

## HISTORIA DE LA TERAPIA FOTODINÁMICA

El origen de la luz como una terapia en la medicina y en la cirugía se puede remontar desde la antigüedad hasta los tiempos modernos. La fototerapia comenzó en el antiguo Egipto, Grecia y en la India, pero desapareció durante muchos siglos y fue redescubierta por la civilización occidental a principios del siglo XX.

La captación selectiva de un fotosensibilizante por un tejido neoplásico y la destrucción de este tejido por la aplicación de una irradiación subsiguiente, principio básico de la terapia fotodinámica (TFD), no es una idea nueva. La utilización de diversos productos vegetales con el objeto de mejorar los resultados de la fototerapia data del 1400 aC y es descrita en un libro indio sagrado, Atharva Veda.

Hace mucho tiempo, se pensó que la luz del sol era el único aspecto en la cura de los trastornos como el vitíligo, psoriasis, el raquitismo, el cáncer de piel e incluso la psicosis, es decir, a la luz del sol se le dio todo el crédito. Este proceso de tratamiento (usando la luz del sol) es conocido como fototerapia o, como se le llamaba antes, helioterapia. Sin embargo, a medida que avanzaba la ciencia, se observó que por lo general existen sustancias endógenas que tienen lugar cuando se produce la curación de estos trastornos y que el proceso fotodinámico es un mecanismo más preciso para explicar los poderes curativos de la luz.

La práctica de la fototerapia o de la helioterapia, como se la llamó hace tiempo, se remonta a tiempos antiguos. Los primeros informes sobre el uso de la helioterapia se remontan a alrededor del año 3.000 aC en el antiguo Egipto y en la India. En el papiro de Ebers, 1550 aC, los antiguos egipcios utilizaron la fototerapia utilizando plantas como la Ammi majus, la chirivía, el perejil y el corazoncillo para hacer un polvo que se aplica sobre las lesiones despigmentadas. Cuando el paciente se exponía a la luz solar, se producía pigmentación de la piel, un efecto que es similar al de las quemaduras solares. Asimismo, en uno de los libros sagrados de la India, Atharava-Veda 1400 aC, los pacientes que sufren de vitíligo se les dio ciertos extractos de plantas como el de la planta Bavachee, el corylifolai Psoralea, y se les expuso a la luz del sol durante algún tiempo.

La fototerapia se introdujo en China por Lingyan Tzu-Ming en el siglo I aC durante la dinastía Han. Cuatro siglos más tarde, durante la dinastía Tang, se convirtió en una práctica ritual donde las personas utilizaban la exposición de un trozo de papel verde con tinte rojo a la luz solar, sumergirlo posteriormente en agua, y consumirlo para beneficiarse de algunos de los poderes curativos del sol.

Durante el siglo II aC la fototerapia recibió primero el nombre de “helioterapia” por el médico griego Hipócrates, al que se le denominó como el Padre de la ciencia médica. Él fue el primero en ejercer la medicina como una ciencia empírica en un momento en el que se practicaba solamente por sacerdotes. Hipócrates recomendaba la luz del sol para la restauración de la salud, había conocido los poderes curativos de la luz solar en sus viajes a Egipto, donde el tratamiento mediante la luz del sol era bien conocida.

Los romanos siguieron utilizando la luz del sol como un tratamiento, especialmente para las enfermedades de la piel. Inventaron las “Termas” que históricamente son los baños públicos expuestos a la luz solar (Fig. 1). Con la caída del Imperio Romano y la difusión del cristianismo, los baños romanos y el concepto de la helioterapia desaparecieron.



Figura 1. Termas romanas, de: [http://carleta2216.blogspot.com.es/2012/12/la-vida-en-roma\\_20.html](http://carleta2216.blogspot.com.es/2012/12/la-vida-en-roma_20.html)

Más tarde, en el siglo XIII, Ibn El-Bitar describió en su libro, *Mofradat Al Adwiya* "Terminologías de los Farmacéuticos" el tratamiento del vitíligo con una tintura de miel y semillas de Aatrillal en polvo (clasificado posteriormente como *Ammi majus*). La administración de esta tintura era tanto tópica como oral seguido por la exposición a la luz solar directa durante 1-2 h.

