ASWTR Advances in Skin Wound and Tissue Repair

January 2026, Volume 22, Number 3

Original Article

Enhancing the Efficiency of Photodynamic Therapy for Brain Tumors using Nanothechnology

Yasaman Golian [1,2,*], Saleheh Beheshtipour [1,2]

[1] Department of Physics, Central Tehran Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran
[2] Institute of Biosocial and Quantum Science and Technologies, CT.C, Islamic Azad University, Tehran, Iran

*** Corresponding author:** Yasaman Golian, Department of Physics, Central Tehran Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran. E-mail: y.golian@gmail.com

DOI: 10.61882/aswtr.22.2.1

How to Cite this Article:
Golian Y, Beheshtipour S. Enhancing the Efficiency of Photodynamic Therapy for Brain Tumors using Nanothechnology. *Advances in Skin Wound and Tissue Repair*. 2026;**22**(3):1-17.

Received: 14/10/2025
Revised: 15/11/2025
Accepted: 22/11/2025

Keywords:
Brain Tumor
Photosensitizer
Cancer Treatment
Photodynamic Therapy
Glioblastoma

© 2025 Yara Institute of Wound and Tissue Repair Technologies

Abstract

Introduction: This review aims to introduce and evaluate photodynamic therapy as a targeted, localized treatment modality. Its primary goal is to demonstrate photodynamic therapy's potential as a precise photochemical surgical tool for eradicating brain tumor cells in regions inaccessible to conventional therapies, while minimizing adverse effects.

Methods: A comprehensive literature review was conducted, examining the principles of photodynamic therapy, its applications in brain tumor therapy, and various photosensitizers. Data were synthesized from credible scientific sources, including clinical, pre-clinical, and in vitro studies. The mechanism of photodynamic therapy is explained, focusing on the three key elements: the photosensitizer, light source, and molecular oxygen. The properties and applications of seven principal PS agents—Porfimer Sodium, 5-Aminolevulinic Acid, Temoporfin, Chlorin, Talaporfin, Hypericin, and Phthalocyanines—are analyzed. The role of novel nanotechnological strategies in enhancing therapeutic efficacy is also explored.

Results: Evidence from the literature confirms that photodynamic therapy, utilizing various photosensitizers, is effective in destroying glioblastoma cells. Studies employing different photosensitizers doses (e.g., 1–2.5 μg/mL for Porfimer Sodium) and light doses (ranging from 4 to 100 J/cm^2) have achieved significant therapeutic outcomes. Photodynamic therapy has been shown to inhibit glioma cell dynamism and migration, induce apoptosis, and reduce tumor volume. Several clinical studies report a markedly increased survival rate compared to standard treatments. While photodynamic therapy demonstrates better systemic tolerability than conventional therapies, local side effects, including cerebral edema and skin photosensitivity, are noted. Nanotechnology-based approaches improve treatment efficacy by enhancing blood-brain barrier penetration and promoting the selective accumulation of photosensitizers within the tumor.

Conclusions: Photodynamic therapy represents a promising, minimally invasive adjuvant therapy for brain tumors, especially inoperable ones. Despite challenges like limited light penetration, poor solubility of some photosensitizers agents, and tumor heterogeneity, advancements in third-generation photosensitizers, nanoparticle-based delivery systems, and combination therapies are poised to improve outcomes and reduce toxicity. Future research should focus on optimizing treatment protocols, enhancing photosensitizers bioavailability, and conducting large-scale clinical evaluations of side effects.

Copyright © 2025 The Author(s); Published by Complementary Medicine Journal. This is an open access article, distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License (http://creativecommons.org/licenses /by-nc/4.0/) which permits others to copy and redistribute material just in noncommercial usages, provided the original work is properly cited.

تازه های زخم پوستی و ترمیم بافت
دوره ۲۲، شماره ۳، زمستان ۱۴۰۴

ASWTR

مقاله پژوهشی

افزایش کارایی فوتودینامیک تراپی تومورهای مغزی با استفاده از نانوتکنولوژی

یاسمن گلیان [۱،۲،*]، صالحه بهشتی‌پور [۱،۲]

[۱] گروه فیزیک، واحد تهران مرکزی، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران
[۲] دانشکده علوم و فناوری‌های زیست اجتماعی و کوانتومی، واحد تهران مرکزی، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران
[*] **نویسنده مسئول:** یاسمن گلیان، گروه فیزیک، واحد تهران مرکزی، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران. ایمیل: y.golian@gmail.com

DOI: 10.61882/aswtr.22.3.1

تاریخ دریافت: ۱۴۰۴/۰۷/۲۲
تاریخ تصحیح: ۱۴۰۴/۰۸/۲۴
تاریخ پذیرش: ۱۴۰۴/۰۹/۰۱

واژگان کلیدی:
تومور مغزی
حساس‌کننده نوری
درمان سرطان
درمان فوتودینامیک
گلیوبلاستوم

تمامی حقوق نشر برای مرکز تحقیقات زخم و ترمیم محفوظ است.

چکیده

مقدمه: این مطالعه مروری با هدف معرفی و بررسی روش درمانی موضعی-اختصاصی فوتودینامیک تراپی انجام شده است. هدف اصلی این است که نشان دهیم چگونه این روش می‌تواند به عنوان یک ابزار جراحی فوتوشیمیایی دقیق، سلول‌های توموری مغزی را در مناطقی که با روش‌های درمانی سنتی قابل دسترس نیستند، تخریب کند و در عین حال عوارض جانبی را به حداقل برساند.

روش کار: این پژوهش از نوع مطالعات مروری بوده و دانش موجود در زمینه فوتودینامیک تراپی، کاربردهای آن در درمان تومورهای مغزی و انواع حساس‌کننده‌های نوری را مورد بررسی قرار داده است. اطلاعات مقاله از منابع علمی معتبر شامل پژوهش‌های بالینی، پیش‌بالینی و مطالعات in vitro جمع‌آوری شده است. در این مقاله، نحوه عملکرد فوتودینامیک تراپی با تمرکز بر سه عامل کلیدی حساس‌کننده نوری، منبع نور و اکسیژن مولکولی تشریح شده است. همچنین ویژگی‌ها و کاربردهای هفت حساس‌کننده‌های نوری اصلی، از جمله پورفیمر سدیم، آمینولولینیک اسید-۵، تموپورفین، کلورین، تالاپورفین، هیپریسین و فتالوسیانین‌ها، مورد تحلیل قرار گرفته و رویکردهای نوین نانوتکنولوژی در افزایش کارایی این درمان نیز بررسی شده است.

یافته‌ها: نتایج مطالعات مختلف نشان می‌دهد که فوتودینامیک تراپی با استفاده از حساس‌کننده‌های نوری متنوع، در تخریب سلول‌های گلیوبلاستوم مؤثر است. دوزهای متفاوت حساس‌کننده‌های نوری (مانند ۱ تا ۲,۵ میکروگرم بر میلی‌لیتر برای پورفیمر سدیم) و دوزهای مختلف نور (از ۴ تا ۱۰۰ ژول بر سانتی‌متر مربع) برای دستیابی به حداکثر اثر درمانی به‌کار رفته است. یافته‌ها نشان می‌دهد که فوتودینامیک تراپی باعث کاهش پویایی و مهاجرت سلول‌های گلیوما، افزایش آپوپتوز و در نهایت کاهش حجم تومور می‌شود. همچنین، برخی مطالعات بالینی افزایش چشمگیر نرخ بقا را در مقایسه با روش‌های درمانی سنتی گزارش کرده‌اند. مقایسه تحمل‌پذیری فوتودینامیک تراپی با روش‌های استاندارد نشان داد که این روش عوارض سیستمیک کمتری دارد، اگرچه عوارض جانبی موضعی نظیر اِدِم مغزی و حساسیت به نور پوستی مشاهده می‌شود. رویکردهای نوین نانوتکنولوژی، با کمک به عبور از سد خونی-مغزی و افزایش تجمع انتخابی حساس‌کننده‌های نوری در تومور، به بهبود اثربخشی این درمان کمک کرده‌اند.

نتیجه گیری: در مجموع، فوتودینامیک تراپی یک رویکرد درمانی نویدبخش و غیرتهاجمی برای تومورهای مغزی است که می‌تواند به عنوان یک روش کمکی و مؤثر، به‌ویژه در تومورهای غیرقابل جراحی، به کار گرفته شود. با وجود چالش‌هایی نظیر نفوذ محدود نور به بافت، حلالیت پایین برخی از حساس‌کننده‌های نوری و ناهمگونی تومور، پیشرفت در توسعه حساس‌کننده‌های نوری نسل سوم، سامانه‌های رسانش دارو مبتنی بر نانوتکنولوژی و درمان‌های ترکیبی، نویدبخش بهبود کارایی و کاهش عوارض است. توصیه می‌شود پژوهش‌های آتی بر روی بهینه‌سازی دوز و پروتکل‌های درمانی، افزایش زیست‌دسترسی حساس‌کننده‌های نوری و ارزیابی عوارض جانبی در مقیاس بالینی تمرکز کنند.

مقدمه

مغز به عنوان حیاتی‌ترین و شگفت‌انگیزترین عضو بدن، درون جمجمه محافظت می‌شود. این ارگان پیچیده مسئول تنظیم حافظه، عملکردهای حرکتی حساس و بسیاری فرآیندهای دیگر است. هرگونه اختلال در ساختار آناتومیک مغز و رشد غیرطبیعی و کنترل‌نشده سلول‌ها منجر به اختلال در عملکردهای طبیعی مغز می‌شود (۱, ۲). رشد غیرطبیعی توده‌های سلولی می‌تواند به دو صورت خوش‌خیم (غیرمتاستاتیک) و بدخیم (متاستاتیک) ظاهر شود که به ترتیب منجر به تشکیل تومورهای خوش‌خیم و بدخیم می‌گردند (۳). تومورهای مغزی با افزایش فشار درون‌جمجمه‌ای، سردرد، استفراغ، اختلال سطح هوشیاری و تشنج مرتبط هستند. تومورهای مغزی، شامل طیف وسیعی از نئوپلاسم‌ها با مکانیسم بیماری‌زایی و پیش‌آگهی متفاوت هستند که بر اساس طبقه‌بندی سازمان جهانی بهداشت (WHO)، به‌صورت یکپارچه با ویژگی‌های بافت‌شناسی و مولکولی دسته‌بندی می‌شوند (مانند گلیوم‌های نوع بالغین شامل آستروسیتومای-IDH موتانت و گلیوبلاستومای -IDH تیپ وحشی) (۴). این تومورها بر اساس میزان بدخیمی به چهار گرید تقسیم می‌شوند؛ گلیوبلاستوما (GBM) که شایع‌ترین و کشنده‌ترین نوع گلیوم است، معمولاً گرید IV محسوب می‌شود. تشخیص دقیق تومور، عمدتاً بر تصویربرداری رزونانس

Copyright © 2023 The Author(s); Published by Complementary Medicine Journal. This is an open access article, distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License (http://creativecommons.org/licenses /by-nc/4.0/) which permits others to copy and redistribute material just in noncommercial usages, provided the original work is properly cited.

