde brystkræft med i alt 516 tumorer, var 81% af patienterne stadig progressionsfri i det behandlede område efter tre år, men hos 65,7% af patienterne havde der udviklet sig nye kutane metastaser uden for det behandlede område [19]. I tilfælde af nye metastaser er det muligt at genbehandle med elektrokemoterapi både i tidligere behandlede områder og i tidligere opererede eller strålebehandlede områder.

## PERSPEKTIVERING

Elektrokemoterapi er begrænset af, at tumoren skal være tilgængelig for elektroderne, derfor har behandlingen indtil nu oftest været brugt til behandling af kutane metastaser. Et af de næste skridt i behandlingen er at udvikle elektroder, der kan nå interne tumorer. Der er på nuværende tidspunkt allerede kliniske studier i gang med elektrokemoterapi til behandling af levermetastaser, knoglemetastaser, hoved-hals-cancer og kolorektal cancer [27]. I Danmark bliver elektrokemoterapi hovedsageligt udført på Onkologisk Afdeling, Herlev Hospital, men efterhånden som behandlingen avanceres og udvides til indre organer vil den med fordel primært kunne foregå på de kirurgiske afdelinger.

Et andet skridt i forbedring af behandlingen er at udvikle en systemisk effekt af elektroporationsbehandlingen. F.eks. eksperimenteres der med generapi, hvor DNA-plasmider overføres til tumorevæv, hud eller muskeltvæv vha. elektroporation, med det formål at patienten selv producerer proteiner med anticancereffekt [28, 29].

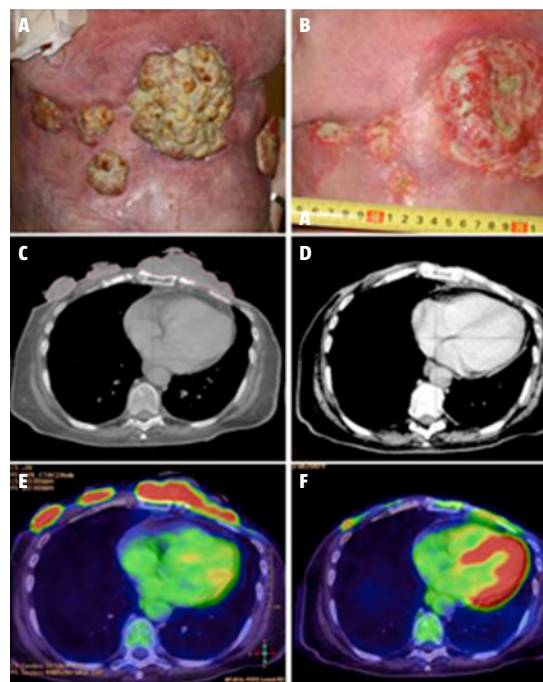
Et nyt perspektiv i elektroporationsbehandling er »calcium elektroporation«, hvor man dræber cancer-cellerne med calcium i stedet for bleomycin. Studier har vist, at når den intracellulære calciumkoncentra-

tion øges ved hjælp af elektroporation, falder cellernes adenosintrifosfatniveau markant, og cellerne dør [30]. Dette er påvist at have særlig god effekt på cancer-celler til forskel fra raske celler. Fordelene ved »calcium elektroporation« er, at behandlingen ikke involverer kemoterapi og derfor er enklere at benytte i kirurgisk regi. Derudover er calcium billigt og vil med fordel kunne benyttes i lavindkomstlande. Et randomiseret, dobbeltblindet fase II-studie er i gang mhp. at sammenligne effekten af »calcium elektroporation« og elektrokemoterapi til patienter med kutane metastaser (clinicaltrials.gov NCT01941901).

Der forskes fortsat i optimering af elektrokemoterapi og udvikling af nye behandlingsmuligheder med nye stoffer og nye elektroder, hvorfor der er spændende perspektiver for elektroporation i fremtidig cancerbehandling.