La fototerapia comenzó a florecer de nuevo a finales de 1800 y principios de 1900. El médico y sanador natural de Suiza, Arnold Rikli, volvió a introducir los poderes curativos de la luz

solar que había caído en el olvido durante muchos siglos. En este sentido, es por lo que se le considera el pionero de la fototerapia moderna. A pesar de que fue el primero en llamar la atención del mundo hacia el valor de la luz, el aire y los baños de sol, no era muy conocido ya que la mayoría de sus escritos no fueron traducidos al inglés. Uno de sus primeros grandes logros fue la creación de un Instituto Nacional de Medicina en el año 1855, en Bled, Eslovenia. Durante el tiempo alrededor de 50 años, Arnold Rikli trabajó en el desarrollo de terapias naturales que siguen siendo válidas hoy en día. Su famosa frase: "El agua es buena, el aire es mejor y la luz es lo mejor de todo", se considera el núcleo de la helioterapia.

La fototerapia fue útil en el tratamiento del lupus vulgar y se utilizaba para el tratamiento de otras dos enfermedades: la tuberculosis pulmonar y el raquitismo. Siguiendo los mismos procesos de evolución, los intentos de tratamiento comenzaron con la utilización de la luz solar que más tarde se reemplazó por las fuentes de radiación artificial ultravioleta. En el primer cuarto del siglo XX, la fototerapia se hizo famosa y se aplicaba ampliamente en el norte de Europa y en ciudades de Norteamérica.

Un gran contribuidor para la fundación de la fototerapia moderna fue el médico danés Niels Ryberg Finsen (1860-1904). Era dueño de un instituto médico en Copenhague al que une un jardín, donde permitió a sus pacientes tomar el sol en un intento de curar el lupus vulgaris (tuberculosis de la piel) y prevenir la cicatrización en pacientes con viruela. En sus primeros intentos utilizó la luz solar pero pronto cambió a fuentes de luz artificial o luz solar filtrada. En

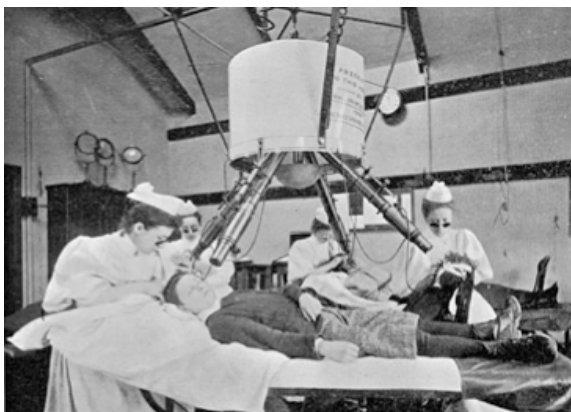


Figura 2. Juego de aparatos ideado por Finsen para tratar el lupus. <http://skinhairperfect.blogspot.com.es/>

1893 se dio cuenta que los pacientes con viruela mostraron mejores resultados con la luz roja. Más tarde, en 1903, demostró el efecto beneficioso de los rayos UV en el cuerpo humano, lo que le llevó a la generación artificial de rayos UV. En primer lugar, separó la radiación UV de la infrarroja y visible mediante la utilización de dispositivos que contenían lentes y filtros de cuarzo. Luego, utilizó la radiación UV de la lámpara de arco de carbón para el tratamiento de la tuberculosis de la piel. El resultado de este invento fue el Premio Nobel de Medicina. Estas lámparas fueron reemplazadas posteriormente por lámparas mucho más convenientes de mercurio sellado

con cuarzo, lámparas de vapor en 1904, que se enfriaban mediante agua o por aire y diseñadas por Kromayer, un dermatólogo alemán. Estas lámparas eran más eficientes en la emisión de radiación UV que las de arco de carbono.

Hoy en día, se pueden utilizar una amplia gama de fuentes coherentes y no coherentes. Las fuentes de luz láser incluyen: los láseres de colorante bombeado por argón, o láseres de vapor de metal y láseres de neodimio dopado con granate de itrio y aluminio y de frecuencia doblada (Nd: YAG). Las fuentes no láser incluyen el filamento de tungsteno, el arco de xenón, los halogenuros metálicos y las lámparas fluorescentes. También se están utilizando nuevos desarrollos emocionantes como los diodos emisores de luz (LEDs) y láseres en femtosegundos.