مغناطیسی و تکنیک‌های پیشرفته آن (مانند DTI،MRS) و fMRI متکی است که اطلاعات ساختاری، متابولیکی و عملکردی حیاتی را برای برنامه‌ریزی درمانی فراهم می‌کند (۵, ۶). تومورهای درجه I و II به عنوان تومورهای کم‌درجه و تومورهای درجه III و IV به عنوان تومورهای پردرجه طبقه‌بندی می‌شوند (۷). توسعه تومورهای مغزی متاستاتیک در بزرگسالان شایع‌تر از کودکان است (۸). علاوه بر این، سرطان ریه در مردان و سرطان پستان در زنان از شایع‌ترین منابع متاستاز به مغز محسوب می‌شوند (۹). علت‌شناسی سرطان‌های مغزی کماکان ناشناخته باقی مانده است. رویکرد درمانی تومورهای مغزی، به‌صورت چندوجهی بوده و ترکیبی از جراحی، پرتودرمانی و شیمی‌درمانی است. حذف حداکثری ایمن از طریق جراحی، که با استفاده از فناوری‌های نوین مانند ناوبری عصبی و جراحی هدایت‌شده با فلورسانس بهبود یافته است، یک جزء بنیادین در درمان است. پس از جراحی، پرتودرمانی‌های هدفمند (مانندIMRT و VMAT) و شیمی‌درمانی سیستمیک (مانند تموزولومایدیا TMZ برای GBM) به‌عنوان درمان‌های استاندارد اعمال می‌شوند. داروهای غیرشیمی‌درمانی به عنوان گزینه ارجح برای تسکین سردردهای مرتبط با تومور و تشنج‌های صرعی مورد استفاده قرار می‌گیرند (۱۰-۱۲). با این حال، داروهای شیمی‌درمانی در کاهش حجم تومور و اِدِم و همچنین نابودی سلول‌های سرطانی مؤثر هستند (۱۳). به همین ترتیب، پرتودرمانی می‌تواند با استفاده از پرتوهای دقیق و متمرکز که تومور را هدف قرار می‌دهند، برای کاهش حجم تومورهای مغزی به کار رود (۱۴, ۱۵). شیمی‌درمانی یا پرتودرمانی که به طور متداول انجام می‌شود، به صورت انتخابی بر ناحیه تومور تأثیر نمی‌گذارد که این امر موجب بروز عوارض جانبی و آسیب به بافت‌های غیردرگیر با بیماری می‌شود. علاوه بر این، به دلیل آناتومی سیستم عصبی مرکزی، بسیاری از تومورهای مغزی را نمی‌توان به طور کامل به همراه حاشیه بافت‌های اطراف با جراحی برداشت (محل عمیق تومور/ نفوذ آن به بافت‌های مجاور)، چرا که برداشت سنتی می‌تواند منجر به عوارض جدی پس از عمل شود، از جمله اختلالات عصبی یا ناتوانی. در چنین مواردی، تنها برداشت جزئی تومور یا پایش منظم ضایعات در تصویربرداری‌های تشخیصی امکان‌پذیر است. تعدادی از تومورهای مغزی وجود دارند که ریشه‌کنی آنها مستلزم به‌کارگیری فناوری‌های فوق‌پیشرفته است. نوآوری‌های فعلی بر درمان‌های نوظهور از جمله ایمونوتراپی، ژن‌درمانی و استفاده از دارورسانی هدفمند با نانوذرات برای غلبه بر سد خونی-مغزی (BBB) متمرکز هستند که نویدبخش درمان‌های شخصی‌سازی‌شده و مؤثرتر برای بهبود پیش‌آگهی دشوار این بیماری‌ها هستند. استفاده ترکیبی از تمام روش‌های درمانی برای سرطان مغز به‌طور استثنایی چالش‌برانگیز است، زیرا BBB مانع بزرگی در برابر رسانش موفقیت‌آمیز دارو به سیستم عصبی مرکزی ایجاد می‌کند. علاوه بر این، هدف‌گیری داروهای ضدسرطان به دلیل ساختار پیچیده آناتومیک و فیزیولوژیک سد خونی-مغزی که برای محافظت از سیستم عصبی مرکزی (CNS) طراحی شده است، با دشواری‌های قابل توجهی مواجه می‌شود. BBB به‌عنوان ساختاری تخصص‌یافته، دارای سه نقش اساسی تنظیم تبادلات خونی-مغزی، حفاظت عصبی، فیلتر انتخابی داروها می‌باشد. این سد به دلیل ویژگی‌های منحصر به فرد مانند عدم وجود فنستراسیون (فقدان منافذ)، از ورود مولکول‌های بزرگ دارویی جلوگیری می‌کند (۱۶). متأسفانه تمامی داروهای توسعه‌یافته برای درمان هدفمند سرطان مغز، هم به دلیل ابعاد مولکولی بزرگ و هم به علت سایر موانع، فاقد کارایی مطلوب در رسانش انتخابی هستند (۱۷). علاوه بر این، ساختار پیچیده BBB ناشی از ویژگی‌های منحصر به فرد سلول‌های میتوکندریایی مغز، انتقال‌دهنده‌های افلاکس و اتصالات محکم بین سلولی بوده که این ویژگی‌ها منجر به دو پیامد مهم می‌شوند: کاهش زیست‌دسترسی داروهای شیمی‌درمانی و محدود شدن پنجره درمانی (۱۸, ۱۹).

بر این اساس، در این مطالعه مروری روش درمانی موضعی-اختصاصی درمان فوتودینامیک (PDT) را معرفی می‌نماییم که قابلیت کاربرد به عنوان یک ابزار جراحی فوتوشیمیایی دقیق را داراست و می‌تواند سلول‌های توموری را در مناطقی که نیازمند اعمال اثر سیتوتوکسیک بوده و با روش‌های جراحی متعارف قابل دستیابی نیستند، تخریب نماید. PDT یک روش مدرن، غیرتهاجمی و به سرعت در حال توسعه برای تشخیص و درمان بیماری‌های مختلف محسوب می‌شود. با توجه به ویژگی انتخابگری فضایی-زمانی، PDT یک رویکرد درمانی امیدبخش برای طیف وسیعی از سرطان‌ها و بیماری‌های غیرانکولوژیک است، در حالی که اثر ضدباکتریایی آن، کاربردهای غیربالینی را نیز ممکن می‌سازد (۲۰). PDT با دارا بودن مزایایی چون پیامدهای زیبایی مطلوب، عوارض عملکردی ناچیز، تحمل پذیری بالا توسط بیماران، عدم تأثیر بر باروری و سمیت سیستمیک پایین، گزینه برتر نسبت به روش‌های مرسوم مانند شیمی‌درمانی، پرتو درمانی و جراحی به شمار می‌آید (۲۱).

در این مطالعه مروری، ابتدا اصول کار PDT و عوامل کلیدی آن معرفی خواهد شد. سپس، کاربرد PDT در درمان تومورهای مغزی و مطالعات بالینی و پیش‌بالینی مربوطه مورد بحث قرار می‌گیرد. در ادامه، به تفصیل به چالش‌ها و محدودیت‌های اصلی PDT در درمان تومورهای مغزی پرداخته و در نهایت، رویکردهای نوین و چشم‌انداز آینده این درمان، به‌ویژه استراتژی‌های مبتنی بر نانوتکنولوژی برای غلبه بر سد خونی-مغزی و افزایش انتخابی بودن و اثربخشی درمان، ارائه و تحلیل خواهد شد.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه مروری، برای دستیابی به جامع‌ترین و مرتبط‌ترین شواهد علمی در زمینه PDT در درمان تومورهای مغزی، یک روش شناسی نظام مند به کار گرفته شده است. رویکرد انتخاب و تحلیل مطالعات به شرح زیر طراحی و اجرا گردید. جستجوی ساختاریافته در پایگاه‌های اطلاعاتی معتبر با بهره‌گیری از کلیدواژه‌های در بازه زمانی ۲۰۰۰ تا ۲۰۲۵ انجام گرفت. مطالعات واجد شرایط بر اساس معیارهای از پیش تعریف شده مورد ارزیابی قرار گرفتند. این معیارها شامل مطالعات بالینی، پژوهش‌های پیش‌بالینی، مرورهای نظام مند و مقالات اصیل مرتبط با کاربرد PDT در تومورهای مغزی بود. داده‌های کیفی و کمی مرتبط با اصول پایه PDT، انواع PS ها، مطالعات بالینی، کاربرد نانوتکنولوژی و چالش‌های آتی از مقالات منتخب استخراج و در قالب یک سنتز تحلیلی-توصیفی سازماندهی گردید. با توجه ماهیت مروری مطالعه، از روش تحلیل کیفی و سنتز توصیفی برای ارائه نتیجه‌گیری‌های جامع از مجموعه شواهد موجود استفاده شد. این

رویکرد امکان ارائه تصویر کاملی از وضعیت فعلی دانش، شناسایی شکاف‌های تحقیقاتی و ترسیم چشم‌اندازهای آینده این حوزه درمانی را فراهم نموده است.

یافته‌ها

۱- اصول کار PDT

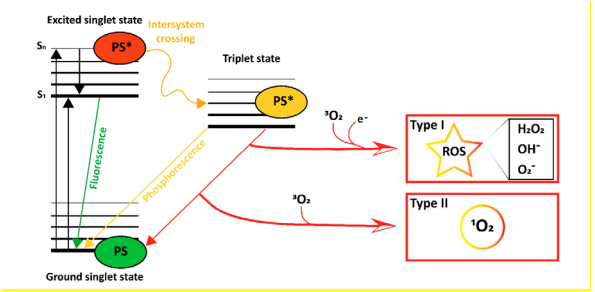
PDT یک روش نوردرمانی تخصصی است که بر اساس تعامل هماهنگ سه عامل کلیدی عمل می‌کند: حساس‌کننده نوری (PS)، منبع نور و اکسیژن مولکولی (۲۱). تحت تابش نور مناسب، ترکیب PS غیرسمی که در محل هدف قرار گرفته، فعال می‌شود. این ترکیب قادر به جذب و انتقال الکترون‌ها بوده، در حالی که مولکول‌های اکسیژن موجود در محل به عنوان پذیرنده الکترون عمل می‌کنند. در نتیجه، گونه‌های فعال اکسیژن (ROS) سیتوتوکسیک تولید می‌شوند که از طریق تخریب غشای سلولی و القای مرگ سلولی به روش نکروز یا آپوپتوز به بافت‌های هدف و میکروارگانیسم‌ها، آسیب غیرقابل بازگشت وارد می‌کنند. دو نوع مکانیسم مختلف در PDT وجود دارد، مکانیسم نوع I که شامل سه مرحله اساسی است:

۱. برانگیختگی مولکولی که مولکول PS از حالت پایه به حالت برانگیخته منفرد $(PS)^1$ و سپس به حالت برانگیخته تریپلت $(PS)^3$ انتقال می‌یابد.

