HOOFDSTUK 7

**Fotodynamische genezing**

**en kankerbehandeling:**

*Dialoog tussen de auteurs*

**Inleiding**

Dr. Andrei Reshetnickov behaalde in 1999 zijn doctoraat in bio-organische chemie, een snelgroeiende wetenschappelijke discipline die organische chemie en biochemie combineert, aan het MV Lomonosov Instituut voor Fijne Chemische Technologie in Moskou, Rusland. Zijn specialisatie was bio-technologie voordat hij zijn onderzoeksexpertise naar de chemie van fysiologisch actieve en natuurlijke verbindingen ging verleggen.

In het afgelopen decennium heeft Dr. Reshetnikov de structuur en eigenschappen van meer dan honderd nieuwe fotosensitizers gesynthetiseerd en bestudeerd. Sommige hiervan zijn medicijnen geworden, terwijl andere momenteel worden getest als kandidaten voor toekomstige medicijnen. Hij heeft een aantal wetenschap-pelijke rapporten over deze middelen gepubliceerd in peer-reviewed tijdschriften en ontving 31 patenten met betrekking tot PDT en innovatieve manieren om deze en andere lichtbehandelingsmodaliteiten te gebruiken om de gezondheid en genezing te verbeteren. Zijn deelname aan klinische onderzoeken en voortdurende communicatie met wetenschappers en artsen in het veld hebben hem geholpen om op de hoogte te blijven van ontwikkelingen op het snelgroeiende gebied van fotogeneeskunde.

Dr. Reshetnikov is de ontdekker van verschillende toonaan-gevende fotosensibilisatoren, optische beeldvormingssondes en tumorselectieve MRI-contrastmiddelen. Tot deze ontdekkingen behoren Radachlorin® (in sommige landen Bremachlorin® genoemd), Fotonaflor®, Magnetaflor®, Thermochlorin®, Oscirad®, Sonorad® en FloraDynamica®. Daarnaast is hij recensent voor Photodiagnosis and Photodynamic Therapy, een van de toonaangevende internationale tijdschriften voor het delen van wetenschappelijke kennis en klinische ontwikkelingen van op licht gebaseerde medische toepassingen.

Mark N. Mead, MSc, is een bioloog, wetenschapspedagoog en voedingsonderzoeksconsulent die uitgebreid heeft geschreven over innovatieve benaderingen van kanker en andere ziekten. Na het behalen van zijn Master of Science-graad aan de UNC Gillings School of Global Public Health, was dhr. Mead co-auteur van tal van artikelen gepubliceerd in wetenschappelijke tijdschriften, waaronder Integrative Cancer Therapies, Cancer Treatment Reviews, International Journal of Cancer, Environmental Health Perspec - tieves, en de Journal of the National Cancer Institute. Bovendien was dhr. Mead vele jaren redacteur van het tijdschrift Natural Health en was hij co-auteur van een aantal gezondheids-gerelateerde boeken.

Wat volgt is een transcriptie van twee gesprekken die tussen de auteurs hebben plaatsgevonden in augustus 2012 en april 2013 op het hoofdkantoor van de Natural Health Foundation in Nederland. Een deel van de inhoud van deze dialoog is vrij technisch, dus we moedigen lezers aan om de informatie te delen met hun arts en andere beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg.

De effecten van fotosensitizers en verschillende soorten licht

MNM: Laten we eerst kort het belang van fotosensitizers en hun rol bij kankertherapie bespreken.

AVR: Zoals we aan onze lezers hebben uitgelegd, omvat PDT het gebruik van een stof die licht absorbeert en vervolgens de energie van het licht overdraagt aan zuurstofmoleculen, die uiteindelijk de tumor doden of onderdrukken. De destructieve effecten op de tumor kunnen ook optreden zonder zuurstof, maar in beide gevallen is de fotosensitizer essentieel voor het succes van PDT. Sommige van deze stoffen zijn afgeleid van chlorofyl, en dit is logisch omdat chlorofyl een van de bekendste voorbeelden is van een lichtgevoelige stof in planten die de energie van de zon opvangt en omzet in andere vormen.
In het laboratorium van ons bedrijf (Arev Pharm LLC) hebben we nieuwe fotosensitizers kunnen maken uit chlorofyl en bacteriochlorofyl. Deze lichtgevoelige verbindingen hopen zich gemakkelijker op in tumoren dan in normale, gezonde weefsels. Ze zouden zich over het algemeen binnen een paar uur ophopen. Dus in de loop van een dag na het geven van de fotosensitizer aan een kankerpatiënt, geeft de PDT-specialist een lichtbehandeling om het therapeutische effect te bewerkstelligen.
MNM: De fotosensitizer kan op ten minste drie manieren aan het lichaam worden toegediend: plaatselijk, oraal en intraveneus. Ook is er, zoals ik het begrijp, zowel een medicijnvorm als een voedingssupplementvorm. Kunt u kort de andere toedieningswijzen noemen en ook ingaan op de verschillen tussen het medicijn en het voedingssupplement?

AVR: Ja, naast de toedieningswijzen die u net noemde, kan de fotosensibilisator direct in de tumor worden geïnjecteerd. Andere methoden zijn onder meer inhalatie, intravaginale zetpillen (evenals gels en sprays) en bijvoorbeeld injectie via het buikvlies. Zoals u opmerkte, is de fotosensibilisator, wanneer deze oraal wordt toegediend, zowel als medicijn als mede een voedingssupplement verkrijgbaar. Het medicijn heeft een intenser werkingsmechanisme en wordt snel door het lichaam uitgescheiden. Het bouwt zich snel op in het tumorgebied en die hoge concentratie leidt tot een meer gericht behandeleffect zodra de lichtbehandeling wordt gegeven.
Daarentegen bouwt het voedingssupplement zich in de loop van enkele weken langzaam op in het lichaam. Het heeft daarom meer geleidelijke effecten en de verbindingen worden geactiveerd wanneer de persoon in het zonlicht stapt. Dus in het algemeen zou men het medicijn willen hebben voor het bereiken van de antikankerbehandelingseffecten, en het supplement met het oog op preventie.
MNM: Welke soorten licht kunnen worden gebruikt met verschillende fotosensitizers, bijvoorbeeld met Fotonaflor®? Wat zijn bovendien de belangrijkste voordelen van het gebruik van een laser of LED ten opzichte van andere vormen van licht?

AVR: Laserlicht is zeer gericht en directer. Niet-coherente lichtbronnen hebben veel meer verstrooiing. Dit is wat je 's nachts met koplampen van een auto ziet. Van een afstand lijken de lichten ver uit elkaar, maar naarmate de auto dichterbij komt, wordt het licht meer gefocust. Met een laser of LED blijft het licht gefocust en straalt het meer coherent licht uit, zelfs op grote afstand. Als je laserlicht aan het lichaam geeft, zullen cellen en weefsels het absorberen, maar een klein deel van de straling zal zelfs door het lichaam gaan. Sommigen zullen dus zeker de tumor bereiken, maar dan wordt de vraag wat je in de tumor wilt bereiken. Je hebt maar een paar microJoule lichtenergie nodig om effect te bereiken in mitochondriën, en wat meer in macrofagen.
MNM: Misschien kun je iets vertellen over de verschillende lasers en hun effecten?

AVR: Infraroodlaser wordt ofwel gebruikt voor het snijden van weefsel, zoals bij chirurgie, of voor het verwarmen van weefsel, zoals bij laserthermie. UV-lasers zijn gepulseerd en worden gebruikt om het weefsel laag voor laag uit te "branden" - vaak gebruikt om bijziendheid in de oogheelkunde te behandelen door een deel van het oogscleraweefsel te verdampen om een lens te vormen. Het weefsel verandert in feite in een gas. Zo hebben we UV-lasers, IR-lasers en zichtbaar spectrum (VIS) lasers.
UV is erg agressief en IR is vaak pijnlijk, en dat is mede de reden waarom we de voorkeur geven aan VIS-lasers voor fotodynamische behandelingstoepassingen. De meer kritische reden voor het gebruik van VIS is dat de fotosensibilisator voornamelijk licht absorbeert van het zichtbare deel van het spectrum, dus VIS-lasers zijn over het algemeen veilig en toch effectief.
Op dit moment worden LED's echter een aantrekkelijker optie dan lasers, omdat ze lichter, goedkoper en zelfs wegwerpbaar zijn. Daglicht en blootstelling aan kunstlicht met het zonspectrum zijn steeds meer bruikbare opties met diverse fotodynamische toepassingen. Merk ook op dat fotosensitizers die werken bij langere golflengten een diepere weefselpenetratie kunnen bereiken. Dit zou het scala aan kankers of tumortypes waarvoor fotodynamische behandelingen nuttig zijn, aanzienlijk moeten uitbreiden.

**PDT gebruik bij chirurgie**

MNM: In The Medicine of Light praten we over de mogelijkheid om PDT te gebruiken in plaats van chirurgie. Waarom zouden kankerpatiënten dit willen?
AVR: Chirurgie op zich is vaak de meest effectieve manier om een tumor te elimineren, wat het meest zichtbare bewijs van de kanker is. Met andere woorden, de lokale manifestatie van kanker is slechts een deel van de totale ziektelast van het lichaam. Er zijn altijd wel ergens in het lichaam abnormale of gemuteerde cellen. Voor één tumor ter grootte van een walnoot - laten we zeggen 3 tot 4 centimeter in diameter - kan de persoon ongeveer 100 tot 200 gram kankercellen elders in het lichaam hebben. Dit is de reden waarom artsen chemotherapie geven voor of na de operatie, vaak samen met bestraling. Zonder enige vorm van systemische behandeling kan chirurgie tamelijk ondoeltreffend zijn of alleen effecten op korte termijn hebben, althans in het geval van agressieve tumoren. Onthoud dat zelfs bij kanker in een vroeg stadium een groot deel van de ziekte onzichtbaar is of niet detecteerbaar is met scans.

Dus hoewel een operatie effectief is bij het verwijderen van de tumor, is er in veel gevallen nog steeds een aanzienlijk risico op herhaling. Ons klinisch onderzoek suggereert dat de ideale manier om van tumoren af te komen niet is met een operatie, maar met langzame resorptie van de tumor met behulp van herhaalde PDT-sessies in de loop van de tijd. Sommige holistische artsen beweren dat de tijd voor resorptie op zijn minst gelijk moet zijn aan de tijd die nodig is om de tumor tot een significante omvang te laten groeien. Doorgaans duurt het ongeveer twee tot drie jaar voordat een tumor is uitgegroeid tot waar hij kan worden gezien of gevoeld, voordat hij de fysiologie en functie begint te beïnvloeden. Daarom stellen we voor dat het ongeveer dezelfde tijd nodig heeft om volledige regressie van de tumor te veroorzaken, met behulp van een op licht gebaseerde behandelingsbenadering.
MNM: Wat zijn de mogelijke gevolgen van het afzien of niet gebruiken van deze meer geleidelijke benadering en het niet erkennen dat kanker een systeemstoornis is?

AVR: Heel eenvoudig, als je de tumor gewoon wegsnijdt zonder die veranderingen aan te brengen, loop je een groter risico op een recidief of progressie. De tumor is slechts een symptoom van de grotere onbalans in het hele lichaam en het kost tijd om de onbalans, de verstoring in het weefsel en in het immuunsysteem, om te keren. De tumor kan worden opgevat als de poging van het lichaam om de ziekte in te kapselen of af te schermen, waardoor de ziekte onder controle wordt gehouden.
We zouden het kunnen vergelijken met een pot waarin een soort fermentatieproces gaande is, een enzymatisch proces dat relatief beperkt is. Heel vaak, als je de tumor operatief verwijdert, breng je het hele lichaamsproces nog meer uit balans, waardoor je later een agressievere ziekte krijgt. Met PDT kunt u de tumor verwijderen en het risico op een recidief of terugval aanzienlijk verminderen, vooral als u aanvullende methoden gebruikt die het immuunsysteem verder versterken.

Ten slotte vermijdt u met PDT ook de soms verminkende of ontsierende effecten van een operatie. We hebben meer klinische proeven nodig om de mogelijkheid te onderzoeken om PDT te gebruiken in plaats van chirurgie. Aan de andere kant erkennen we ook dat chirurgie ook een belangrijke rol speelt. Zit de tumor bijvoorbeeld te diep in het lichaam, dan stellen laparoscopie of endoscopie ons in staat om met licht de tumor te bereiken en vervolgens de fotodynamische behandelingen uit te voeren. In veel gevallen helpt chirurgische debulking - dat wil zeggen het verwijderen van het grootste deel van de kanker, zoals weergegeven door de zichtbare tumor - het normale functioneren van organen te verbeteren of te behouden.
MNM: Zijn er situaties waarin u zowel PDT als chirurgie samen zou willen gebruiken?
AVR: Ja, deze combinatie kan zeer nuttig zijn in sommige gevallen van agressievere kanker, zoals bij gevorderd kwaadaardig melanoom. Bij kleinere maar weer agressieve tumoren doe je PDT gevolgd door een operatie. Het idee is dat je eerst PDT wilt gebruiken om de tumor te doden, en dan verwijder je de tumor met een operatie, samen met een deel van het weefsel rond de tumor. Dit is wat zo verbazingwekkend en vakkundig is gedaan door de Russische chirurg Evgeniy Volkov, die de foto's van huidmelanoompatiënten in ons boek voor en na de behandeling heeft bijgedragen. Bij grotere tumoren doe je een operatie gevolgd door PDT. Nogmaals, dit is wat ze debulking noemen, het verwijderen van zoveel mogelijk van de tumor.

MNM: Kunt u een specifiek voorbeeld geven van hoe PDT kan worden gebruikt als aanvulling op chirurgie, waarbij chirurgie wordt gevolgd door PDT?
AVR: Als u een hersentumor verwijdert, kunt u PDT direct in het gebied doen om resterende kanker te elimineren. Die gebieden met resterende kanker zullen dankzij de fotosensitizer zelfs een groenachtige kleur krijgen. Dit is het zogenaamde fluorescentie-effect en het is zeer nuttig geweest voor de diagnose en voor het helpen van de chirurg om te zien wat anders onzichtbare kankergebieden zouden zijn. Dezelfde gebieden die gloeien of fluoresceren, worden tijdens de fotodynamische behandelingen door het licht aangevallen en vernietigd.

MNM: Hoe wordt dit concreet gedaan?
AVR: De basisprocedure is als volgt. Voorafgaand aan de operatie wordt de fotosensibilisator aan de patiënt toegediend. De chirurg verwijdert het grootste deel van de tumor met behulp van een operatie. Licht zorgt er vervolgens voor dat de resterende stukken van de tumor bij het zadel fluoresceren of "oplichten", en dan wordt PDT alleen op die plekken geleverd. Als je de fluorescentiedetectieapparatuur niet hebt, dan geef je licht aan het hele gebied van het 'tumorzadel'. Vanaf het moment van de operatie heeft de chirurg tussen de 5 en 15 minuten de tijd om gebieden te fluoresceren die nog wat tumorresten hebben en om die specifieke gebieden op te ruimen, of om daarna PDT uit te voeren. Deze benadering is een zeer populaire onderzoeksfocus geworden en wordt fluorescentiegeleide chirurgie of fluorescentiebeeldgeleide chirurgie genoemd.
MNM: Alleen die fluorescerende gebieden met laserlicht voorzien om het resterende tumorweefsel te vernietigen, lijkt een volkomen logische en efficiënte benadering, waarbij diagnostische en therapeutische strategieën in één klap worden gecombineerd.

AVR: Ja, en ik moet hieraan toevoegen dat je vóór de eigenlijke operatie de randen van de tumor en zelfs mogelijke metastatische verspreiding rond het tumorgebied kunt observeren, allemaal dankzij de fluorescentie van de fotosensibilisator. Zodra de operatie is voltooid en zolang de fotosensibilisator nog steeds aanwezig is op alle plekken die resterende kanker onthullen, is het gewoon een kwestie van licht op die plekken richten omdat de fotosensibilisator zich al op die plekken bevindt. U kunt de resterende fragmenten doden met PDT. Dit wordt aangeduid als PD/PDT, waarbij de PD staat voor fotodiagnose.
Het voorbeeld van de behandeling van borstkanker: verschillende op licht gebaseerde strategieën
MNM: Borstkanker is kanker nummer één onder vrouwen, dus ik weet dat veel vrouwen geïnteresseerd zullen zijn in de mogelijkheid van PDT voor deze behandeling. Stel dat u met een vrouw praat met borstkanker en zij vertelt u dat ze de mogelijkheid wil onderzoeken om fotodynamisch behandeld te worden. Hoe zou de vrouw weten of PDT in haar situatie nuttig zou kunnen zijn?

AVR: De effectiviteit van PDT en de specifieke strategieën die worden gebruikt, zullen afhangen van het stadium en de agressiviteit van de kanker, en of het licht de tumor zelf kan bereiken. Zeker, PDT kan behoorlijk effectief zijn tegen stadium I of stadium II borstkanker. In dergelijke gevallen gebruiken ze, na toediening van een fotosensibilisator, verschillende dunne optische vezels - minder dan 0,2 millimeter in diameter. Deze vezels worden door de huid en andere weefsels geleid en vervolgens rechtstreeks in de tumor ingebracht. Laserlicht wordt dan door de vezels geleid. Ervan uitgaande dat de tumor compact en klein is, of minder dan ongeveer 2 centimeter, dan kan conventionele PDT heel nuttig zijn, waardoor de tumor volledig wordt vernietigd - net zoals bestralingsbehandeling zou bewerkstelligen. Overigens wordt dezelfde benadering gebruikt om prostaatkanker bij mannen te behandelen.
Het voordeel van PDT is dat het veel selectiever is dan conventionele behandeling met bestraling of chemotherapie. Met PDT is er veel minder schade aan het omringende normale weefsel. Aan de andere kant zal er nog steeds pijn zijn door ontsteking rond het tumorgebied. En terwijl röntgenstralen met hoge intensiteit of andere behandelingen met hoge doses straling het lokale immuunsysteem onderdrukken, wordt met PDT het lokale immuunsysteem geactiveerd tegen alles wat door de tumor wordt afgegeven, inclusief kankercellen.

MNM: Natuurlijk zijn veel borsttumoren invasief of groter dan twee centimeter op het moment van diagnose. Laten we het over dat soort situaties hebben.
AVR: Ja, dit is een veelvoorkomende situatie en in dergelijke gevallen wordt een gecombineerde techniek van radiotherapie gevolgd door PDT aanbevolen. Hierdoor kan het PDT-effect dieper gaan dan de gebruikelijke 5 tot 10 millimeter van het oppervlak en zorgt het ook voor een betere en selectievere ophoping van de fotosensibilisator. De stralingsdosis is twee tot vier keer lager dan de conventioneel gebruikte stralingsdosis en de PDT-dosis is slechts ongeveer de helft van de standaard PDT-dosis. Met deze lagere doses zullen de gecombineerde behandelingen niet de vorm van celdood veroorzaken die bekend staat als necrose, maar in plaats daarvan alleen een ontstekingsreactie en onderdrukte proliferatie van de kankercellen veroorzaken. Kortom, de kankercellen vermenigvuldigen zich veel langzamer na deze gecombineerde behandeling en ze resulteren in tumorstabilisatie, wat betekent dat er geen extra tumorgroei is.

Nu is tumorstabilisatie op zichzelf al een goed en klinisch significant resultaat. Heel vaak kan de vrouw wiens lichaam zo'n tumor herbergt, vele jaren blijven leven; de tumor zal haar leven niet verstoren en geen pijn of ongemak veroorzaken. Veel vrouwen beschouwen deze optie als te verkiezen boven borstamputatie. Ze houden liever hun borst, zelfs als dat betekent dat ze nog steeds een tumor hebben, zolang de tumor stabiel of relatief slapend is, niet groter wordt of slechts heel langzaam groeit. Aan de andere kant, om succes op lange termijn te garanderen, moeten de gecombineerde PDT-bestralingsbehandelingen gedurende vele jaren tweemaal per jaar worden uitgevoerd, mogelijk tien jaar of langer.
MNM: Zijn er logistieke zaken waarmee de radioloog en de PDT-specialist rekening moeten houden bij het plannen en coördineren van deze behandelingen?

AVR: Ten eerste is het niet ongebruikelijk dat radiologen PDT-specialisten worden, dus een radioloog die is opgeleid in het gebruik van PDT kan beide behandelingen goed aan. De belangrijkste logistieke zorg is het specifieke tijdsinterval tussen de radiotherapie en de PDT-sessies - dat kan lastig te bepalen zijn en vereist veel expertise. Als u de PDT-behandeling te vroeg uitvoert of een fout maakt in de dosering, zal het weefsel verdwijnen, waardoor een gaatje ontstaat en een infectie en afscheiding (exsudaat) op zijn plaats komt. Omgekeerd, als je het te laat doet, zal er enige stabilisatie zijn, maar het effect is slechts gedeeltelijk, dus er zal nog steeds wat tumorgroei zijn, zij het vertraagd. In sommige gevallen kan er zelfs sprake zijn van tumorstimulatie. De truc ligt dus in het kennen van de juiste dosering en timing - weten wanneer de PDT precies moet worden afgegeven na radiotherapie. Dit gaat evenzeer over de kunst van de geneeskunde als over de wetenschap.
MNM: U noemde het immuunsysteem dat wordt geactiveerd door PDT. Kan dit helpen bij uitgezaaide borstkanker? Laten we het geval nemen van borstkanker in stadium IV, dat wil zeggen met metastasen op afstand, zoals naar de lever of de longen.

AVR: Met conventionele PDT wordt de immuunrespons tegen kanker geactiveerd, maar deze is over het algemeen te zwak om een substantieel effect op metastasen te hebben. Om deze reden moet u ook immuunmodulerende stoffen gebruiken, die specialisten immuunadjuvantia noemen, om het immuunsysteem te helpen de kanker daadwerkelijk te herkennen en te bestrijden. Dus in de meeste gevallen is het alsof de kankercellen een paspoort bij zich hebben, maar de houder van het paspoort wordt niet erkend als een potentiële bedreiging voor de nationale veiligheid. Als zijn gezicht echter verandert, wat in wezen is wat PDT doet, worden de kankercellen herkend als een potentiële bedreiging.
Deze immuunadjuvantia worden dus samen met PIT of laaggedoseerde PDT gebruikt om een milde, kortdurende reactie in de tumor te creëren en tegelijkertijd de immuunrespons tegen kanker tegen de kanker te versterken. Dit is nog een ander gebied dat onderzoek behoeft, maar wij geloven dat het veelbelovend is in het geval van uitgezaaide kankers. Houd er echter rekening mee dat de PDT in een lage dosis moet worden toegediend en dat ook de immuunadjuvantia moeten worden gebruikt. Dus in het geval van gevorderde kanker speelt PDT een synergetische of additieve rol met de immuunmodulerende strategieën.
MNM: Hoe kwam je erachter dat PDT therapeutische effecten heeft die verder reiken dan de primaire tumor?

AVR: We ontdekten oorspronkelijk dat PDT andere tumoren dan de primaire tumor zou kunnen aantasten in onze studies van galwegtumoren. Gal stroomt door de kanalen van de lever. Bij de ziekte van Klatskin, als er tumoren zijn in de grote kanalen, zijn er altijd ook enkele tumoren in de kleine kanalen. We kunnen echter alleen de sondes zover krijgen om licht in de grote kanalen te brengen. Wanneer we PDT gebruiken om de tumoren in die grote kanalen te behandelen, zien we ook structurele veranderingen in de tumoren in de kleinere kanalen en ook reacties in de regionale lymfeklieren, en die tumoren stoppen in feite met groeien. De tumoren in die andere gebieden verdwijnen niet, maar groeien niet meer door. Uiteindelijk wordt het tumorweefsel vervangen door littekenweefsel en is de kanker dus effectief in remissie.
MNM: Misschien kun je praten over foto-immunotherapie, of PIT, als een nieuwe behandelingsoptie voor vrouwen met gevorderde borstkanker.
AVR: PIT is een meer specifieke manier om het immuunsysteem te gebruiken, en het is inderdaad een mogelijkheid voor geavanceerde kankersituaties. In dit geval knip je de tumor niet weg; het blijft in het lichaam. De fotosensibilisator kan zich nog steeds selectief ophopen in de tumor, maar de fotosensibilisator bevindt zich nu in een geoxideerde vorm - dat wil zeggen, het wordt aangemaakt in de aanwezigheid van zuurstof en licht - en toch is het ook stabiel. Dus deze geoxideerde fotosensitizer wordt in het lichaam geïnjecteerd, waar het vervolgens de presentatie van de tumorantigenen verandert.