Árbol de Abdelkaders. Árbol de la Terapia Fotodinámica. La historia de la terapia fotodinámica (PDT) y su desarrollo se ilustra como un árbol. A diferencia de otros organismos vivos, los árboles están en constante crecimiento. Esto es especialmente cierto en el caso del árbol de la TFD, que está en continuo crecimiento y nunca deja de desarrollarse. Las raíces del árbol de la TFD representan los orígenes de la TFD, que comenzó como helioterapia (terapia de luz) y se remonta al antiguo Egipto, la India y China. El desarrollo de la TFD, simbolizado por el tronco, comenzó cuando la TFD fue presentada de nuevo por Arnold Rikli y termina con la aprobación de la primera droga PDT en 1999. La TFD implica tres componentes clave: un fotosensibilizador (FS), una fuente de luz y oxígeno a los tejidos. Las ramas del árbol de la TFD retratan esta definición de la TFD, los diferentes fotosensibilizadores, las fuentes de luz y el oxígeno, junto con los productos de esta combinación, que son las diversas aplicaciones oncológicas y no oncológicas. (<http://naturalspublishing.com/NewsShow.asp?NewsID=7>).

## HISTORIA DE LOS FOTOSENSIBILIZANTES

En 1900, Oscar Raab y cols. describieron la captación de algunos colorantes, como el naranja de acridina, para sensibilizar microorganismos, como el paramecio, para su destrucción por una exposición posterior a una fuente de luz. Además, descubrieron que esta reacción necesitaba de la presencia de oxígeno y Von Tappeiner, director del Instituto de Farmacología de la Universidad de Munich, le dio el nombre de “acción fotodinámica” o “efecto fotodinámico”.

En 1905, Von Tappeiner y Jodblauer fueron los primeros en aplicar la TFD para el tratamiento del cáncer de piel. Además, esta acción fotodinámica comenzó a estudiarse para el tratamiento de otras enfermedades cutáneas como condilomata lata, lupus vulgar, herpes simples, molluscum contagioso, pitiriasis versicolor, psoriasis. Al inicio se usaba la eosina como fotosensibilizador y la irradiación empleada era la fuente de luz blanca.

En el intento de optimizar y estandarizar la TFD, en los años posteriores, fueron ensayadas varias sustancias fotosensibilizantes, principalmente, las porfirinas. Los primeros experimentos fueron realizados, en 1911, con la hematoporfirina y, desde entonces, las porfirinas se mantuvieron como las sustancias más eficaces y más estudiadas en la TFD. Hausman describió la capacidad de la hematoporfirina, activada por la luz, de fotosensibilizar a ratones y conejillos de indias. En 1913, Meyer-Betz demostró que la hematoporfirina podía producir fotosensibilidad en humanos, al inyectarse a sí mismo este compuesto y notar inflamación y dolor en las zonas de su cuerpo expuestas a la luz.

Policard, en 1924, fue el primero en utilizar la hematoporfirina para el diagnóstico de tumores, observando que esta porfirina causaba una fluorescencia rojo brillante en los tejidos tumorales cuando eran iluminados con luz ultravioleta. En 1942, Auler y Banzer demostraron que los tumores fluorescentes estaban necróticos, lo cual supuso la primera demostración de la acción fotodinámica de la hematoporfirina. En 1948, Figge confirmó la afinidad de la hematoporfirina por los tejidos neoplásicos mediante el estudio de sarcomas y carcinoma de mama. Posteriormente, a principios de los 60, en la Clínica Mayo, Lipson y Schwartz demostraron que la administración intravenosa de hematoporfirina en pacientes con cáncer, conducía a su acumulación preferencial en los tejidos tumorales. Lipson presentó, entonces, al derivado de la hematoporfirina ( HpD ) como una mezcla de 10 derivados de porfirinas (ésteres de dihematoporfirina) útil para la identificación y localización de carcinomas humanos. Desde los años 80, los HpD se mantuvieron como los fotosensibilizadores más importantes en TFD, siendo el porfímero de sodio ( Photofrin ) el primer fotosensibilizador que obtuvo el permiso gubernamental para su uso en TFD clínica. El primer registro se obtuvo en Canadá, en 1993, para el tratamiento del cáncer de vejiga y, posteriormente, recibió aprobaciones en Europa y Japón para la TFD de cáncer de pulmón, esófago, gástrico y cervical. En 1995, la FDA ( Food and Drug Administration ) aprobó el empleo de Photofrin en el tratamiento del cáncer esofágico avanzado y de estadios tempranos del cáncer de pulmón.