۲. واکنش انتقال الکترون که PS در حالت تریپلت برانگیخته از طریق انتقال الکترون با مولکول‌های سوبسترا واکنش می‌دهد.

۳. تشکیل محصولات فعال که این واکنش منجر به تولید رادیکال‌های آزاد و ROS می‌گردد.

در مقابل، در واکنش PDT نوع II، PS در حالت برانگیخته، انرژی خود را به اکسیژن مولکولی منتقل کرده و اکسیژن تک‌ظرفیتی (O_2^1) بسیار فعال تولید می‌کنند. این گونه فعال سپس با برهمکنش با مولکول‌های حیاتی سلول از جمله لیپیدها، پروتئین‌ها و اسیدهای نوکلئیک، منجر به مرگ سلولی از طریق مکانیسم‌های نکروز یا آپوپتوز می‌شود (۲۱-۲۸).



شکل ۱. مکانیزم اثر PDT و واکنش‌های نوع I و II (۲۷)

۲- کاربرد PDT در درمان تومورهای مغزی

۲-۱- PS های کاربردی

در پزشکی انواع مختلفی از PS شناخته شده‌اند که عمدتاً در میزان جذب نور لیزر تفاوت دارند. از میان این ترکیبات، آن دسته که القای آپوپتوز بیشتر و التهاب کمتری ایجاد می‌کنند، گزینه مطلوب‌تری هستند (۲۹). عملکرد کلیدی PDT، توانایی تأثیرگذاری بر سیستم ایمنی است. پاسخ التهابی و مرگ سلولی از نوع نکروز از جمله اثرات PDT محسوب می‌شود که بیانگر اثربخشی این روش درمانی است.

تعداد زیادی از PS های مختلف در حال حاضر در مرحله آزمایش و استفاده در کارآزمایی‌های بالینی (از جمله در درمان تومورهای مغزی) قرار دارند (۳۰). ویژگی‌های اصلی PS ها شامل: ۱) پروفایل سمیت، ۲) فارماکوکینتیک تجمع بافتی، ۳) طیف جذب نوری و ۴) توانایی نفوذ به لایه‌های بافتی می‌باشد (۳۱). در حال حاضر، هیچ PS وجود ندارد که تمامی الزامات را به ویژه در درمان بیماری‌های مغزی برآورده سازد (۳۲). PS ها به سه نسل تقسیم‌بندی شده‌اند. نسل اول متشکل از پورفیرین‌های طبیعی مانند هماتوپورفیرین که دارای جذب قوی در طول‌موج حدود ۴۰۰ نانومتر هستند. این ترکیبات در درمان طیف وسیعی از تومورها از جمله سرطان‌های ریه (نوع غیرسلول کوچک)، مثانه، مری و مغز مورد استفاده قرار گرفته‌اند. فوتوفرین به عنوان اولین داروی PDT تأیید شده شناخته می‌شود. PS های نسل اول اگرچه به‌طور گسترده استفاده شده‌اند، اما دارای نواقصی از جمله خلوص شیمیایی ناکافی و فعال‌شدن با طول‌موج‌های کوتاه (زیر ۶۴۰ نانومتر) هستند که عمق نفوذ در بافت را کاهش می‌دهد. مشکل عمده دیگر، حساسیت طولانی‌مدت پوست به نور (تا ۶ هفته) ناشی از ماندگاری بالای این ترکیبات است که بیماران را ملزم به اقامت در محیط تاریک می‌کند (۳۳, ۳۴). PS های نسل دوم که همگی ترکیبات سنتزی خالص با هسته آروماتیک حلقوی هستند، شامل پنج گروه اصلی می‌شوند: پورفیرین‌ها، بنزوپورفیرین‌ها، کلرین‌ها، باکتریوکلرین‌ها و فتالوسیانین‌ها (۳۵, ۳۶). برخلاف PS های نسل اول، این ترکیبات پورفیرینوئیدی با دارا بودن طیف جذبی در محدوده ۶۵۰-۸۰۰ نانومتر، از ویژگی هدفگیری توموری بهتر و توانایی نفوذ به بافت‌های عمقی برخوردارند. علاوه بر این، این ترکیبات با سرعت بیشتری از بدن دفع می‌شوند که منجر به عوارض جانبی کمتر و کاهش مدت زمان لازم برای ماندن بیمار در محیط تاریک (کمتر از ۲ هفته) می‌گردد. با این حال، نقطه ضعف اصلی آنها حلالیت آبی پایین است. این ویژگی باعث تجمع PS های نسل دوم در شرایط فیزیولوژیک شده و بازده تولید ROS را کاهش می‌دهد. ماهیت آبگریز این ترکیبات همچنین عاملی محدودکننده برای تجویز وریدی محسوب می‌شود که لزوم توسعه روش‌های نوین رسانش دارو را ایجاب می‌کند (۲۰, ۳۳, ۳۷). در PS های نسل سوم، معمولاً یک PS نسل دوم یا داروی فعال‌شونده با نور به نانوذرات زیست‌سازگار متصل یا در آنها محصور می‌شود. این راهکار منجر به بهبود ویژگی‌های فیزیکی و شیمیایی (پایداری و حلالیت)، پارامترهای فارماکولوژیک (جذب، توزیع، متابولیسم و دفع) و کاهش عوارض جانبی شده است (۳۸, ۳۹). با وجود اینکه هنوز هیچ یک از PS های نسل سوم برای استفاده بالینی تأیید نشده‌اند، از توزیع زیستی بهتری در بدن برخوردارند. این ترکیبات عوارض جانبی کمتر و سمیت کمتری دارند (۴۰). با وجود پیشرفت‌های اخیر، چالش‌های تجویز این ترکیبات، توسعه سیستم‌های پیشرفته رسانش دارو را به ضرورتی اجتناب‌ناپذیر تبدیل کرده است (۲۱, ۳۷). جدول ۱، اطلاعات مربوط به PS ها را به طور خلاصه ارائه می‌کند.

جدول ۱. اطلاعات حساس کننده‌های نوری (۴۱)

طول موج استفاده شده برای هر PS (nm)	نوع سلول تومور	غلظت استفاده بهینه	دوز نور	سال
	پورفیمر سدیم (فوتوفرین®)			
۶۳۲	سلول‌های گلیوما U-87 MG, U251	دوزهای پایین (به مقدار: ۲،۵ میکروگرم بر میلی‌لیتر و ۱ میکروگرم بر میلی‌لیتر)	۱۰۰ میلی ژول بر سانتی متر مربع	۲۰۰۲
۶۳۰	سلول‌های U-87 MG	۱۲/۵ میلی گرم بر میکروگرم	۱۰۰ ژول بر سانتی متر مربع	۱۹۹۸
۶۳۵	مدل موشی سلول‌های U-87 MG	۲ میلی گرم بر میکروگرم	۸۰ ژول بر سانتی متر مربع	۲۰۰۷
۶۳۰	سلول‌های U-87 MG	۱ میکروگرم بر میلی‌لیتر	سلول‌ها تحت تابش‌های متفاوتی قرار گرفتند	۲۰۱۰
۶۳۰	مدل گلیومای سگ	دوزهای متفاوت	۱۸۰۰ ژول	۱۹۹۳
	آمینولولینیک اسید-۵ (ALA-۵)			
۶۳۵	فتودینامیک تراپی بینابینی	۲۰ میلی گرم بر کیلوگرم	۸۹۹۶ ژول	۲۰۲۱
۶۳۵	خطوط سلولی DAOY ، UW228، PFSK-1و BT16	غلظت‌های متغیر	۲۵ ژول بر سانتی متر مربع	۲۰۱۸
۶۳۵	HGG13, HGG30, HGG146, HGG157 and HGG1123	۰/۳ میلی مول	۰-۲۷ ژول بر سانتی متر مربع	۲۰۲۳
	تموپورفین (فوسکان®)			
۶۵۲	خط سلولی گلیوم C6	۰/۵ میکروگرم بر لیتر	۲۹ و ۵۸ ژول بر سانتی متر مربع	۲۰۱۹
۵۵۸	خط سلولی گلیوم C6	دوزهای متفاوت	-	۲۰۰۸
۶۵۲	PDT حین عمل	۰/۱۵ میلی گرم بر کیلوگرم	۲۰ ژول بر سانتی متر مربع	۲۰۱۵
	کلورین			
۶۶۵	سلول GL261	دوزهای متفاوت	۵ ژول بر سانتی متر مربع	۲۰۲۰
	تالاپورفین (NPe6،MACE و LS11)			
۶۶۴	PDT حین عمل	۴۰ میلی گرم بر متر مربع	۲۷ ژول بر سانتی متر مربع	۲۰۱۳
۶۶۴	مدل گلیوما در موش صحرایی	۵ میلی گرم بر کیلوگرم	۱۰ ژول بر سانتی متر مربع	۲۰۰۸
۶۶۴	PDT حین عمل	۴۰ میلی گرم بر متر مربع	۲۷ ژول بر سانتی متر مربع	۲۰۱۲ و ۲۰۱۹
۶۶۴	سلول T98G	۰-۵۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر	۱۰ ژول بر سانتی متر مربع	۲۰۱۳
	هیپریسین (HYP)			
۵۹۰	سلول U-87 MG	۰/۵ میکرومول	۴ ژول بر سانتی متر مربع	۲۰۱۷
	فتالوسیانین‌ها			
۶۵۰	سلول U-87 MG	۱ میکرومول	۷۰، ۱۴۰ و ۲۵۰ ژول بر سانتی متر مربع	۲۰۱۷