Het immuunsysteem kan herkennen dat kanker er is en dus moet worden geëlimineerd.
Een verwante benadering omvat het binden van de fotosensitizer aan een antilichaam, wat op zijn beurt een meer selectieve afgifte van het geneesmiddel aan het tumorweefsel mogelijk maakt, waarna de tumor wordt blootgesteld aan licht. Idealiter is het antilichaam ontworpen om te binden om de meest kwetsbare delen van de cel te bereiken, zoals de lysosomen, die spijsverteringsenzymen bevatten. Vernietiging van de lysosomen zorgt ervoor dat de kankercel zichzelf verteert door het vrijkomen van de enzymen. Dit resulteert in een sterk verminderde dosis fotosensibilisator en ook veel minder licht, omdat je een selectiever, gerichter behandeleffect krijgt. Drs. Tayyaba Hasan en Allan Oseroff zijn enkele van de pioniers van deze op antilichamen gebaseerde benadering van PIT.

Nog een andere immuungerelateerde strategie is het PDT-gegenereerde kankervaccin of gewoon PDT-vaccin. Dit is meer een benadering van het hele lichaam en het is een grote prestatie op het gebied van PDT. Met deze strategie homogeniseren ze het tumorweefsel en voegen ze een fotosensitizer toe, die vervolgens wordt geactiveerd door licht. Het onderzoek van Mladlen Korbelik in Brits-Columbia (Canada) heeft bevestigd dat het tumorweefsel dat operatief bij de patiënt is verwijderd, gemakkelijk kan worden gebruikt om zonder vertraging het PDT-vaccinmateriaal te bereiden, dat direct kan worden aangepast aan de individuele patiënt en werkt tegen tumorantigenen. voor die specifieke tumor.
Een verwante vaccinstrategie wordt uitgevoerd via intratumorale toediening van het geneesmiddel, dat wil zeggen door de fotosensibilisator rechtstreeks in de tumor te injecteren. De tumor wordt vervolgens blootgesteld aan licht, operatief verwijderd en vervolgens gehomogeniseerd. Van dit materiaal kan men een PDT-vaccin maken, na sterilisatie van het preparaat. Dit soort PDT-vaccinatie is nu een gebied van zeer actief onderzoek. Met deze experimentele benadering zijn we van mening dat je mogelijk uitgezaaide kanker kunt beheersen, hoewel er natuurlijk klinische proeven nodig zijn om deze hypothese volledig te testen.

MNM: Het PDT-vaccin lijkt een veelbelovende benadering te zijn, aangezien dierstudies significante tumordodende effecten hebben aangetoond, zelfs bij kankers die doorgaans niet reageren op immuunmechanismen. Dr. Korbelik beweert dat deze vaccinprotocollen het vermogen van PDT om een sterke immuunrespons tegen de tumor te induceren kunnen versterken en het immuunsysteem ook in staat kunnen stellen een aanhoudende en langdurige aanval op de tumor op te zetten.
AVR: Een andere benadering is hier het vermelden waard. Dit omvat het gebruik van een neutronenbundel en een boriumhoudende stof als radiosensitizer. Het borium absorbeert de neutronen, wat resulteert in een toename van lokale warmte en vrije radicalen in of in de buurt van de tumor. (Wanneer deze benadering wordt gecombineerd met antilichamen, wordt het mogelijk om het effect nog meer gelokaliseerd te maken.) Dit wordt gedaan in combinatie met PDT om het optimale effect te bereiken, maar nogmaals, het is een experimentele behandeling en behoeft verder klinisch onderzoek. De neutronenbundel vereist dure voorzieningen. Desalniettemin kan dit vooral nuttig zijn in gevallen van inoperabele, diepe of moeilijk bereikbare tumoren.

MNM: Wat gebeurt er als u PDT alleen gebruikt, zonder toevoeging van straling of immuunadjuvantia?
AVR: Als u alleen PDT gebruikt, kunt u nog steeds therapeutische effecten tegen borstkanker bereiken, maar de lichte dosis is absoluut cruciaal. De optimale doses voor licht en voor de fotosensibilisator worden nu vastgesteld door klinische proeven. Als u niet voor elk van deze factoren een voldoende dosis geeft, bestaat het risico dat u daadwerkelijk enige tumorgroei stimuleert. PDT op zich is een tumor-destructieve methode, en het doel is uiteraard volledige vernietiging of uitroeiing van de tumor. Als dit niet wordt bereikt, zal er enige resterende tumorgroei zijn. Aan de andere kant, als u PDT combineert met andere methoden, kunt u de lagere PDT-dosis gebruiken en toch langzamere tumorgroei bereiken, evenals tumorregressie en stabilisatie.

Tumorgrootte is hier een kritische overweging, zoals we eerder hebben besproken. Voor kleine tumoren kunt u PDT op zichzelf heel effectief gebruiken en totale vernietiging van de tumor bereiken. Maar voor grotere tumoren heb je combinaties nodig, zoals PDT plus chirurgie, PDT plus radiotherapie, PDT plus immuunadjuvantia, PDT plus chemotherapie en PDT plus hyperthermie. Met elke combinatie kun je de dosis van beide modaliteiten verlagen, omdat er synergie is en er verschillende tumoronderdrukkende mechanismen bij betrokken zijn. Dus in het geval van chemotherapie kun je een lagere dosis van het chemomedicijn gebruiken en daarom worden toxische bijwerkingen sterk verminderd.

Het is ook belangrijk om te begrijpen dat PDT het immuunsysteem niet onderdrukt, terwijl hoge doses chemotherapie en radiotherapie in de meeste gevallen immuunonderdrukkende effecten hebben. Wanneer we lagere doses chemo en bestraling kunnen gebruiken, zoals bij de gecombineerde PDT-aanpak, zien we de onderdrukking van de immuniteit niet en in feite zien we vaak een versterkte werking van de antikanker-immuunmechanismen.
De specifieke behandelingscombinaties die we kiezen, zijn ook afhankelijk van de voorkeuren van de patiënt. Dus als een vrouw bijvoorbeeld niet geopereerd wil worden, maar haar tumor is te groot om alleen met PDT te worden behandeld, dan kunnen we een combinatie van PDT en hyperthermie of PDT plus radiotherapie gebruiken.
MNM: En als ze ook uitzaaiingen heeft, zouden dan andere combinaties overwogen worden?

AVR: Ja, maar het hangt ervan af of de exacte locatie van de uitzaaiingen met behulp van scans kan worden bepaald. Heel vaak is het zo dat er meerdere metastasen aanwezig zijn, maar slechts één of twee kunnen worden gelokaliseerd. In dit geval richt je je op de grootste van de metastasen en behandel je die met een combinatie van PDT en immuunadjuvantia. Aan de andere kant, als we weten dat de ziekte uitgezaaid is, maar we weten niet waar een van die tumoren is, dan is de beste strategie om PDT te gebruiken met chemotherapie. In dit geval verlagen we de chemotherapeutische dosis niet. Aan de andere kant, als we één grote tumor hebben, verlagen we de dosis chemotherapie en concentreren of concentreren we alle kracht van PDT op die tumor.
MNM: Samenvattend, we hebben vier mogelijke benaderingen van immuno-PDT besproken op basis van het onderzoek dat tot nu toe is gedaan: (1) je kunt de tumor uitsnijden, homogeniseren, de fotosensibilisator toevoegen en hem dan blootstellen aan licht om een vaccin; (2) u dient de fotosensibilisator in het lichaam toe, waarna het zich ophoopt in de tumor, of u injecteert het rechtstreeks in de tumor, en geeft dan licht op de tumor om tumorceldood door necrose te veroorzaken, voordat u de tumor wegsnijdt en de voorbereiding voorbereidt. vaccin; (3) u gebruikt immuunadjuvantia samen met PDT; en (4) je kunt een fotosensibilisator met een geschikte chemische structuur buiten het lichaam activeren met licht in aanwezigheid van zuurstof en het toedienen via inhalation, intravenously or intratumorally. These different approaches can be used in the case of breast cancer and for other solid tumors with metastases as well.

**De drie belangrijkste benaderingen van fotodynamische behandeling**

MNM: Bespreek de verschillen tussen PDT, foto-immunotherapie (PIT) en systemische lichtbehandeling of SYLT.
AVR: Laten we eerst eens kijken naar het verschil tussen conventionele PDT en SYLT. De huidige definitie van PDT is het gebruik van licht samen met een fotosensibilisator, waardoor celdood (necrose) van de tumor of onderdrukking van pathogene microflora wordt veroorzaakt, terwijl het licht lokaal aan het specifieke probleemgebied wordt gegeven. Dat is waar de meeste artsen of kankeronderzoekers aan denken als ze horen over fotodynamische behandelingen. Daarentegen valt Systemische Lichtbehandeling niet onder deze definitie. Het idee achter SYLT is om de fotosensibilisator die in de bloedbaan circuleert te activeren bij blootstelling aan licht van het hele lichaam , zonder een direct cytotoxisch effect op de cellen te veroorzaken. Dus de fotosensibilisator verschuift van zijn basistoestand naar een geoxideerde toestand in het lichaam. De geoxideerde fotosensibilisator hoopt zich nu op in probleemgebieden, zoals plaatsen van kanker of infecties. Als je SYLT uitvoert, geef je licht aan de patiënt met een laser of LED, luminescerende buizen, lichtbakken of zelfs zonlicht, en probeer je vervolgens te verlichtenzoveel mogelijk van het lichaam
(zie figuur 8).



**figure 8:** *SYLT—activeren van de fotosensitizer circulerend in de bloedstroom.*

MNM: En hoe zit het met PIT?
AVR: Met onze benadering van PIT worden de fotosensitizer, zuurstof en licht allemaal buiten het lichaam samengebracht. We nemen dan die geoxideerde fotosensitizer en dienen het toe aan het lichaam. Dit is niet zoals PDT of SYLT, omdat de fotosensitizer opnieuw buiten het lichaam wordt geactiveerd. Terwijl PDT vooral wordt gewaardeerd om zijn lokale effect, is PIT een systeembehandeling, hoewel het veel milder is dan systemische behandeling of behandeling voor het hele lichaam in vergelijking met SYLT.
Dus met SYLT activeer je de fotosensitizer die in de bloedbaan circuleert, niet direct in de tumor. Maar met PIT geef je de geoxideerde fotosensitizer zonder enige blootstelling aan licht aan het lichaam zelf, dus de blootstelling aan licht is erg kort en buiten het lichaam. U levert de inhalator - een apparaat voor het inhaleren van een aërosolnevel van de fotosensibilisator - samen met de inlaat voor de laservezel, en terwijl de fotosensibilisator wordt toegediend, wordt deze ook bestraald (Figuur 9). een LED-ring, en daar hebben we een apparaat voor ontwikkeld.281 (Zie figuur 10)



De aerosol wordt dus door licht geactiveerd, gevolgd door inademing van de aerosol.

De aanwezigheid van zuurstof is cruciaal, maar er zit altijd zuurstof in de druppelaars omdat er lucht in de buis zelf zit. Je hebt dus een peroxide van de fotosensibilisator (de zuurstof hecht zich aan de fotosensibilisator), en dus levert de fotosensibilisator het superoxide-anion rechtstreeks aan de tumor. Dit oxideert de tumor effectief, verwijdert de negatieve ladingen of elektronen uit de mitochondriën en sluit ze af. Tijdens het proces worden ook de verschillende glycoproteïnen op de kankercellen veranderd, en dat is een deel van hoe PIT erin slaagt de reactie van het immuunsysteem op de tumor te verbeteren - door het oppervlak van de kankercel te beschadigen of te veranderen, waardoor de herkenning door de immuunsysteem.
In de context van kanker kan PIT worden aanbevolen wanneer er een diagnose is van infectie of orgaandisfunctie, die beide altijd gepaard gaan met ontsteking. Merk op dat de aanwezigheid van een ontsteking cruciaal is voor het succes van PIT. Zonder enige ontsteking is er geen accumulatie van de geoxideerde fotosensibilisator en dus geen behandelingseffect. Omdat PIT milder is dan SYLT, kan het in deze specifieke situaties meer de voorkeur hebben.
MNM: Misschien kunt u iets meer uitleggen waarom u denkt dat PIT en SYLT veelbelovende vormen van kankerbehandeling bieden?

AVR: Het belangrijkste voordeel van zowel PIT als SYLT is dat ze het immuunsysteem sterk ondersteunen zonder tegelijkertijd het lichaam te vergiftigen. Met PIT hoef je het lichaam niet aan licht bloot te stellen, en voor SYLT is niet veel plaatselijk licht nodig. Je kunt matig zonlicht gebruiken, en dit zal het werk doen voor SYLT. Fel zonlicht levert ongeveer 5000 joule per vierkante centimeter (J/cm2), en vijf procent daarvan, of ongeveer 250 J/cm2 per dag, zou voldoende zijn. Dus op een dag met zeer matige zonneschijn, dat wil zeggen een bewolkte dag, kan men in theorie totale uitroeiing van actinische keratitis en zelfs BCC krijgen door alleen plaatselijk de fotosensibilisator-bevattende crème aan te brengen.
Natuurlijk hebben we een gerandomiseerde klinische studie nodig om deze observaties te bevestigen. Een voorbeeld van zo'n onderzoek wordt beschreven in hoofdstuk 5. Dat onderzoek was gericht op psoriasis en gebruikte psoraleen als fotosensibilisator.282 Zonlicht kan de huid binnendringen en dieper gaan, en de organen zelfs bereiken met enkele fotonen. De vraag is of het licht voldoende doordringt om de fotosensitizer op levenskritieke plaatsen van de cellen en weefsels dieper in het lichaam te activeren.

Ongeacht het antwoord op die vraag, de zon is duidelijk de beste behandeling voor het hele lichaam of systemische behandeling. Het rode deel van het lichtspectrum is wat samenwerkt met de FloraDynamica® om het immuunsysteem tegen kanker te activeren en de verborgen infecties te elimineren. Dit zou een ideale strategie kunnen zijn voor iemand die een conventionele behandeling zoals een operatie heeft ondergaan en nu een herhaling wil voorkomen.

**Fotodynamische behandelingseffecten op het immuunsysteem**

MNM: Laten we het meer hebben over het immuunsysteem vanuit fotodynamisch oogpunt. Voor het grote publiek lijkt er een veronderstelling te zijn dat het immuunsysteem is ontworpen om kanker te bestrijden, en dat het je simpelweg zal helpen de ziekte te overwinnen door het systeem gezond of sterk te maken. Laten we eerst deze veelvoorkomende misvatting aanpakken.

AVR: We beginnen met op te merken dat het immuunsysteem ervoor zorgde dat een cluster van kankercellen voet aan de grond kreeg in het lichaam en uiteindelijk evolueerde tot een zichtbare massa die we een tumor noemen. Een interessant punt is dat waarschijnlijk de meeste kankers samenvallen met verborgen infecties en lokale ontstekingen. Dit verband tussen infectie en kanker is bevestigd door het onderzoek van vele wetenschappers, waaronder Dr. Olga Sergeeva in The Russian Oncological Scientific Center. Sommige vormen van kanker zijn gekoppeld aan schimmels zoals Candida, evenals aan verschillende virale infecties, zoals het humaan papillomavirus of HPV. Andere verborgen pro-cancereuze infectieuze agentia zijn onder meer trichomonas en andere protozoa.
Ons onderzoek geeft aan dat alle kankerpatiënten chronische, latente, lokale infecties hebben, en we zien dit feitelijk bevestigd door het gebruik van Immuno-Fluourescence Assay (IFA) in het bloed. Deze verborgen infecties zijn de broedplaats voor nieuwe kankers. Als u de Candida- en HPV-infecties geneest, zal bijvoorbeeld de precancereuze toestand van de baarmoederhals vaak verdwijnen en wordt een volledige remissie bereikt.

MNM: Laten we het hebben over de rol van het immuunceltype dat de macrofaag wordt genoemd. Bij mensen met kanker en diverse infectieziekten weten we inmiddels dat macrofagen niet goed werken. In die situaties neemt de macrofaag eigenlijk lymfocyten op, onderdrukt het immuunsysteem en bevordert het ontstekingen. Dus ook al beschouwen we macrofagen als onderdeel van het immuunsysteem, in feite kunnen hun activiteiten ervoor zorgen dat kanker blijft groeien en zich verspreiden. Geef iets meer commentaar over de rol van deze veelzijdige immuuncellen.

AVR: Ja, wanneer macrofagen zich ophopen in de tumor, kunnen ze daadwerkelijk worden "getraind" of geprogrammeerd om de groei van de tumor te ondersteunen. Dit zijn wat we tumorverwekkende of tumorgenererende macrofagen noemen. Het specifieke kankerbevorderende gedrag van deze immuuncellen lijkt sterk af te hangen van de biochemische omgeving, bijvoorbeeld als er een plaatselijke infectie is, of als er bepaalde voedings- en stressfactoren aanwezig zijn. Dus het verband tussen sommige kankers en infecties zijn de inflammatoire macrofagen die zowel lage niveaus van ROS als groeifactoren genereren. Professor Dolph Adams van de Duke University stelde voor dat overmatige consumptie van voedingsvetten, alcohol, tabak, rook en stressfactoren allemaal kunnen bijdragen aan de tumorbevorderende macrofaag.283
Wat we natuurlijk echt willen, is een sterkere immuunrespons tegen kanker genereren, wat betekent dat we de tumordodende of tumordodende macrofaag moeten kweken. Dus naast aandacht voor de zojuist genoemde leefstijlfactoren, willen we therapieën gebruiken die de tumorbevorderende macrofaag omvormen tot het tumordodende type. Licht van buitenaf, samen met een vooraf geactiveerde fotosensibilisator, is voldoende om deze reactie op gang te brengen, waardoor Mr. Jekyll in feite in Mr. Hyde verandert. Nogmaals, dit is wat we Systemic Light Treatment of SYLT hebben genoemd. Hiervoor bestuderen we Fotonaflor® en andere fotosensitizers.

Deze aanpak kan de tumordodende macrofagen activeren, waardoor we uitgezaaide ziekten kunnen aanvallen.
MNM: Vertel alsjeblieft hoe de immuuncellen worden beïnvloed door verschillende intensiteiten van lichtbehandeling, en hoe deze effecten verschillen in bijvoorbeeld bacteriële cellen of in tumorweefsels.
AVR: Wanneer we licht geven onder het doseringsniveau van 20 J/cm2, zien we het doden van deze cellen niet. De celdood genaamd apoptose begint bij een iets hogere dosering in het bereik van 70 tot 100 J/cm2. Apoptose begint veel eerder dan de andere vormen van celdood, necrose en autofagie, die beide kunnen optreden wanneer u een brandwond of massale vernietiging van het weefsel ervaart.†

Bacteriële cellen zijn veel gevoeliger voor PDT, omdat ze primitiever en kwetsbaarder zijn dan gezonde normale cellen. Dus een nog lagere lichtdosis (ongeveer 50 J/cm2) kan apoptose bij bacteriën veroorzaken. Als je dan naar het lichtdosisniveau van 20 J/cm2 gaat, krijg je wat fotochemische modificatie. Dit betekent dat er enkele reacties plaatsvinden in het weefsel, waarbij ROS optreedt bij de stimulerende concentraties. Er zijn bepaalde veranderingen in de driedimensionale structuur van het celmembraan en daarna in de celmarkers.

We moeten dus spreken over twee onafhankelijke gebeurtenissen of reeksen processen als gevolg van de ROS-actie: (1) verjonging, een proces waarbij nieuwe cellen worden gegenereerd en de oude worden geëlimineerd, en (2) verbeterde herkenning door het immuunsysteem. Beide reeksen processen zijn in strijd met de pogingen van het organisme om ROS of overmatige oxidanten te neutraliseren. De paradox hier is dat je, door de oxidanten te verwijderen of sterk te verlagen, de levensduur van bestaande cellen verlengt, maar ook de kans op kanker of infecties vergroot omdat het immuunsysteem die slechte cellen doodt met behulp van ROS.

Er zijn dus twee manieren om de levensduur te verlengen: (1) het beschermen en repareren van bestaande cellen, waardoor de voortijdige dood van die cellen wordt voorkomen, en (2) het

† Autofagie is een normaal fysiologisch proces waarbij de cel eiwitten en andere stoffen in het cytoplasma vernietigt, wat onder bepaalde omstandigheden tot celdood leidt.

verhogen van de productiesnelheid van nieuwe cellen, door de stamcellen te signaleren. Van chlorofylderivaten is aangetoond dat ze de productiesnelheid van nieuwe cellen met 20 procent verhogen in hematologische klinische onderzoeken met Bremachlorofyl®. In ons octrooi uit 2006 met de titel "Foto-immunotherapiebehandeling bij een man door een fotosensibilisator geactiveerd met elektromagnetische energie buiten het lichaam", beschreven mijn collega's en ik de mechanismen die ten grondslag liggen aan PIT en fotochemische immunomodulatie met behulp van geoxideerde porfyrines in de aanwezigheid van licht en atmosferische zuurstof .284 Ik zal de chemie kort uitleggen voor onze meer wetenschappelijke lezers.
MNM: Oké, dus dit brengt ons bij een veel technischer deel van de discussie over hoe licht en fotosensitizers interageren met het immuunsysteem, en ik weet zeker dat lezers met een goede achtergrond in bio-organische chemie geïntrigeerd zullen zijn door wat je hierover te zeggen hebt. [Noot van de redactie: lezers die onvoldoende scheikunde zijn opgeleid, kunnen ervoor kiezen om het antwoord van Dr. Reshetnikov op deze vraag over te slaan en door te gaan naar het volgende gedeelte.]

AVR: Dus vanuit het perspectief van een chemicus is het belangrijkste punt hier dat veel aromatische systemen, waaronder porfyrine-macrocycli, in staat zijn om een metastabiele peroxidetoestand van sommige perifere functies te stabiliseren, zoals de vinyl-, formyl- en carbonylresten, die kunnen worden gewijzigd door oxidatie door toevoeging van atmosferische moleculaire zuurstof. Die reactie wordt vergemakkelijkt doordat licht een soort elektromagnetische energie is, aangezien sommige aromatische (bijv. porfyrine) systemen na het absorberen van een hoeveelheid energie in een geactiveerde triplettoestand veranderen.
In deze door licht geactiveerde toestand kunnen veel ongebruikelijke en onmogelijke reacties optreden die onder normale omstandigheden nooit zouden beginnen. Er is enig mysterie over de porfyrinereacties, in die zin dat sommige delen van porfyrines gemakkelijk worden geoxideerd tot peroxiden. Wat echt verbazingwekkend is, is dat die peroxiden ongelooflijk lang meegaan en stabiel zijn. De peroxiden omvatten superoxide-anionen.

De verhoogde immuunherkenning vindt dus plaats door chemische reactie van biomoleculen met ROS. Zuurstof, gaande van atmosferisch O2 naar O3, 1O2 en O, hecht zich aan de biomoleculen, waardoor polaire delen ontstaan. Er is dan een ruimtelijke vervorming van celreceptoren of markers die verantwoordelijk zijn voor de functie van presentatie aan het immuunsysteem.
Dit is hoe het gebeurt, beginnend in een zure en reducerende omgeving van de tumor met een bekende reactie van het superoxide-anion (zuurstof gehecht aan het porfyrine), dat voorheen gevormd werd uit het porfyrine en zuurstof onder licht. De reactie wordt dismutatie genoemd en resulteert in singlet zuurstof en waterstofperoxide:
(porfyrine).O2- + (porfyrine).O2- + 2H+ -> 2porfyrine + O2O2 + 1O2 (1).
Bovendien wordt hydroxylradicaal gevormd als gevolg van de reactie tussen het superoxide-anion en waterstofperoxide uit het bovenstaande proces:
(porfyrine).O2- + H2O2 + H+ -> porfyrine + O2 + H2O + OH. (2)

Dan, bij opnieuw reageren met het superoxide-anion, maakt dit nog een molecuul singlet zuurstof:
(porfyrine).O2- + OH. -> OH- + 1O2 (3).
Daarom zijn de eindproducten in de tumor - opnieuw in afwezigheid van licht - zuurstof, waterhydroxide-anion (alkali) en singlet-zuurstof. De singlet zuurstof is net iets zwakker als oxidatiemiddel dan de hydroxylradicaal.
Onder bepaalde omstandigheden kunnen zuurstof en singletzuurstof verder leiden tot ozon en een zeer reactieve vorm van atomaire zuurstof:
O2 + 1O2 -> O3 + O (4).
Zuurstofbevattende radicalen zijn bijproducten van zowel de reactieve zuurstofspecies van de fotosensibilisator (de ROS) als de geoxideerde substraten of biomoleculen. Op basis van chemiluminescentiemetingen weten we dat deze ROS minuten tot tientallen uren kunnen aanhouden. Ze kunnen een belangrijke rol spelen in PIT, wat bijdraagt aan het oxiderende vermogen van het fotosensitizer-peroxide zelf dat zich ophoopte op de plaats van de ziekte. Dus de biomoleculen die op de buitenste membranen van kankercellen (of bacteriële cellen) zitten, worden fotochemisch gemodificeerd onder invloed van de peroxiden en andere ROS. Omdat veel van de biomoleculen de rol spelen van signaalmoleculen en receptoren, en veel ook herkenningsbindings-plaatsen hebben, is de antigeenpresenterende functie veranderd. Dit leidt tot een betere herkenning door het immuunsysteem en dus tot een betere ziektebestrijding.