El problema de estos fotosensibilizadores era que la acumulación cutánea estaba asociada a un lento aclaramiento de la piel, lo que llevaba a una fotosensibilidad a largo plazo que requería fotoprotección durante las 4-6 semanas posteriores a la realización de la TFD. En el intento de evitar este efecto adverso los investigadores comienzan a estudiar formulaciones tópicas de porfirinas (McCullough, 1983; Pres, 1989; Santoro, 1990; Steiner, 1995). Sin embargo, estos estudios demostraban aún una fuerte fotosensibilidad cutánea.

Uno de los fotosensibilizadores estudiados fueron las Porfinas ( Porphines ), porfirinas sintéticas con alta potencia para fotosensibilizar tejidos tumorales y sanos. Santoro, en 1990, evaluó ampliamente el empleo de TPPS4 (tetra- sodio-meso-tetrafenilporfina-sulfonato) para el tratamiento tópico de tumores cutáneos. Este compuesto hidrofílico se activaba a 630 nm y se localizaba preferentemente en el estroma tumoral. Su administración sistémica tenía como limitación que producía neurotoxicidad.

Ftalocianinas	Cloroaluminumtetrasulfophtalocianina Cinc II phtalocianina Silicona naphthalocianina Aluminum sulfonado phtalocianina
Derivados de Clorina	Monoaspartilclorina e <sub>6</sub> ( MACE ) Diaspartir clorina e <sub>6</sub> ( DACE ) N-aspartil-clorina e <sub>6</sub> ( Npe6 ) Anadil-clorin e <sub>6</sub> sodium, bacterioclorigina a Clorin e <sub>6</sub> monoetileno ácido diamino-monohidroclicóric Derivado anillo monoácido A de Benzoporfirina ( BPD-MA; Verteporfin® ) Tin etiopurpurin Meso-tetra ( hidroxifenil )-clorina ( Termoporfina, m-THPC; Foscan® )
Porfícenos	9-Acetoxi-2,7,12,17-tetra-N-propilporfíceno 2-Hidroxietil-7,12,17- tris (metoxietil) porfíceno 23-Carboxi-24-metoxicarbonilbenzol[2,3]-7,12,17-tris (metoxietil) porfíceno Bis-hidroxietil-7,12-di-N-propilporfíceno
Porfirinas	Derivado de la hematoporfirina: Fotofrin® y sus derivados denominados Photoheme y Photosan Dihematoporfirin éster/éter Porfímero sódico Tetrasodio-meso-tetrafenilporfirinsulfonato Metalotetra-azaporfirina 5,20-bis(4-sulfofenil)-10,15-bis(2-metoxi-4-sulfofenil)-21-tioporfirina(21-tioporfirina)
Precusores de porfirinas	Ácido 5-aminolevulínico Ácido 5-aminolevulínico-metil,-propil,-etiléster
Feoforbides	Feoforbide a, bacteriofeoforbide
Otros	Fluoresceínas ( fluorescencia sódica, tetrabromfluoresceína-eosina ); Antracenos ( antraquinona, acridina naranja, amarilla ); Hipericina; Furocumarinas ( 5-, 8- metoxipsolarenos ); Derivados de clorofila; Purpurinas ( metalopurpurina, tin-etiofurpurina SnET2 ); Fenotiazinas; Azul, violeta o verde de metileno; Hipocrelina; Rosa de bengala; Tetraclorosalicilinalida, Verding; Rhodamina 123, Lutetium texafirinas ( Lu-Tex ).

Tabla 1. Fotosensibilizantes empleados de forma clínica y experimental en TFD.

En 1990, Moan establece las características deseadas de un fotosensibilizador ideal:

- pureza química,
- acumulación específica en el tejido neoplásico,
- intervalo corto de tiempo entre la administración de la droga y su acumulación máxima en el tumor,
- vida media corta y rápido aclaramiento del tejido sano,
- activación a longitud de onda con óptima penetración tisular,
- alta capacidad de producción de singletes de oxígeno,
- carecer de toxicidad en ausencia de luz.