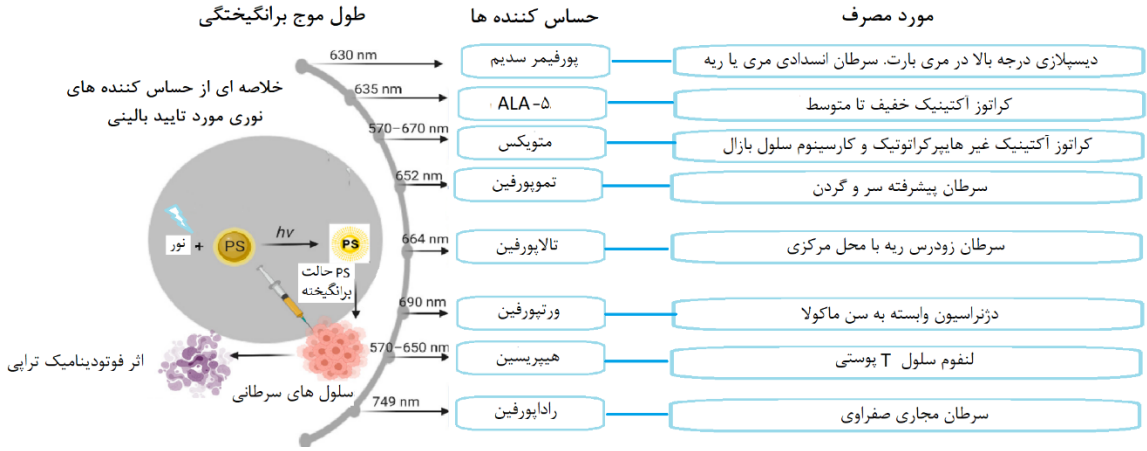
جدول ۲. نتایج حاصل از PDT در مطالعات بالینی و پیش‌بالینی در تومورهای مغزی (۴۱)

محقق	نوع PS	نوع تومور	منبع نور	دوز انرژی نور لیزر/ طول موج	سال	منبع
Stanley S Stylli et al.	پورفیمر سدیم، ALA-۵ و تموپورفین	گلیوبلاستوم مولتیفرم	لیزر آرگون-پمپ رنگ	۱۲۰ ژول بر سانتی متر مربع/ ۶۳۲ نانومتر	۲۰۰۵	(۴۲)
Paul J Muller, Brian C Wilson	پورفیمر سدیم	گلیوبلاستوم	لیزر دیودی	۱۳۰-۲۶۰ ژول بر سانتی متر مربع/ ۶۳۰ نانومتر	۲۰۰۶	(۴۳)
Walter Stummer et al.	ALA-۵	گلیوم بدخیم	سیستم نور آبی	گزارش نشده/ ۴۰۵ نانومتر	۲۰۰۶	(۴۴)
M Sam Eljamel et al.	فوتوفرین/ پروتوپورفیرین IX القا شده توسط ALA و فوتوفرین®	گلیوبلاستوم	لیزر دیودی	۶۰ ژول بر سانتی متر مربع/ ۶۳۲ نانومتر	۲۰۰۸	(۴۵)
Herwig Kostron et al.	فوسکان®	گلیوبلاستوم مولتیفرم	لیزر دیودی	۲۰ ژول بر سانتی متر مربع/ ۶۵۲ نانومتر	۲۰۰۸	(۴۶)
Han-Wen Guo et al.	ALA	گلیوبلاستوم	دیود نورافشان ارگانیک (OLED)	۱۸ ژول بر سانتی متر مربع/ ۶۲۵±۱۵ نانومتر	۲۰۱۵	(۴۰)
Yoshihiro Muragaki et al.	تالاپورفین سدیم	تومورهای بدخیم اولیه پارانشیم مغز	لیزر دیودی	۲۷ ژول بر سانتی متر مربع/ ۶۶۴ نانومتر	۲۰۱۳	(۴۷)
Xiaoxv Dong et al.	هیپریسین	گلیوبلاستوم	-	۰/۵-۱۸۰ ژول بر سانتی متر مربع/ ۵۹۰ نانومتر	۲۰۲۱	(۴۸)

۲-۲- مطالعات بالینی و پیش‌بالینی PDT در تومورهای مغزی

در حال حاضر، PDT در مرحله کارآزمایی‌های بالینی فشرده قرار دارد. ریشه‌های PDT برای بیماران مبتلا به تومور مغزی به دهه ۱۹۸۰ میلادی باز می‌گردد. علیرغم مزایای متعدد PDT و اثربخشی بالای آن در درمان تومورهای مغزی، هنوز تردیدهایی درباره استفاده از آن به عنوان درمان کمکی استاندارد وجود دارد. اگرچه نتایج حاصل از PDT در مطالعات بالینی و پیش‌بالینی رضایت‌بخش بوده است، اما انجام مطالعات بیشتر با تمرکز ویژه بر تومورهای مغزی ضروری است تا جنبه‌های فارماکوکینتیکی این روش درمانی به طور کامل مورد بررسی قرار گیرد (۴۹). هرچند مطالعات متعددی کاربرد PDT در درمان تومورهای مغزی (از جمله تومورهای بدخیم) را نشان داده‌اند، اما اکثر این پژوهش‌ها در مراحل اولیه قرار دارند. برای ارزیابی مؤثر PDT، تعریف معیارهای مشخصی همچون: زیرگونه تومور، تکنیک‌های کمکی، منابع نوری و نوع PS ضروری است. در حال حاضر، دستیابی به درک جامعی از وضعیت موجود دانش و ارزیابی مسیر آینده درمان تومورهای بدخیم مغزی با PDT دشوار به نظر می‌رسد. تعداد کارآزمایی‌های بالینی ثبت‌شده در زمینه درمان تومورهای مغزی با PDT چندان زیاد نیست که این موضوع نشان‌دهنده پیچیدگی اینگونه آزمایش‌ها، عوارض احتمالی و مدت زمان طولانی مورد نیاز برای آنهاست. در جدول ۲، نتایج حاصل از PDT در مطالعات بالینی و پیش‌بالینی در تومورهای مغزی به اختصار ارائه شده است.

در شکل ۲، مکانیسم اثرات PDT و لیست PS های مورد تأیید بالینی به همراه طول موج‌های تحریک و کاربردهای آنها نشان داده شده است.



شکل ۲. مکانیسم اثرات PDT و لیست PS های مورد تأیید بالینی به همراه طول موج‌های تحریک و کاربردهای آنها (۴۱)

۲-۳- ارزیابی ایمنی و سمیت PDT در مدل‌های حیوانی

ارزیابی ایمنی و سمیت، یک مرحله حیاتی در توسعه هر روش درمانی جدید، به ویژه PDT است. هدف اصلی این ارزیابی، شناسایی، توصیف و کمی‌سازی اثرات نامطلوب درمانی است تا ریسک‌های احتمالی برای بیماران در آینده به حداقل رسانده شود.

۲-۳-۱- سمیت سیستمیک

سمیت سیستمیک به اثرات نامطلوبی اطلاق می‌شود که یک داروی PS یا محصولات جانبی آن بر اندام‌ها و سیستم‌های اصلی بدن می‌گذارد. این ارزیابی معمولاً از طریق مطالعه دقیق پارامترهای بیوشیمیایی و خون‌شناسی انجام می‌شود. برای مثال، افزایش آنزیم‌های کبدی می‌تواند نشان‌دهنده آسیب کبدی باشد. همچنین، تغییرات در سطح کراتینین و نیتروژن اوره خون شاخص‌های مهمی برای ارزیابی عملکرد کلیه هستند. از سوی دیگر، آنالیز بافت‌شناسی بافت‌های اصلی (مانند کبد، کلیه، قلب، ریه و طحال) زیر میکروسکوپ، امکان مشاهده مستقیم آسیب‌های سلولی، نکروز، التهاب یا فیبروز را فراهم می‌کند. این داده‌ها به محققان کمک می‌کنند تا دوز سمی دارو را تعیین کرده و از تجویز دوزهای خطرناک در انسان جلوگیری کنند.

۲-۳-۲- سمیت موضعی

این نوع سمیت به آسیب‌های بافتی در ناحیه‌ای که به طور مستقیم تحت درمان PDT قرار گرفته است، محدود می‌شود. از آنجایی که هدف PDT تخریب انتخابی سلول‌های بیمار است، آسیب به بافت‌های سالم اطراف باید به حداقل برسد. بررسی سمیت موضعی شامل مشاهده مستقیم علائمی مانند قرمزی، تورم، التهاب و نکروز در محل درمان است. این بررسی‌ها به خصوص در مدل‌های حیوانی مانند خرگوش که پوست حساس‌تری دارند، حائز اهمیت است. هدف نهایی این بخش، اطمینان از این است که PDT می‌تواند سلول‌های هدف را بدون آسیب جدی به بافت‌های سالم اطراف از بین ببرد (۱).

۲-۳-۳- حساسیت به نور

یکی از شایع‌ترین و مهم‌ترین عوارض جانبی PDT، حساسیت به نور است که به دلیل تجمع داروی PS در بافت‌های سالم به خصوص پوست و چشم رخ می‌دهد. این داروها می‌توانند برای مدت زمان طولانی در بدن باقی بمانند و در صورت قرار گرفتن حیوان در معرض نور شدید (به ویژه نور خورشید)، واکنش‌های فوتوتوکسیک ایجاد کنند. در مطالعات حیوانی، حیوانات پس از دریافت دارو در یک محیط تاریک نگهداری می‌شوند و سپس در فواصل زمانی مشخص در معرض نور قرار می‌گیرند تا میزان و مدت زمان حساسیت آن‌ها به نور بررسی شود. این

اطلاعات برای تعیین مدت زمانی که بیمار باید پس از درمان از نور خورشید دوری کند، حیاتی است (۵۰).

۲-۴- مطالعات فارماکوکینتیک و بیودینامیک

این مطالعات به بررسی نحوه تعامل بدن با داروی PS می‌پردازند و شامل مطالعه فرآیندهای جذب، توزیع، متابولیسم و دفع می‌شوند. اندازه‌گیری غلظت دارو در پلاسما، بافت‌ها و اندام‌های مختلف در طول زمان، اطلاعاتی در مورد نیمه‌عمر دارو و زمان بهینه برای تابش نور فراهم می‌کند. یک داروی ایده‌آل باید به سرعت در بافت هدف تجمع یافته و به سرعت از بافت‌های سالم خارج شود تا حساسیت به نور به حداقل برسد. این مطالعات بهینه‌سازی دوز و زمان‌بندی درمان را تسهیل می‌کنند (۱).

۲-۵- مدل‌های حیوانی رایج و کاربردهای آن‌ها

انتخاب مدل حیوانی مناسب، برای موفقیت ارزیابی‌های پیش‌بالینی ضروری است. هر مدل دارای ویژگی‌های منحصر به فردی است که آن را برای اهداف خاصی مناسب می‌سازد.

۲-۵-۱-جوندگان: موش‌ها و رت‌ها

این حیوانات به دلیل اندازه کوچک، هزینه پایین، چرخه تولید مثل سریع و در دسترس بودن سویه‌های مختلف با ژنتیک مشخص، پرکاربردترین مدل‌های حیوانی در تحقیقات PDT هستند. موش‌ها به ویژه برای مطالعات اثربخشی ضدتوموری با استفاده از مدل‌های زنوگرافت و ارتوتاپیک و ارزیابی سمیت حاد و تحت حاد ایده‌آل هستند. رت‌ها نیز به دلیل اندازه بزرگ‌تر، امکان جمع‌آوری نمونه‌های بیشتری از خون و بافت را فراهم می‌کنند که برای مطالعات فارماکوکینتیک و آنالیزهای بیوشیمیایی مفید است (۵۱).