Bovendien kan ROS zich gemakkelijk hechten aan de meervoudig onverzadigde vetzuren (PUFA's) vanwege hun dubbele bindingen. De ROS hechten zich aan de koolstof, waardoor waterstof of elektro-positieve delen van de moleculen gemakkelijk worden geëlimineerd. Als het dat doet, verandert het de ruimtelijke oriëntatie van het molecuul, en de resulterende verandering in de configuratie maakt het gemakkelijker herkend door het immuunsysteem. Dus, tot slot, de antigeenpresentatie op de tumorcellen en bacteriële cellen wordt verhoogd, en dit maakt deze cellen plotseling veel kwetsbaarder voor het immuunsysteem.

**Radiotherapie, chemotherapie en andere benaderingen**

MNM: Hoe verschilt deze op licht gebaseerde benadering van kankerbehandeling van bijvoorbeeld bestraling of radiotherapie?

AVR: Technisch gezien is er geen verschil. Zowel bestraling als PDT kunnen verschillende delen van de kankercel aantasten, bijvoorbeeld het DNA en de mitochondriën. Het grote verschil is echter dat de PDT kankercellen selectiever kan doden en daardoor minder bijwerkingen heeft. Zoals we eerder opmerkten, heeft PDT de neiging om het immuunsysteem te helpen of te ondersteunen in plaats van het te schaden, en dit kan erg belangrijk zijn in het geval van kanker.
MNM: Wanneer de immuniteit van kankerpatiënten wordt onderdrukt, zijn ze kwetsbaarder voor levensbedreigende infecties en waarschijnlijk ook kwetsbaarder voor uitgezaaide verspreiding van de ziekte. Dus in het algemeen, wanneer zou u PDT en bestralingsbehandelingen willen combineren?
AVR: De combinatie van PDT en radiotherapie wordt over het algemeen aanbevolen bij grotere tumoren, zoals een borst- of longtumor die groter is dan 2 centimeter. Bij gebruik op dezelfde tumor kunnen zowel de lichtdosis als de stralingsdosis worden verlaagd, wat resulteert in minder toxische bijwerkingen. Over het algemeen resulteert PDT op zichzelf in een veel betere kwaliteit van leven in vergelijking met conventionele behandelingen. Vergeleken met weken of maanden van radiotherapie of chemotherapie, heeft PDT patiënten in staat gesteld om tijdens hun herstel een normaler leven te leiden.

MNM: Over chemotherapie gesproken, het heeft natuurlijk zijn voor- en nadelen. De toxische effecten zijn een grote zorg voor zowel patiënten als oncologen, en dan is er het probleem dat sommige tumorcellen resistent zijn tegen de chemodrugs. Wat is uw mening over chemotherapie als kankerbehandeling?
AVR: In april 2012 woonde ik een conferentie bij van chemotherapeuten van het Russisch Oncologisch Wetenschappelijk Centrum genoemd door NN Blokhin. De focus van de conferentie lag op recent onderzoek naar veel vooraanstaande chemotherapiemedicijnen. In alle klinische onderzoeken werd het ene chemomedicijn met het andere vergeleken, maar het succes was uiterst beperkt. Sommige onderzoeken toonden een overlevingsvoordeel van misschien twee of maximaal drie maanden, maar het was nogal deprimerend voor alle aanwezigen.
Helemaal aan het einde van de conferentie sprak de voorzitter over een enkel geval waarin een 80-jarige man, een vooraanstaande academische wetenschapper, werd gediagnosticeerd met stadium IV longkanker, bevestigd door standaarddiagnoses.

Hij had meerdere vlekken in de longen door middel van röntgenfoto's, samen met zeer hoge kankermarkers. Vanwege zijn leeftijd bood de voorzitter hem nu de mogelijkheid om zonder chemotherapie te gaan, om de kwaliteit van leven te behouden voor de tijd die hij nog had. In plaats daarvan volgde hij een plantaardig dieet, kruiden en een speciale behandeling met gekookte tomaten (zonder de schil) en een zelfgemaakt extract van bijenmotlarven (Galleria mellonella).
In een jaar tijd kwam deze oudere heer volledig vrij van kanker terug, aldus de conferentievoorzitter. Iedereen in de zaal ademde uit toen de algehele stemming veel minder depressief werd. De conferentie werd gesloten aangekondigd en de deelnemers gingen drinken en vieren. Het punt is dat alternatieven echt kunnen werken, en chemotherapie-experts weten dat deze medicijnen patiënten schade berokkenen. Het is moeilijk te zeggen hoeveel chemotherapie echt werkt, omdat geen van de klinische onderzoeken chemotherapie met geen behandeling vergelijkt. In plaats daarvan vergelijken ze alleen het ene chemomedicijn met het andere.
MNM: De veronderstelling is dat geen enkele behandeling, of behandeling van uitgezaaide ziekte zonder chemotherapie, gewoon onethisch is. Maakt u zich dus zorgen over kankerpatiënten die PDT met Bremachlorin® krijgen en die geneesmiddelen voor chemotherapie gebruiken of onlangs hebben gebruikt die mogelijk lichtgevoelige eigenschappen hebben?

AVR: Bij chemotherapie zal Bremachlorin® geen probleem zijn omdat mensen worden blootgesteld aan de normale of matige hoeveelheid daglicht. Sommige clinici hebben de wens geuit om PDT, PIT en SYLT als adjuvans bij chemotherapie in hun klinieken te gebruiken. Patiënten die worden behandeld met 5-FU, Xeloda of andere lichtgevoelige geneesmiddelen moeten echter voorzichtig zijn met blootstelling aan krachtige of geconcentreerde lichtbronnen. Die chemodrugs zijn niet zo selectief voor kankerweefsels als Bremachlorin® of Fotonaflor®, dus ze kunnen bij blootstelling aan licht leiden tot meer schade aan normale weefsels. Toekomstig onderzoek zal overtuigender kunnen aantonen hoe chemo samen met deze fotodynamische modaliteiten kan worden gebruikt.
MNM: Het lijkt erop dat veel onderzoek zich heeft gericht op kankers waarvoor chemotherapie en bestraling niet effectief zijn geweest, kankers zoals hilair cholangiocarcinoom of slokdarmkanker. Beide vormen van kanker zijn meestal zeer resistent tegen chemotherapie, dus het is logisch dat mensen geïnteresseerd zouden zijn in PDT als alternatief voor conventionele chemotherapie. Welke kankers zijn volgens u het meest effectief te behandelen met fotodynamische strategieën, of is het te moeilijk om deze vraag te beantwoorden?

AVR: Mijn collega's hebben uitstekende resultaten gezien met hilair cholangiocarcinoom en centrale longkanker (adenocarcinoom van de long), en we kunnen hier uitstekend onderzoek naar aanhalen. BCC†, melanoom van de huid, maagkanker en slokdarmkanker kunnen ook goede reacties hebben. Er zijn bepaalde tumortypes die heel goed reageren, en andere die niet goed reageren. Het is dus niet per se een gegeven dat alle oppervlakkige tumoren gaan reageren.

† Nodulaire laesies zijn inbegrepen, en deze zijn niet gemakkelijk te behandelen met ALA-derivaten, die alleen de erosieve BCC kunnen behandelen, maar niet de nodulaire laesies. Die laesies zijn vrij dik, tot ongeveer 2 cm diep; sommige van mijn collega's hebben een extreem hoog responspercentage opgetekend met nodulaire laesies.

Bij invasieve borstkanker hebben we bijvoorbeeld slechts gedeeltelijke reacties waargenomen, met tumorkrimp of -stabilisatie, maar geen volledige reacties.

Toch moet worden opgemerkt dat de gedeeltelijke respons kan worden bereikt, zelfs nadat de tumor resistent is geworden tegen conventionele behandeling met chemotherapie en radiotherapie, en daarom is het heel goed mogelijk dat de overleving door PDT wordt verlengd als gevolg van ziektestabilisatie.

**De verschillende fotosensitizers ontwikkeld door Dr. Reshetnikov**

MNM: Laten we beginnen met te praten over de basisverschillen tussen Radachlorin®, Bremachlorin®, Fotonaflor® en FloraDynamica®. Moet een van deze worden beschouwd als "natuurlijke" fotosensitizers, of worden ze beter beschouwd als synthetische drugs?

AVR: Als we het hebben over deze verschillende fotosensitizers en hun samenstelling, dan zijn er drie categorieën om te overwegen: natuurlijk, kunstmatig en synthetisch.

De term natuurlijk betekent dat het medicijn is afgeleid van plantaardig of dierlijk materiaal. Er zijn op dit moment ongeveer 130 van dergelijke stoffen bekend.

Dergelijke medicijnen zijn het onderwerp van farmacognosie, een discipline die etnobotanie en medicinale chemie samenbrengt. Allantoïne, berberine, betulinezuur, nicotine, cafeïne, morfine, menthol, kinine, papaïne (van papaja) en rutine (van sinaasappelen) zijn veelvoorkomende voorbeelden van natuurlijke medicijnen. In ons boek noemen we enkele andere veelvoorkomende voorbeelden van natuurlijke medicijnen, namelijk hypericine uit sint-janskruid, glycyrrhizine uit drop, curcumine uit kurkuma en het psoraleen dat in verschillende groenten wordt aangetroffen.

Aan de andere kant betekent de term kunstmatig dat de oorspronkelijke stof een soort chemische wijziging heeft ondergaan. Daarentegen zijn synthetische middelen afgeleid van eenvoudige voorlopers of bouwstenen. Hoewel ze als kunstmatig kunnen worden bestempeld, kan hun chemische structuur identiek zijn aan die van natuurlijk voorkomende middelen. Veel geuren vallen bijvoorbeeld in deze categorie. Synthetische middelen zijn vaak ontworpen om krachtiger effecten te hebben dan de natuurlijke verbindingen of middelen waarmee ze enkele zeer sterke overeenkomsten kunnen vertonen.
MNM: Welke van de fotosensitizers die u heeft ontwikkeld, heeft de grootste potentie of effectiviteit in termen van PDT-toepassingen?

AVR: Als fotosensibilisator kan Fotonaflor® kankercellen gemakkelijker binnendringen en doden dan Radachlorin® en Bremachlorin®, dus het zou natuurlijk als superieur aan die twee worden beschouwd. Thermochlorin® zou hier ook kunnen worden opgenomen, hoewel we dit in de toekomst verder moeten onderzoeken. In de farmacologie zouden we zeggen dat Fotonaflor® een veel sterkere lipofiliciteit heeft - een eigenschap die het vermogen weerspiegelt om door de lipiden of vetten te gaan waaruit celmembranen bestaan. Deze “lipidenminnende” eigenschap is tien keer hoger in Fotonaflor® dan in Radachlorin®, en toch is Fotonaflor® tegelijkertijd ook in water oplosbaar. Deze kenmerken betekenen dat het middel een hogere mate van biologische beschikbaarheid of beschikbaarheid heeft voor het doelweefsel, in dit geval kanker! Het medicijn kan dus van het waterige bloed (waar het in water oplosbare deel de belangrijkste rol speelt) naar het lipide-rijke celmembraan (het in vet oplosbare deel van de fotosensibilisator, waardoor het oplost) en in de kanker terechtkomen.
De meest effectieve medicijnen hebben een goede balans tussen oplosbaarheid in olie en water. Lage oplosbaarheid in water betekent een langzame absorptie en werking, maar als de oplosbaarheid in water te hoog is, zal de oplosbaarheid in vet lager zijn, zodat de fotosensitizer niet in de kankercel kan doordringen en de belangrijke celorganellen zoals mitochondriën en lysosomen kan bereiken.

Als gevolg hiervan was de werkzaamheid van Fotonaflor® in de context van PDT, zoals bepaald met behulp van de MTT-test op feochromocytoomkankercellen van ratten (PC12), 150 keer hoger dan die van Radachlorin®. Met andere woorden, het was in staat om die kankercellen veel effectiever te doden in vergelijking met de andere fotosensibiliserende geneesmiddelen. Dit experiment omvatte 670 nm laserlicht met een dosis van 20 J/cm2.
MNM: Laten we voor onze lezers de criteria samenvatten die helpen bij het bepalen van de superioriteit van een fotosensitizer. Ik ga ervan uit dat Fotonaflor® aan al die criteria voldoet.
AVR: Ja, Fotonaflor® is een ideale fotosensibilisator omdat het aan alle volgende criteria voldoet: (1) een in de handel verkrijgbaar, chemisch zuiver medicijn, een geneesmiddel dat is samengesteld uit een enkele stof, niet uit een mengsel; (2) preferentiële opname door de tumor of kankercellen, wat betekent dat het geneesmiddel zeer selectief is voor die doelcellen in tegenstelling tot de normale, gezonde cellen; (3) lage donkere toxiciteit maar uitzonderlijk sterke fotocytotoxiciteit (vermogen om kankercellen te doden bij lichte verlichting) - opnieuw, dit is 150 keer hoger dan die van Radachlorin®; (4) uitstekende klaring of snelle verwijdering uit het lichaam; (5) snelle accumulatie (van 15 minuten tot vijf uur) en snelle eliminatie; (6) een sterke absorptiepiek bij lichtgolflengten groter dan 630 nm (dat wil zeggen, het absorberen van de langere golflengten); (7) goede kwantumopbrengst van singletzuurstof, wat inhoudt dat een grote hoeveelheid reactieve zuurstofspecies wordt geproduceerd om de kankercel te helpen doden; (8) goede oplosbaarheid in water, en (9) gemak van toediening via verschillende routes.
MNM: Hoe heb je dat bereikt?
AVR: Door het karakter en de ruimtelijke oriëntatie van de functies van chloor e6 te veranderen. Chloor e6 is een fotosensibilisator afgeleid van het chlorofyl a dat wordt aangetroffen in Spirulina, en het wordt gekenmerkt door een sterk lichtgevoelig vermogen, goede oplosbaarheid in water en nog steeds enige oplosbaarheid in vet en snelle eliminatie uit het lichaam. Veel andere wetenschappers zijn om deze redenen geïnteresseerd in chloor e6. Het heeft dus gediend als een zeer goede voorloper.
MNM: Misschien kun je iets specifieker praten over hoe het zich in het lichaam gedraagt nadat het is omgezet in Fotonaflor®.

AVR: Als u een Fotonaflor®-injectie zou krijgen, zou het niveau van het medicijn zeer snel in het lichaam beginnen te dalen. Elke 15 minuten wordt Fotonaflor® met 80 procent verminderd. Dus na drie uur is er bijna niets meer van het medicijn over. Het meeste van wat de tumor in de eerste 15 minuten opneemt, is wat de tumor doodt, en het lichaam elimineert gemakkelijk de rest.
MNM: Heb je geprobeerd een orale formulering van Fotonaflor® te maken?
AVR: Nog niet. In plaats daarvan ontwikkelde ik FloraDynamica®, wat in feite een oraal supplement is dat pure chloor e6 bevat, en chemisch zo veel eenvoudiger dan Fotonaflor®. Ik ben tot nu toe erg blij met FloraDynamica® omdat deze stof vrij goed wordt verdragen op basis van onze jarenlange observatie en monitoring van het gebruik ervan bij mensen. Het gemakkelijk beschikbaar maken voor het organisme, stabiel tijdens opslag en gebruiksvriendelijk was niet eenvoudig, maar het is een succes geworden. Nu heeft het een unieke formule en een gepatenteerd productieproces.
MNM: Zijn Bremachlorin® en Fotonaflor® de enige fotosensitizers afgeleid van Spirulina? Zijn er andere fotosensitizers die zijn afgeleid van algen of planten, en zijn dat ook chloorverbindingen?

Het gemakkelijk beschikbaar maken voor het organisme, stabiel tijdens opslag en gebruiksvriendelijk was niet eenvoudig, maar het is een succes geworden. Nu heeft het een unieke formule en een gepatenteerd productieproces.

AVR: Er zijn er eigenlijk meerdere die afkomstig zijn van Spirulina of andere soorten algen. Op dit moment is Tookad® (van Novartis) een ander medicijn dat ook uit algen komt. Het verdwijnt snel uit het lichaam, in slechts ongeveer 15 minuten. U kunt dus bepaalde blaaskankers of verschillende oogproblemen behandelen, zoals maculaire degeneratie. Er zijn enkele andere van planten afgeleide fotosensibilisatoren die uit Duitsland komen (BLC, voor Biolitec Chlorin, en hetzelfde chloor e6 door Life Medics GMBH), Wit-Rusland (Fotolon, verklaard door de fabrikant als een zuiver zout van chloor e6, en PVP-chlorin p6), Rusland (Fotoditazin, door de fabrikant verklaard als een zuivere formulering van chloor e6), China (chloor p6, chloor e6) en de Verenigde Staten (MACE, een chemisch gemodificeerd chloor e6 door Light Sci- ences Oncology, Inc. en hypericine).
Nogmaals, chloor e6 heeft echter een zeer snelle accumulatie en snelle eliminatie, dus het bereik van mogelijke behandelingen is beperkt. Bovendien hoopt chloor e6 zich voornamelijk op in normale bloedvatwanden. Wat chloor p6 betreft, het is slecht oplosbaar in water en de algehele biologische beschikbaarheid van chloor p6 is inferieur.

MNM: Ik begrijp dat Bremachlorin® al wordt gebruikt als fotosensibilisator voor PDT in klinieken en dat er onderzoeken gaande zijn. Vertel over de samenstelling en hoe de verschillende componenten hun effecten op kanker uitoefenen.
AVR: Bremachlorin® heeft drie componenten die gericht zijn op verschillende aspecten van kankerbiologie: (1) vasculaire schade, of interferentie met angiogenese, de groei van nieuwe bloedvaten die op hun beurt tumoren in staat stellen te groeien; (2) schade aan het celsignaleringssysteem (door beschadiging van de membranen van de kankercel), wat gepaard gaat met verhoogde herkenning door de immuunafweer tegen kanker; en (3) schade aan de membranen van de interne structuren van de kankercel, de organellen en in het bijzonder de mitochondriën en het DNA.

Bremachlorin® bevat dus drie componenten die zorgen voor dit veelzijdige potentieel om tumoren te doden. Ten eerste is er chloor e6, dat zich richt op de bloedvaten. Ten tweede is er chloor p6, dat zich richt op het plasmamembraan of de buitenste schil van de kankercel. En ten derde is er purpurine 5, dat zich richt op de mitochondriën en lysosomen en de kern van de kankercel. Wanneer je de accumulatiepatronen onderzoekt, zie je dat het van de bloedbaan naar het stroma gaat. Binnen het eerste kwartier gaat het naar het bloed en verplaatst het zich vervolgens naar het endotheel van bloedvaten en stroma (dwz het grootste deel van het tumorweefsel), waar het ongeveer drie uur blijft. Na dat punt maakt het zich los van verschillende eiwitten en verplaatst het zich naar de celmembranen, om uiteindelijk de celorganellen te bereiken ongeveer zes of zeven uur vanaf het moment van intraveneuze toediening.

In de vaten zie je in eerste instantie alleen chloor e6, waardoor bij belichting de Von Willebrand Factor (Factor VII) vrijkomt. Dan komt histamine vrij en verwijden de bloedvaten zich eerst, wat schade langs het vat veroorzaakt en resulteert in het optreden van trombose (occlusies in de kleine bloedvaten), en vervolgens een vernauwing van de bloedvaten (ischemische reactie), die wordt gezien op de huidoppervlak als een witte rand rond de verlichte tumor. Dit fenomeen doet zich voor als er kort na toediening van Bremachlorin® licht wordt gegeven (binnen het eerste uur) en de reactie na verloop van tijd afneemt en na vier uur vrij minimaal of moeilijk te zien is.

Dit voorkomt uitzaaiing omdat de tumor in wezen stikt zonder zuurstof of voedingsstoffen. Het effect is echter slechts tijdelijk, omdat de tumor deze gebeurtenis kan omzeilen en kan blijven groeien rond de periferie van het geëlimineerde of dode (necrotische) weefselgebied. En dit is de reden waarom het gebruik van pure chloor e6 (zoals het geval is bij sommige fotosensitizers zoals Fotolon en Fotoditazin), kan leiden tot een recidief of terugval van de tumor. Bijna al deze geneesmiddelen hebben een zeer goede gedeeltelijke respons maar een lage volledige respons omdat ze alleen de eerste fase aanpakken, dwz de tumor verstikken door de angiogenese te belemmeren. In de meeste gevallen is de remissieperiode niet erg lang omdat sommige kankercellen erin slagen te overleven.

Daarom had ik het idee dat het nuttig zou zijn om nog een stap verder te gaan en nog een fotosensibilisator aan de compositie toe te voegen die langer in het weefsel zou blijven en die van de vaten naar het stroma zou gaan. Dit idee werd daarna volledig ondersteund door Dr. Thierry Patrice uit Nantes, Frankrijk, een briljant onderzoeker en een van de topuitvinders. Daarom gebruiken we in de samenstelling chloor p6 - het plakt aan olie en elk soort vet, dus het heeft een sterkere affiniteit voor de lipoproteïnen (LDL)-voedseldragers, evenals voor macrofagen die sterk geconcentreerd zijn in tumoren. Op deze manier kan het van de bloedbaan naar het stroma van de tumor gaan, waar het enige tijd blijft voordat het wordt opgenomen door de LDL-receptoren op kankercellen, vervolgens wordt opgenomen in lysosomen en verteerd door de kankercellen.

Nu beschadigt licht het membraan van de kankercel omdat de fotosensibilisator zich in de LDL-receptor op het membraan bevindt. Microscopische foto's hebben onthuld dat het licht gaten in het membraan veroorzaakt, en wanneer een kritiek aantal gaten aanwezig is, heb je apoptose, of geprogrammeerde celdood of "celzelfmoord". Als er niet genoeg gaten zijn, kunnen de kankercellen herstellen van de apoptose, met behulp van lipidereservoirs of "vlotten" om de gaten te vullen. De kankercel kan de omvang van de schade monitoren. Als er echter te veel schade is opgetreden, zal de cel zelfmoord ondergaan. Dit is hoe apoptose plaatsvindt. Als de schade kan worden gerepareerd, worden de lipiden over het membraan verdeeld om de gaten in wezen te dichten. (Terzijde, een soortgelijk soort schade gebeurt met PDT met betrekking tot de interne celstructuren die lysosomen worden genoemd. Wanneer die structuren beschadigd zijn, lekken de lytische enzymen die erin zitten in het cytosol en verteren alles eromheen. Dit is hoe autofagie optreedt.)

Dit is overigens analoog aan hoe de huid op zonlicht reageert. Bruin worden is de manier waarop het lichaam zichzelf beschermt; maar veel mensen krijgen zonnebrand omdat de UV-schade te groot is om te herstellen. Als u zich verbrandt, is dat vergelijkbaar met het feit dat de cel zichzelf niet kan herstellen.
Een bijkomend punt is dat tumorcellen kunnen worden gezien als tieners die uit balans zijn. Als ze voldoende middelen of steun van de samenleving hebben, zullen ze overleven en blijven functioneren en een positieve rol spelen in de samenleving. Als ze dergelijke steun niet hebben, kunnen ze de neiging hebben om tamelijk destructief te zijn, zichzelf te vernietigen of zelfs zelfmoord te ondergaan (apoptose).
MNM: Vertel eens wat meer over de rol van de tweede component, chloor p6.