FIGUR 3

En 64-årig kvinde med lokal brystkræftrecidiv blev behandlet med elektrokemoterapi. Hun blev over en femårig periode behandlet med stråleterapi 48 Gy over 24 fraktioner på begge sider af thorax, genbehandlet med 30 Gy over ti fraktioner på venstre side af thorax og fik systemisk kemoterapi (cyclofosamid, epirubicin, fluoruracil, docetaxal, gemcitabin, vinorelbin og capecitabin). På trods af alle disse behandlinger progredierede det kutane recidiv. Patienten blev behandlet med elektrokemoterapi med intravenøst givet bleomycin i generel anæstesi. **A.** Kutant recidiv. **B.** Kutant recidiv efter to behandlinger med elektrokemoterapi. **C.** CT før behandling. **D.** CT efter to behandlinger med elektrokemoterapi. **E.** PET/CT før behandling. **F.** PET/CT efter to behandlinger med elektrokemoterapi. Fra [22].



**SUMMARY**

Hanne Falk, Louise Wichmann Matthiessen, Karin Dahlstrøm & Julie Gehl:

Electrochemotherapy for treatment of cutaneous metastases  
Ugeskr Læger 2015;177:V12140666

Cutaneous metastases occur in up to 9% of all patients with cancer and may cause discomfort and stigmatization. Electrochemotherapy is a local treatment using electric pulses to permeabilize cell membranes, enabling chemotherapy, such as bleomycin, to enter the cells and increase the cytotoxic effect by at least 300-fold. Electrochemotherapy is an efficient, once only treatment for cutaneous metastases with an objective response of 62-99%. Electrochemotherapy can reduce discomfort such as ulceration, oozing, bleeding and pain. Adverse events depend on the size of treatment area, but are very limited.

**KORRESPONDANCE:** Julie Gehl, Onkologisk Afdeling, Herlev Hospital, Herlev Ringvej 75, 2730 Herlev. E-mail: karen.julie.gehl@regionh.dk

**ANTAGET:** 9. april 2015

**PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK:** 3. august 2015

**INTERESSEKONFLIKTER:** Forfatterernes ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

**LITTERATUR**

- Spencer PS, Helm TN. Skin metastases in cancer-patients. *Cutis* 1987;2:119-21.
- Lookingbill DP, Spangler N, Helm KF. Cutaneous metastases in patients with metastatic carcinoma: a retrospective study of 4020 patients. *J Am Acad Dermatol* 1993;29:228-36.
- Seaman S. Management of malignant fungating wounds in advanced cancer. *Semin Oncol Nurs* 2006;22:185-93.
- Gehl J. Electroporation: theory and methods, perspectives for drug delivery, gene therapy and research. *Acta Physiol Scand* 2003;177:437-47.
- Gothelf A, Mir LM, Gehl J. Electrochemotherapy: results of cancer treatment using enhanced delivery of bleomycin by electroporation. *Cancer Treat Rev* 2003;29:371-87.
- Gehl J. Eksperimentel kræftbehandling med elektrokemoterapi, elektrokemoterapi og elektrogentransfektion. *Ugeskr Læger* 2005;167:3156-9.
- 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. *Ejc Supplements* 2006;4:14-25.
- Behrtradek M, Domenge C, Luboinski B et al. Electrochemotherapy, a new anti-tumor treatment. First clinical phase I-II trial. *Cancer* 1993;72:3694-700.
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Electrochemotherapy for metastases in the skin from tumours of non-skin origin. IPG446. [www.nice.org.uk/guidance/ipg446](http://www.nice.org.uk/guidance/ipg446) (10. dec 2014).
- Mir LM, Glass LF, Sersa G et al. Effective treatment of cutaneous and subcutaneous malignant tumors by electrochemotherapy. *Br J Cancer* 1998;77:2336-42.
- Heller R, Jaroszeski MJ, Reintgen DS et al. Treatment of cutaneous and subcutaneous tumors with electrochemotherapy using intralesional bleomycin. *Cancer* 1998;83:148-157.
- Marty M, Sersa G, Garbay JR et al. Electrochemotherapy – an easy, highly effective and safe treatment of cutaneous metastases: Results of ESOPÉ (European Standard Operation Procedures of Electrochemotherapy) study. *Ejc Supplements* 2006;4:3-13.
- Larkin JO, Collins CG, Aarons S et al. Electrochemotherapy – aspects of preclinical development and early clinical experience. *Ann Surg* 2007;245:469-79.
- Campana LG, Mocellin S, Basso M et al. Bleomycin-based electrochemotherapy: clinical outcome from a single institution's experience with 52 patients. *Ann Surg Oncol* 2009;16:191-9.
- Quaglino P, Mortera C, Osella-Abate S et al. Electrochemotherapy with intravenous bleomycin in the local treatment of skin melanoma metastases. *Ann Surg Oncol* 2008;15:2215-22.
- Matthiessen LW, Chalmers RL, Sainsbury DC et al. Management of cutaneous metastases using electrochemotherapy. *Acta Oncol* 2011;50:621-9.
- Curatolo P, Quaglino P, Marengo F 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.
- Kis E, Olah J, Ocsai H. Electrochemotherapy of cutaneous metastases of melanoma – a case series study and systematic review of the evidence. *Dermatol Surg* 2011;37:816-24.
- Campana LG, Valpione S, Falci C et al. The activity and safety of electrochemo-

