

ORIGINAL ARTICLE

전기화학치료의 소개와 유방 종양에서의 적용

윤대성 · 나유미 · 고대경 · 김윤미¹ · 김금원² · 이회영³ · Yu-Ling Xin⁴ · Wei Zhang⁴ · Zing-Hong Li⁴ · 권희욱⁵건양대학교 의과대학 외과학교실, ¹병리학교실, ²영상의학교실, ³약리학교실, ⁴마취통증의학교실,⁵중국 중일 우호병원 흉부외과학교실

Introduction of Electrochemical Therapy (EChT) and Application of EChT to The Breast Tumor

Dae-Sung Yoon, Yu-Mi Ra, Dae-gyung Ko, Yun-Me Kim¹, Keum-Won Kim², Hoi-Young Lee³, Yu-Ling Xin⁴, Wei Zhang⁴, Zing-Hong Li⁴, Hee-Uk Kwon⁵Departments of General Surgery, ¹Pathology, ²Radiology, ³Pharmacology, and ⁵Anesthesiology & Pain Medicine, Konyang University Hospital, Daejeon, Korea; ⁴Department of Thoracic Surgery, China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China**Purpose:** To introduce the history and principle mechanism of electrochemical treatment (EChT) with animal study and report two cases successfully treated breast cancer and hemangioma by EChT.**Methods:** In animal study, the breast cancer tumor in nude mouse treated with EChT (100 Coulomb/cm²) were reviewed for histologic changes. In the case studies, we reported method of EChT and clinical results after EChT. Case 1: 74 yr old female with locally advanced breast cancer received 3 times EChT with 1,000 Coulomb/time, 8 Volt. Case 2: 51 yr old female with breast hemangioma received one time EChT with 80 Coulomb, 8 Volt.**Results:** In animal study, There were destructive change

including vacuolated cell fragment and extensive coagulative necrosis. Case 1 showed no local recurrence during 18 months after EChT. Case 2 also showed no evidence of recurrence of hemangioma.

Conclusion: The EChT is easy to use. It is effective, safe, less traumatic and makes patients recover quickly. This is a new and effective method to treat patients with tumours that are inoperable and can not receive chemotherapy or radiotherapy. (*J Breast Cancer 2007;10:162-8*)

Key Words : Electrochemical therapy, Breast cancer, Hemangioma

중심단어 : 전기화학치료, 유방암, 혈관종

서 론

전기화학치료는 종양에 전류를 관류시켜서 전기용해를 통해 종양조직을 파괴시키는 것으로 문헌상 전기화학치료의 역사는 19세기 중반부터 알려져있다. 최근 유럽국가와 중국에서는 종양치료에 활발하게 적용되고 있다. 1847년 Crussel은 종양 내에 백금

전극을 삽입하여 조직을 파괴하는 전기화학치료에 대해 발표하였다. (1) 이후 전기화학치료에 대한 실험적 보고들이 발표되었다. (2-5) 근대의 전기화학치료는 1959년에 Humphrey와 Seal이 쥐의 육종에 적용한 실험을 통해 시작되었으며 이를 통해 동물실험과 임상적용이 많은 발전을 하게 되었다. (6)

전기화학치료는 2개 이상의 백금전극을 종양내로 삽입하여 10 V 미만의 일정한 전압, 40-100 mA의 전류를 음극과 양극사이로 관류시켜 전기분해(Electrolysis, Electrophoresis, Electroosmosis) 등의 기전을 통해 발생하는 염소(Chlorine)와 수소가 양극과 음극에서 산-염기의 변화를 초래하여 조직을 괴사시킨다. (7) 1983년 Nordenström은 전기화학치료의 실험 결과와 임