AVR: Er vanuit gaande dat je ongeveer drie uur na de injectie (PI) licht geeft, dan heb je meer effecten. (Opmerking: als u 5-6 uur of zelfs binnen 25 uur PI wacht, kunt u dit effect nog steeds hebben.) Op dit punt wordt het chloor p6 naar het lysosoom getransporteerd. Als je licht geeft, is er perforatie van het lysosoom, en dus komen de peroxiden en andere enzymen vrij door de intracellulaire matrix, en het chloor lekt in de cel en beschadigt het skelet (assemblage van buisvormige eiwitten) in de cel bij licht activering, waardoor de cel instort of krimpt. Er is een langzame disfunctie van de cel die uiteindelijk eindigt in apoptose. De tumor krimpt langzaam of wordt in het lichaam geresorbeerd. Als je om zes uur het licht geeft, krijg je een langzamere tumorresorptie maar heb je ook minder kans op herstel (of omkering), dus langzaam maar zeker krijg je betere resultaten. Daarom heeft men na zes uur een driemaal lagere lichtdosis nodig dan wanneer u drie uur na toediening bestraalt.
Merk op dat normale, gezonde cellen een veel lagere accumulatie van het chloor p6 hebben en dat er ook geen licht op schijnt (uitgaande van plaatselijke blootstelling aan licht, zoals bij lasertherapie), dus dit effect zal niet optreden. Bij gebruik van pure chloor p6 mogen mensen echter een maand niet in de zon. Gelukkig is dit niet het geval wanneer het wordt gecombineerd met chloor e6 zoals in Bremachlorin®.

MNM: Hoe zit het met Purpurin 5, de derde component?
AVR: Dit wordt gemakkelijk geoxideerd en creëert peroxide- of CN-bruggen naar de specifieke hydroxy- en aminogroepen van eiwitten die lysine, arginine of serine bevatten. Zo wordt het een ideale sonde die stevig is gebonden aan sommige eiwitten door de specifieke interacties. Zijn geoxideerde vorm hecht zich dus eerst aan eiwitten of aan lipoproteïnen, zoals een ruiter die in het zadel van een paard stapt. Dit kan zowel in de bloedbaan als op het plasmamembraan van de tumorcel gebeuren. Er zijn dan meerdere transportpaden naar de cel omdat er een verscheidenheid aan eiwitten de cel binnenkomen. Bijna elk eiwit kan de -OH-groep of -NH2 dragen. Terwijl het zich in de tumor bevindt, veroorzaakt het verdere oxidatie door de peroxidecascadereacties (generatie van de reactieve zuurstofspecies, ROS). Dit is nog een reden waarom het zo belangrijk is om preferentiële accumulatie in tumoren te hebben, zolang je de juiste dosering hebt.

Na aanhechting aan het eiwit wordt de Purpurin 5 vervolgens de cel in getransporteerd. Het blijft verbonden of gebonden aan fragmenten van eiwit totdat de spijsvertering begint. Zelfs als het door het lysosoom gaat, zal er geen splitsing zijn van de binding tussen het eiwit en purpurine 5. Hierdoor kan het de mitochondriën bereiken, waar het vast komt te zitten aan het mitochondriale membraan en daar blijft, wat de energiecyclus van de cel verstoort. Er zijn kleine en grote groeven in het mitochondriale DNA, zodat de Purpurin 5 kan intercaleren met het DNA. Het beweegt ook in het nucleaire DNA. Deze genetische schade omvat enkel- en dubbelstrengs schade aan het DNA, zodat de spiraal wordt gespleten of doorgesneden. Merk op dat enkelstrengs schade kan worden gerepareerd, maar niet de dubbelstrengs. Wanneer u de lichtbehandeling geeft, kunt u de schade in kankercellen aantonen, maar niet in normale cellen, omdat de schade gericht is op kankercellen en normale cellen spaart.

De Purpurin 5 is de meest kritische component in termen van het uiteindelijk doden van de tumor. Het is de dolk, de ultieme dodelijke slag. De verbinding is chemisch zeer instabiel en moet daarom worden gecombineerd met Ce6 en Cp6 - ja, ze blijven aan elkaar plakken - om stabiel te worden. De Ce6 en Cp6 helpen om de P5 aan de tumor te leveren. Dit vermogen om in de tumor te worden getransporteerd, is essentieel voor het succes van de behandeling. Je zou ze kunnen zien als de Drie Musketiers. En dankzij dit prachtige trio, als je ze gebruikt om fluorescente diagnoses te stellen, zal eerst de hele tumor glanzen, dan individuele cellen, dan de organellen.
MNM: Wat zijn de belangrijkste beperkingen van Bremachlorin®?
AVR: Beperkingen zijn hetzelfde als voor andere fotosensitizers, met name de uitdagingen van voldoende lichtpenetratie en het omgaan met dichte tumorstructuren zoals sarcomen. Tot de selectiecriteria behoren ook het hebben van oppervlakkige tumoren, met een tumordiepte van niet meer dan zeven millimeter, en het niet behandelen van sarcomen of bottumoren vanwege problemen met selectieve ophopingen.

MNM: Hoe zit het met huidreacties bij gebruik van Fotonaflor®?
AVR: Deze wordt in het ziekenhuis gegeven in het kader van PDT of PIT. We hebben nooit enig bewijs gezien dat het huidfototoxiciteit heeft. Als er huidreacties zijn, moet de patiënt zich tot zijn of haar arts wenden en met hen overleggen.
MNM: Dus om de fotodynamische effecten van het gebruik van Bremachlorin® samen te vatten: we hebben hogere concentraties fotosensibilisator in kankercellen, een dosis- en tijdafhankelijk proces dat resulteert in een grotere kans op dubbelstrengs DNA-breuken in de kankercellen. Een langere periode van accumulatie en preferentiële accumulatie in kankercellen lijkt de sleutel te zijn. Hoe meten andere chloorverbindingen op de markt zich tot Bremachlorin®?
AVR: Veel van deze andere chloorverbindingen zijn erg duur en ook niet stabiel of moeilijk te leveren. Eenvoudige productietechnologie is een belangrijk criterium, maar veel van deze chloorverbindingen zijn niet eenvoudig te produceren.
MNM: Gelieve te praten over de effecten van Bremachlorin® op het immuunsysteem in het kader van lichtbehandeling.

AVR: Er zijn drie soorten lichtdosis bij een enkele toediening van 1 mg/kg Bremachlorin®: schadelijke, drempel- en stimulerende lichtdosis. De schadelijke lichtdosis is 200-300 joule per vierkante cm. Boven 300 J/cm2 bestaat het risico van beschadiging van de omliggende gezonde weefsels. Soms wordt dit gedaan om agressievere tumoren te raken, zoals kleincellig longcarcinoom, zodat ze 600 J/cm2 geven, ook al is het schadelijk voor sommige van de gezonde weefsels van de long. De schadelijke dosis veroorzaakt necrose.

De drempel van lichtbehandeling is 20-100 joule per vierkante cm. Dit zit tussen stimulatie en onderdrukking in. Het bereik van 20-50 J/cm2 wordt gebruikt voor het doden van microben. De laservezeltechnologie moet goed ontworpen en van zeer hoge kwaliteit zijn om een homogeen licht aan de tumor te leveren. Als de lichtbundel zwak is of de lichtvlek onregelmatig is, kan het de tumor juist stimuleren, vooral in de periferie.
MNM: Is er een therapeutische toepassing voor een dosis lager dan 20 J/cm2?
AVR: Ja, die is er. Beneden 20 J/cm2 is stimulerend voor de macrofagen en het immuunsysteem, en ook voor de huidcellen. Naast het stimuleren van het immuunsysteem, is deze lagere dosis licht nuttig voor verjonging en regeneratie. Dit is waarom je niet wilt dat mensen te veel zonlicht krijgen wanneer ze proberen de huid te verjongen. Overmatige blootstelling aan de zon versnelt de veroudering van de huid, zoals we in hoofdstuk 2 bespreken. Evenzo houdt een effectieve en veilige fotoverjonging in dat je in de ochtendzon (vóór 10.00 uur) en dan weer in het avondlicht (na ongeveer 17.00 uur ), gedurende slechts een uur, terwijl u FloraDynamica gebruikt of onze fotoregeneratieve cosmetica gebruikt.

MNM: U noemde FloraDynamica®. Beschrijf dit product en leg de voordelen uit in vergelijking met andere fotosensibiliserende middelen.
AVR: In FloraDynamica® is het actieve bestanddeel het zogenaamde actieve wateroplosbare chlorofyl-AWSC® in de vloeibare glycerolmatrix. Zowel FloraDynamica® als AWSC® zijn handelsmerken. Ook al is dit chloor e6, we presenteren het als chloor met glycerolgroepen eromheen. Simpel gezegd, dit is een chlorofylderivaat. Bij orale inname wordt het door de spijsverteringsenzymen afgebroken tot een aantal componenten, waaronder chloor e6, chloor p6, purpurine 5 en andere, maar gemakkelijke penetratie (goede biologische beschikbaarheid) wordt bereikt door de afgifte van glycerol.

Het belangrijkste voordeel van het gebruik van FloraDynamica® is dat het niet snel uit het lichaam wordt geklaard omdat de dosis onder de herkenningsdrempel van de lever ligt. De meeste medicijnen en medicijnen moeten de lever omzeilen. FloraDynamica® gaat gemakkelijk door de lever en in de bloedbaan, en heeft dan ongeveer een week nodig om zich op te bouwen in het lichaam, met selectieve accumulatie in abnormale weefsels of gemuteerde cellen.
MNM: Bestaat er bij FloraDynamica® een risico op bijwerkingen?
AVR: Ja, bij elke fotosensitizer speelt de hoeveelheid een grote rol. Ten tweede zijn de lichtdosis en lichtblootstelling belangrijk. En ten derde kunnen het huidtype van het individu en andere individuele factoren een rol spelen. Allergische personen kunnen huidreacties krijgen, zoals blaren, roodheid, zwelling en in feite veranderingen die vergelijkbaar zijn met zonnebrand. Door het vrijkomen van histamine lijkt het vaak op uitslag. Als het verschijnt, moet de persoon het gebruik een paar dagen staken (of totdat de ongemakkelijke symptomen verdwijnen), maar daarna is verder gebruik mogelijk. Ook de lichtblootstelling en de productopname moeten worden verminderd. Ook minder naar de zon gaan en meer donkere kleding gebruiken.

**Andere gedachten en opmerkingen**

MNM: Het is opmerkelijk dat er zoveel uitstekende PDT-middelen uit de plantenwereld komen. Misschien kun je een beetje ter zake zeggen hoe planten ons kunnen leren over PDT.
AVR: PDT-reacties vinden voortdurend plaats in groene bladeren, maar de gegenereerde singletzuurstof wordt gedoofd door andere pigmenten zoals carotenoïden, flavonoïden (fenolverbindingen) en saponinen. Zonder die andere pigmenten en andere antioxidanten zou het chlorofyl teveel singletzuurstof genereren en zou het blad afsterven. Dit gebeurt er in de herfst als het blad zijn pigmenten verliest. Planten hebben dus de hele tijd PDT, maar we zien de effecten ervan alleen in de herfst, wanneer het blad alle antioxidantsystemen verliest die de enkelvoudige zuurstof-gemedieerde schadelijke effecten van chlorofyl voorkomen.

Als je ijzer uit het heem in hemoglobine verwijdert, krijg je een zeer mooie fotosensitizer genaamd Protoporphyrin-IX (Pp-IX), een dinatriumzout. Pp-IX is van nature aanwezig in de huid en voorkomt infectie op het huidoppervlak bij reactie met zonlicht. Als de huidporiën echter verstopt zijn, moet u externe crèmes gebruiken om de huidporiën te openen en de natuurlijke, gezonde homeostase van de huid te herstellen. Hierdoor kan de huid de productie van Pp-IX herstellen. We hebben dergelijke cosmetische crèmes en gels in de handel verkrijgbaar gemaakt op onze website www.lortic.ru.
MNM: Een recente studie toonde aan dat selenium synergetisch de effectiviteit van Radachlorin® in de context van PDT versterkte. Dit lijkt interessant gezien het feit dat selenium prooxidatieve effecten heeft in kankercellen, waarvan wordt gedacht dat het die cellen kan doden. Selenium verhoogt ook de immuniteit tegen kanker. Zijn er andere middelen die deze effecten ook kunnen versterken?

AVR: Dit is de moeite waard om over na te denken en te proberen een aantal supplementen te selecteren die compatibel zijn met PDT. We behandelen dit probleem in hoofdstuk 6, dat zich richt op voedingspraktijken en supplementen. Groene thee, curcumine, sint-janskruid, Solanaceae, soja-eiwitten, mierikswortel, vitamine K2 en hooggedoseerde vitamine C hebben allemaal pro-oxidante effecten en kunnen gelijktijdig met de PDT worden ingenomen. Nicotinamide, een vorm van niacine of vitamine B3, kan om andere redenen nuttig zijn. Misschien zullen we zien dat mensen beter reageren op PDT als mensen selenium of nicotinamide aanvullen. En hetzelfde kan gezegd worden over bepaalde immuunadjuvantia. Ook kunnen mensen, twee maanden na het starten van hun PDT/PIT/SYLT, baat hebben bij het gebruik van antioxidantsupplementen om het lichaam in balans te brengen, aangezien de te lange pro-oxidatieve werking kan verouderen en moet worden geneutraliseerd door bosbessenextract, druivenpitextract , laaggedoseerde vitamine C en vitamine E in de vorm van gemengde tocoferolen.

MNM: Kunt u kort ingaan op de effecten van PDT op hartaandoeningen?
AVR: We hebben het in hoofdstuk 5 over PDT voor atherosclerose. Er zijn aanwijzingen dat SYLT een hematoprotectieve werking kan hebben, de bloedcirculatie verbetert en het bloed minder dicht maakt. Het helpt ook om de bloedplaatjes te deaggregeren, dus de Bremachlorophyll® (klinisch bewezen) en FloraDynamica® zullen over het algemeen de bloedstroom verbeteren. Er zijn gepubliceerde onderzoeken die wijzen op effecten op dendritische cellen die restenose kunnen helpen omkeren.
MNM: Zijn er metingen die artsen en andere beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg zouden moeten doen om de fotodynamische benadering effectiever te maken?

AVR: We moeten twee dingen kunnen meten. Ten eerste kan de concentratie van het product in de bloedbaan of weefsel gemakkelijk op een niet-invasieve manier door de huid worden gemeten, vanwege het fluorescerende en fosforescerende vermogen van het geneesmiddel. Ten tweede moeten we het antioxidantpotentieel van het bloed kunnen meten, of de oxidatieve index.285 Dit zal ons vertellen hoeveel een persoon nodig heeft om de effecten van een behandeling met antioxidantsupplementen en een dieet in evenwicht te brengen. Dit zal ons helpen kanker te bestrijden en te verjongen zonder veroudering te versnellen. Anders bestaat het risico dat er te veel van een pro-oxidant effect in het bloed komt en dit zal het verouderingsproces versnellen. Te veel oxidatieve stress kan ook het ontstaan van ziekten zoals kanker, diabetes, beroerte en hartaandoeningen stimuleren.
Ik wil Dr. Thierry Patrice bedanken voor zijn ontdekking van een techniek voor het meten van het antioxidantpotentieel van het bloed, waarvan het belang niet kan worden overschat. Zijn inzicht was dat de antioxiderende kracht van elk organisme - van vis tot mens - van prognostische en diagnostische betekenis kan zijn in verband met veel stofwisselingsstoornissen. We moeten dus manieren vinden om een efficiënt evenwicht te vinden tussen de pro-oxidantenimpact van PDT en nutritionele antioxidanten. In wezen balanceren we onze inspanningen om kanker en infectie enerzijds te bestrijden en anderzijds het bevorderen van mutaties, ziekten en veroudering.

MNM: Heel erg bedankt voor het delen van deze schat aan informatie, samen met je doorgewinterde inzichten op het gebied van fotodynamische geneeskunde. Het is opwindend om na te denken over alle manieren waarop op licht gebaseerde technologieën ook de behandeling en preventie van kanker kunnen verbeteren, en ik kijk ernaar uit om te zien hoe fotogeneeskunde zich de komende jaren zal ontwikkelen.

**Referenties:**

**1.** Kennedy JC, Pottier RH, Pross DC. Photodynamic therapy with endog- enous protoporphyrin IX: basic principles and present clinical experience. J Photochem Photobiol B. 1990 Jun;6(1-2):143-8.

**2.** Mead MN. Benefits of sunlight: a bright spot for human health. Environ Health Perspect. 2008 Apr;116(4):A160-7.

**3.** Marrelli M, Menichini G, Provenzano E, Conforti F. Applications of Natu- ral Compounds in the Photodynamic Therapy of Skin Cancer. Curr Med Chem. 2013 Mar 15. [Epub ahead of print]

**4.** Phillips D. Light relief: photochemistry and medicine. Photochem Photo- biol Sci. 2010 Dec; 9(12):1589-96.

**5.**. Patel NS, Paghdal KV, Cohen GF. Advanced treatment modalities for vitiligo. Dermatol Surg. 2012 Mar;38(3):381-91. See also: Hamzavi IH, Lim HW, Syed ZU. Ultraviolet-based therapy for vitiligo: what’s new? Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2012 Jan-Feb;78(1):42-8

**6.** Dougherty TJ. Photodynamic therapy (PDT) of malignant tumors. Crit Rev Oncol Hematol. 1984;2(2):83-116

**7.** ZA 2003/8407, AU 2002212867, NZ 528237, GB 2389531, NO 327751, SE 01981209.8, IT 70446-BE/2009, HU P0400298, SK 2003-1348; SI, NL, IE, FR, DE, CH, BE 1380295 (RADA-PHARMA INTERNATIONAL B.V.). RU 2183956, BR PI0116952-1, IN 217695, US 6,969,765, CA 2,440,650, CN 258833, KR 10-0628548 (OOO RADA-FARMA) Priority of 2001-10-04 (Rus- sia – 2001-03-30). Published on 2002-06-27. Reshetnickov AV, Zalevskiy ID et al. Photosensitizer, and a method thereof.

**8**. Pandi-Perumal SR, Srinivasan V, Spence DW, Cardinali DP. Role of the melatonin system in the control of sleep: therapeutic implications. CNS Drugs. 2007;21(12):995-1018.

**9**. Lindholm H, Sinisalo J, Ahlberg J, Hirvonen A, Hublin C, Partinen M, Savolainen A. Attenuation of vagal recovery during sleep and reduction of cortisol/melatonin ratio in late afternoon associate with prolonged daytime sleepiness among media workers with irregular shift work. Am J Ind Med. 2012 Jul;55(7):643-9

**10.** Gallucci S, Matzinger P. Danger signals: SOS to the immune system. Curr Opin Immunol. 2001 Feb;13(1):114-9. See also: Nace G, Evankovich J, Eid R, Tsung A. Dendritic cells and damage-associated molecular patterns: endog- enous danger signals linking innate and adaptive immunity. J Innate Immun. 2012;4(1):6-15.

**11.** Etminan N, Peters C, Lakbir D, Bünemann E, Börger V, Sabel MC, Hänggi D, Steiger HJ, Stummer W, Sorg RV. Heat-shock protein 70-depen- dent dendritic cell activation by 5-aminolevulinic acid-mediated photody- namic treatment of human glioblastoma spheroids in vitro. Br J Cancer. 2011 Sep 27;105(7):961-9. See also: Multhoff G. Heat shock proteins in immunity. Handb Exp Pharmacol. 2006;(172):279-304.

**12.** Haraldsdóttir KH, Ivarsson K, Götberg S, Ingvar C, Stenram U, Tranberg KG. Interstitial laser thermotherapy (ILT) of breast cancer. Eur J Surg Oncol. 2008 Jul;34(7):739-45.

**13.** Lee SJ, Kim SY, Kim SD. A case of diode laser photocoagulation in the treatment of choroidal metastasis of breast carcinoma. Korean J Ophthalmol. 2008 Sep;22(3):187-9

**14.** Korbelik M. PDT-associated host response and its role in the therapy out- come. Lasers Surg Med. 2006 Jun;38(5):500-8

**15.** Mroz P, Szokalska A, Wu MX, Hamblin MR. Photodynamic therapy of tu- mors can lead to development of systemic antigen-specific immune response. PLoS One. 2010 Dec 14;5(12):e15194. See also: St Denis TG, Aziz K, Waheed AA, Huang YY, Sharma SK, Mroz P, Hamblin MR. Combination approaches to potentiate immune response after photodynamic therapy for cancer. Photochem Photobiol Sci. 2011 May;10(5):792-801. See also: Castano AP, Gad F, Zahra T, Hamblin MR. Specific anti-tumor immune response with photodynamic therapy mediated by benzoporphyrin derivative and chlorin (e6). Proc. SPIE 4961 (2003) 1-9.

**16.** Internet source: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs194/en/

**17.** Klein EY, Smith DL, Laxminarayan R, Levin S. Superinfection and the evolution of resistance to antimalarial drugs. Proc Biol Sci. 2012 Jul 11; also see: Barnes KI, White NJ. Population biology and antimalarial resistance: The transmission of antimalarial drug resistance in Plasmodium falciparum. Acta Trop. 2005 Jun;94(3):230-40

**18.** Klein E, Smith DL, Laxminarayan R. Hospitalizations and deaths caused by methicillin-resistant Staphylococcus aureus, United States, 1999-2005. Emerg Infect Dis. 2007 Dec;13(12):1840-6.. Note: This includes individu- als who were admitted to the hospital for treatment of an infection that was acquired or occurred outside the hospital.

**19.** Hansen S, Schwab F, Asensio A, Carsauw H, Heczko P, Klavs I, Lyy- tikäinen O, Palomar M, Riesenfeld-Orn I, Savey A, Szilagyi E, Valinteliene R, Fabry J, Gastmeier P. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) in Europe: which infection control measures are taken? Infection. 2010 Jun;38(3):159-64

**20.** Internet source: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs194/en/

**21.** Wagner H. Synergy research: approaching a new generation of phytophar- maceuticals. Fitoterapia. 2011 Jan;82(1):34-7. See also: Eumkeb G, Sakdarat S, Siriwong S. Reversing ß-lactam antibiotic resistance of Staphylococcus aureus with galangin from Alpinia officinarum Hance and synergism with ceftazi- dime. Phytomedicine. 2010 Dec 15;18(1):40-5.

**22.** Mead MN. Nutrigenomics: The genome-food interface. Environmental Health Perspectives. 2007; 115(12):582-589

**23.** Afaq F, Katiyar SK. Polyphenols: skin photoprotection and inhibition of photocarcinogenesis. Mini Rev Med Chem. 2011 Dec;11(14):1200-15

**24.** Filip A, Clichici S, Daicoviciu D, Adriana M, Postescu ID, Perde-Schre- pler M, Olteanu D. Photochemoprevention of cutaneous neoplasia through natural products. Exp Oncol. 2009 Mar;31(1):9-15

**25.** Pilkington SM, Watson RE, Nicolaou A, Rhodes LE. Omega-3 polyun- saturated fatty acids: photoprotective macronutrients. Exp Dermatol. 2011 Jul;20(7):537-43

**26.** Bogh MK, Gullstrand J, Svensson A, Ljunggren B, Dorkhan M. Narrow- band ultraviolet B three times per week is more effective in treating vitamin D deficiency than 1600 IU oral vitamin D3 per day: a randomized clinical trial. Br J Dermatol. 2012 Sep; 167(3):625-30. See also: Ala-Houhala MJ, Vähävihu K, Hasan T, Kautiainen H, Ylianttila L, Viljakainen HT, Snellman E, Reunala T. Comparison of narrowband ultraviolet B exposure and oral vitamin D substitution on serum 25-hydroxyvitamin D concentration.

Br J Dermatol. 2012 Jul;167(1):160-4.

**27.** Fayter D, Corbett M, Heirs M, Fox D, Eastwood A. A systematic review of photodynamic therapy in the treatment of pre-cancerous skin conditions, Barrett's oesophagus and cancers of the biliary tract, brain, head and neck, lung, oesophagus and skin. Health Technol Assess. 2010 Jul;14(37):1-288.