۲-۵-۲- خرگوش‌ها

خرگوش‌ها به دلیل حساسیت پوستی بالا و شباهت‌های فیزیولوژیکی پوست آن‌ها به انسان، مدل‌های مناسبی برای ارزیابی سمیت موضعی و تحریک پوستی ناشی از PDT هستند. آن‌ها همچنین به طور گسترده در مطالعات مرتبط با PDT در چشم‌پزشکی استفاده می‌شوند، زیرا اندازه چشم و ویژگی‌های فیزیولوژیکی آن‌ها به مطالعه عوارض جانبی چشمی و اثربخشی درمان در بیماری‌هایی مانند دژنراسیون ماکولا وابسته به سن کمک می‌کند (۵۲).

۲-۵-۳- سگ‌ها و گربه

این حیوانات به عنوان مدل‌های حیوانی بزرگ در تحقیقات PDT نقش مهمی دارند، به ویژه در مطالعاتی که هدف آن‌ها درمان سرطان‌هایی است که به طور طبیعی در این حیوانات رخ می‌دهد. به عنوان مثال، PDT در درمان تومورهای دهانی و پوستی در سگ‌ها مورد مطالعه قرار گرفته است. این مطالعات به دلیل شباهت‌های فیزیولوژیکی و بیولوژیکی بیشتر به انسان، نتایج معتبرتری برای پیش‌بینی پاسخ درمانی در انسان ارائه می‌دهند (۵۳). با وجود پیشرفت‌های چشمگیر، همچنان چالش‌هایی در ارزیابی ایمنی PDT در مدل‌های حیوانی وجود دارد. تفاوت‌های گونه‌ای در متابولیسم، فیزیولوژی و پاسخ ایمنی بین حیوانات و انسان ممکن است باعث شود نتایج به دست آمده به طور کامل قابل تعمیم به انسان نباشد. با این حال، با پیشرفت در فناوری‌های جدید، آینده این حوزه روشن به نظر می‌رسد. استفاده از تصویربرداری‌های زیستی مانند تصویربرداری فلورسانس و توموگرافی تابش پوزیترون (PET) به محققان این امکان را می‌دهد که توزیع، تجمع و دفع داروی PS را به صورت غیرتهاجمی و در زمان واقعی در حیوانات زنده مشاهده کنند. این فناوری‌ها می‌توانند دقت مطالعات فارماکوکینتیک را به طور چشمگیری افزایش دهند. همچنین، توسعه مدل‌های حیوانی دقیق‌تر و شبه انسانی می‌تواند به پیش‌بینی بهتر پاسخ‌های درمانی و عوارض جانبی در انسان کمک کند.

۲-۶- درمان‌های ترکیبی با استفاده از PDT

PDT یک روش درمانی نویدبخش با حداقل تهاجم است که برای درمان طیف وسیعی از بیماری‌ها، به ویژه سرطان، مورد استفاده قرار می‌گیرد. با این حال، محدودیت‌های ذاتی مانند عمق نفوذ محدود نور، نیاز به اکسیژن کافی در محیط تومور و امکان مقاومت سلولی، کاربرد آن را به تنهایی در موارد پیچیده محدود می‌سازد. یکی از مهم‌ترین پیشرفت‌ها در PDT برای تومورهای مغزی، رویکرد درمان‌های ترکیبی است.. این استراتژی بر این ایده استوار است که با ترکیب PDT با سایر درمان‌ها، می‌توان به اثرات هم‌افزایی دست یافت، بر مکانیسم‌های مقاومت غلبه کرد و نتایج درمانی را بهبود بخشید. تومورهای مغزی، به ویژه گلیوبلاستوما، به دلیل ناهمگونی بالا، نیازمند رویکردهای چندوجهی هستند.

۲-۶-۱-ترکیب PDT با شیمی‌درمانی

ترکیب PDT با داروهای شیمی‌درمانی یک راهبرد منطقی برای افزایش اثربخشی درمان است. این ترکیب می‌تواند اثرات هم‌افزایی را از طریق مکانیسم‌های زیر اعمال کند:

افزایش نفوذپذیری سلولی: آسیب ناشی از PDT به غشای سلولی و اندامک‌ها می‌تواند باعث افزایش نفوذپذیری سلول‌های سرطانی شده و جذب داروهای شیمی‌درمانی را تسهیل کند. این امر به ویژه برای داروهایی که به سختی وارد سلول می‌شوند، مانند دوکسوروبیسین، بسیار مؤثر است.

القای آپوپتوز: هر دو PDT و شیمی‌درمانی از طریق مسیرهای مختلف آپوپتوز را القا می‌کنند. ترکیب این دو روش می‌تواند باعث فعال‌سازی همزمان مسیرهای آپوپتوز بیرونی و درونی شده و آستانه مقاومت سلولی را کاهش دهد.

مهار مکانیسم‌های مقاومت دارویPDT: می‌تواند با اختلال در عملکرد پمپ‌های دارویی مانند گلیکوپروتئین-P، که عامل اصلی مقاومت به داروهای شیمی‌درمانی هستند، مقاومت سلولی را معکوس کند.

مطالعات نشان داده‌اند که ترکیب PDT با دوکسوروبیسین در نانوحامل‌های لیپوزومی، به دلیل رهاسازی همزمان و هدفمند، کارایی ضدتوموری را در سرطان سینه به شدت افزایش می‌دهد (۵۴).

۲-۶-۲-ترکیب PDT با پرتودرمانی

هم PDT و هم پرتودرمانی از طریق تولید رادیکال‌های آزاد، باعث آسیب به DNA و مرگ سلولی می‌شوند. هم‌افزایی بین این دو روش از طریق مکانیسم‌های زیر حاصل می‌شود:

افزایش حساسیت به پرتو:PDT با آسیب‌رسانی به میتوکندری و ایجاد استرس اکسیداتیو، سلول‌ها را نسبت به آسیب DNA ناشی از پرتو حساس‌تر می‌کند.

بهبود اکسیژن‌رسانی در تومور: پرتودرمانی می‌تواند باعث بهبود موقتی اکسیژن‌رسانی به تومور شود که این امر به نوبه خود کارایی PDT را (که به اکسیژن وابسته است) افزایش می‌دهد.

استفاده از نانوذرات درخشنده: این نانوذرات می‌توانند پرتوهای X پرانرژی را جذب کرده و نور مرئی یا فرابنفش ساطع کنند که برای فعال‌سازی عامل حساس به نور PDT کافی است. این رویکرد به PDT اجازه می‌دهد تا تومورهای عمقی را که نور خارجی به آن‌ها نمی‌رسد، هدف قرار دهد (۵۵).

۲-۶-۳- ترکیب PDT با ایمونوتراپی

این ترکیب یکی از جذاب‌ترین و فعال‌ترین حوزه‌های تحقیقاتی است. PDT می‌تواند با القای مرگ سلولی ایمونوژنیک، یک پاسخ ایمنی قوی ضدتوموری را فعال کند.

PDT با آسیب رساندن به سلول‌ها باعث آزاد شدن مولکول‌های مرتبط با آسیب می‌شود. این مولکول‌ها به عنوان سیگنال‌های خطر عمل کرده و سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن مانند سلول‌های دندریتیک را فعال می‌کنند.

سلول‌های دندریتیک پس از فعال شدن، آنتی‌ژن‌های توموری را به غدد لنفاوی انتقال داده و موجب فعال شدن سلول‌های T سیتوتوکسیک می‌شوند. این سلول‌های T قادرند سلول‌های سرطانی را نه‌تنها در ناحیه تومور اولیه، بلکه حتی در محل‌های متاستاتیک دورافتاده نیز شناسایی و نابود کنند.

ترکیب فوتودینامیک تراپی PDT با داروهای مهارکننده چک‌پوینت ایمنی می‌تواند منجر به یک پاسخ ایمنی قوی و هم‌افزایی شود. در این روش،PDT با آزادسازی آنتی‌ژن‌های توموری، سیستم ایمنی را تحریک می‌کند، در حالی که مهارکننده‌های چک‌پوینت با مهار مولکول‌های بازدارنده، فعالیت سلول‌های T سیتوتوکسیک را افزایش داده و به آن‌ها اجازه می‌دهند تا به‌صورت هدفمندتر به سلول‌های تومور حمله کنند (۵۶).

۲-۶-۴- ترکیب PDT با فوتوترمال تراپی

این رویکرد از نانوذراتی استفاده می‌کند که قادر به جذب نور و تبدیل آن به گرما هستند. در این حالت، PDT و فوتوترمال تراپی به صورت همزمان یا پی‌درپی انجام می‌شوند. نانوذراتی مانند نانومیله‌های طلا یا نانوورقه‌های مولیبدن دی‌سولفید (MoS_2) به گونه‌ای طراحی می‌شوند که هم عامل PS را حمل کنند و هم گرمای کافی برای از بین بردن سلول‌ها تولید نمایند. این رویکرد دوگانه باعث می‌شود تا سلول‌های سرطانی از طریق دو مسیر متفاوت (گرمای موضعی و استرس اکسیداتیو) هدف قرار گیرند که احتمال بقای آن‌ها را به شدت کاهش می‌دهد. درمان‌های ترکیبی مبتنی بر PDT یک راهکار درمانی پویا و چندوجهی را برای غلبه بر محدودیت‌های درمان‌های منفرد ارائه می‌دهند. با این حال، چالش‌های کلیدی نظیر بهینه‌سازی زمان‌بندی دقیق و دوزبندی عوامل درمانی در رویکردهای ترکیبی همچنان وجود دارند. آینده این حوزه به شدت به پیشرفت‌های نانوفناوری وابسته است.

توسعه نانوسامانه‌های هوشمند با قابلیت هدف‌گیری دقیق و رهاسازی کنترل‌شده دو یا چند عامل درمانی، نقش اساسی در ترجمه این رویکردهای درمانی از آزمایشگاه به کلینیک خواهد داشت.