책임저자 : 권희욱

302-718 대전광역시 서구 가수원동 685, 건양대학교 의과대학
마취통증의학과

Tel: 042-600-9317, Fax: 042-545-2132

E-mail : gangsi@kyuh.co.kr

접수일 : 2007년 2월 28일 게재승인일 : 2007년 5월 31일

상 효과를 소개하는 저서를 발간하고, (8) 이어서 암조직에서의 전기화학치료의 효과에 대해 발표하였다. (9, 10) 중국의 Xin Yu-Ling 박사는 여러 종양 임상례에서 전기화학치료를 이용한 성적을 발표하여 종양에 대한 전기화학치료의 효과를 보고하였다. (11) 종양세포에 대한 전기화학치료의 병리조직학적 변화로는 pH 변화와 조직 탈수 현상에 의한 종양세포의 괴사 정도가 알려져 있으며 종양세포의 세포자멸사에도 영향을 미친다고 알려져 있다. 국내에서도 2002년도에 전기화학치료가 소개된 바 있으나 종양치료의 임상 발표는 미미한 실정이다. 본 저자들은 2005년 4월부터 중국의 북경에 위치한 중일 우호병원의 전기화학치료과의 교류를 통해 전기화학치료의 임상적용의 필요성과 가능성을 알리고자 본원에서 시행한 전기화학치료 증례들을 보고하고자 한다.

방 법

1. 동물실험 - 누드마우스에 형성된 유방암종에서의 EChT 경험 -

1) 실험동물

평균 20 g의 몸무게를 갖는 5주령의 암컷 누드 마우스를 (주)오리엔트(Korea)로부터 분양 받아 1주일간의 적응기간을 거친 후 건강한 마우스를 골라서 실험에 이용하였다. 무균 실험실의 실내 온도는 $22 \pm 1^\circ\text{C}$ 와 습도는 55-60%를 유지하면서 사료는 자유로이 급식하였다.

2) 실험군 분류

전기화학치료의 조직학적 변화를 보기위해 누드 마우스 한마리당 배부에 두 곳에서 종양을 유도하여 전기화학치료군과 비치료군으로 나누어 비교하였으며, 총 8마리의 누드 마우스를 사용하였다.

3) 실험 방법

MDA-MB-231 유방암 세포주를 누드 마우스의 배부 피부 두 곳에 주입하여 종양의 크기가 1 cm 이상이 될 때까지 약 4-5주간의 종양성장기간 동안 사육하였다. 전기화학치료는 전기화학치료 실험장치(Beijing Smart Computer Co, Beijing, China)를 이용하여 시행하였다. 실험장치에는 전압(V), 전류(A) 및 전하량(C)을 조절할 수 있으며, 회로의 단락과 개방을 시술자가 알 수 있도록 알려주는 자동조절기능이 있다. 본 기기는 가변전류, 전압, 최대 전하량은 각각 0-150 mA, -20 V, 1,000 C이고 일정-전류 또는 일정-전압 등의 모드로 사용할 수 있다. 전류가 지속적으로 흐르게 할 수 있도록 자동 경보장치와 자동회로가 도입되어 있다. 전극은 실험동물의 장축에 수직하게 종양의 중앙에 위치하게 하였으며, 음극과 양극의 거리는 10 mm 간격을 유지하였고, 전극 수는 종양의 크기에 기준하여 2개를 사용하였다. 실험에 사용된

전압은 8 V를 넘지 않게 하였으며, 각 군은 미리 구분된 총 전하량에 따라 시행하였다. 전극은 직경 0.5 mm, 길이 100 mm 백금침(China Institute of Atomic Energy, Beijing, China)을 사용하였다. 전극은 투관 침으로 천자된 종양 부위로 삽입하고 종양 밖의 한끝은 기기의 본체에 연결하여 이용하였다. 전극은 감염을 방지하고자 멸균 소독 후에 사용하였다.

전기화학 치료는 8 V의 직류 전류를 종양 1 cm³ 당 100 Coulomb이 주입되도록 치료기를 조작하였다(Fig 1). 누드 마우스는 전기화학치료 전 Ether로 자가 흡입 마취를 시행하였으며 전기화학치료가 끝난 후 마취 상태에서 종양을 제거하여 포르말린에 3일간 조직을 고정하였다. 각각의 조직은 파라핀 블록으로 보관되었으며 각각의 조직 슬라이드를 H-E 염색 후 조직학적 변화를 관찰하였다.