Diferentes fotosensibilizadores han sido estudiados para su empleo en la TFD, siendo los derivados de la hematoporfirinas, el ácido 5-aminolevulínico y el metil 5-aminolevulinato, los que se emplean en las indicaciones dermatológicas (Tabla 1):

1.- Ftalocianinas ( Phthalocyanines, PCs ): poseen alta capacidad para producir tripletes y singletes de oxígeno y demuestran toxicidad insignificante en ausencia de luz, alcanzando alta concentración en el tejido tumoral a las 1-3 horas después de su administración intravenosa. Presentan un pico máximo de absorción a 650-700 nm, permitiendo una penetración más profunda en los tejidos. Alcanzan bajos niveles de acumulación en piel normal y tienen una rápida eliminación, resultando en mínima fotosensibilidad cutánea. La Ftalocianina-4 es un fotosensibilizador hidrofóbico y una de las ftalocianinas más prometedoras cuyas posibles indicaciones podrían ser lesiones cutáneas y subcutáneas de diversos grupos de tumores sólidos.

2.- Derivados de Clorina (Chlorine): son un grupo heterogéneo de porfirinas, derivados clorofílicos, que presentan un coeficiente de extinción alto a 650 nm. Son más efectivas que los HpD *in vivo* e *in vitro*. Tienen alta eficacia de producción de singletes de oxígeno y un pico de absorción de luz 10 veces superior a los HpD y porfirinas. Diferentes agentes se han empleado con éxito en la terapia de varios carcinomas cutáneos.

- Derivados de la benzoporfirina (Derivado anillo monoácido A de Benzoporfirinas, BPD-MA ): compuesto lipofílico con máxima fotoactivación a 690 nm usado, principalmente, en epiteloma basocelular y espinocelular. Su nombre comercial es el Verteporfin<sup>®</sup> y gracias a su rápido aclaramiento, la fotosensibilidad cutánea dura sólo pocos días.

- N-Aspartyl-chlorine e6 (Npe6): fotosensibilizante sistémico altamente soluble en agua con un pico de absorción a 664 nm. Penetra en las células por endocitosis y se acumula, preferentemente, en los lisosomas. La eficacia fotodinámica óptima se alcanza cuando la luz es aplicada 4-8 horas después de la inyección de Npe6. Se ha empleado en la TFD de tumores cutáneos y subcutáneos tales como el adenocarcinoma recidivante de mama, el epiteloma basocelular y espinocelular. La fotosensibilidad cutánea leve es el único efecto adverso descrito.

- Tin etiopurpurin (SnET<sub>2</sub>): análogo sintético clorina con máxima excitación a 660-664 nm. El tiempo óptimo de irradiación es a las 24-72 horas después de la infusión y se elimina de la piel a los pocos días después del tratamiento, causando fotosensibilidad leve. Su nombre comercial es el Purlytin<sup>®</sup> y se ha empleado en el tratamiento del epiteloma basocelular, enfermedad de Bowen, metástasis cutánea de cáncer de mama y sarcoma de Kaposi asociado a VIH.

- Meso-tetra-hidroxifenil-clorina ( Meso-tetra (hydroxyphenyl) - chlorine; m- THPC ): fotosensibilizador extremadamente potente con una actividad fotodinámica 200 veces mayor que

el Photofrin. Es 100 veces más fototóxico a 652 nm y 10 veces más a 514 nm. Tiene mejor selectividad por carcinomas iniciales, con duración corta de fotosensibilidad cutánea. Su nombre comercial es Forcan®.

3.- Texafirinas (Lutetium Texaphyrin; Lu-*Tex*): son compuestos sintéticos solubles de agua con tendencia a localizarse en lesiones malignas y placas ateromatosas. Lu-*Tex* es un colorante fluorescente que absorbe fuertemente a 732 nm. Se administra sistémicamente y se acumula rápidamente en el tejido neoplásico, permitiendo la irradiación rápida a las 2-4 horas de su administración. En estudios preliminares, se ha demostrado mejor eficacia en el tratamiento del cáncer de mama que en el epiteloma espinocelular invasivo, sarcoma de Kaposi, melanoma y epiteloma basocelular. Experimentalmente, se ha demostrado la destrucción de metástasis subcutáneas de melanoma sin daño significativo del tejido circundante. Carece de alta fototoxicidad. Tienen la capacidad de formar complejos metálicos estables, propiedad de la que carecen las porfirinas y que les hace tener una posición prometedora en medicina por varios propósitos: contraste para RNM, prevención de reestenosis de enfermedad arteriosclerótica, prevención de degeneración macular.