۲-۷- ارزیابی عوارض جانبی و تحمل پذیری PDT در بیماران مبتلا به تومور مغزی

گلیوبلاستوما و سایر تومورهای مغزی بدخیم، به دلیل طبیعت تهاجمی و مقاومت به درمان، همچنان چالش‌های بالینی مهمی را مطرح می‌کنند. PDT به عنوان یک رویکرد مکمل و موضعی، به دلیل توانایی خود در تخریب انتخابی سلول‌های تومور با حداقل آسیب به بافت‌های سالم، مورد توجه قرار گرفته است. عوارض جانبی سیستمیک نظیر حساسیت به نور پوستی و عوارض موضعی شامل اِدِم مغزی و اختلالات عصبی در این روش وجود دارد. تومورهای مغزی اولیه بدخیم، به ویژه گلیومای درجه بالا، با وجود پیشرفت‌های چشمگیر در روش‌های جراحی، پرتودرمانی و شیمی‌درمانی، همچنان پیش‌آگهی بسیار نامطلوبی دارند. ماهیت مهاجم سلول‌های تومور و نفوذ آن‌ها به بافت‌های سالم اطراف، حذف کامل تومور از طریق جراحی را تقریباً ناممکن می‌سازد. به همین دلیل، درمان‌های کمکی و موضعی برای از بین بردن سلول‌های سرطانی باقی‌مانده پس از جراحی ضروری هستند. کاربرد PDT در مغز نیازمند یک رویکرد دقیق است، زیرا بافت عصبی بسیار حساس بوده و هرگونه آسیب ناخواسته می‌تواند منجر به عوارض جدی شود. بنابراین، ارزیابی دقیق عوارض جانبی و تحمل‌پذیری PDT در این جمعیت بیمار از اهمیت بالایی برخوردار است.

۲-۷-۱- عوارض جانبی سیستمیکPDT: حساسیت به نور پوستی

اصلی‌ترین عارضه جانبی سیستمیک PDT، حساسیت به نور پوستی است. این عارضه به دلیل تجمع عامل PS در پوست و چشم رخ می‌دهد. پس از تجویز وریدی عامل PS، این ماده در سراسر بدن، از جمله سلول‌های تومور و بافت‌های نرم مانند پوست، پخش می‌شود. اگرچه در سلول‌های تومور به دلیل مکانیسم‌های خاصی مانند نقص در سیستم لنفاوی و افزایش نفوذپذیری عروقی، تجمع بیشتری دارد، اما مقدار قابل توجهی نیز در پوست باقی می‌ماند. قرار گرفتن پوست در معرض نور با شدت بالا، به ویژه نور خورشید، باعث فعال‌سازی عامل PS باقی‌مانده و تولید ROS در سلول‌های پوستی می‌شود که منجر به التهاب، اریتم (قرمزی) و سوختگی‌های درجه اول یا دوم می‌گردد. شدت و مدت زمان حساسیت به نور به نوع و دوز عامل PS بستگی دارد. به عنوان مثال، پورفیمر سدیم نیمه‌عمر طولانی‌تری دارد و حساسیت به نور ممکن است تا ۴ تا ۶ هفته ادامه یابد. در مقابل، عوامل نسل دوم مانند تالاپورفین و ALA-۵ نیمه‌عمر کوتاه‌تری دارند. به بیماران توصیه می‌شود از قرار گرفتن در معرض نور مستقیم خورشید اجتناب کرده و از پوشش‌های محافظتی مانند لباس‌های آستین بلند، کلاه و عینک آفتابی استفاده نمایند. همچنین، آموزش دقیق به بیمار در مورد اقدامات احتیاطی، نقش کلیدی در پیشگیری از این عارضه دارد (۴۴).

۲-۷-۲- عوارض جانبی موضعی و تحمل پذیری در مغز:

عوارض موضعی PDT در مغز به دلیل تخریب بافت تومور و پاسخ التهابی متعاقب آن ایجاد می‌شوند. این عوارض به دلیل حساسیت بالای بافت عصبی، نیازمند مدیریت دقیق هستند.

۲-۷-۲-۱- اِدِم مغزی

یکی از شایع‌ترین عوارض موضعی PDT در درمان تومورهای مغزی، ایجاد اِدِم در اطراف ناحیه درمان است. فعال‌سازی نوری در ناحیه تومور باعث تخریب عروق خونی و افزایش نفوذپذیری آن‌ها می‌شود که منجر به نشت مایعات به فضای میان‌بافتی و در نتیجه اِدِم وازوژنیک می‌گردد. این اِدِم می‌تواند باعث افزایش فشار درون‌جمجمه‌ای و ایجاد علائم عصبی شود. مطالعات بالینی نشان داده‌اند که مدیریت پیشگیرانه و درمانی اِدِم مغزی با استفاده از کورتیکواستروئیدها (مانند دگزامتازون) یک پروتکل استاندارد است. تجویز دگزامتازون در دوزهای مناسب قبل و بعد از PDT می‌تواند به کنترل پاسخ التهابی و کاهش اِدِم کمک کند. در مواردی که اِدِم شدید باشد، ممکن است نیاز به اقدامات درمانی دیگر مانند استفاده از داروهای ادرارآور یا حتی مداخلات جراحی برای کاهش فشار درون‌جمجمه‌ای باشد.

۲-۷-۲-۲- اختلالات عصبی کانونی

احتمال بروز اختلالات عصبی به شدت به محل تومور و نزدیکی آن به نواحی عملکردی حساس مغز (مانند قشر حرکتی، مراکز گفتار و بینایی) بستگی دارد. PDT به دلیل ماهیت موضعی خود، به صورت انتخابی سلول‌های تومور را هدف قرار می‌دهد و به بافت‌های سالم اطراف آسیب کمتری می‌زند. با این حال، در مواردی که تومور در نزدیکی ساختارهای حیاتی مغز قرار دارد، التهاب ناشی از تخریب تومور می‌تواند بر عملکرد این نواحی تأثیر گذاشته و منجر به اختلالات عصبی موقت یا در موارد نادر، دائمی شود. مطالعات بالینی متعدد نشان داده‌اند که PDT در درمان تومورهایی که در نواحی غیرحیاتی مغز قرار دارند، با تحمل‌پذیری بسیار بالا و حداقل عوارض عصبی همراه است. تحمل‌پذیری در تومورهای نزدیک به مناطق حیاتی با دقت بیشتری ارزیابی می‌شود و نیاز به نظارت دقیق و مدیریت علائم دارد.

۲-۸- مقایسه تحمل‌پذیری PDT با روش‌های درمانی استاندارد

یکی از نقاط قوت PDT، پروفایل ایمنی و تحمل‌پذیری نسبتاً مطلوب آن در مقایسه با روش‌های درمانی تهاجمی‌تر است. پرتودرمانی در درمان گلیوما می‌تواند به بافت‌های سالم مغز آسیب برساند و منجر به عوارض دیررس مانند رادیاسیون نکروز، اختلالات شناختی شود. PDT به دلیل ماهیت موضعی و توانایی در هدف‌گیری دقیق سلول‌های تومور، این عوارض درازمدت را به میزان قابل توجهی کاهش می‌دهد. شیمی‌درمانی‌های سیستمیک مانند تـمزولومايد عوارض جانبی گسترده‌ای نظیر سرکوب مغز استخوان، تهوع و خستگی را به همراه دارند. PDT به دلیل ماهیت موضعی خود، از این عوارض سیستمیک دوری می‌کند (۴۴).

۲-۹- مطالعات بالینی PDTدر فازهای مختلف:

مطالعات مربوط به PDT در فازهای مختلف، بخش حیاتی فرآیند تأیید و استفاده بالینی از این روش هستند.

۲-۹-۱- مطالعات بالینی فازI

این فاز بر روی ایمنی و تحمل‌پذیری دارو متمرکز است. در مورد PDT، این مطالعات به دنبال تعیین دوز مناسب ماده PS و پارامترهای نوری (مانند طول موج و شدت نور) هستند که کمترین عارضه جانبی را داشته باشد. به عنوان مثال، در یک مطالعه فاز I، گروهی از بیماران با تومورهای سطحی، دوزهای متفاوتی از یک ماده PS جدید را دریافت می‌کنند. پزشکان به دقت عوارضی مانند حساسیت به نور، درد و تورم موضعی را ثبت می‌کنند تا به دوز ایمن برسند.

۲-۹-۲- مطالعات بالینی فاز II

این فاز بر اثربخشی اولیه و کارایی درمان تمرکز دارد. اندازه‌گیری نرخ پاسخ به درمان (مثلاً درصد بیمارانی که تومور آن‌ها کوچک می‌شود)، بررسی میزان موفقیت در درمان ضایعات پیش‌سرطانی و ارزیابی عوارض جانبی در یک گروه بزرگ‌تر از اهداف این فاز است.

۲-۹-۳- مطالعات بالینی فاز III

این فاز، مرحله نهایی و حیاتی برای تأیید یک درمان جدید است. در این فاز،PDT به صورت تصادفی و کنترل‌شده با درمان‌های استاندارد موجود (مانند جراحی، رادیوتراپی یا شیمی‌درمانی) مقایسه می‌شود. اثبات برتری یا عدم برتری PDT نسبت به درمان استاندارد، ارزیابی ایمنی و کارایی در یک جمعیت بزرگ از بیماران، و بررسی تأثیر آن بر کیفیت زندگی از اهداف این فاز است (۵۷, ۵۸).

۳- چالش‌ها و محدودیت‌های PDT در درمان تومورهای مغزی

با وجود اثربخشی امیدوارکننده PDT، استفاده گسترده از این روش در درمان تومورهای مغزی با چالش‌های متعددی همراه است که به طور عمده شامل محدودیت‌های فیزیکی نفوذ نور، پیچیدگی‌های انتخاب و بهینه‌سازی ماده PS، دشواری‌های هدف‌گیری اختصاصی سلول‌های توموری، ناهمگونی تومور و مقاومت درمانی و محدودیت‌های پایش پاسخ به درمان و ملاحظات ایمنی هستند.

۳-۱- محدودیت‌های نفوذ نور و تحویل آن به بافت توموری

نفوذ نور به بافت مغز به دلیل پدیده‌های جذب (توسط هموگلوبین، ملانین و آب) و پراکندگی (برخورد فوتون‌ها با ساختارهای سلولی) به شدت محدود می‌شود (۵۹). این امر باعث کاهش نمایی شدت نور با افزایش عمق شده و نفوذ نور قرمز (حدود ۶۳۰ نانومتر) را به تنها چند میلی‌متر (۲-۱۰ میلی‌متر) محدود می‌کند (۶۰). این محدودیت به ویژه برای تومورهای بزرگ یا عمقی مغز چالش‌برانگیز است، زیرا نمی‌توانند به طور کامل با نور از سطح جمجمه یا حتی پروب‌های سطحی مورد تابش قرار گیرند. ناهمگونی تومور و وجود BBB در بافت سالم اطراف نیز بر توزیع PS و نفوذ یکنواخت نور تأثیر می‌گذارد (۶۱). برای غلبه بر این چالش‌ها، راهبردهایی مانند تحویل نور بینابینی (با فیبرهای نوری باریک که مستقیماً در تومور قرار می‌گیرند)، جراحی هدایت‌شده با فلورسانس (مانند استفاده از ۵-ALA برای تشخیص مرزهای تومور و سپس PDT بر روی سلول‌های باقیمانده) و تطابق هندسی نور با تومور (با استفاده از داده‌های تصویربرداری) مورد بررسی قرار گرفته‌اند (۶۲, ۶۳).