4) 실험 결과

대조군으로 관찰하기위해 형성된 종양의 세포는 MDA-MB-231 유방암 세포의 증식으로 형성된 종양조직의 세포로서 다각형 모양으로 세포질은 풍부하며, 다형성이 심한 핵과 작은 핵인을 가졌다. 이들 세포들은 특징적인 배열 양상없이 평판으로 증식되어 있었으며, 다수의 유사분열과 국소괴사를 동반하고 있었다. EChT를 받은 종양의 외관상 변화는 백금 침이 삽입된 부위에 기포가 발생하여 종양주위에 부종이 생겨 부어오른 듯이 보였다. 현미경하 손상을 받은 종양세포에는 허혈성 괴사와 유사한 소견과 함께 세포질과 핵의 공포화가 두드러지게 관찰되었다. 특히 양극과 음극의 조직변화가 경계를 중심으로 나뉘어지는 양상을 보이며, 전극 삽입부를 중심으로 가스 형성으로 인한 종양내 공포화와 전반적인 괴사가 특징적이다(Fig 2).



Fig 1. A case of electrochemical therapy in the back mass of nude mouse. Two platinum electrodes were infiltrated in the tumor.

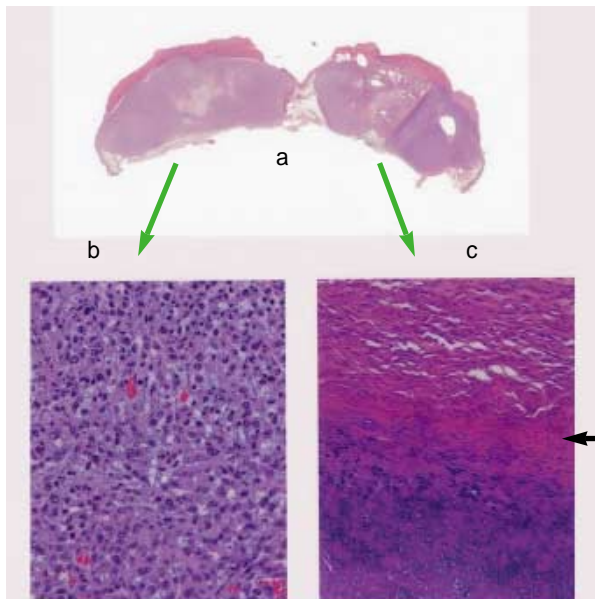


Fig 2. Microscopic findings of breast cancer occurred on the back after inoculation of MDA-MB 231 breast cancer cell-lines to 4th mouse. The section (a: 1:1) is consisted two area. The right side is non-treated tumor (b: $\times 200$) for control and the left side is the tumor after EChT with 80 coulomb (c: $\times 200$). There are destructive change including vacuolated cell fragment and necrotic neoplastic cells. An extensive and well-defined area of coagulative necrosis is seen (magnification 10.5X). The anodic lesion is dehydrated, with pyknotic nuclei and a small rim of marginal infarctions at the border (upper area of c). The cathodic lesions are oedematous with cellular swelling and occasional disruption of the plasma membranes (lower area of c). Both anodic and cathodic lesions are divided with very sharp demarcation (black arrow).

2. 임상 증례 1: 피부 손상을 동반한 4기 좌측 유방암 환자에서의 EChT 경험

74세 여자로 내원 수년 전부터 좌측 유방에서 종양이 만져졌으나 개인적인 사정상 병원을 방문하지 못하였다가 종양이 피부 밖으로 돌출 되고 염증이 발생하면서 통증이 증가되어 본원 유방클리닉으로 내원하였다. 이학적 소견상 좌측 유방의 전체를 침범하는 거대한 유방종괴는 유두를 포함한 주변피부의 염증성 괴사를 동반하였다(Fig 3). 종양은 흉벽에 완전히 고정되어 있었으며 액와부 림프절 비대도 관찰되었다.