**28.** Zhao B, He YY. Recent advances in the prevention and treatment of skin cancer using photodynamic therapy. Expert Rev Anticancer Ther. 2010;10(11):1797-809

**29.** Price M, Heilbrun L, Kessel D. Effects of the oxygenation level on forma- tion of different reactive oxygen species during photodynamic therapy. Pho- tochem Photobiol. 2013 May;89(3):683-6. See also: Henderson BW, Gollnick SO, Snyder JW, Busch TM, Kousis PC, Cheney RT, Morgan J. Choice of oxygen-conserving treatment regimen determines the inflammatory response and outcome of photodynamic therapy of tumors. Cancer Res. 2004 Mar 15;64(6):2120-6.

**30.** Morton CA, Brown SB, Collins S, et al. Guidelines for topical photody- namic therapy: report of a workshop of the British Photodermatology Group. Br J Dermatol 2002; 146: 552-67

**31.** Sidoroff A. Actinic keratosis. In: Calzavara-Pinton PG, Szeimies RM, Ortel B, eds. Photodynamic therapy and Fluorescence Diagnosis in Derma- tology. Amsterdam: Elsevier, 2001: 199-216

**32.** Wiegell SR, Wulf HC, Szeimies RM, Basset-Seguin N, Bissonnette R, Gerritsen MJ, Gilaberte Y, Calzavara-Pinton P, Morton CA, Sidoroff A, Braathen LR. Daylight photodynamic therapy for actinic keratosis: an international consensus: International Society for Photodynamic Therapy in Dermatology. J Eur Acad Dermatol Venerol. 2012;26(6):673-9

**33.** Waibel JS. Photorejuvenation. Dermatol Clin. 2009 Oct;27(4):445-57

**34.** Kohl E, Karrer S. Photodynamic therapy for photorejuvenation and non- oncologic indications: overview and update. G Ital Dermatol Venereol. 2011 Dec;146(6):473-85.

**35.** Marmur ES, Phelps R, Goldberg DJ. Ultrastructural changes seen after ALA-IPL photorejuvenation: a pilot study. J Cosmet Laser Ther. 2005 Mar;7(1):21-4.

**36.** Alster TS, Tanzi EL, Welsh EC. Photorejuvenation of facial skin with topical 20 percent 5-aminolevulinic acid and intense pulsed light treatment: a split-face comparison study. J Drugs Dermatol. 2005 Jan-Feb;4(1):35-8.

**37.** Nootheti PK, Goldman MP. Aminolevulinic acid-photodynamic therapy for photorejuvenation. Dermatol Clin. 2007 Jan;25(1):35-45. See also: Seaton ED, Mouser PE, Charakida A, Alam S, Seldon PM, Chu AC. Investiga- tion of the mechanism of action of nonablative pulsed-dye laser therapy in photorejuvenation and inflammatory acne vulgaris. Br J Dermatol. 2006 Oct;155(4):748-55.

**38.** Gold MH. Therapeutic and aesthetic uses of photodynamic therapy part one of a five-part series: the use of photodynamic therapy in the treatment of actinic keratoses and in photorejuvenation. J Clin Aesthet Dermatol. 2008 Jul;1(2):32-7

**39.** Babilas P, Schreml S, Landthaler M, Szeimies RM. Photodynamic therapy in dermatology: state-of-the-art. Photodermatol Photoimmunol Photomed. 2010 Jun;26(3):118-32

**40.** Kochneva EV, Filonenko EV, Vakulovskaya EG, Scherbakova EG, Seliv- erstov OV, Markichev NA, Reshetnickov AV. Photosensitizer Radachlorin®: Skin cancer PDT phase II clinical trials, Photodiagnosis and Photodynamic Therapy 2010; 7( 4): 258-267.

**41.** Zeitouni NC, Shieh S, Oseroff AR. Laser and photodynamic therapy in the management of cutaneous malignancies. Clin Dermatol. 2001; 19: 328-338; See also: Basset-Seguin N, Ibbotson SH, Emtestam L, et al. Topi- cal methyl aminolaevulinate photodynamic therapy versus cryotherapy for superficial basal cell carcinoma: a 5 year randomized trial. Eur J Dermatol. 2008; 18:547-553.

**42.** Privalov VA, Lappa AV, Kochneva EV. Five years’ experience of photo- dynamic therapy with new chlorin photosensitizer. SPIE Proc. 2005; 5863 (II):186-198.

**43.** Basset-Seguin N, Ibbotson SH, Emtestam L, et al. Topical methyl amino- laevulinate photodynamic therapy versus cryotherapy for superficial basal cell carcinoma: a 5 year randomized trial. Eur J Dermatol. 2008;18(5):547–553

**44.** Wheless L, Black J, Alberg AJ. Nonmelanoma skin cancer and the risk of second primary cancers: a systematic review. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2010 Jul;19(7):1686-95

**45.** Rodust PM, Stockfleth E, Ulrich C, Leverkus M, Eberle J. UV-induced squamous cell carcinoma--a role for antiapoptotic signalling pathways. Br J Dermatol. 2009 Nov;161 Suppl 3:107-15.

**46.** Morton CA. Methyl aminolevulinate: actinic keratoses and Bowen's dis- ease. Dermatol Clin. 2007; 25: 81-87; Salim A, Leman JA, McColl JH, Chap- man R, Morton CA. Randomized comparison of photodynamic therapy with topical 5-fluorouracil in Bowen's disease. Br J Dermatol. 2003; 148: 539-543

**47.** Calin MA, Diaconeasa A, Savastru D, Tautan M. Photosensitizers and light sources for photodynamic therapy of the Bowen's disease. Arch Derma- tol Res. 2011 Apr;303(3):145-51

**48.** Shimizu I, Cruz A, Chang KH, Dufresne RG. Treatment of squamous cell carcinoma in situ: a review. Dermatol Surg. 2011 Oct; 37(10):1394-411

**49.** Privalov VA, et al. SPIE Proc. 2005; 5863 (II):186-198. OP CIT.

**50.** Volkov EI. Non-published data/personal communication by the author.

**51.** Maeurer MJ, Gollin SM, Storkus WJ, Swaney W, Karbach J, Martin D, Castelli C, Salter R, Knuth A, Lotze MT. Tumor escape from immune recog- nition: loss of HLA-A2 melanoma cell surface expression is associated with a complex rearrangement of the short arm of chromosome 6. Clin. Cancer Res. 1996;2:641–652

**52.** Baldea I, Filip AG. Photodynamic therapy in melanoma--an update. J Physiol Pharmacol. 2012 Apr;63(2):109-18.

**53.** RU 2345803 (BREMA PHARMA B.V.) Priority of 2006-11-30. Published on 2009-02-10 in Bull.4/2009. Vasiliev NE, Reshetnickov AV et al. Photoim- munotherapy treatment in a man by a photosensitizer activated with electro- magnetic energy outside the body.

**54.** Baldea I, Filip AG. 2012. Op Cit

**55.** den Brok MH, Sutmuller RP, van der Voort R, Bennink EJ, Figdor CG, Ruers TJ, et al. In situ tumor ablation creates an antigen source for the gen- eration of antitumor immunity. Cancer Res. 2004;64:4024–4029

**56.** Chen WR, Singhal AK, Liu H, Nordquist RE. Antitumor immunity induced by laser immunotherapy and its adoptive transfer. Cancer Res. 2001;61:459–461

**57.** Steinmann A, Funk JO, Schuler G, von den Driesch P. Topical imiqui- mod treatment of a cutaneous melanoma metastasis. J Am Acad Dermatol. 2000;43:555–556; Bong AB, Bonnekoh B, Franke I, Schön MP, Ulrich J, Goll- nick H. Imiquimod, a topical immune response modifier, in the treatment of cutaneous metastases of malignant melanoma. Dermatology. 2002;205:135–138

**58.** Li X, Naylor MF, Le H, Nordquist RE, Teague TK, Howard CA, Murray C, Chen WR. Clinical effects of in situ photoimmunotherapy on late-stage melanoma patients: a preliminary study. Cancer Biol Ther. 2010;10(11):1081-7.

**59.** Korbelik M, Cooper PD. Potentiation of photodynamic therapy of cancer by complement: the effect of γ-inulin. Br. J. Cancer. 2007;96(1):67–72

**60.** Shurin MR, Naiditch H, Gutkin DW, Umansky V, Shurin GV. Chemo- ImmunoModulation: immune regulation by the antineoplastic chemothera- peutic agents. Curr Med Chem. 2012;19(12):1792-803; see also: Haynes NM, van der Most RG, Lake RA, Smyth MJ. Immunogenic anti-cancer chemo- therapy as an emerging concept. Curr Opin Immunol. 2008 Oct;20(5):545-57.

**61.** Davids LM, Kleemann B. Combating melanoma: the use of photody- namic therapy as a novel, adjuvant therapeutic tool. Cancer Treat Rev. 2011 Oct;37(6):465-75

**62.** Shixiang Y, Xi S, Junliang L, Shanyi Z, Xingke X, Meiguang Z, Kai W, Fangcheng L. Antitumor efficacy of a photodynamic therapy-generated den- dritic cell glioma vaccine. Med Oncol. 2011 Dec;28 Suppl 1:S453-61; see also: Rass K, Tilgen W. Treatment of melanoma and nonmelanoma skin cancer. Adv Exp Med Biol. 2008;624:296-318

**63.** Madhunapantula SV, Gowda R, Inamdar GS, Robertson GP. In situ photoimmunotherapy: a new hope for cutaneous melanoma patients. Cancer Biol Ther. 2010;10(11):1088-90

**64.** St Pierre SA, Rommel J, Ciurea A, Fife D, Yoo SS, Martini M, Kuzel TM, Wayne J, Rademaker A, West DP, Alam M. In situ photoimmuno- therapy: a surgery- and limb-sparing approach to the treatment of cutaneous metastases in advanced melanoma. Arch Dermatol. 2010;146(8):831-4; Li X, Naylor MF, Le H, Nordquist RE, Teague TK, Howard CA, Murray C, Chen WR. Clinical effects of in situ photoimmunotherapy on late-stage melanoma patients: a preliminary study. Cancer Biol Ther. 2010;10(11):1081-7; Naylor MF, Chen WR, Teague TK, Perry LA, Nordquist RE. In situ photoim- munotherapy: a tumour-directed treatment for melanoma. Br J Dermatol. 2006;155(6):1287-92.

**65.** RU 2438604 (GBOU DPO RMAPO) Priority of 2010-06-11. Mumladze RB, Yakovlev VN, Dolidze DD, Herzen AV, Dzhigkaev TD, Reshetnickov AV, Vardanyan AB, Antysheva TYa. Thyroid benign nodular adenomatosis treatment.

**66.** Dzhigkaev TD, Dolidze DD, Antysheva TYa, Mumladze RB, Gertsen AV, Vardanyan AV, Lisitsin DV, Khamukova OS, Reshetnickov AV, Photody- namic therapy combined with percutaneous laser ablation of benign multiple adenomatosis of the thyroid: 3-year follow-up of 8 patients. The 13th IPA World Congress. May 10-14. Innsbruck, Austria. Book of abstracts. 2011:67. Dzhigkaev TD, Dolidze DD, Antysheva TYa, Mumladze RB, Gertsen AV, Reshetnickov AV, Photodynamic therapy combined with percutaneous laser ablation of benign multiple adenomatosis of the thyroid: 5-year follow-up of 8 patients. The 14th IPA World Congress. May 28-31. Seoul, South Korea. Book of abstracts. 2013:115.

**67.** Rothschild BM, Witzke BJ, Hershkovitz I. Metastatic cancer in the Juras- sic. Lancet. 1999;354(9176):398

**68.** Rothschild BM, Tanke DH, Helbling M 2nd, Martin LD. Epidemiologic study of tumors in dinosaurs. Naturwissenschaften. 2003;90(11):495-500

**69.** Platek SM, Gallup GG Jr, Fryer BD. The fireside hypothesis: was there differential selection to tolerate air pollution during human evolution? Med Hypotheses. 2002 Jan;58(1):1-5.

**70.** Baramiya MG. Aging and carcinogenesis--insufficient metabolic cell repair as the common link. Gerontology. 2000 Nov-Dec;46(6):328-32

**71.** Lichtenstein AV. Cancer as a programmed death of an organism. Bio- chemistry (Mosc). 2005;70(9):1055-64; Lichtenstein AV. Cancer: shift of the paradigm. Med Hypotheses. 2008;71(6):839-50; Sommer SS. Does cancer kill the individual and save the species? Hum Mutat. 1994;3(2):166-9

**72.** Brinkley D, Haybittle JL. A 15 year follow up study of patients treated for carcinoma of the breast. Br J Radiol 1968;41:215-221

**73.** Páez D, Labonte MJ, Bohanes P, Zhang W, Benhanim L, Ning Y, Wakat- suki T, Loupakis F, Lenz HJ. Cancer dormancy: a model of early dissemina- tion and late cancer recurrence. Clin Cancer Res. 2012;18(3):645-53; Uhr JW, Pantel K. Controversies in clinical cancer dormancy. Proc Natl Acad Sci U S A. 2011 Jul 26;108(30):12396-400

**74.** Demicheli R, Retsky MW, Hrushesky WJ, Baum M, Gukas ID. The effects of surgery on tumor growth: a century of investigations. Ann Oncol. 2008 Nov;19(11):1821-8.

**75.** Ehrlich P, Apolant H. Beobechtungen über maligne Mäusetumoren. Berl Klein Wchnshr 1905;42:871-874

**76.** Marie P, Clunet J. Fréquences des métastases viscérales chez les souris cancéreuses après ablation chirurgicale de leur tumeur. Bull Assoc Franç pour l’étude du cancer 1910;3:19-23; Tyzzer EE. Factors in the production and growth of tumor metastases. J Med Res 1913;23:309-332

**77.** Yamashita T, Hayakawa K, Hosokawa M, Kodama T, Inoue N, Tomita K, Kobayashi H. Enhanced tumor metastases in rats following cryosurgery of primary tumor. Gann. 1982 Apr;73(2):222-8

**78.** Keller R, Hess MW. Divergency between incidence of microscopic and macroscopic metastases. Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol. 1982;398(1):33-43. See also: Keller R. Elicitation of macroscopic metastases via surgery: various forms of surgical intervention differ in their induction of metastatic outgrowth. Invasion Metastasis. 1983;3(3):183-92.

**79.** Retsky M. New concepts in breast cancer emerge from analyzing clini- cal data using numerical algorithms. Int J Environ Res Public Health. 2009;6(1):329-48

**80.** Goldstein MR, Mascitelli L. Surgery and cancer promotion: are we trad- ing beauty for cancer? QJM. 2011;104(9):811-5

**81.** Park Y, Kitahara T, Takagi R, Kato R. Does surgery for breast cancer induce angiogenesis and thus promote metastasis? Oncology. 2011;81(3-4):199-205

**82.** Lejeune FJ. Is surgical trauma prometastatic? Anticancer Res. 2012 Mar;32(3):947-51

**83.** Demicheli R, Retsky MW, Hrushesky WJ, et al. Ann Oncol. 2008 Nov;19(11):1821-8. OP CIT.

**84.** Camara O, Kavallaris A, Nöschel H, Rengsberger M, Jörke C, Pachmann K. Seeding of epithelial cells into circulation during surgery for breast cancer: the fate of malignant and benign mobilized cells. World J Surg Oncol. 2006 26;4:67; Kasimir-Bauer S, Oberhoff C, Schindler AE, Seeber S. A summary of two clinical studies on tumor cell dissemination in primary and metastatic breast cancer: methods, prognostic significance and implication for alterna- tive treatment protocols (Review). Int J Oncol. 2002;20(5):1027-34

**85.** Lacy AM, Garcia-Valdecasas JC, Delgado S, et al. Laparoscopy-assisted colectomy versus open colectomy for treatment of non-metastatic colon cancer: a randomised trial. Lancet 2002;359:2224-2229

**86.** Park Y, Kitahara T, Takagi R, Kato R. Does surgery for breast cancer in- duce angiogenesis and thus promote metastasis? Oncology. 2011;81(3-4):199-205

**87.** Castano AP, Mroz P, Hamblin MR. Photodynamic therapy and anti- tumour immunity. Nat Rev Cancer. 2006 Jul;6(7):535-45

**88.** Yanase S, Nomura J, Matsumura Y, Kato H, Tagawa T. Hyperthermia enhances the antitumor effect of photodynamic therapy with ALA hexyl ester in a squamous cell carcinoma tumor model. Photodiagnosis Photodyn Ther. 2012 Dec;9(4):369-75. See also: He Y, Ge H, Li S. Haematoporphyrin based photodynamic therapy combined with hyperthermia provided effective therapeutic vaccine effect against colon cancer growth in mice. Int J Med Sci. 2012;9(8):627-33. See also: Yanase S, Nomura J, Matsumura Y, Watanabe Y, Tagawa T. Synergistic increase in osteosarcoma cell sensitivity to photody- namic therapy with aminolevulinic acid hexyl ester in the presence of hyper- thermia. Photomed Laser Surg. 2009 Oct;27(5):791-7. See also: Hirschberg H, Sun CH, Tromberg BJ, Yeh AT, Madsen SJ. Enhanced cytotoxic effects of 5-aminolevulinic acid-mediated photodynamic therapy by concurrent hyper- thermia in glioma spheroids. J Neurooncol. 2004 Dec;70(3):289-99.

**89.** Klotz L. Cancer overdiagnosis and overtreatment. Curr Opin Urol. 2012 May;22(3):203-9.

**90.** Garg AD, Nowis D, Golab J, Agostinis P. Photodynamic therapy: illumi- nating the road from cell death towards anti-tumour immunity. Apoptosis. 2010;15(9):1050-71

**91.** Allison R, Moghissi K, Downie G, Dixon K. Photodynamic therapy (PDT) for lung cancer. Photodiagnosis Photodyn Ther. 2011 Sep;8(3):231-9

**92.** Endo C, Miyamoto A, Sakurada A, et al. Results of long-term follow- up of photodynamic therapy for roentgenographically occult bronchogenic squamous cell carcinoma. Chest. 2009; 136: 369-375

**93.** Usuda J, Ichinose S, Ishizumi T, et al. Outcome of photodynamic therapy using NPe6 for bronchogenic carcinomas in central airways >1.0 cm in diam- eter. Clin Cancer Res. 2010; 16: 2198-2204

**94.** Simone CB 2nd, Friedberg JS, Glatstein E, Stevenson JP, Sterman DH, Hahn SM, Cengel KA. Photodynamic therapy for the treatment of non-small cell lung cancer. J Thorac Dis. 2012 Feb;4(1):63-75

**95.** Moghissi K, Dixon K. Update on the current indications, practice and results of photodynamic therapy (PDT) in early central lung cancer (ECLC). Photodiagnosis Photodyn Ther. 2008 Mar;5(1):10-8

**96.** Casas A, Di Venosa G, Hasan T, Al Batlle. Mechanisms of resistance to photodynamic therapy. Curr Med Chem. 2011;18(16):2486-515

**97.** Hill BT. Differing patterns of cross-resistance resulting from exposures to specific antitumour drugs or to radiation in vitro. Cytotechnology. 1993;12(1- 3):265-88.

**98.** Crescenzi E, Chiaviello A, Canti G, Reddi E, Veneziani BM, Palumbo G. Low doses of cisplatin or gemcitabine plus Photofrin/photodynamic therapy: Disjointed cell cycle phase-related activity accounts for synergistic outcome in metastatic non-small cell lung cancer cells (H1299). Mol Cancer Ther. 2006 Mar;5(3):776-85.

**99.** Diaz-Jimenez JP, Martinez-Ballarin JE, Llunell A, Farrero E, Rodriguez A, Castro MJ. Efficacy and safety of photodynamic therapy versus Nd-YAG laser resection in NSCLC with airway obstruction. Eur Respir J. 1999; 14: 800-805

**100.** Freitag L, Ernst A, Thomas M, Prenzel R, Wahlers B, Macha HN. Sequential photodynamic therapy (PDT) and high dose brachytherapy for endobronchial tumour control in patients with limited bronchogenic carci- noma. Thorax. 2004 Sep;59(9):790-3

**101.** Biel MA, Kim T, Trump MJ. Effect of radiation therapy and Photofrin on tissue response in a rat model. Lasers Surg Med 1993;13:672–6. See also: Dobler-Girdziunaite D, Burkard W, Haller U, et al. Combined treatment of breast carcinoma cells in vitro by photodynamic therapy and ionizing radia- tion. Strahlenther Onkol 1995;171:622–9.

**102.** Lam S, Muller NL, Miller RR, et al. Laser treatment of obstructive endobronchial tumors: factors which determine response. Lasers Surg Med. 1987; 7: 29-35

**103.** Okunaka T, Hiyoshi T, Furukawa K, Yamamoto H, Tsuchida T, Usuda J, Kumasaka H, Ishida J, Konaka C, Kato H. Lung cancers treated with photo- dynamic therapy and surgery. Diagn Ther Endosc. 1999;5(3):155-60

**104.** Weinberg BD, Allison RR, Sibata C, Parent T, Downie G. Results of combined photodynamic therapy (PDT) and high dose rate brachytherapy (HDR) in treatment of obstructive endobronchial non-small cell lung cancer (NSCLC). Photodiagnosis Photodyn Ther. 2010; 7: 50-58

**105.** Sokolov VV, Telegina LV, Trakhtenberg AKh, Kolbanov KI, Pikin OV, Frank GA. [Endobronchial surgery and photodynamic therapy for the treat- ment of multiple primary lung cancer] Khirurgiia (in Russian) 2010;(7):28–31

**106.** RU 2345803 (BREMA PHARMA B.V.) Priority of 2006-11-30. Published on 2009-02-10 in Bull.4/2009. Vasiliev NE, Reshetnickov AV et al. Photoim- munotherapy treatment in a man by a photosensitizer activated with electro- magnetic energy outside the body. Op Cit.

**107.** Pass HI, Temeck BK, Kranda K, Thomas G, Russo A, Smith P, Friauf W, Steinberg SM. Phase III Randomized Trial of Surgery With or Without Intraoperative Photodynamic Therapy and Postoperative Immunochemother- apy for Malignant Pleural Mesothelioma. Ann. Surg. Oncol. 1997;4:628–633. See also: Moskal TL, Dougherty TJ, Urschel JD, Antkowiak JG, Regal AM, Driscoll DL, Takita H. Operation and Photodynamic Therapy for Pleural Mesothelioma: 6-year Follow-up. Ann. Thorac. Surg. 1998;66:1128–1133; See also: Schouwink H, Rutgers ET, van der Sijp J, Oppelaar H, van Zandwijk N, van Veen R, Burgers S, Stewart FA, Zoetmulder F, Baas P. Intraopera- tive Photodynamic Therapy After Pleuropneu-monectomy in Patients with Malignant Pleural Mesothelioma: Dose Finding and Toxicity Results. Chest. 2001;120:1167–1174; See also: Bonnette P, Heckly GB, Villette S, Fragola A. Intrauperative Photodynamic Therapy After Pleuropneumonectomy for Ma- lignant Pleural Mesothelioma. Chest. 2002;122:1866–1867

**108.** Moskal TL, Dougherty TJ, Urschel JD, et al. Operation and photody- namic therapy for pleural mesothelioma: 6-year follow-up. Ann Thorac Surg. 1998; 66: 1128-1133

**109.** Chen Q, Huang Z, Chen H, Shapiro H, Beckers J, Hetzel FW. Im- provement of Tumor Response by Manipulation of Tumor Oxygenation During Photodynamic Therapy. Photochem. Photobiol. 2002;76:197-203; Huang Z, Chen Q, Shakil A, Chen H, Beckers J, Shapiro H, Hetzel FW. Hyperoxygenation Enhances the Tumor Cell Killing of Photofrin-mediated Photodynamic Therapy. Photochem. Photobiol. 2003;78:496–502

**110.** Matzi V, Maier A, Sankin O, Lindenmann J, Woltche M, Smolle J, Smolle-Juttner FM. Photodynamic Therapy Enhanced by Hyperbaric Oxy- genation in Palliation of Malignant Pleural Mesothelioma: Clinical Experi- ence. Photodiag. Photodyn. Therapy. 2004;1:57–64

**111.** Friedberg JS, Cengel KA. Pleural malignancies. Semin Radiat Oncol. 2010; 20: 208-214

**112.** Stepp H, Beck T, Pongratz T, Meinel T, Kreth FW, Tonn JCh, Stummer W. ALA and malignant glioma: fluorescence-guided resection and photo- dynamic treatment. J Environ Pathol Toxicol Oncol. 2007;26(2):157-64. See also: Aziz F, Telara S, Moseley H, Goodman C, Manthri P, Eljamel MS. Photodynamic therapy adjuvant to surgery in metastatic carcinoma in brain. Photodiagnosis Photodyn Ther. 2009;6(3-4):227-30

**113.** Eljamel MS, Goodman C, Moseley H. ALA and Photofrin fluores- cence-guided resection and repetitive PDT in glioblastoma multiforme: a single centre Phase III randomised controlled trial. Lasers Med Sci. 2008 Oct;23(4):361-7.