۳-۲- چالش‌های انتخاب و بهینه‌سازی ماده PS

انتخاب PS ایده‌آل برای PDT مغزی حیاتی است. این انتخاب تحت تأثیر ویژگی‌های فارماکوکینتیک (جذب، توزیع، متابولیسم و دفع) و فارماکودینامیک (فعال‌سازی نور، تولید ROS و سمیت) قرار دارد (۶۴). از نظر فارماکوکینتیک، PS باید دارای حلالیت مناسب، توزیع انتخابی بالا در سلول‌های توموری (با استفاده از اثر افزایش نفوذپذیری و احتباس یا EPR effect) و پاکسازی سریع از بافت‌های سالم (برای کاهش حساسیت به نور پوستی) باشد (۶۵). تجمع بیش از حد در بافت‌های سالم می‌تواند منجر به حساسیت به نور طولانی‌مدت شود (۶۶). از نظر فارماکودینامیک، PS باید نور را در طول‌موج‌های مناسب (۶۳۰-۸۰۰ نانومتر) جذب کرده و بازده کوانتومی بالایی برای تولید اکسیژن منفرد (O_2^1) داشته باشد که عامل اصلی سمیت در PDT است (۶۴). ROS تولید شده به ماکرومولکول‌های حیاتی آسیب رسانده و منجر به مرگ سلولی از طریق آپوپتوز، نکروز یا اتوفاژی می‌شوند [۶۵]. چالش‌های بالینی شامل تغییرات درون و بین بیماران در پاسخ به PS، نیاز به فرمولاسیون‌های دارویی پیشرفته (مانند نانوذرات برای بهبود نفوذ از BBB) و بهینه‌سازی پروتکل‌های درمانی (مانند فاصله زمانی تزریق دارو تا تابش نور) است. PS های رایج مانند ۵-ALA نیز محدودیت‌هایی دارند، از جمله نیمه‌عمر کوتاه و حساسیت کمتر به نور با طول‌موج بلند (۶۷, ۶۸).

۳-۳- هدف‌گیری اختصاصی و حفظ بافت سالم مغز

هدف‌گیری دقیق سلول‌های توموری و حفظ بافت سالم اطراف در مغز، به دلیل حساسیت بالای این اندام، از اهمیت حیاتی برخوردار است. تومورهای مغزی، به ویژه گلیوبلاستوما، دارای ناهمگونی قابل توجهی در سطح سلولی هستند که دستیابی به دوز درمانی یکنواخت را دشوار می‌کند (۶۱). سلول‌های توموری مهاجم که به بافت سالم نفوذ کرده‌اند، چالش دیگری را در هدف‌گیری دقیق ایجاد می‌کنند. اگرچه BBB در نواحی توموری مختل می‌شود و امکان نفوذ PS را فراهم می‌کند، اما در حاشیه‌های تومور و بافت سالم ممکن است دست‌نخورده باقی بماند (۶۲). PS ایده‌آل باید تمایل بالایی برای تجمع در سلول‌های توموری داشته باشد (۶۹). برای افزایش انتخابگری، تحقیقات بر روی PS های کونژوگه شده با لیگاندها (مانند آنتی‌بادی‌ها) یا نانوذرات به عنوان حامل‌های هدفمند متمرکز شده است (۶۷). از نظر بالینی، جراحی هدایت‌شده با فلورسانس با استفاده از ۵-ALA به جراحان کمک می‌کند تا مرزهای تومور را با وضوح بیشتری شناسایی کرده و حداکثر برداشت ممکن را انجام دهند. همچنین، استفاده از داده‌های تصویربرداری پیش از عمل (مانند MRI) و سیستم‌های ناوبری جراحی به برنامه‌ریزی دقیق قرار دادن فیبرهای نوری برای PDT بینابینی و جلوگیری از آسیب به مناطق حساس عملکردی مغز کمک می‌کند (۶۳).

۳-۴- ناهمگونی تومورهای مغزی و مقاومت درمانی

ناهمگونی بیولوژیکی و ژنتیکی تومورهای مغزی، به ویژه گلیوبلاستوما، یک چالش عمده در PDT است. یک تومور واحد می‌تواند شامل جمعیت‌های مختلفی از سلول‌ها با حساسیت متفاوت به PS و پاسخ به استرس اکسیداتیو باشد (۷۰). سلول‌های بنیادی سرطانی (CSCs) که زیرمجموعه‌ای مقاوم در تومورها هستند، ممکن است نسبت به PDT مقاومت ذاتی داشته باشند و منجر به بازگشت تومور شوند (۷۱). ریزمحیط تومور، به ویژه هیپوکسی (کمبود اکسیژن)، می‌تواند کارایی PDT را کاهش دهد، زیرا تولید اکسیژن منفرد به حضور اکسیژن نیاز دارد (۶۴). مکانیسم‌های مقاومت شامل کاهش جذب یا افزایش دفع PS از سلول، فعال‌سازی مکانیسم‌های دفاعی آنتی‌اکسیدانی (مانند SOD، کاتالاز)، ترمیم آسیب DNA و پروتئین و فعال‌سازی مسیرهای بقای سلولی (مانند PI3K/Akt یا MAPK) در پاسخ به استرس ناشی از PDT است. برای غلبه بر مقاومت، رویکردهای درمانی ترکیبی (PDT با شیمی‌درمانی، پرتودرمانی یا ایمونوتراپی)، بهینه‌سازی دوز و پروتکل تابش، توسعه PS های نسل جدید با مکانیسم‌های عمل متفاوت، و تغییر محیط تومور (مانند افزایش اکسیژن‌رسانی) در حال بررسی هستند (۲۷, ۷۲-۷۴).

۳-۵- محدودیت‌های پایش و ارزیابی پاسخ به درمان

پایش و ارزیابی دقیق پاسخ تومور به PDT پس از انجام پروسه و نظارت لحظه‌ای بر اثربخشی آن در حین درمان، از چالش‌های مهم است. پاسخ بیولوژیکی تومور به PDT شامل ترکیبی از نکروز، آپوپتوز و آسیب عروقی است که بلافاصله رخ نمی‌دهد و تمایز آن از بافت سالم یا ملتهب با روش‌های تصویربرداری استاندارد دشوار است (۶۴). نظارت لحظه‌ای بر دوز نوری تحویل داده شده و تولید ROS در محیط بالینی چالش‌برانگیز است [۵۹]. MRI، اگرچه استاندارد است، اما پس از PDT ممکن است التهاب، ادم و نکروز را نشان دهد که می‌تواند با رشد تومور باقیمانده اشتباه گرفته شود ("شبه پیشرفت" یا pseudoprogression) (۶۸). معیارهای استاندارد ارزیابی پاسخ تومور (مانند RANO) نیز ممکن است به‌طور کامل پاسخ‌های پیچیده بیولوژیکی ناشی از PDT را منعکس نکنند (۷۵). برای غلبه بر این محدودیت‌ها، نیاز به توسعه رویکردهای نوین پایش و ارزیابی وجود دارد، از جمله MRI پیشرفته (پرفیوژن، DWI, MRS) برای تمایز دقیق‌تر بین نکروز و تومور فعال، تصویربرداری فلورسانس حین عمل برای پایش لحظه‌ای توزیع PS و فعال‌سازی آن، تکنیک‌های نوری حداقل تهاجمی و بیوپسی مایع (پایش ctDNA یا CTCs در خون یا CSF) برای ارزیابی پاسخ درمانی و شناسایی عود زودهنگام (۶۱, ۶۳).

۳-۶- ملاحظات ایمنی و عوارض جانبی

اگرچه PDT در مقایسه با برخی روش‌های درمانی سنتی، کمتر تهاجمی و دارای سمیت سیستمیک کمتری است، اما همچنان عوارض جانبی خاص خود را دارد. مکانیسم‌های ایجاد عوارض شامل واکنش‌های التهابی موضعی و تورم مغزی ناشی از آسیب سلولی و آزاد شدن مولکول‌های پیام‌رسانی التهابی است (۶۴). تورم مغزی، ناشی از آسیب به BBB و نشت مایع، می‌تواند منجر به افزایش فشار داخل جمجمه‌ای (ICP) و علائم عصبی شود (۶۸). یکی از شایع‌ترین عوارض جانبی فراگیر، حساسیت به نور در پوست و چشم است که ناشی از تجمع PS در این بافت‌هاست (۶۶). بیماران باید پس از تزریق PS، از قرار گرفتن در معرض نور خورشید و منابع نور مصنوعی شدید به مدت چندین روز تا چند هفته اجتناب کنند (۶۵). مدیریت عوارض شامل تجویز کورتیکواستروئیدها برای کنترل تورم مغزی، آموزش دقیق بیماران در مورد محافظت در برابر نور، توسعه PS های نسل جدید با نیمه‌عمر کوتاه‌تر و پاکسازی سریع‌تر از بافت‌های سالم (مانند ۵-ALA)، تنظیم

دقیق دوز PS و دوز نور تحویلی و پایش عصبی دقیق و تصویربرداری پیشرفته برای به حداقل رساندن عوارض در بافت حساس مغز است (۶۱, ۶۶, ۶۸).

۴- رویکردهای نوین و چشم‌انداز آینده PDT در درمان تومورهای مغزی

PDT در درمان تومورهای مغزی، با وجود چالش‌ها، به سرعت در حال پیشرفت است. تحقیقات اخیر بر افزایش کارایی و ایمنی این روش از طریق نانوتکنولوژی و نانوحامل ها برای بهبود دارورسانی، نوآوری PS ها، سیستم‌های تحویل دارو، روش‌های درمانی ترکیبی و فناوری‌های پایش متمرکز شده‌اند. این پیشرفت‌ها، PDT را به سمت نقشی پررنگ‌تر در پروتکل‌های درمانی آینده سوق می‌دهند (۵۱).

۴-۱- نقش نانوتکنولوژی و نانومواد در تشخیص و درمان سرطان‌های مغزی

فناوری نانو با ارائه ابزارهای جدید در مقیاس بسیار کوچک، تحولی اساسی در تشخیص و درمان سرطان‌های مغزی ایجاد کرده است (۷۶, ۷۷). نانوذرات به دلیل ابعادشان (۱ تا ۱۰۰ نانومتر)، خواص فیزیکی و شیمیایی منحصربه‌فردی پیدا می‌کنند که آن‌ها را برای کاربردهای پزشکی ایده‌آل می‌سازد. این خواص شامل نسبت سطح به حجم بالا، پایداری و امکان تغییر ویژگی‌های سطحی برای هدف‌گیری دقیق است (۷۸, ۷۹).