유방촬영술상 좌측 유방의 중심과 외상부에서 불분명한 경계를 보이는 최대 장경 7 cm의 종양이 관찰되었고, 전이로 판단되는 액와부 림프절의 비대도 보였고, 석회화 소견은 보이지 않았다. 유방초음파에서는 좌측 유방의 유두를 포함하여 외상부로 연결되는 불규칙한 경계를 가진 비균질성 저에코의 $5 \times 6 \times 7$ cm 크기의 종양이 보였다.

치료 전 조직학적 진단을 위해 초음파 유도하 침 생검을 시행하여 침윤성 유관암으로 확인되었으며, 호르몬 수용체는 ER, PR



Fig 3. Seventyfour years old female has left breast cancer with locally advanced and bone and pleural metastasis. The overlying skin of affected breast shows necrosis and infected area due to advanced breast cancer.



Fig 4. First EChT for the above (Fig 3) patient. After skin sterilization, electrochemical treatments were performed under general anaesthesia at the electrode insertion site. Insertion of electrodes was done under ultrasonogram guidance for proper localization of platinum electrodes. A stylet in a catheter was first inserted into the tumor; then, the stylet was withdrawn. A platinum electrode was inserted through the catheter and was passed into the tumor mass. The catheter was then partially withdrawn in order to treat the tumor and protect the normal tissue from the electricity. After the electrodes were inserted, they were connected to the instrument. Voltage was increased gradually, starting at 2-3 V for a few minutes, then to 4-5 V for a few minutes, and finally to 7-8 V. The final current was usually 40-80 mA. The electricity delivered was calculated at 100 coulombs per cm tumor diameter. Totally thirteen platinum electrodes were used for 1,000 coulombs.

모두 양성, c-erbB2는 음성이었다. 병기를 확인하기 위해 시행한 전신 컴퓨터 단층 촬영과 골주사검사에서 좌측 대흉근의 침범이 있었고, 악성 늑막삼출과 다발성 골전이, 폐전이 소견이 보였으며, 복강내 장기로의 전이는 없었다. 치료는 다발성 장기로 전이



Fig 5. The wound of skin graft shows good quality without local recurrence after thirteen months after skin graft (18 months after 1st EChT).

된 4기 유방암이나 피부에 염증성 괴사를 보이는 국소적으로 합병증이 동반되어, 국소치료를 먼저 결정하였다. 국소치료로 전신 마취하에 4주 간격으로 전기화학치료를 3회 시행하였다(Fig 4). 1, 2차 전기화학치료는 8 Volt로 1,000 C을 주입하였고, 3차는 10 Volt로 1,000 C을 주입하였다. 각각의 전기화학치료 후 종양 내로 Bleomycin 20 mg (생리식염수 10 mL로 희석)을 주사하였다. 1차 전기화학치료 후에 종양의 변화는 염증성 병변이 건조해지며, 통증이 감소되고 초기 병변에서 발생하는 불결한 냄새가 사라졌으나 크기의 변화는 없었다. 2차 치료 후 종양의 변화는 크기가 줄어들기 시작하였으나 1차 치료 후와 특이한 것은 없었다. 3차 전기화학치료 1주 후부터 종양중심부가 괴사되면서 종양 조직의 탈락이 일어났으며, 피부 및 조직 결손이 광범위하여 치유가 지연되어 유방전절제술을 시행하고 피부 결손 부위를 피부이식으로 보완하였다. 이후 항암제 치료로 CAF (Cyclophosphamide 600 mg/m², Doxorubicin 60 mg/m², 5-FU 600 mg/m²)를 3주 간격으로 6차를 시행하고 aromatase inhibitor (Anastrozole, 1 mg)을 복용 중이다. 현재 1차 전기화학치료 후 18개월로 유방병변은 국소재발 소견이 없고, 골, 폐전이에 대한 추적검사에서 진행되는 소견은 초진때와 변화가 없었다(Fig 5).