- therapy in persistent chest wall recurrence from breast cancer after mastectomy: a phase II study. *Breast Cancer Res Treat* 2012;134:1169-79.
- Campana LG, Valpione S, Mocellin S et al. Electrochemotherapy for disseminated superficial metastases from malignant melanoma. *Br J Surg* 2012;99:821-30.
  - Spratt DE, Gordon Spratt EA, Wu S et al. Efficacy of skin-directed therapy for cutaneous metastases from advanced cancer: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 2014;32:3144-55.
  - Matthiessen LW, Johannesen HH, Hendel HW et al. Electrochemotherapy for large cutaneous recurrence of breast cancer: a phase II clinical trial. *Acta Oncol* 2012;51:713-21.
  - Gehl J, Geertsen PF. Efficient palliation of haemorrhaging malignant melanoma skin metastases by electrochemotherapy. *Melanoma Res* 2000;10:585-9.
  - Markelc B, Sersa G, Cemazar M. Differential mechanisms associated with vascular disrupting action of electrochemotherapy: intravital microscopy on the level of single normal and tumor blood vessels. *PLoS One* 2013;8:e59557.
  - Quaglino P, Matthiessen LW, Curatolo P et al. Predicting patients at risk for pain associated with electrochemotherapy. *Acta Oncol* 2015;54:298-306.
  - Benevento R, Santoriello A, Perna G et al. Electrochemotherapy of cutaneous metastases from breast cancer in elderly patients: a preliminary report. *BMC Surg* 2012;12(suppl 1):S6.
  - Edhomovic I, Gadzjev EM, Breclj E et al. Electrochemotherapy: a new technological approach in treatment of metastases in the liver. *Technol Cancer Res Treat* 2011;10:475-85.
  - Daud AI, DeConti RC, Andrew S et al. Phase I trial of interleukin-12 plasmid electroporation in patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 2008;28:5896-903.
  - Spanggaard I, Snoj M, Cavalcanti A et al. Gene electrotransfer of plasmid anti-angiogenic metargidin peptide (AMEP) in disseminated melanoma: safety and efficacy results of a phase I first-in-man study. *Hum Gene Ther Clin Dev* 2013;24:99-107.
  - Frandsen SK, Gissel H, Hojman P et al. Direct therapeutic applications of calcium electroporation to effectively induce tumor necrosis. *Cancer Res* 2012;72:1336-41.