**114.** Kostron H. Photodynamic diagnosis and therapy and the brain. Meth- ods Mol Biol. 2010;635:261-80

**115.** Madsen S, Hirschberg H. Photodynamic therapy and detection of high- grade gliomas. J Environ Pathol Toxicol Oncol. 2006;25(1-2):453-66; see also: Stepp H, Beck T, Pongratz T, Meinel T, Kreth FW, Tonn JCh, Stummer W. ALA and malignant glioma: fluorescence-guided resection and photodynamic treatment. J Environ Pathol Toxicol Oncol. 2007;26(2):157-64.

**116.** Kurzhupov MI, Zaitsev AM, Loshakov VA, Filonenko EV. The role of intraoperative photodynamic therapy in complex treatment of cerebral metas- tases. Zh Vopr Neirokhir Im N N Burdenko. 2010;(3):62-5; also see: Zilidis G, Aziz F, Telara S, Eljamel MS.Fluorescence image-guided surgery and repetitive Photodynamic Therapy in brain metastatic malignant mela- noma. Photodiagnosis Photodyn Ther. 2008 Dec;5(4):264-6

**117.** Eljamel S. Photodynamic applications in brain tumors: a comprehensive review of the literature. Photodiagnosis Photodyn Ther. 2010;7(2):76-85

**118.** Whelan HT. High-grade glioma/glioblastoma multiforme: is there a role for photodynamic therapy? J Natl Compr Canc Netw. 2012 Oct 1;10 Suppl 2:S31-4

**119.** Jerjes W, Upile T, Hamdoon Z, Alexander Mosse C, Morcos M, Hopper C. Photodynamic therapy outcome for T1/T2 N0 oral squamous cell carci- noma. Lasers Surg Med. 2011 Aug;43(6):463-9

**120.** Biel MA. Photodynamic therapy and the treatment of head and neck neoplasia. Laryngoscope. 1998; 108: 1259-1268; Biel M. Advances in photody- namic therapy for the treatment of head and neck cancers. Lasers Surg Med. 2006; 38: 349-355.

**121.** Biel M. Advances in photodynamic therapy for the treatment of head and neck cancers. Lasers Surg Med. 2006; 38: 349-355; Keller GS, Doiron DR, Fisher GU. Photodynamic therapy in otolaryngology-head and neck surgery. Arch Otolaryngol. 1985; 111: 758-761; Feyh J, Goetz A, Muller W, Konigsberg- er R, Kastenbauer E. Photodynamic therapy in head and neck surgery. J Photochem Photobiol B. 1990; 7: 353-358; Feyh J, Gutmann A, Leunig A. A photodynamic therapy in head and neck surgery. Laryngol Rhinol Otol. 1993; 72: 273-278.

**122.** Jerjes W, Upile T, Akram S, Hopper C. The surgical palliation of ad- vanced head and neck cancer using photodynamic therapy. Clin Oncol (R Coll Radiol). 2010; 22: 785-791; Bredell MG, Besic E, Maake C, Walt H. The application and challenges of clinical PD-PDT in the head and neck region: a short review. J Photochem Photobiol B. 2010; 101: 185-190

**123.** Li LB, Luo RC, Liao WJ, Zhang MJ, Luo YL, Miao JX. Clinical study of Photofrin photodynamic therapy for the treatment of relapse nasopharyngeal carcinoma. Photochem Photobiol Ther. 2006; 3: 266-271

**124.** D'Cruz AK, Robinson MH, Biel MA. mTHPC-mediated photody- namic therapy in patients with advanced, incurable head and neck cancer: a multicenter study of 128 patients. Head Neck. 2004; 26: 232-240

**125.** Fan KF, Hopper C, Speight PM, Buonaccorsi G, MacRobert AJ, Bown SG. Photodynamic therapy using 5-aminolevulinic acid for premalignant and malignant lesions of the oral cavity. Cancer. 1996; 78: 1374-1383; Grant WE, Hopper C, MacRobert AJ, Speight PM, Bown SG. Photodynamic therapy

of oral cancer: photosensitisation with systemic aminolaevulinic acid. Lancet. 1993; 342: 147-148; Sieron A, Namyslowski G, Misiolek M, Adamek M, Kawczyk-Krupka A. Photodynamic therapy of premalignant lesions and local recurrence of laryngeal and hypopharyngeal cancers. Eur Arch Otorhinolar- yngol. 2001; 258: 349-352

**126.** Copper MP, Triesscheijn M, Tan IB, Ruevekamp MC, Stewart FA. Photodynamic therapy in the treatment of multiple primary tumours in the head and neck, located to the oral cavity and oropharynx. Clin Otolaryngol. 2007; 32: 185-189

**127.** Pera M, Manterola C, Vidal O, Grande L. Epidemiology of esophageal adenocarcinoma. J Surg Oncol. 2005 Dec 1;92(3):151-9; Powell J, McConkey CC, Gillison EW, et al Continuing rising trend in oesophageal adenocarci- noma. Int J Cancer 2002;102:422-7

**128.** Selvasekar CR, Birbeck N, McMillan T, Wainwright M, Walker SJ. Photodynamic therapy and the alimentary tract. Aliment Pharmacol Ther. 2001 Jul;15(7):899-915

**129.** Filonenko EV, Sokolov VV, Chissov VI, Lukyanets EA, Vorozhtsov GN. Photodynamic therapy of early esophageal cancer. Photodiagnosis Photodyn Ther. 2008 Sep;5(3):187-90

**130.** Wolfsen HC, Hemminger LL, Wallace MB, Devault KR. Clinical expe- rience of patients undergoing photodynamic therapy for Barrett's dysplasia or cancer. Aliment Pharmacol Ther. 2004; 20: 1125-1131

**131.** Corti L, Skarlatos J, Boso C, et al. Outcome of patients receiving pho- todynamic therapy for early esophageal cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2000; 47: 419-424

**132.** Overholt BF, Wang KK, Burdick JS, et al. Five-year efficacy and safety of photodynamic therapy with Photofrin in Barrett's high-grade dysplasia. Gastrointest Endosc. 2007; 66: 460-468

**133.** Wang KK, Lutzke L, Borkenhagen L, Westra W, Song MW, Prasad G, Buttar NS. Photodynamic therapy for Barrett's esophagus: does light still have a role? Endoscopy. 2008 Dec;40(12):1021-5.

**134.** Maier A, Tomaselli F, Anegg U, Rehak P, Fell B, Luznik S, Pinter H, Smolle-Jüttner FM. Combined photodynamic therapy and hyperbaric oxy- genation in carcinoma of the esophagus and the esophago-gastric junction. Eur J Cardiothorac Surg. 2000 Dec;18(6):649-54

**135.** Sánchez A, Reza M, Blasco JA, Callejo D. Effectiveness, safety, and cost-effectiveness of photodynamic therapy in Barrett's esophagus: a system- atic review. Dis Esophagus. 2010 Nov;23(8):633-40

**136.** Lipson RL, Blades EJ, Gray MJ. Hematopophyrin derivative for the detection and management of cancer. Cancer 1967; 20: 2255–7

**137.** Gregorie HB Jr, Horger EO, Ward JL, et al. Hematoporphyrin-deriva- tive fluorescence in malignant neoplasms. Ann Surg 1968; 167: 820–8

**138.** Von Holstein CS, Nilsson AM, Andersson-Engels S, et al. Detection of adenocarcinoma in Barrett’s oesophagus by means of laser induced fluores- cence. Gut 1996; 39: 711–6.

**139.** V.V.Sokolov, E.V.Filonenko, L.V.Telegina, D.G.Sukhin, A.B.Grishajeva, R.V.Ylianov, V.V.Chissov, N.N.Bulgakova. Local Fluorescence Spectroscopy for Cancer Detection: 15 Years Clinical Experience. The 11th IPA World Congress. Shanghai, China. Book of abstracts. 2007:74. See also: Kochneva EV, Filonenko EV, Vakulovskaya EG, Scherbakova EG, Seliverstov OV, Mar- kichev NA, Reshetnickov AV. Photosensitizer Radachlorin®: Skin cancer PDT phase II clinical trials, Photodiagnosis and Photodynamic Therapy 2010;

7( 4): 258-267. OP CIT. See also: V.I.Chissov, V.V.Sokolov, E.V.Filonenko, R.I.Yakubovskaya, E.A.Lukyanets, S.G.Kuzmin, G.N.Vorozhtsov, E.G.Vakulovskaya, S.S.Kharnas. Fluorescence Diagnosis (FD) and Photodynamic Therapy (PDT) of Malignant Tumors: 15-Years’ Clinical Experience in Moscow. The 11th IPA World Congress. Shanghai, China. Book of abstracts. 2007:154. See also: E.V.Filonenko. Ph.D. Thesis (Medicine – Oncology). Moscow, Russia 14.00.14, 2006, 195 p, See also: R.N.Krupnov. Ph.D. Thesis (Medicine – Oncology). Moscow, Russia 14.00.14, 2006.

**140.** Messmann H, Knuchel R, Baumler W, et al. Endoscopic fluorescence detection of dysplasia in patients with Barrett’s esophagus, ulcerative colitis, or adenomatous polyps after 5-aminolevulinic acid-induced protoporphyrin IX sensitization. Gastrointest Endosc 1999; 49: 97–101

**141.** McCaughan Jr JS, Mertens BF, Cho C, et al. Photodynamic therapy to treat tumors of the extrahepatic biliary ducts. A case report. Arch Surg 1991;126(1):111—3.

**142.** Lau SH, Lau WY. Current therapy of hilar cholangiocarcinoma. Hepa- tobiliary Pancreat Dis Int. 2012;11(1):12-7

**143.** Burke EC, Jarnagin WR, Hochwald SN, Pisters PW, Fong Y, Blumgart LH. Hilar Cholangiocarcinoma: patterns of spread, the importance of hepatic resection for curative operation, and a presurgical clinical staging system. Ann Surg. 1998;228:385–394

**144.** Ortner ME, Caca K, Berr F, et al. Successful photodynamic therapy for nonresectable cholangiocarcinoma: a randomized prospective study. Gastro- enterology. 2003;125:1355–1363

**145.** Zoepf T, Jakobs R, Arnold JC, Apel D, Riemann JF. Palliation of nonre- sectable bile duct cancer: improved survival after photodynamic therapy. Am J Gastroenterol. 2005;100:2426–2430

**146.** Witzigmann H, Berr F, Ringel U, et al. Surgical and palliative manage- ment and outcome in 184 patients with hilar cholangiocarcinoma: pallia- tive photodynamic therapy plus stenting is comparable to r1/r2 resection. Ann Surg. 2006; 244: 230-239; Pereira SP, Ayaru L, Rogowska A, Mosse A, Hatfield AR, Bown SG. Photodynamic therapy of malignant biliary strictures using meso-tetrahydroxyphenylchlorin. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2007; 19: 479-485

**147.** Cheon YK, Lee TY, Lee SM, Yoon JY, Shim CS. Long-term outcome of photodynamic therapy compared with biliary stenting alone in patients with advanced hilar cholangiocarcinoma. HPB (Oxford). 2012 Mar;14(3):185-93

**148.** Prasad GA, Wang KK, Baron TH, et al. Factors associated with increased survival after photodynamic therapy for cholangio- carcinoma. Clin Gastro- enterol Hepatol 2007;5(6):743-8.

**149.** Sergeeva ON, Dolgushin BI, Panov VO, Kukushkin AV, Reshetnickov AV. Photodynamic action combined with pro-Immune therapeutics in hilarcholangiocarcinoma patients. The 13th IPA World Congress. May 10-14. Innsbruck, Austria. Book of abstracts. 2011:67. See also: Sergeeva ON, Dol- gushin BI, Panov VO, Kukushkin AV, Reshetnickov AV. Immuno-PDT in hilar cholangiocarcinoma patients. The 14th IPA World Congress. May 28-31. Seoul, South Korea. Book of abstracts. 2013:119.

**150.** Yow CM, Wong CK, Huang Z, Ho RJ. Study of the efficacy and mecha- nism of ALA-mediated photodynamic therapy on human hepatocellular car- cinoma cell. Liver Int. 2007;27(2):201-8; see also: Seitz G, Krause R, Fuchs J, Heitmann H, Armeanu S, Ruck P, Warmann. In vitro photodynamic therapy in pediatric epithelial liver tumors promoted by hypericin. Oncol Rep. 2008 Nov;20(5):1277-82

**151.** Park KC, Kim SY, Kim DS. Experimental photodynamic therapy for liver cancer cell-implanted nude mice by an indole-3-acetic acid and intense pulsed light combination. Biol Pharm Bull. 2009;32(9):1609-13

**152.** Zhang H, Ma W, Li Y Generation of effective vaccines against liver can- cer by using photodynamic therapy. Lasers Med Sci. 2009 Jul;24(4):549-52

**153.** Loh CS, Bliss P, Bown SG, Krasner N. Photodynamic therapy for villous adenomas of the colon and rectum. Endoscopy. 1994; 26: 243-246; See also: Nakamura T, Fukui H, Ishii Y, Ejiri K, Ejiri M. Photodynamic therapy with polypectomy for rectal cancer. Gastrointest Endosc. 2003; 57: 266-269; See also: Spinelli P, Mancini A, Dal Fante M. Endoscopic treatment of gastro- intestinal tumors: indications and results of laser photocoagulation and photodynamic therapy. Semin Surg Oncol. 1995; 11: 307-318; See also: Abulafi AM, Dejode M, Allardice JT, Ansell J, Rogers J, Williams NS. Adjuvant intraoperative photodynamic therapy in experimental colorectal cancer. Br J Surg. 1995; 82: 178-181

**154.** Stukavec J, Duchac V, Horak L, Pouckova P. Photodynamic Therapy of a Human Colorectal Carcinoma Cell Line. Photomed Laser Surg. 2008 Aug 8; Jalili A, Makowski M, Switaj T, Nowis D, Wilczynski GM, Wilczek E, Chorazy-Massalska M, Radzikowska A, Maslinski W, Biały L, Sienko J, Si- eron A, Adamek M, Basak G, Mróz P, Krasnodebski IW, Jakóbisiak M, Gołab J. Effective photoimmunotherapy of murine colon carcinoma induced by the combination of photodynamic therapy and dendritic cells. Clin Cancer Res. 2004 Jul 1;10(13):4498-508

**155.** Del Governatore M, Hamblin MR, Shea CR, Rizvi I, Molpus KG, Ta- nabe KK, Hasan T Experimental photoimmunotherapy of hepatic metastases of colorectal cancer with a 17.1A chlorin(e6) immunoconjugate. Cancer Res. 2000 Aug 1;60(15):4200-5

**156.** Dohmoto M, Hunerbein M, Schlag PM. Palliative endoscopic therapy of rectal carcinoma. Eur J Cancer 1996; 32A: 25–9

**157.** Barr H, Krasner N, Boulos PB, et al. Photodynamic therapy for colorec- tal cancer: a quantitative pilot study. Br J Surg 1990; 77: 93–6

**158.** McCaughan JS. Photodynamic therapy. A review. Drugs Aging 1999; 15: 49–68

**159.** Mlkvy P, Messmann H, Debinski H, et al.Photodynamic therapy for polyps in familial adenomatous polyposis—a pilot study. Eur J Cancer 1995; 31A: 1160–5

**160.** Herrera-Ornelas L, Petrelli NJ, Mittelman A, et al. Photodynamic therapy in patients with colorectal cancer. Cancer 1986; 57: 677–84

**161.** McCaughan JS. Photodynamic therapy. A review. Drugs Aging 1999; 15: 49–68

**162.** Allison RR. Sheng C, et al. Photodynamic therapy for anal cancer. Photodiagnosis and Photodynamic Therapy (2010) 7, 115-119

**163.** Wust P, Hildebrandt B, Sreenivasa G, Rau B, Gellermann J, Riess H, Felix R, Schlag PM. Hyperthermia in combined treatment of cancer. Lancet Oncol. 2002;3(8):487-97; Falk MH, Issels RD. Hyperthermia in oncology. Int J Hyperthermia. 2001 Jan-Feb;17(1):1-18

**164.** Dieing A, Ahlers O, Hildebrandt B, Kerner T, Tamm I, Possinger K, Wust P. The effect of induced hyperthermia on the immune system. Prog Brain Res. 2007;162:137-52; Baronzio G, Gramaglia A, Fiorentini G.Hyperthermia and immunity. A brief overview. In Vivo. 2006;20(6A):689- 95; Skitzki JJ, Chen Q, Wang WC, Evans SS.Primary immune surveillance: some like it hot. J Mol Med. 2007 Dec;85(12):1361-7.

**165.** Zhang HG, Mehta K, Cohen P, Guha C. Hyperthermia on immune regulation: A temperature's story. Cancer Lett. 2008 Jun 30

**166.** Sun G, Anderson MA, Gorospe EC, Leggett CL, Lutzke LS, Wong Kee Song LM, Levy M, Wang KK. Synergistic effects of photodynamic therapy with hpph and gemcitabine in pancreatic cancer cell lines. Lasers Surg Med. 2012 Sep 27

**167.** Xie Q, Jia L, Liu YH, Wei CG. Synergetic anticancer effect of combined gemcitabine and photodynamic therapy on pancreatic cancer in vivo. World J Gastroenterol. 2009;15(6):737-41

**168.** Celli JP, Solban N, Liang A, Pereira SP, Hasan T. Verteporfin-based pho- todynamic therapy overcomes gemcitabine insensitivity in a panel of pancre- atic cancer cell lines. Lasers Surg Med. 2011;43(7):565-74.

**169.** Samkoe KS, Chen A, Rizvi I, O'Hara JA, Hoopes PJ, Pereira SP, Hasan T, Pogue BW. Imaging tumor variation in response to photodynamic therapy in pancreatic cancer xenograft models. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2010;76(1):251-9

**170.** Fan BG, Andrén-Sandberg A. Photodynamic therapy for pancreatic cancer. Pancreas. 2007 May;34(4):385-9.

**171.** Bown SG, Rogowska AZ, Whitelaw DE, Lees WR, Lovat LB, Ripley P, Jones L, Wyld P, Gillams A, Hatfield AW. Photodynamic therapy for cancer of the pancreas. Gut. 2002;50(4):549-57

**172.** Ayaru L, Bown SG, Pereira SP. Photodynamic therapy for pancreatic and biliary tract carcinoma. Int J Gastrointest Cancer. 2005;35(1):1-13; Liu CD, Kwan D, Saxton RE, McFadden DW. Hypericin and photodynamic therapy decreases human pancreatic cancer in vitro and in vivo. J Surg Res. 2000;93(1):137-43; Hajri A, Coffy S, Vallat F, Evrard S, Marescaux J, Apraha- mian M. Human pancreatic carcinoma cells are sensitive to photodynamic therapy in vitro and in vivo. Br J Surg. 1999;86(7):899-906

**173.** Ell C, Gossner L, May A, et al. Photodynamic ablation of early cancers of the stomach by means of mTHPC and laser irradiation: preliminary clini- cal experience. Gut. 1998;43:345–349

**174.** Kim JH, Park JJ. The Effects of Photodynamic Therapy in Upper-Gas- trointestinal Malignant Diseases. Gut Liver. 2010; 4(Suppl. 1): S39–S43

**175.** Romanov VA, Reshetnickov AV. PDT of stomach cancer with photosen- sitizer Bremachlorin®: a pilot trial. The 14th IPA World Congress. May 28-31, 2013. Seoul, South Korea. Book of abstracts. 2013:53.

**176.** Park S, Hong SP, Oh TY, Bang S, Chung JB, Song SY. Paclitaxel aug- ments cytotoxic effect of photodynamic therapy using verteporfin in gastric and bile duct cancer cells. Photochem Photobiol Sci. 2008 Jul;7(7):769-74.

**177.** Yanai H, Kuroiwa Y, Shimizu N, Matsubara Y, Okamoto T, Hirano A, Nakamura Y, Okita K, Sekine T. The pilot experience of immunotherapy- combined photodynamic therapy for advanced gastric cancer in elderly patients. Int J Gastrointest Cancer. 2002;32(2-3):139-42.

**178.** Etzioni R, Penson DF, Legler JM, et al. Overdiagnosis due to prostate- specific antigen screening: lessons from U.S. prostate cancer incidence trends. J Natl Cancer Inst. 2002;94:981–990

**179.** Sultan SM, El-Doray AA, Hofstetter A, Abdel-Gawad O, El-Mahdy Ael-D, Khoder W. Photodynamic selectivity of 5-aminolevulinic acid to prostate cancer cells. J Egypt Natl Canc Inst. 2006;18(4):382-6

**180.** Lecornet E, Ahmed HU, Moore C, Emberton M. Focal therapy for prostate cancer: a potential strategy to address the problem of overtreatment. Arch Esp Urol. 2010;63(10):845-52

**181.** Eggener SE, Coleman JA. Focal treatment of prostate cancer with vascu- lar-targeted photodynamic therapy. ScientificWorldJournal. 2008;8:963-73.

**182.** Donaldson MS. Nutrition and cancer: a review of the evidence for an anti-cancer diet. Nutr J. 2004;3:19

**183.** Cohen JH, Kristal AR, Stanford JL. Fruit and vegetable intakes and prostate cancer risk. J Natl Cancer Inst. 2000;92:61–68

**184.** Moore CM, Emberton M, Bown SG. Photodynamic therapy for pros- tate cancer--an emerging approach for organ-confined disease. Lasers Surg Med. 2011;43(7):768-75

**185.** Trachtenberg J, Bogaards A, Weersink RA, et al. Vascular targeted pho- todynamic therapy with palladium-bacteriopheophorbide photosensitizer for recurrent prostate cancer following definitive radiation therapy: assessment of safety and treatment response. Journal of Urology. 2007;178(5):1974–1979

**186.** Patel H, Mick R, Finlay J, Zhu TC, Rickter E, Cengel KA, Malkowicz SB, Hahn SM, Busch TM. Motexafin lutetium-photodynamic therapy of prostate cancer: short- and long-term effects on prostate-specific antigen.

Clin Cancer Res. 2008;14(15):4869-76.

**187.** Dhom G. Epidemiologic aspects of latent and clinically manifest carci- noma of the prostate. J Cancer Res. Clin Oncol 1983; 106: 210-218; See also: Breslow N. Chan CW. Dhom G et al. Latent carcinoma of the prostate at autopsy in seven areas. Int J Cancer 1977; 20: 680-688

**188.** Yip I. Aronson W. Heber D. Nutritional approaches to the prevention of prostate cancer progression. Advances in Experimental Medicine & Biology. 1996; 399:173-81

**189.** Fair WR. Fleshner NE. Heston W. Cancer of the prostate: a nutritional disease? Urology 1997; 50(6): 840-8; See also: Wynder EL. Fair WR. Editorial: prostate cancer—nutrition adjunct therapy. J Urol 1996; 156: 1364-5

**190.** Mori M, Masumori N, Fukuta F, Nagata Y, Sonoda T, Sakauchi F, Ohnishi H, Nojima M, Tsukamoto T. Traditional Japanese diet and prostate cancer. Mol Nutr Food Res. 2009;53(2):191-200

**191.** Marugame T, Mizuno S. Comparison of prostate cancer mortality in five countries: France, Italy, Japan, UK and USA from the WHO mortality database (1960–2000) Jpn J Clin Oncol. 2005;35:690–691

**192.** Chan JM, Gann PH, Giovannucci EL. Role of diet in prostate cancer development and progression. J Clin Oncol. 2005 Nov 10;23(32):8152-60

**193.** Ploeg M, Aben KK, Kiemeney LA. The present and future burden of uri- nary bladder cancer in the world. World J Urol. 2009;27(3):289-93; See also:: IARC. GLOBOCAN 2002. Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide (2002 estimates) http://globocan.iarc.fr/

**194.** Sylvester RJ, van der Meijden APM, Oosterlinck W, et al. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. European Urology. 2006;49(3):466–475

**195.** Dindyal S, Nitkunan T, Bunce CJ. The economic benefit of photo- dynamic diagnosis in non-muscle invasive bladder cancer. Photodiagnosis Photodyn Ther. 2008;5(2):153-8

**196.** Ahmad S, Aboumarzouk O, Somani B, Nabi G, Kata SG. Oral 5-ami- nolevulinic acid in simultaneous photodynamic diagnosis of upper and lower urinary tract transitional cell carcinoma - a prospective audit. BJU Int. 2012 Jul 3.