3. 임상 증례 2: 좌측 유방의 혈관종(Cavernous Hemangiomas) 환자에서의 EChT 경험

51세 여환으로 본원에서 정기적인 유방 촬영과 초음파를 시행한 바 있으나 변화가 없는 고음영 결절 두개가 좌측 유방의 좌외상부에서, 다른 결절이 액와부에서 같은 음영의 결절이 확인되었다. 촉진으로는 잘 느껴지지 않았다. 초음파 검사에서 좌측 유방의 유두에서 1시 방향으로 약 3 cm 거리에서 두개의 결절이 약 1.3 cm과 1.4 cm 크기로 피하지방층에서 불균등한 에코를 보이

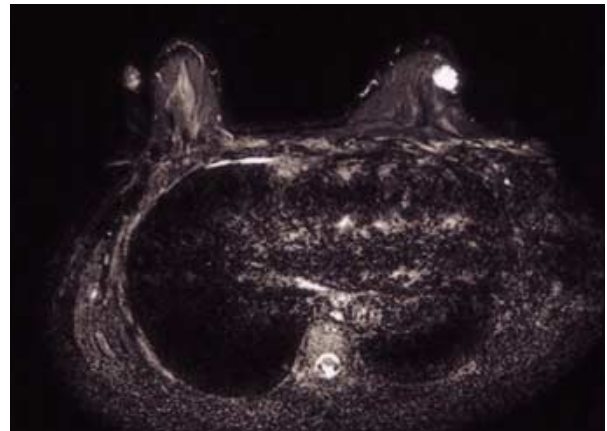


Fig 6. Fiftyone years old female has biopsy confirmed cavernous hemangiomas in left breast and axilla. Preoperative MRI, fat suppression T2 weighted axial image reveals about 1.4 cm sized round high signal intensity nodule in subcutaneous fat layer in left upper outer quadrant. Another nodules also reveals round high signal intensity nodule with round low signal intensity calcification in more upper portion of this lesion.

며 색도플라에서 혈관이 풍부하게 보였다. 이 결절들은 혈관종이 의심되어 조직검사는 시행하지 않았다. 자기공명영상 소견상 지방억제 T2강조영상에서 1.3×0.8 cm와 1.4×0.7 cm 크기 고신호 강도를 나타내는 두개의 소엽결절이 좌외상부에서 발견되었고, 역동적 조영 자기공명영상에서 지속적으로 서서히 조영되는 결절로서 양성 혈관종으로 추측되었다(Fig 6). EChT에 대하여 환자 보호자에게 충분한 설명과 시술에 대한 동의를 받은 후 상처 노출이 적은 액와부는 절제하고, 유방의 병변은 EChT를 시행하였다. 시술은 전신 마취하에서 액와부 병변을 먼저 excision 시행하였고, 조직검사에서 혈관종으로 진단되었다. 유방병변은 초음파 유도하에서 백금전극 두개를 종양중심부에 1 cm 간격으로 거치하고, 전압 8 V로 전체 80 C으로 치료 후 bleomycin 20 mg을 전기치료한 종양부위에 주사하였다(Fig 7). 전기화학치료 후 4주, 8주에 유방 촬영, 초음파와 MRI를 시행하여 전기화학치료의 효과에 대한 추적검사를 하였다. 2개월 후 추적검사 모두에서 과거의 음영은 소실되었으나(Fig 8), 촉진상 종양부위는 단단하게 경화되었다. 현재 전기화학치료 후 10개월째로 경화된 조직은 점차 부드러워졌으며 그외 특이소견은 없었다.

고 찰

전기화학치료는 종양에 전류를 관류시켜서 전기용해를 통해 종양조직을 파괴시키는 것으로 그 기전은 종양속으로 삽입된 두 개의 이상의 백금전극 주변에서 일어나는 전기화학 반응이다. 전극 주위에서 조직의 산화, 환원 반응과 함께 수분의 분해가 일어나게 되



Fig 7. Two platinum needles are well positioned through two breast nodules in left upper outer quadrant. Position of two platinum needles is well demonstrated on mammography MLO view.