4.- Derivados de hematoporfirinas: son efectivos en el tratamiento de algunos tumores cutáneos, aunque tiene el inconveniente de inducir fotosensibilidad cutánea de 4 a 6 semanas de duración, de ahí que su papel sea limitado en Dermatología.

- Fotofrin®: es un derivado purificado de la hematoporfirina y fue el primer fotosensibilizante aprobado para la TFD. Presenta un coeficiente de absorción lumínica débil, que cae a los 630 nm, por debajo de la longitud de onda adecuada para lograr una máxima penetración en los tejidos.

- Photoheme y Photosan: derivados de Fotofrin®.

5.- Otros fotosensibilizadores: - Porfíricos (Porphycenes): isómeros sintéticos de porfirinas, generadores eficaces de singletes de oxígeno con un pico máximo de absorción a 630 nm, 10 veces mayor que los HpD.

- HPPH-23: útil en el epiteloma espinocelular del plano nasal y piel facial de gatos. Presenta aclaramiento rápido en la piel y un pico de absorción a 665 nm.

- Bacterioclorinas, antraquinonas, hipericina y rodamina 123. Tabla 1. Fotosensibilizantes empleados de forma clínica y experimental en TFD.

Las sustancias administradas tópicamente comenzaron a demostrar un gran interés debido a que evitaban la fotosensibilización generalizada que se producía con los fotosensibilizadores administrados sistémicamente. En 1990, un grupo de investigación australiano, Kennedy y cols. (52), fueron los primeros en aportar la idea de realizar una “fotosensibilización endógena” del tejido tumoral, para lo cual, emplearon la aplicación tópica de una prodroga “no fotosensibilizante”, llamada  $\delta$ -aminolevulínico. Este importante precursor de porfirinas conducía a un aumento en la producción de porfirinas preferentemente en tejidos neoplásicos y rápidamente proliferativos. En 1987, Malik y Lugaci habían demostrado la fotosensibilización *in vitro* inducida por ALA. Posteriormente, en 1990, Kennedy, Portier y Pross introdujeron el uso de la TFD con ALA para el tratamiento de varias enfermedades cutáneas malignas como el carcinoma basocelular (CBC).

Debido a la baja lipofilia del ALA, la difusión a través de las membranas celulares es baja lo que hace que sea necesario aplicar una gran cantidad de ALA para asegurar una acumulación suficiente en el tejido enfermo. Fritsch y cols. estudiaron la posibilidad de crear derivados del ALA (pro-fármacos) de más alta lipofilia que, posteriormente, eran hidrolizados enzimáticamente hacia el ALA. Compararon la acumulación de porfirinas secundarias a la aplicación tópica de ALA con la acumulación secundaria a su éster metilo ( metilaminolevulinato ). Observaron que, tanto con el ALA como con el metil-aminolevulinato, los niveles de porfirinas eran más altos en queratosis actínicas (QA) que en tejidos cutáneos normales adyacentes, siendo el metilaminolevulinato un sensibilizante más específico de células queratósicas que el ALA.

En 1999, la FDA aprobó el ácido 5-aminolevulínico al 20% (ALA; Levulan® Kerastick™) para el tratamiento de las queratosis actínicas múltiples del cuero cabelludo y cabeza. Diferentes grupos de investigación han confirmado la eficacia de la TFD con ALA tópica en el tratamiento de tumores cutáneos superficiales y, en los últimos años, se han descrito también artículos sobre el uso exitoso de la administración sistémica de ALA como tratamiento curativo o paliativo del carcinoma bronquial, del tracto gastrointestinal y de vejiga. En el 2001, fue aprobado en Europa el empleo de la TFD con metil éster del ALA, metil aminolevulinato al 16% (MAL; Metvix® Galderma) para el tratamiento de las queratosis actínicas y del epiteloma basocelular nodular y superficial. Recientemente, fue aprobado su uso en la enfermedad de Bowen.