**197.** Yavari N, Andersson-Engels S, Segersten U, Malmstrom PU. An overview on preclinical and clinical experiences with photodynamic therapy for bladder cancer. Can J Urol. 2011;18(4):5778-86.

**198.** Agostinis P, Berg K, Cengel KA, Foster TH, et al. Photodynamic therapy of cancer: an update. CA Cancer J Clin. 2011;61(4):250-81.

**199.** Burger M, Grossman HB, Droller M, Schmidbauer J, Hermann G, Drăgoescu O, Ray E, Fradet Y, Karl A, Burgués JP, Witjes JA, Stenzl A, Jichlinski P, Jocham D. Photodynamic Diagnosis of Non-muscle-invasive Bladder Cancer with Hexaminolevulinate Cystoscopy: A Meta-analysis of Detection and Recurrence Based on Raw Data. Eur Urol. 2013 Apr 8. [Epub ahead of print]

**200.** Jocham D, von Wietersheim J, Pfluger H, et al. BCG versus photody- namic therapy (PDT) for nonmuscle invasive bladder cancer-a multicentre clinical phase III study [in German]. Aktuelle Urol. 2009; 40: 91-99

**201.** Pinthus JH, Bogaards A, Weersink R, Wilson BC, Trachtenberg J. Pho- todynamic therapy for urological malignancies: past to current approaches. J Urol. 2006; 175: 1201-1207; See also: Skyrme RJ, French AJ, Datta SN, All- man R, Mason MD, Matthews PN. A phase-1 study of sequential mitomycin C and 5-aminolaevulinic acid-mediated photodynamic therapy in recurrent superficial bladder carcinoma. BJU Int. 2005; 95: 1206-1210

 **202.** Prout GR Jr, Lin CW, Benson R Jr, et al. Photodynamic therapy with hematoporphyrin derivative in the treatment of superficial transitional- cell carcinoma of the bladder. N Engl J Med. 1987; 317: 1251-1255; See also: Uchibayashi T, Koshida K, Kunimi K, Hisazumi H. Whole bladder wall photodynamic therapy for refractory carcinoma in situ of the bladder. Br J Cancer. 1995; 71: 625-628

**203.** Lamm DL, Riggs DR, Shriver JS, vanGilder PF, Rach JF, DeHaven JI. Megadose vitamins in bladder cancer: a double-blind clinical trial. J Urol. 1994 Jan;151(1):21-6

**204.** Berger AP, Steiner H, Stenzl A, Akkad T, Bartsch G, Holtl L. Photody- namic therapy with intravesical instillation of 5-aminolevulinic acid for pa- tients with recurrent superficial bladder cancer: a single-center study. Urology. 2003; 61: 338-341; See also: Waidelich R, Beyer W, Knuchel R, et al. Whole bladder photodynamic therapy with 5-aminolevulinic acid using a white light source. Urology. 2003; 61: 332-337.

**205.** Szliszka E, Czuba ZP, Kawczyk-Krupka A, Sieron-Stoltny K, Sieron A, Krol W. Chlorin-based photodynamic therapy enhances the effect of tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL) in bladder cancer cells. Med Sci Monit. 2012;18(1):BR47-53

**206.** IARC. World Cancer Report. International Agency for Research on Cancer, World Health Organization; 150, cours Albert-Thomas 69372 Lyon Cedex 08, France. 2008

**207.** Ladner DP, Steiner RA, Allemann J, Haller U, Walt H. Photodynamic diagnosis of breast tumours after oral application of aminolevulinic acid. Br J Cancer. 2001; 84(1):33-7

**208.** Lapes M, Petera J, Jirsa M. Photodynamic therapy of cutaneous metasta- ses of breast cancer after local application of meso-tetra-(para-sulphophenyl)- porphin (TPphotosensitizer4). J Photochem Photobiol B. 1996;36(2):205-7

**209.** Ahn TG, Lee BR, Choi EY, Kim DW, Han SJ. Photodynamic therapy for breast cancer in a BALB/c mouse model. J Gynecol Oncol. 2012;23(2):115- 9; See also: Hoi SW, Wong HM, Chan JY, Yue GG, Tse GM, Law BK, Fong WP, Fung KP. Photodynamic therapy of Pheophorbide a inhibits the proliferation of human breast tumour via both caspase-dependent and -inde- pendent apoptotic pathways in in vitro and in vivo models. Phytother Res. 2012;26(5):734-42

**210.** Tong ZS, Miao PT, Liu TT, Jia YS, Liu XD. Enhanced antitumor effects of BPD-MA-mediated photodynamic therapy combined with adriamycin on breast cancer in mice. Acta Pharmacol Sin. 2012 Jul 30; See also: Yoon JH, Yoon HE, Kim O, Kim SK, Ahn SG, Kang KW. The enhanced anti-cancer effect of hexenyl ester of 5-aminolaevulinic acid photodynamic therapy in adriamycin-resistant compared to non-resistant breast cancer cells. Lasers Surg Med. 2012;44(1):76-86; See also: Duanmu J, Cheng J, Xu J, Booth CJ, Hu Z. Effective treatment of chemoresistant breast cancer in vitro and in vivo by a factor VII-targeted photodynamic therapy. Br J Cancer. 2011;104(9):1401- 9; See also: Crescenzi E, Varriale L, Iovino M, Chiaviello A, Veneziani BM, Palumbo G. Photodynamic therapy with indocyanine green complements and enhances low-dose cisplatin cytotoxicity in MCF-7 breast cancer cells. Mol Cancer Ther. 2004 May;3(5):537-44

**211.** Hu Z, Rao B, Chen S, Duanmu J. Selective and effective killing of angiogenic vascular endothelial cells and cancer cells by targeting tissue factor using a factor VII-targeted photodynamic therapy for breast cancer. Breast Cancer Res Treat. 2011;126(3):589-600; Hu Z, Rao B, Chen S, Duanmu J. Targeting tissue factor on tumour cells and angiogenic vascular endothelial cells by factor VII-targeted verteporfin photodynamic therapy for breast can- cer in vitro and in vivo in mice. BMC Cancer. 2010;10:235

**212.** Wise-Milestone L, Akens MK, Lo VC, Yee AJ, Wilson BC, Whyne CM. Local treatment of mixed osteolytic/osteoblastic spinal metastases: is photo- dynamic therapy effective? Breast Cancer Res Treat. 2012;133(3):899-908; Won E, Wise-Milestone L, Akens MK, Burch S, Yee AJ, Wilson BC, Whyne CM. Beyond bisphosphonates: photodynamic therapy structurally augments meta- statically involved vertebrae and destroys tumor tissue. Breast Cancer Res Treat. 2010;124(1):111-9; Won E, Akens MK, Hardisty MR, Burch S, Bisland SK, Yee AJ, Wilson BC, Whyne CM. Effects of photodynamic therapy on the structural integrity of vertebral bone. Spine (Phila Pa 1976). 2010;35(3):272-7.

**213.** Cuenca RE, Allison RR, Sibata C, Downie GH. Breast cancer with chest wall progression: treatment with photodynamic therapy. Ann Surg Oncol. 2004;11(3):322-7

**214.** Allison R, Mang T, Hewson G, Snider W, Dougherty D. Photodynamic therapy for chest wall progression from breast carcinoma is an underutilized treatment modality. Cancer. 2001;91(1):1-8

**215.** Taber SW, Fingar VH, Wieman TJ. Photodynamic therapy for pallia- tion of chest wall recurrence in patients with breast cancer. J Surg Oncol. 1998;68(4):209-14

**216.** Mang TS, Allison R, Hewson G, Snider W, Moskowitz R. A phase II/ III clinical study of tin ethyl etiopurpurin (Purlytin)-induced photodynamic therapy for the treatment of recurrent cutaneous metastatic breast cancer. Cancer J Sci Am. 1998;4(6):378-84

**217.** Wyss P, Schwarz V, Dobler-Girdziunaite D, Hornung R, Walt H, Degen A, Fehr M. Photodynamic therapy of locoregional breast cancer recurrences using a chlorin-type photosensitizer. Int J Cancer. 2001;93(5):720-4.

**218.** Ford ES, Capewell S. Coronary heart disease mortality among young adults in the US from 1980 through 2002: concealed leveling of mortal- ity rates. J Am Coll Cardiol. 2007;50(22):2128–2132. See also: O’Flaherty M, Ford E, Allender S, Scarborough P, Capewell S. Coronary heart disease trends in England and Wales from 1984 to 2004: concealed levelling of mortality rates among young adults. Heart. 2008;94(2):178–181. doi: 10.1136/ hrt.2007.118323.

**219.** Weber C, Noels H. Atherosclerosis: current pathogenesis and therapeu- tic options. Nat Med. 2011;17(11):1410-22.

**220.** Kossodo S, LaMuraglia GM. Clinical potential of photodynamic therapy in cardiovascular disorders. Am J Cardiovasc Drugs. 2001;1(1):15-21

**221.** Mansfield R, Bown S, McEwan J. Photodynamic therapy: shedding light on restenosis. Heart. 2001;86(6):612-8.

**222.** Usui M, Miyagi M, Fukasawa S, Hara T, Ueyama N, Nakajima H, Takata R, Sasame A, Tamura K, Naitou Y, Yamashina A. A first trial in the clinical application of photodynamic therapy for the prevention of restenosis after coronary-stent placement. Lasers Surg Med. 2004;34(3):235-41; see also: Jenkins MP, Buonaccorsi GA, Raphael M, et al. Clinical study of adjuvant photodynamic therapy to reduce restenosis following femoral angioplasty. Br J Surg 1999;86:1258–63

**223.** Waksman R, McEwan PE, Moore TI, Pakala R, Kolodgie FD, Hellinga DG, Seabron RC, Rychnovsky SJ, Vasek J, Scott RW, Virmani R. PhotoPoint photodynamic therapy promotes stabilization of atherosclerotic plaques and inhibits plaque progression. J Am Coll Cardiol. 2008;52(12):1024-32.

**224.** Peng C, Li Y, Liang H, Cheng J, Li Q, Sun X, Li Z, Wang F, Guo Y, Tian Z, Yang L, Tian Y, Zhang Z, Cao W. Detection and photodynamic therapy of inflamed atherosclerotic plaques in the carotid artery of rabbits. J Photochem Photobiol B. 2011;102(1):26-31

**225.** Drakopoulou M, Toutouzas K, Michelongona A, Tousoulis D, Stefana- dis C. Vulnerable plaque and inflammation: potential clinical strategies. Curr Pharm Des. 2011 Dec;17(37):4190-209. See also: Muller JE. New light on an old problem photodynamic therapy for atherosclerosis. J Am Coll Cardiol. 2008 Sep 16;52(12):1033-4

**226.** Rockson SG, Kramer P, Razavi M, Szuba A, Filardo S, Fitzgerald P, Cooke JP, Yousuf S, DeVault AR, Renschler MF, Adelman DC. Photoangioplasty for human peripheral atherosclerosis: results of a phase I trial of photodynamic therapy with motexafin lutetium (Antrin). Circulation. 2000;102(19):2322-4

**227.** Seaman DR. The diet-induced proinflammatory state: a cause of chronic pain and other degenerative diseases? J Manipulative Physiol Ther. 2002 Mar- Apr;25(3):168-79; Watzl B. Anti-inflammatory effects of plant-based foods and of their constituents. Int J Vitam Nutr Res. 2008 Dec;78(6):293-8

**228.** Ozdemir H, Karacorlu SA, Karacorlu M. Early optical coherence tomography changes after photodynamic therapy in patients with age-related macular degeneration. Am J Ophthalmol. 2006;141(3):574-6.

**229.** Verteporfin In Photodynamic Therapy Study Group.Verteporfin therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: two-year results of a randomized clinical trial including lesions with occult with no classic choroidal neovascularization--verteporfin in photodynamic therapy report. Am J Ophthalmol. 2001;131(5):541-60.

**230.** Couch SM, Bakri SJ. Review of combination therapies for neovascular age-related macular degeneration. Semin Ophthalmol. 2011; 26(3):114-20; see also: Kaiser PK, Boyer DS, Cruess AF, Slakter JS, Pilz S, Weisberger A; DENALI Study Group. Verteporfin plus ranibizumab for choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: twelve-month results of the DENALI study. Ophthalmology. 2012 May;119(5):1001-10.

**231.** Sadda SR, Stoller G, Boyer DS, Blodi BA, Shapiro H, Ianchulev T. Anatomical benefit from ranibizumab treatment of predominantly classic neovascular age-related macular degeneration in the 2- year anchor study. Retina. 2010;30(9):1390-9; see also: Parodi MB, Iacono P, Kontadakis DS, Zucchiatti I, Cascavilla ML, Bandello F. Bevacizumab vs photodynamic therapy for choroidal neovascularization in multifocal choroiditis. Arch Ophthalmol. 2010;128(9):1100-3

**232.** Mennel S, Barbazetto I, Meyer CH, Peter S, Stur M. Ocular photody- namic therapy--standard applications and new indications (part 1). Review of the literature and personal experience. Ophthalmologica. 2007;221(4):216-26

**233.** RU 2233146 (OOO RADA-FARMA) Priority of 2002-21-10. Egorov EA, Prokof ’eva MI, Novoderyozhkin VV, Reshetnickov AV. Cystic filtering bleb treatment.

**234.** Prasad photosensitizer, Schwartz SD, Hubschman JP. Age-related macu- lar degeneration: current and novel therapies. Maturitas. 2010;66(1):46-50

**235.** Chakravarthy U, Soubrane G, Bandello F, Chong V, Creuzot-Garcher C, Dimitrakos SA 2nd, Korobelnik JF, Larsen M, Monés J, Pauleikhoff D, Pournaras CJ, Staurenghi G, Virgili G, Wolf S. Evolving European guidance on the medical management of neovascular age related macular degeneration. Br J Ophthalmol. 2006 Sep;90(9):1188-96.

**236.** Spencer EH, Ferdowsian HR, Barnard ND. Diet and acne: a review of the evidence. Int J. Dermatol 2009; 48(4):339-347

**237.** Kim RH, Armstrong AW. Current state of acne treatment: highlight- ing lasers, photodynamic therapy, and chemical peels. Dermatol Online J. 2011;17(3):2.

**238.** Dai T, Huang YY, Hamblin MR. Photodynamic therapy for localized infections--state of the art. Photodiagnosis Photodyn Ther. 2009;6(3-4):170-88

**239.** Sakamoto FH, Torezan L, Anderson RR. Photodynamic therapy for acne vulgaris: a critical review from basics to clinical practice: part II. Under- standing parameters for acne treatment with photodynamic therapy. J Am Acad Dermatol. 2010;63(2):195-211

**240.** Sakamoto FH, Lopes JD, Anderson RR. Photodynamic therapy for acne vulgaris: a critical review from basics to clinical practice: part I. Acne vulgaris: when and why consider photodynamic therapy? J Am Acad Derma- tol. 2010;63(2):183-93

**241.** Bissonnette R. Treatment of acne with photodynamic therapy. G Ital Dermatol Venereol. 2011;146(6):445-56. See also: Piérard-Franchimont C, Paquet P, Piérard GE. New approaches in light/laser therapies and photo- dynamic treatment of acne. Expert Opin Pharmacother. 2011;12(4):493-501; Elsaie ML, Choudhary S. Photodynamic therapy in the management of acne: an update. J Cosmet Dermatol. 2010;9(3):211-7

**242.** RU 2379073 (OOO RADA-FARMA) Priority of 2007-11-09. Pykhteeva EN, Reshetnickov AV, et.al. Chronic tonsillitis laser treatment using a photo- sensitizer.

**243.** Biel MA, Sievert C, Usacheva M, Teichert M, Balcom J. Antimicrobial photodynamic therapy treatment of chronic recurrent sinusitis biofilms. Int Forum Allergy Rhinol. 2011 Sep-Oct;1(5):329-34

**244.** RU 2228775 (OOO RADA-FARMA) Priority of 2002-01-10. Nasedkin AN, Reshetnickov AV, et.al. Purulent acute and chronic sinusitis photody- namic treatment.

**245.** Johnson-Huang LM, Lowes MA, Krueger JG. Putting together the psoriasis puzzle: an update on developing targeted therapies. Dis Model Mech. 2012; 5(4):423-33

**246.** Kostović K, Pasić A. Phototherapy of psoriasis: review and update. Acta Dermatovenerol Croat. 2004;12(1):42-50

**247.** Issa MC, Manela-Azulay M. Photodynamic therapy: a review of the literature and image documentation. An Bras Dermatol. 2010;85(4):501-11; Gupta AK, Ryder JE. Photodynamic therapy and topical aminolevulinic acid: an overview. Am J Clin Dermatol. 2003;4(10):699-708

**248.** Rama Sastry CV, Kar PK. A study of psoralen photochemotherapy with topical tar in the management of psoriasis vulgaris. Indian J Dermatol Vene- reol Leprol. 2001;67(6):305-8

**249.** Tandon YK, Yang MF, Baron ED. Role of photodynamic therapy in psoriasis: a brief review. Photodermatol Photoimmunol Photomed. 2008;24(5):222-30

**250.** Dayal S; Mayanka, Jain VK. Comparative evaluation of NBUVB phototherapy and PUVA photochemotherapy in chronic plaque psoriasis. Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2010 Sep-Oct;76(5):533-7; see also: Dayal S; Mayanka, Jain VK. Comparative evaluation of NBUVB phototherapy and PUVA photochemotherapy in chronic plaque psoriasis. Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2010 Sep-Oct;76(5):533-7.

**251.** Wolters M. Diet and psoriasis: experimental data and clinical evidence. Br J Dermatol. 2005 Oct;153(4):706-14. See also: Wolters M. The significance of diet and associated factors in psoriasis. Hautarzt. 2006 Nov;57(11):999- 1004. [Article in German]

**252.** Ricketts JR, Rothe MJ, Grant-Kels JM. Nutrition and psoriasis. Clin Dermatol. 2010 Nov-Dec;28(6):615-26

**253.** Seaman DR. The diet-induced proinflammatory state: a cause of chronic pain and other degenerative diseases? J Manipulative Physiol Ther. 2002; 25(3):168-79. See also: Watzl B. Anti-inflammatory effects of plant-based foods and of their constituents. Int J Vitam Nutr Res. 2008 Dec;78(6):293-8. See also: Pan MH, Lai CS, Ho CT. Anti-inflammatory activity of natural dietary flavonoids. Food Funct. 2010 Oct;1(1):15-31.

**254.** Roxburgh CS, McMillan DC. Role of systemic inflammatory response in predicting survival in patients with primary operable cancer. Future Oncol. 2010 Jan;6(1):149-63.

**255.** Aggarwal BB, Gehlot P. Inflammation and cancer: how friendly is the relationship for cancer patients? Curr Opin Pharmacol. 2009 Aug;9(4):351-69. See also: McMillan DC. An inflammation-based prognostic score and its role in the nutrition-based management of patients with cancer. Proc Nutr Soc. 2008 Aug;67(3):257-62.

**256.** Aggarwal BB. Targeting inflammation-induced obesity and metabolic diseases by curcumin and other nutraceuticals. Annu Rev Nutr. 2010 Aug 21;30:173-99.

**257.** Lindeberg S. Paleolithic diets as a model for prevention and treatment of Western disease. Am J Hum Biol. 2012 Mar-Apr;24(2):110-5

**258.** O'Keefe JH Jr, Cordain L. Cardiovascular disease resulting from a diet and lifestyle at odds with our Paleolithic genome: how to become a 21st-cen- tury hunter-gatherer. Mayo Clin Proc. 2004 Jan;79(1):101-8

**259.** Kello M, Mikes J, Jendzelovský R, Koval J, Fedorocko P. PUFAs enhance oxidative stress and apoptosis in tumour cells exposed to hypericin-mediated PDT. Photochem Photobiol Sci. 2010 Sep 24;9(9):1244-51. OP CIT.

**260.** Wendel M, Heller AR. Anticancer actions of omega-3 fatty acids-- current state and future perspectives. Anticancer Agents Med Chem. 2009 May;9(4):457-70

**261.** Shirakami Y, Shimizu M, Moriwaki H. Cancer chemoprevention with green tea catechins: from bench to bed. Curr Drug Targets. 2012 Dec;13(14):1842-57; also see: Yang CS, Wang H, Li GX, Yang Z, Guan F, Jin H. Cancer prevention by tea: Evidence from laboratory studies. Pharmacol Res. 2011 Aug;64(2):113-22.

**262.** Ogunleye AA, Xue F, Michels KB. Green tea consumption and breast cancer risk or recurrence: a meta-analysis. Breast Cancer Res Treat. 2010;119(2):477-84

**263.** Suganuma M, Saha A, Fujiki H. New cancer treatment strategy using combination of green tea catechins and anticancer drugs. Cancer Sci. 2011 Feb;102(2):317-23.

**264.** Arab L. Epidemiologic evidence on coffee and cancer. Nutr Cancer. 2010;62(3):271-83. See also: Jiang W, Wu Y, Jiang X. Coffee and caffeine intake and breast cancer risk: An updated dose-response meta-analysis of 37 published studies. Gynecol Oncol. 2013 Mar 25. [Epub ahead of print]; See also: Discacciati A, Orsini N, Andersson SO, Andrén O, Johansson JE, Man- tzoros CS, Wolk A. Coffee consumption and risk of localized, advanced and fatal prostate cancer: a population-based prospective study. Ann Oncol. 2013 Mar 18. [Epub ahead of print]

**265.** Goun EA, Petrichenko VM, Solodnikov SYu, Suhinina TV, Kline MA, Cunningham G, Nguyen C, Miles DH. Anticancer and Antithrombin activ- ity of Russian Plants. Journal of Ethnopharmacology 2002, 81, 337-342.

**266.** Laviano A, Rianda S, Molfino A, Fanelli FR. Omega-3 fatty acids in cancer. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2013 Jan 8. [Epub ahead of print]; also see: Calviello G, Serini S, Piccioni E, Pessina G. Antineoplastic effects of n-3 polyunsaturated fatty acids in combination with drugs and radiotherapy: preventive and therapeutic strategies. Nutr Cancer. 2009;61(3):287-301

**267.** Mandal CC, Ghosh-Choudhury T, Yoneda T, Choudhury GG, Ghosh- Choudhury N. Fish oil prevents breast cancer cell metastasis to bone. Biochem Biophys Res Commun. 2010 Nov 26;402(4):602-7; see also: Patterson RE, Flatt SW, Newman VA, Natarajan L, Rock CL, Thomson CA, Caan BJ, Parker BA, Pierce JP. Marine fatty acid intake is associated with breast cancer prognosis. J Nutr. 2011 Feb;141(2):201-6.

**268.** Serna-Marquez N, Villegas-Comonfort S, Galindo-Hernandez O, Navar- ro-Tito N, Millan A, Salazar EP. Role of LOXs and COX-2 on FAK activation and cell migration induced by linoleic acid in MDA-MB-231 breast cancer cells. Cell Oncol (Dordr). 2013 Feb;36(1):65-77.

**269.** Nishioka N, Matsuoka T, Yashiro M, Hirakawa K, Olden K, Roberts JD. Linoleic acid enhances angiogenesis through suppression of angiostatin induced by plasminogen activator inhibitor 1. Br J Cancer. 2011 Nov 22;105(11):1750-8.