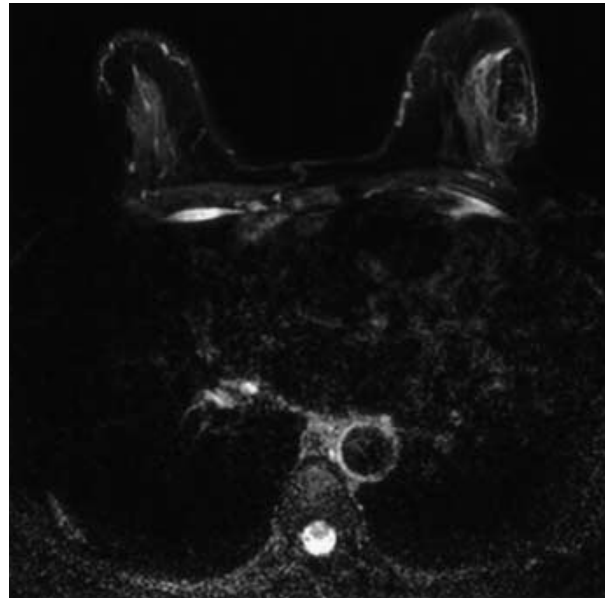


Fig 8. Follow up MRI 2 months later EChT. MRI fat suppression T2 weighted image reveals disappeared previous high signal intensity nodules, but abnormal high signal intensity irregular septae and diffuse skin thickening at EChT site. This finding is suggestive of sclerotic change and fibrosis after EChT.

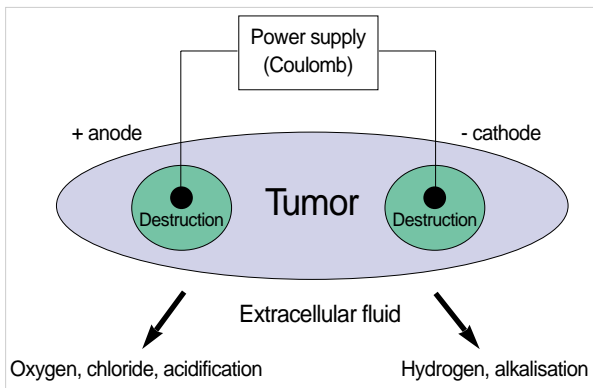


Fig 9. A schematic on the principle for electrochemical treatment of tumors.

는데 양극에서는 산소가스와 염소(Chlorine)가 발생하면서 조직 내의 수분과 화학반응이 일어나 조직의 환경이 산성화되고, 음극에서는 수분이 수소와 산화수소 이온으로 분해되면서 조직의 환경이 알칼리화된다(Fig 9). 전기화학치료 중에 전극에서 발생하는 짙은 갈색의 물질은 heamatin 때문에 양극 주변의 산성 heamatin은 methaemoglobin으로 구성되어 있으며, 음극 주변의 알칼리성 heamatin은 heamochromogen으로 구성되어 있다.(12, 13) 조직으로 주입되는 전기량은 Coulomb(C)으로 표시되는데, Coulomb의 정의는 전류 1암페어가 1초 동안 흘렀을 때 이동한 전하의 양이다. 평균적으로 종양의 직경 1 cm당 80 C (Coulomb)이 적용된다. 스웨덴의 Nordenstrom은 폐암 환자에서 시행한

전기화학치료 결과를 발표하였는데 사용한 전하량은 평균 80 C (Coulomb)/cm으로 하였고, 반응률(PR+RR)은 46%였으며, 미열, 동통, 기흉 등의 합병증이 발생하였으나 전기화학치료의 사망률은 없었으며 종양이 3 cm 이상인 경우는 반응이 좋지 않았다.(8, 9)