**BIBLIOGRAFÍA**

1. Wang SS, Chen J, Keltner L, Christophersen J, Zheng F, Krouse M, Singhal A (2002) New technology for deep light distribution in tissue for phototherapy. *Cancer J* 8:154–163.
2. Dougherty TJ, Gomer CJ, Henderson BW, Jori G, Kessel D, Korbelik M, Moan J, Peng Q (1998) Photodynamic therapy. *J Natl Cancer Inst* 90:889–905.
3. Huang Z (2005) A review of progress in clinical photodynamic therapy. *Technol Cancer Res Treat* 4(3):283–293.
4. Agostinis P, Berg K, Cengel KA, Foster TH, Girotti AW, Gollnick SO, Hahn SM, Hamblin MR, Juzeniene A, Kessel D, Korbelik M, Moan J, Mroz P, Nowis D, Piette J, Wilson BC, Golab J (2011) Photodynamic therapy of cancer: an update. *CA Cancer J Clin* 61:250–281.
5. Daniell MD, Hill JS (1991) A history of photodynamic therapy. *Aust N Z J Surg* 61:340–348.
6. Moan J, Peng Q (2003) European society photobiology. Photodynamic therapy (comprehensive series in photochemical and photobiological sciences). Chapter 1: an outline of the history of PDT. The royal society of chemistry, pp 1–9.
7. McDonagh AF (2001) Phototherapy: from ancient Egypt to the new millennium. *J Perinatol* 21:7–12.
8. Needham J, Gwei-Djen L (1983) Science and civilisation in China, vol 5, part 5. Cambridge University Press, Cambridge, 12, p 181–184.
9. Hobday R (1999) The healing sun: sunlight and health in the 21st century. Findhorn press, Scotland, p 90.
10. Fahmy IR, Abu-Shady H (1948) Ammi majus Linn: The isolation and properties of ammoidin, ammidin and majudin, and their effect in the treatment of leukoderma. *Q J Pharmacol* 21:499–503.
11. Koeing C (2005) Specilized Hydro-, Balneo- and medicinal bath therapy. iUniverse Inc., Bloomington, p 49.
12. Milhench H (2007) Flavors of Slovenia: food and wine from central Europe's hidden gem. Hippocrene books, Inc., New York, p 121.
13. Hausmann WH (1910) Die sensibilisierende Wirkung des Hamatoporphyrins. *Biochem Z* 30:276–316.
14. Finsen NR (1903) Remarks on the red-light treatment of small-pox. *Br Med J* 1:1297.
15. Brancaleon L, Moseley H (2002) Laser and non-laser light sources for photodynamic therapy. *Lasers Med Sci* 17:173–186.
45. Fritsch C, Ruzicka T. Fluorescence diagnosis and photodynamic therapy in dermatology from experimental state to clinic standard methods. *J Environ Pathol Toxicol Oncol* 2006; 25: 425-39.
46. Babilas P, Karrer S, Sidoroff A. Photodynamic therapy in dermatology--an update. *Photodermatol*

Photoimmunol Photomed 2005; 21: 142-9.

47. Nestor MS, Gold MH, Kauvar AN. The use of photodynamic therapy in dermatology: results of a consensus conference. *J Drugs Dermatol* 2006; 5: 140- 54.

48. Santoro O, Bandieramonte G, Melloni E. Photodynamic therapy by topical meso-tetraphenylporphinesulfonate tetrasodium salt administration in superficial basal cell carcinomas. *Cancer Res* 1990; 50: 4501-3.

49. Moan J, Peng Q, Evensen JF. Photosensitizing efficiencies, tumor- and cellular uptake of different photosensitizing drugs relevant for photodynamic therapy of cancer. *Photochem Photobiol* 1987; 46: 713-21.

50. Moan J. Properties for optimal PDT sensitizers. *J Photochem Photobiol B* 1990; 5: 521-4.

51. Dolmans DE, Fukumura D, Jain RK. Photodynamic therapy for cancer. *Nat Rev Cancer* 2003; 3: 380-7.

52. Kennedy JC, Pottier RH, Pross DC. Photodynamic therapy with endogenous protoporphyrin IX: basic principles and present clinical experience. *J Photochem Photobiol B* 1990; 6: 143-8.

53. Kennedy JC, Marcus SL, Pottier RH. Photodynamic therapy (PDT) and photodiagnosis (PD) using endogenous photosensitization induced by 5- aminolevulinic acid (ALA): mechanisms and clinical results. *J Clin Laser Med Surg* 1996; 14: 289-304.

54. Fritsch C, Homey B, Stahl W. Preferential relative porphyrin enrichment in solar keratoses upon topical application of delta-aminolevulinic acid methylester. *Photochem Photobiol* 1998; 68: 218-21.

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