**270.** Booyens J, van der Merwe CF, Katzeff IE. Chronic arachidonic acid eico- sanoid imbalance: a common feature in coronary artery disease, hypercholester- olemia, cancer and other important diseases. Significance of desaturase enzyme inhibition and of the arachidonic acid desaturase-independent pathway. Med Hypotheses. 1985 Sep;18(1):53-60. See also: Patel MI, Kurek C, Dong Q. The arachidonic acid pathway and its role in prostate cancer development and pro- gression. J Urol. 2008 May;179(5):1668-75.

**271.** Calder PC.The relationship between the fatty acid composition of im- mune cells and their function. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids. 2008 Sep-Nov;79(3-5):101-8; see also: Cai J, Jiang WG, Mansel RE. Inhibition of angiogenic factor- and tumour-induced angiogenesis by gamma linolenic acid. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids. 1999 Jan;60(1):21-9.

**272.** Sabaté J. The contribution of vegetarian diets to human health. Forum Nutr. 2003;56:218-20. See also: Ginter E. Vegetarian diets, chronic diseases and longevity. Bratisl Lek Listy. 2008;109(10):463-6.

**273.** Malter M, Schriever G, Eilber U. Natural killer cells, vitamins, and other blood components of vegetarian and omnivorous men. Nutr Cancer. 1989;12(3):271-8. See also: Hebert JR, Barone J, Reddy MM, Backlund JY. Natural killer cell activity in a longitudinal dietary fat intervention trial. Clin Immunol Immunopathol. 1990 Jan;54(1):103-16.

**274.** Timmons BW, Cieslak T. Human natural killer cell subsets and acute exer- cise: a brief review. Exerc Immunol Rev. 2008;14:8-23. See also: Na YM, Kim MY, Kim YK, Ha YR, Yoon DS. Exercise therapy effect on natural killer cell cytotoxic activity in stomach cancer patients after curative surgery. Arch Phys Med Rehabil. 2000 Jun;81(6):777-9.

**275.** Fang CY, Reibel DK, Longacre ML, Rosenzweig S, Campbell DE, Douglas SD. Enhanced psychosocial well-being following participation in a mindfulness-based stress reduction program is associated with increased natu- ral killer cell activity. J Altern Complement Med. 2010 May;16(5):531-8.

**276.** Kris-Etherton PM, Taylor DS, Shaomei Y-P, Huth P, Moriarty K, Fishell V, Hargrove RL, Zhao G and Etherton TD. Polyunsaturated fatty acids in the food chain in the United States. Am J Clin Nutr. 2000; 71: 179-188.

**277.** Simopoulos AP. The importance of the omega-6/omega-3 fatty acid ratio in cardiovascular disease and other chronic diseases. Exp Biol Med (May- wood). 2008 Jun;233(6):674-88.

**278.** Gleissman H, Johnsen JI, Kogner P. Omega-3 fatty acids in cancer, the protectors of good and the killers of evil? Exp Cell Res. 2010 May 1;316(8):1365-73.

**279.** Rock CL. Diet and breast cancer: can dietary factors influence survival? J Mammary Gland Biol Neoplasia. 2003 Jan;8(1):119-32; Rock CL, Flatt SW, Natarajan L, Thomson CA, Bardwell WA, Newman VA, Hollenbach KA, Jones L, Caan BJ, Pierce JP. Plasma carotenoids and recurrence-free survival in women with a history of breast cancer. J Clin Oncol. 2005 Sep 20;23(27):6631-8

**280.** Xue F, Michels KB. Diabetes, metabolic syndrome, and breast cancer: a review of the current evidence. Am J Clin Nutr. 2007; 86(3):s823-35.

**281.** RU 2359711 (Brema Pharma B.V.) Priority of 2007-25-04. Armichev AV, Reshetnickov AV, et.al. Device to produce and photoactivate an aerosol.

**282.** Rama Sastry CV, Kar PK. A study of psoralen photochemotherapy with topical tar in the management of psoriasis vulgaris. Indian J Dermatol Vene- reol Leprol. 2001;67(6):305-8. OP CIT.

**283.** Adams, D.O. Molecular biology of macrophage activation: a pathway where by psychosocial factors can potentially affect health. Psychosomatic Medicine. 1994; 56: 316-327. See also: Adams DO and Hamilton TA. T he cell biology of macrophage activation. Annual Review of Immunology, 1984; 2: 283–318.

**284.** RU 2345803 (BREMA PHARMA B.V.) Priority of 2006-11-30. Pub- lished on 2009-02-10 in Bull.4/2009. Vasiliev NE, Reshetnickov AV et al. Photoimmunotherapy treatment in a man by a photosensitizer activated with electromagnetic energy outside the body. OP CIT.

**285.** Douillard S, Lhommeau I, Foursac A, Aillet L, Bigot E, Patrice T. Biophysical parameters influencing secondary oxidants activation in human serum exposed to singlet oxygen. J Photochem Photobiol B. 2011 Mar 2;102(3):22

WOORDENLIJST

Acne *znw*. Lokale huidontsteking als gevolg van overactiviteit van talgklieren aan de basis van haarzakjes; meest voorkomende huidaandoening wereldwijd.

Actinisch bijv. Geproduceerd of als gevolg van zonnestraling, vooral in de zichtbare en ultraviolette delen van het spectrum.

Aminolevulinezuur *znw*. Een van nature voorkomende chemische stof die in het lichaam wordt omgezet in protoporfyrine IX. Protoporfyrine IX is een fotosensibilisator of lichtgevoelige verbinding; ook aangeduid als 5-aminolevulinezuur of 5-ALA.

Antibiotica nt Een groep geneesmiddelen die wordt gebruikt om bacteriële infecties te behandelen; chemische stoffen geproduceerd door micro-organismen die schadelijk zijn voor andere micro-organismen.

Artritis nt Ontsteking van een of meer gewrichten, vaak resulterend in stijfheid, warmte, zwelling en roodheid rond de gewrichtsgebieden; er zijn verschillende primaire typen, waaronder reumatoïde artritis (een pijnlijke auto-immuunziekte die de gewrichten aantast), osteoartritis (die de botten en gewrichten aantast) en artritis psoriatica (die de huid en gewrichten aantast).

Auto-immuunziekten *znw*. Elk van een grote groep ziekten die wordt gekenmerkt door een abnormale werking van het immuunsysteem waardoor het systeem antilichamen aanmaakt tegen de lichaamseigen weefsels.

Calcidiol *znw*. Dit is een prehormoon dat in de lever wordt geproduceerd door hydroxylering van vitamine D3 (cholecalciferol) door het enzym cholecalciferol 25-hydroxylase; het is ook bekend als calcifediol, 25-hydroxycholecalciferol of 25-hydroxyvitamine D [afgekort als 25(OH)D] en wordt algemeen beschouwd als een goede serumindicator voor blootstelling aan zonlicht in het verleden.

Calcitriol *znw*. Dit is de hormonaal actieve vorm van vitamine D
met drie hydroxylgroepen [afgekort 1,25-(OH)2D3 of gewoon 1,25(OH)2D]. Dit "secosteroïde" hormoon, ook wel 1,25-dihydroxycholecalciferol of 1,25-dihydroxyvitamine D3 genoemd, verhoogt het calciumgehalte (Ca2+) in het bloed op twee manieren: (1) het verhogen van de opname van calcium uit de darm in de bloed, en (2) bij hogere niveaus, waardoor de afgifte van calcium in het bloed uit het bot toeneemt.

Kanker nt Een pathologische aandoening die wordt gekenmerkt door kwaadaardige groei, namelijk door de proliferatie van anaplastische (gemuteerde) cellen die de neiging hebben om het omliggende weefsel binnen te dringen en uit te zaaien naar nieuwe lichaamsplaatsen. Er zijn meer dan 200 verschillende soorten kanker geïdentificeerd.

Hart- en vaatziekten nt Een ziekte van het hart of de bloedvaten.
Dendritische cellen n. Antigeenpresenterende cellen, dat wil zeggen immuuncellen die functioneren om antigenen te verwerken en deze op het oppervlak aan andere cellen van het immuunsysteem te presenteren. Dendritische cellen fungeren als boodschappers tussen de aangeboren en adaptieve immuniteit, en ze spelen een cruciale rol in de anti-tumor immuniteit.

Fluorescentiebeeldvorming *znw*. beschrijft het gebied van beeldvormingstechnologieën die zijn ontworpen om een ​​pathologische laesie zichtbaar te maken door detectie van stoffen die fluorescentie uitzenden (resulterend in de emissie van zichtbaar licht); steeds vaker gebruikt bij de medische diagnose van kanker en infectieziekten.

Vrije radicalen nt Een atoom of groep atomen die ten minste één ongepaard elektron heeft en daarom in de meeste gevallen zeer onstabiel en reactief is. In menselijke of dierlijke weefsels kunnen vrije radicalen cellen beschadigen en een rol spelen bij de activering en onderdrukking van kanker, hart- en vaatziekten en ouderdomsziekten.

Heatshock-eiwitten *znw*. Een klasse van functioneel verwante eiwitten die betrokken zijn bij het vouwen en ontvouwen van andere eiwitten, en ook bij het moduleren van de immuunafweer tegen kanker. Hun expressie wordt verhoogd wanneer cellen worden blootgesteld aan verhoogde temperaturen of andere stress zoals hitte, chirurgie of fotosensibilisatie van weefsel.

Heliotherapie *znw*. Dit is de klassieke term voor lichttherapie of fototherapie en bestaat uit blootstelling aan daglicht of zonlicht; moderne vormen omvatten blootstelling aan specifieke golflengten van licht met behulp van lasers of speciale lichtbronnen.

Hematoporfyrine IX *znw*. Een porfyrine gevormd door de zure hydrolyse van hemoglobine; dit was de eerste porfyrine die werd geïsoleerd door behandeling van bloed met geconcentreerd zwavelzuur. Hematoporfyrine wordt sinds de jaren twintig gebruikt als antidepressivum en antipsychoticum.

Hematoporfyrines *znw*. IJzervrije en gehydrateerde derivaten van heem; sommige van deze fotosensibiliserende middelen worden gebruikt bij de op licht gebaseerde behandeling van kankers.

Hem *znw*. Onoplosbaar ijzerprotoporfyrine IX bestanddeel van hemoglobine, andere respiratoire pigmenten en van de meeste dierlijke organismen en cellen.

Hemoglobine znw. Een rood eiwit dat ijzerionen en protoporfyrine IX bevat; gevonden in rode bloedcellen van gewervelde dieren en plasma van ringwormen en weekdieren.

Hyperthermie znw. Gebruik van warmte voor therapeutische doeleinden; kan zowel gelokaliseerde als hyperthermie van het hele lichaam zijn. Door Europese oncologen algemeen beschouwd als de 'vierde arm' van de kankerbehandeling na een operatie, bestraling en chemotherapie.

Infrarood zn. Een soort elektromagnetische straling. Infrarood licht heeft een frequentie die lager is dan de frequentie van rood licht (dat de langste golflengte heeft die het menselijk oog kan zien). Infraroodgolven zijn tussen 750 nm en 1 mm, zijn onzichtbaar voor het menselijk oog en worden door het menselijk lichaam waargenomen als warmte.

Laser zn. Oorspronkelijk een acroniem voor "Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation", verwijst dit naar een apparaat dat licht uitzendt via een proces dat wordt gestimuleerd door elektrische stroom of elektromagnetische golven in kleurstoffen, geïoniseerde en gasvormige media, of halfgeleidermaterialen die resulteren in versterking (amplitude sommatie) van gegenereerde golven in een zeer smal bereik. Lasers verschillen van andere lichtbronnen omdat ze licht coherent uitstralen (in een zeer smal golflengtebereik, ± 5 nm).

Laserfotocoagulatie *znw*. Een chirurgische ingreep waarbij de warmte van een laser wordt gebruikt om abnormaal weefsel (bijv. tumor of hypergevasculariseerd gebied) te vernietigen, lekkende bloedvaten in het netvlies af te dichten; steeds vaker gebruikt om een ​​aantal oogziekten te behandelen.

Laser-geïnduceerde thermotherapie *znw*. Een laag-invasieve techniek voor de vernietiging van tumoren. Bestaat uit oververhitting van weefsel boven 60-100oC, door middel van energietransmissie van laserlicht, vaak via een optische vezel in het weefsel.

LED's nt Een acroniem voor light-emitting diodes; een halfgeleiderlichtbron die in veel apparaten als indicatielampjes wordt gebruikt en in toenemende mate wordt gebruikt voor andere verlichting, waaronder medicijnen.
LDL n. Lipoproteïnen met lage dichtheid; een lichte fractie van vetten geconjugeerd aan eiwitten en circuleert in de bloedbaan. Ze spelen vooral een transportrol voor voedselmoleculen.

MTT-test *znw*. Een colorimetrische test voor het meten van de activiteit van cellulaire enzymen die de tetrazoliumkleurstof, MTT, reduceren tot zijn onoplosbare formazan, waardoor een paarse kleur ontstaat. Het meet cellulaire metabolische activiteit via NAD(P)H-afhankelijke cellulaire oxidoreductase-enzymen en kan, onder gedefinieerde omstandigheden, het aantal aanwezige levensvatbare cellen weerspiegelen. Het kan ook worden gebruikt om cytotoxiciteit (verlies van levensvatbare cellen) of cytostatische activiteit (verschuiving van proliferatieve naar ruststatus) van potentiële medicinale middelen te meten.

Oxide zn. De chemische combinatie van een stof met zuurstof.

Oxidatie nt Een reactie waarbij de atomen in een molecuul elektronen verliezen en de oxidatiegraad van het element dienovereenkomstig wordt verhoogd.

Oxidatief bijv. Met betrekking tot het oxidatieproces, een reactie die plaatsvindt in aanwezigheid van zuurstof.

Photoaging *znw*. Een proces van huidveroudering dat wordt toegeschreven aan continue, langdurige blootstelling aan ultraviolette straling (ongeveer 300-400 nm), natuurlijk of synthetisch, op een intrinsiek verouderde huid (het duidelijkst op het gezicht, oren, nek en handen).

Fotochemotherapie n. 1. Een fototherapiebenadering waarbij de behandeling wordt uitgevoerd met specifieke geneesmiddelen die reageren op ultraviolette straling of zonlicht; vaak gebruikt voor huidaandoeningen zoals psoriasis. 2. In West-Europa vaak gebruikt als synoniem voor PDT.

Fotoschade *znw*. Structurele en functionele achteruitgang van de huid als gevolg van overmatige blootstelling aan licht, vooral aan de ultraviolette straling van de zon; gevolgen van fotobeschadiging zijn onder meer rimpels, ruwheid, veranderde textuur, verkleuring, acrale lentigines, gevlekte hyperpigmentatie en andere veranderingen. Fotoschade wordt beschouwd als een aspect van fotoveroudering (door de zon veroorzaakte huidbeschadiging in verband met veroudering).

Fotodiagnose z. Gebruik van fotosensibiliserende verbindingen voor diagnostische doeleinden. Ook wel fluorescentiediagnose of fotodynamische diagnose genoemd.

Fotodynamisch bijv. 1. Van of met betrekking tot de energie van licht;
2. Het versterken of versterken van de effecten van licht, of het induceren van een specifieke therapeutische reactie op licht, met name ultraviolet licht.

Fotodynamische therapie *znw*. Een vorm van behandeling waarbij gebruik wordt gemaakt van een fotosensibiliserend middel, dat via de mond, topisch of intraveneus wordt toegediend en dat zich selectief concentreert in abnormaal weefsel
(bijv. kwaadaardige tumor); daaropvolgende blootstelling van het abnormale weefsel aan een speciale lichtbron (bijv. laserlicht met een bepaalde golflengte) maakt selectieve vernietiging of wijziging van het abnormale weefsel mogelijk.

Foto-immunotherapie *znw*. Gebruik van licht om het immuunsysteem te helpen kanker beter op te sporen en kanker te vernietigen. In één PIT-benadering wordt de fotosensibilisator blootgesteld aan licht buiten het lichaam en vervolgens in zijn geoxideerde vorm in het lichaam geïnjecteerd, waar het vervolgens de presentatie van de tumorantigenen verandert, zodat het immuunsysteem de kanker kan detecteren en elimineren. Een andere PIT-benadering omvat een op licht gebaseerde, moleculair gerichte kankertherapie die de selectieve vernietiging van kankercellen mogelijk maakt zonder schade aan de normale cellen. De monoklonale antilichaam-gekoppelde fotosensitizer wordt, wanneer deze een interactie aangaat met het doelmolecuul op het celmembraan van kanker, alleen geactiveerd door nabij-infrarood licht en maakt zo een zeer gerichte behandeling mogelijk. Deze benadering wordt ook vaak antilichaamgerichte fotolyse (ATP) genoemd.

Fotogeneeskunde *znw*. Een medisch gebied dat de positieve en negatieve effecten van licht op de menselijke gezondheid omvat; omvat het gebruik van licht voor diagnostische doeleinden en het gebruik van zowel lasers als niet-laserlicht voor therapeutische doeleinden.

Foto-oxidatief adj. licht.
Fotobeschermend bijv.
effecten van overmatige blootstelling aan zonlicht; verwijst naar een groep mechanismen die de natuur heeft ontwikkeld om de schade die het menselijk lichaam lijdt bij blootstelling aan UV-straling te minimaliseren

Photorejuvenation *znw*. Het proces waarbij laser- en lichtbronnen worden gebruikt om de huid een jeugdiger uiterlijk te geven.

Fotosensibilisator z. Een licht oogstende verbinding; een verbinding die de beoogde cellen gevoelig maakt voor licht, waardoor ze kwetsbaar worden voor de destructieve effecten van de energie van het licht.

Fotosynthese zn. Synthese van biologische verbindingen bij blootstelling aan licht.

Fototoxisch zn. Kan een toxische reactie veroorzaken bij blootstelling aan licht.

Ftalocyaninen zn. Intens blauwgroen gekleurde aromatische macrocyclische verbindingen die veel worden gebruikt bij het verven.

Porphycenen zn. Structurele isomeren van porfyrinen die werken als fotosensibilisatoren.

Porfyrinen zn. Een groep verbindingen die de porfyrinestructuur bevat, vier pyrroolringen verbonden door methinebruggen in een cyclische
configuratie waaraan verschillende zijketens zijn bevestigd. Een porfyrine vormt in combinatie met ijzer de heemcomponent in biologisch belangrijke verbindingen zoals hemoglobine en myoglobine. Voorbeelden van porfyrines zijn protoporfyrine, hematoporfyrine, uroporfyrine, benzoporfyrine, enz.

Protoporfyrine IX *znw*. Een fotosensibiliserend pigment afgeleid van 5-aminolevulinezuur (5-ALA) en van nature aanwezig in het lichaam.

Protoporfyrinen z. porfyrinen waarvan de ijzercomplexen verenigd met eiwitten voorkomen in hemoglobine, myoglobine en bepaalde ademhalingspigmenten.

Psoralenen *znw*. Zwakke fotosensibilisator die de huid gevoelig maakt voor zonnestralen; overvloedig aanwezig in bepaalde planten zoals peterselie, pastinaak, wortelen en selderij.
ROS n. Reactieve zuurstofsoorten; zuurstofhoudende atomen, vrije radicalen en moleculen met een hoog oxiderend vermogen.

SYLT zn. Een acroniem voor Systemic Light Treatment; omvat op licht gebaseerde activering van het immuunsysteem op systemisch niveau of op het niveau van het hele lichaam terwijl de fotosensibilisator door de bloedbaan circuleert.

Thermische ablatie *znw*. Een chirurgische ingreep waarbij warmte wordt gebruikt
om weefsel te vernietigen. Thermische ablatie behandelt kankertumoren met behulp van warmtegenererende sondes die over het oppervlak worden aangebracht of rechtstreeks in kwaadaardig weefsel worden ingebracht.
Uroporfyrinen zn. Geproduceerd tijdens de synthese van natuurlijke porfyrines; uitgescheiden in de urine.

Bronnen:

The Natural Health Foundation (www.naturalhealthfoundation.com)
De Natural Health Foundation (NHF) is een internationale non-profitorganisatie die oorspronkelijk in september 2003 in Nederland werd opgericht na een internationale conferentie gewijd aan nieuwe ontwikkelingen in de behandeling van kanker. Dit was een internationale bijeenkomst van artsen, wetenschappers, journalisten en zakenmensen in Den Haag op 22 en 23 augustus. De NHF zet zich in om het grote publiek en de gezondheidszorg te informeren over nieuwe, niet-toxische methoden voor de behandeling en preventie van kanker. We zijn geïnteresseerd in het ondersteunen van het onderzoek en de ontwikkeling van holistische, humane en effectieve benaderingen van kanker, waarvan sommige een aanvulling kunnen vormen op of, in sommige gevallen, een vervanging kunnen vormen voor reguliere modaliteiten zoals chirurgie, radiotherapie en chemotherapie. Op de NHF-website vindt u gedetailleerde informatie over deze innovatieve methoden, evenals een lijst met klinieken en beoefenaars die fotodynamische therapie aanbieden.

EuroPDT (www.euro-pdt.org)
Volgens oprichter Lasse R. Braathen, MD, PhD, is het doel van EuroPDT om een ​​communicatieplatform te worden tussen onderzoekers die werken met fluorescentiediagnose en fotodynamische therapie en om internationale samenwerking tussen klinische onderzoekers te bevorderen gericht op PDT in Europa. EuroPDT streeft ernaar "een instrument te worden in het proces van het verkorten van de communicatielijnen en tijd tussen klinische onderzoeksresultaten en klinische toepassing en om kruisbestuiving tussen FD & PDT-specialisten in Europa te bevorderen." EuroPDT biedt ook presentaties van vorderingen in klinisch onderzoek en klinische toepassing en vooruitgang, en nodigt zowel onderzoekers als clinici uit heel Europa uit.

International Society for Photodynamic Therapy (www.i-pdt.org)
Het doel van de International Society for Photodynamic Therapy (I-PDT) is om het evidence-based gebruik van PDT in de dermatologie te promoten en een forum te zijn voor de uitwisseling van kennis en wetenschappelijke gegevens, evenals klinisch gebruik en technieken. Op 29 januari 2005 nodigde het bestuur van I-PDT een aantal bekende clinici en wetenschappers uit voor een lanceringsbijeenkomst in Rome, Italië, waar een uitvoerend comité van I-PDT werd opgericht. Naast het toelichten van de doelstellingen en werkwijze van de Vereniging, overweegt I-PDT de mogelijkheid van publicaties, cursussen en congressen in de nabije toekomst.

European Platform for Photodynamic Medicine (www.eppm-photomedicine.org)
Het European Platform for Photodynamic Medicine (EPPM) werd
in 2006 opgericht door Keyvan Moghissi, Heinrich Walt, Giulio Jori en Patrice Jiclinski. Het primaire doel van de organisatie is
om wetenschappers en clinici samen te brengen om de evolutie van fotodynamische geneeskunde te bevorderen. De EPPM is gewijd aan de promotie van fotodiagnose (PDD) en fotodynamische therapie (PDT) in heel Europa. Sinds 2009 is het peer-reviewed medische tijdschrift Photodiagnosis and Photodynamic Therapy het officiële tijdschrift van EPPM. Dit is een internationaal tijdschrift voor de verspreiding van wetenschappelijke kennis en klinische ontwikkelingen van PDD en PDT in alle medische specialismen. Het tijdschrift publiceert originele artikelen, recensie-artikelen, case-presentaties, "how-to-do-it"-artikelen, brieven aan de redacteur, korte mededelingen
en relevante afbeeldingen met korte beschrijvingen. Het tijdschrift is gestart
in 2004 door Keyvan Moghissi (Ref: Moghissi K. Photodian Photodyn Therap, 2004;1:1-1) en wordt nog steeds uitgegeven door Elsevier. IPA is sinds 2012 aangesloten bij het tijdschrift.

International Photodynamic Association (IPA)
Opgericht in 1986, bestaat het lidmaatschap van de IPA uit de meest vooraanstaande internationale clinici en wetenschappers die betrokken zijn bij het uitvoeren en onderzoeken van fotodynamische therapie (PDT) en fotodiagnose (PD). Het belangrijkste doel van de vereniging is om de studie van PDT en PD te promoten en om dergelijke informatie te verspreiden onder de leden van de IPA, de medische gemeenschap en het grote publiek. Om de twee jaar organiseert de IPA een internationaal congres als een unieke gelegenheid om onderzoeksactiviteiten in de klinische en fundamentele onderzoeksaspecten van PDT te presenteren.