Nordenstrom은 많이 진행되었거나 기존치료로 치료 불가능한 폐암 환자를 대상으로 항암 효과를 높이기 위해 Adriamycin과 병행하여 전기화학치료를 시도하여 치료 효과를 높였다고 보고하였다.(10, 14) 전기화학치료의 국소적인 치료효과를 높이기 위해 항암제 투여를 병행하는데, 경정맥으로의 투여하는 방법과 종양내에 경피적으로 직접 주사하는 방법의 선택이 필요하다. 경정맥으로 항암제를 투여하는 방법은 전이성 암에 대한 치료에 효과가 인정되며, 경피적 직접주사 방법은 전기화학치료로 세포막의 투과성이 향상된 국소적환경 변화를 고려하면 항종양 효과는 더욱 높다고 예상할 수 있다. 이에 대한 연구로서 누드 마우스의 자궁경부암을 대상으로 Bleomycin을 종양내 주사 후 전기화학치료를 한 결과에서 완전 관해를 보고하였으며,(15) 기존 치료 등으로 치료에 실패한 유방암 환자를 대상으로 국소적인 피하 유방암 종양에 경피적으로 cisplatin (Platamine; pharmacia & Upjohn, Milan, Italy)을 1 mg/100 mm³ 농도로 주입한 후 전기화학치료를 시행 후 결과에서 평균 5주 후의 부분관해율이 83%로 효과를 발표하였다.(16) 경피적 항암제 주입은 항암제의 전신 합

병증이 적고 용량과 횟수 등에 제한이 적으며, 전기화학치료의 대상이 주로 말기 및 전이 환자로서 기존 치료 등으로 전신상태가 제한 점이 많은 환자들이므로 전신 항암치료와의 병행보다 더 적극적으로 권장된다. 본 논문에서의 증례 1과 같이 고령의 환자이며, 국소적으로 근치적 절제가 불가능하고 전신 전이된 경우가 전기화학치료의 적응증이되며, 효율을 높이기 위해 Bleomycin을 사용하였다. 이 환자의 경우 3차례의 전기화학 치료와 국소절제, 피부 이식으로 유방종양이 해결된 후 전신의 상태가 양호하여 전신 항암제(CAF 6차)와 호르몬 치료(Arimidex, Astrazeneca)를 추가로 시행하여 현재 치료시작 18개월로 국소재발 및 전이부위 암의 진행 없이 관찰 중이다.

악성종양외에 전기화학치료의 좋은 적응증으로 혈관종을 들수 있는데 혈관종은 양성 병변이지만 수술 시 불분명한 종양 경계로 많은 출혈과 불충분한 절제로 수술적으로 해결되기 어려운 병변으로 제발이 흔한 종양이다. 본원에서는 우측 대퇴부의 혈관종으로 타병원에서 2차례 수술적 치료를 받았으나 재발한 혈관종 환자에게 전기화학치료를 하여 1년간의 추적 관찰 중인 환자에서 종양이 커지는 진행성 없이 부분 관해를 보이는 경험을 하였다(본 논문에서는 제외함). 증례 2의 경우는 유방암 검진을 위해 우연히 발견된 유방병변으로 2년째 추적검사하다가 혈관종으로 확진하여 전기화학치료를 시행하였으며, 10개월째 병변의 소실을 보이고 있어 좋은 결과를 보였다. 안면부 혈관종 등은 미용적인 측면에서 치료가 어려운 경우가 많은데 이런 경우 전기화학치료법의 좋은 적응증이 되리라 생각된다.

본 저자들은 2005년 중국 북경의 중일 우호병원의 Xin Yu-Ling 박사로부터 다양한 종양에 대한 전기화학치료의 효과에 대한 교육과 임상견학 후 중국과 유럽 등에서 시행되는 전기화학치료의 적용범위와 효과에 대하여 문헌고찰을 통해 일정부분의 항종양 효과에 대해 인식하게 되었다.(11, 17-19) 국내에서도 수년 전에 일부 소개된 바 있으나 현재 전기화학치료에 대한 임상 적용과 연구가 미미한 실정이다. 향후 전기화학치료법에 대한 임상 및 기초 연구가 국내에서도 필요하며, 여러 항 종양치료법과 병합 또는 독립적으로 환자에게 적용될 수 있도록 많은 연구가 필요하다고 생각된다.

결 론

전기화학치료는 혈관종 및 유방암에서 국소 치료로서 항 종양 효과를 보이며, 향후 임상경험과 기초연구를 통해 여러 항 종양치료법과 병합 또는 독립적으로 환자에게 적용될 수 있을 것으로 사료된다.

참고문헌

1. Crussel G. Die Electrilytischen Heilanstalt in Moscow. Med. Zeitung Russlands 1847;4:2041. In: Henrik von Euler: Electrochemical Treatment of Tumours. Doctoral Thesis Swedish University of Agricultural Sciences Uppsala; 2002. p.9.
2. Schechter DC. Flashbacks: containment of tumors through electricity. Pacing Clin Electrophysiol 1979;2:100-14.
3. Watson BW. The treatment of tumours with direct electric current. Medical Science Research 1991;19:103-5.
4. Nordenström BE. Survey of mechanisms in electrochemical treatment (ECT) of cancer. Eur J Surg Suppl 1994;574:93-109.
5. Nilsson E, von Euler H, Berendson J, Thörne A, Wersäll P, Näslund I, et al. Electrochemical treatment of tumours. Bioelectrochemistry 2000;51:1-11.
6. Humphrey CE, Seal EH. Biophysical approach toward tumor regression in mice. Science 1959;130:388-90.
7. Li K, Xin Y, Gu Y, Xu B, Fan D, Ni B. Effects of direct current on dog liver: possible mechanisms for tumor electrochemical treatment. Bioelectromagnetics 1997;18:2-7.
8. Nordenström BE. Biologically closed electric circuits: clinical, experimental and theoretical evidence for an additional circulatory system. Stockholm: Nordic Medical Publications;1983.
9. Nordenström BE. Electrochemical treatment of cancer. I: Variable response to anodic and cathodic fields. Am J Clin Oncol 1989;12: 530-6.
10. Nordenström BE, Eksborg S, Beving H. Electrochemical treatment of cancer. II: Effect of electrophoretic influence on adriamycin. Am J Clin Oncol 1990;13:75-88.
11. Xin YL. Advances in the treatment of malignant tumours by electrochemical therapy (ECT). Eur J Surg Suppl 1994;574:31-5.
12. Samuelsson L, Jonsson L. Electrolyte destruction of lung tissue. Electrochemical aspects. Acta Radiol Diagn 1980;21:711-4.
13. Samuelsson L, Jonsson L. Electrolytic destruction of tissue in the normal lung of the pig. Acta Radiol Diagn 1981;22:9-14.
14. Eksborg S, Nordenstrom BE, Beving H. Electrochemical treatment of cancer. III: Plasma pharmacokinetics of adriamycin after intraneoplastic administration. Am J Clin Oncol 1990;13:164-6.
15. Yabushita H, Yoshikawa K, Hirata M, Furuya H, Hojyoh T, Fukatsu H, et al. Effects of electrochemotherapy on CaSki cells derived from a cervical squamous cell carcinoma. Gynecol Oncol 1997;65:297-303.
16. Rebersek M, Cufer T, Cemazar M, Kranjc S, Sersa G. Electroche-

- motherapy with cisplatin of cutaneous tumor lesions in breast cancer. *Anticancer Drugs* 2004;15:593-7.
17. Liu D, Xin YL, Ge B, Zhao F, Zhao H, Experimental studies on electrolytic dosage of ECT for dog's oesophageal injury and clinical effects of ECT for oesophageal anastomotic opening stenosis and oesophageal carcinoma. *Eur J Surg Suppl* 1994;574:71-2.
18. Xin YL. Organisation and spread of electrochemical therapy (ECT) in China. *Eur J Surg Suppl* 1994;574:25-9.
19. Xin YL, Xue F, Ge B, Zhao F, Shi B, Zhang W. Electrochemical treatment of lung cancer. *Bioelectromagnetics* 1997;18:8-13.