۴-۲- نانومواد و مزایای آن‌ها در تشخیص و درمان سرطان

نانوتکنولوژی با بهره‌گیری از خواصی مانند زیست‌سازگاری و دقت بالا، بسیاری از محدودیت‌های روش‌های سنتی تشخیص و درمان سرطان را از بین می‌برد (۷۶). یکی از مهم‌ترین این خواص، اثر EPR است (۸۰). به دلیل ساختار معیوب رگ‌های خونی در تومورها، نانوذرات به راحتی از این رگ‌ها خارج شده و وارد بافت تومور می‌شوند. از آنجا که سیستم لنفاوی در تومورها ضعیف است، این نانوذرات در بافت تومور به دام افتاده و در آنجا تجمع پیدا می‌کنند. این پدیده، امکان تصویربرداری واضح از بافت سرطانی و تحویل متمرکز دارو را فراهم می‌کند (۸۱).

۴-۳- کاربرد نانومواد در تشخیص و تصویربرداری

نانومواد به عنوان عوامل کنتراست‌زا در روش‌های تصویربرداری مدرن عمل می‌کنند و نواقص روش‌های سنتی (مانند عدم دقت کافی یا نیمه‌عمر کوتاه عوامل کنتراست‌زای سنتی) را برطرف می‌سازند (۸۲). برخی از انواع اصلی نانومواد مورد استفاده در این زمینه عبارتند از:

۴-۳-۱- نانوذرات مغناطیسی (MNPs)

این نانوذرات با خواص مغناطیسی ویژه، به عنوان پروب تصویربرداری مؤثر برای MRI عمل می‌کنند و امکان تشخیص دقیق مرزهای تومور را فراهم می‌آورند (۸۳, ۸۴).

۴-۳-۲- نانوذرات فلزی

مانند نانوذرات طلا (AuNPs)، به دلیل خواص نوری منحصربه‌فردشان برای تصویربرداری CT و فلورسنت استفاده می‌شوند (۸۵, ۸۶).

۴-۳-۳- نقاط کوانتومی (QDs)

این نانوذرات نیمه‌رسانا به دلیل روشنایی بالا، پایداری نوری و قابلیت تنظیم بودن خواصشان، تصاویر با وضوح بالا تولید می‌کنند و حتی می‌توانند در طول جراحی به مشاهده دقیق تومور کمک کنند (۸۷).

۴-۳-۴- نانوحامل‌های پلیمری

این نانوذرات زیست‌سازگار، با اتصال به عوامل کنتراست‌زای تصویربرداری، دقت روش‌هایی مانند MRI و تصویربرداری فوتوآکوستیک (PA) را به شدت افزایش می‌دهند (۸۸, ۸۹).

۴-۴- افزایش کارایی PDT با نانوتکنولوژی

نانوتکنولوژی همچنین در PDT، که یک روش درمانی مبتنی بر نور است، انقلابی ایجاد کرده است (۹۰). نانوحامل‌ها می‌توانند بر مشکلات اصلی PDT مانند انحلال‌پذیری پایین مواد PS در خون غلبه کنند. این نانوذرات با تحویل مستقیم این مواد به محل تومور، از رسیدن آن‌ها به بافت‌های سالم و ایجاد عوارض جانبی جلوگیری می‌کنند (۹۱). نانوذرات می‌توانند به صورت خودآرا و با استفاده از پلیمرهای طبیعی و زیست‌سازگار ساخته شوند و حتی امکان اتصال داروهای شیمی‌درمانی به آن‌ها برای درمان همزمان را فراهم می‌آورند. به طور کلی فناوری نانو با ارائه نانوذرات چندمنظوره، رویکرد "ترانوستیک"را محقق کرده است (۹۲). در این رویکرد، تشخیص و درمان در یک پلتفرم واحد ادغام می‌شوند. این نانومواد نه تنها به عنوان عوامل تصویربرداری دقیق عمل می‌کنند، بلکه به عنوان حامل‌های هوشمند برای تحویل هدفمند دارو نیز به کار می‌روند. به این ترتیب، نانوتکنولوژی ابزارهای قدرتمندی برای تشخیص دقیق و غیرتهاجمی سرطان و درمان مؤثر و هدفمند آن فراهم کرده است (۹۳).

۴-۵- PS های نسل جدید و سیستم‌های تحویل هدفمند

توسعه PS های نسل جدید و سیستم‌های تحویل هدفمند، پیشرفت PDT در درمان تومورهای مغزی را شکل می‌دهد. هدف، غلبه بر محدودیت‌های PS های اولیه و افزایش اثربخشی و ایمنی است (۶۸, ۹۴). PS های ایده‌آل باید به طور مؤثر در تومور تجمع یابند، نور را جذب کنند، ROS تولید کنند و سریعاً از بافت‌های سالم پاک شوند.

۴-۵-۱- PS های نسل جدید

این PS ها برای بهبود خواص نوری و فارماکوکینتیکی توسعه یافته‌اند: جذب نور در ناحیه نزدیک به فروسرخ (NIR): بافت‌ها در محدوده NIR شفافیت نوری بالاتری دارند. PS های جدید مانند فتوسیانین‌ها و بودیپی‌ها، جذب بالایی در NIR دارند و امکان نفوذ عمیق‌تر نور (تا ۱ سانتی‌متر یا بیشتر) به تومورهای عمقی‌تر مغز را فراهم می‌کنند (۹۵-۹۷).

افزایش بازده کوانتومی تولید اکسیژن منفرد: کارایی PS در تولید اکسیژن منفرد (O_2^1)، عامل اصلی تخریب سلولی در PDT، با بهینه‌سازی ساختار مولکولی افزایش یافته است (۶۴).

کاهش حساسیت به نور پوستی: PS های جدید با نیمه‌عمر کوتاه‌تر و پاکسازی سریع‌تر (مانند ۵-ALA)، حساسیت پوستی ناشی از PS های قدیمی را کاهش داده‌اند (۶۵, ۹۸).

۴-۵-۲- سیستم‌های تحویل هدفمند (نانوحامل‌ها)

نانوتکنولوژی نقش حیاتی در بهبود دارورسانی PS ها به تومورهای مغزی ایفا می‌کند:

عبور از BBB: نانوحامل‌ها با ابعاد کوچک و اصلاح سطحی، می‌توانند از BBB عبور کرده و تجمع PS را در تومور افزایش دهند (۹۹, ۱۰۰).
افزایش تجمع انتخابی در تومور: نانوذرات از طریق اثر EPR در تومور تجمع می‌یابند. همچنین، با اتصال لیگاندهای هدفمند (مانند آنتی‌بادی‌ها) به گیرنده‌هایی مانند EGFR در سلول‌های توموری، جذب PS توسط سلول‌های سرطانی افزایش می‌یابد و آسیب به بافت سالم کاهش می‌یابد (۱۰۱, ۱۰۲).
ویژگی‌های دیگر: نانوحامل‌ها حلالیت و پایداری PS های آب‌گریز را افزایش می‌دهند، امکان آزادسازی کنترل‌شده و پاسخگو (مثلاً به pH پایین) را فراهم می‌کنند و می‌توانند به صورت نانوحامل‌های چندمنظوره همزمان با درمان، تصویربرداری و پایش پاسخ را نیز انجام دهند (۱۰۳-۱۰۵).

۴-۶- فناوری‌های پیشرفته تحویل نور و پایش حین عمل

اثربخشی PDT در درمان تومورهای مغزی به شدت به تحویل دقیق و بهینه نور به تومور و همچنین پایش لحظه‌ای فرآیند درمانی بستگی دارد. پیشرفت‌های اخیر در فناوری‌های نوری، کنترل بهتر دوز نور و ارزیابی پاسخ درمانی را در حین جراحی فراهم آورده است، که به بهبود ایمنی و کارایی PDT کمک می‌کند (۹۴).

۴-۶-۱- فناوری‌های پیشرفته تحویل نور

چالش اصلی در تحویل نور به تومورهای مغزی، نفوذ محدود نور به بافت و شکل نامنظم تومور است (۹۴). فناوری‌های نوین برای غلبه بر این محدودیت‌ها شامل موارد زیر هستند:
فیبرهای نوری پیشرفته: فیبرهای با انتشار نور کروی و فیبرهای با انتشار نور خطی که نور را به صورت یکنواخت منتشر می‌کنند. همچنین آرایه‌های فیبر نوری برای تومورهای بزرگ‌تر استفاده می‌شوند (۵۱).
منابع نوری تطبیقی و لیزرهای هوشمند: لیزرهای دیودی قابل تنظیم امکان تغییر طول موج و شدت نور را فراهم می‌کنند (۶۵). سیستم‌های تحویل نور رباتیک و هدایت‌شده با تصویربرداری (مانند MRI یا CT) امکان قرارگیری دقیق فیبرها را در تومور فراهم می‌کنند (۱۰۰).
منابع نور داخلی: شامل لومینسانس داخلی (واکنش‌های شیمیایی یا بیولوژیکی در داخل تومور نور تولید می‌کنند) و نانوذرات فعال‌شونده با اشعه ایکس که برای تومورهای بسیار عمیق کاربرد دارند (۱۰۴, ۱۰۵).

۴-۶-۲- پایش حین عمل

پایش لحظه‌ای پارامترهای کلیدی در طول PDT به پزشکان امکان می‌دهد تا درمان را بهینه‌سازی کرده و از عوارض جانبی جلوگیری کنند:
پایش فلورسانس PS: با فلورسانس‌سنجی می‌توان غلظت PS را در تومور اندازه‌گیری کرد. برای مثال، در PDT با ۵-ALA، پایش فلورسانس پورفیرین IX (PpIX) به جراح امکان می‌دهد تا مرزهای تومور را در زمان واقعی مشاهده کند (۱۰۶, ۱۰۷).
پایش اکسیژن‌رسانی به بافت: سنسورهای اکسیژن میکروپروب میزان اکسیژن در بافت تومور را اندازه‌گیری می‌کنند (۹۶).
پایش دوز نور رسیده به بافت: دوزیمتری نوری مقدار واقعی انرژی نور رسیده به نقاط مختلف تومور را اندازه‌گیری می‌کند (۱۰۸).
تصویربرداری حین عمل: MRI حین عمل (iMRI) و اولتراسوند حین عمل (iUS) به جراح امکان می‌دهند تا در طول عمل، تصاویر با رزولوشن بالا از مغز به دست آورند و راهنمایی دقیقی برای قرارگیری فیبرهای نوری PDT فراهم کنند (۱۰۷).

۴-۷- رویکردهای نوین در غلبه بر مقاومت درمانی

مقاومت درمانی یکی از چالش‌های اصلی در درمان سرطان است که می‌تواند منجر به عود بیماری شود. PDT نیز از این قاعده مستثنی نیست و سلول‌های توموری ممکن است به آن مقاوم شوند. مقاومت به PDT می‌تواند ناشی از هیپوکسی تومور، فعال شدن مسیرهای بقای سلولی و وجود سلول‌های بنیادی سرطانی (CSCs) باشد. رویکردهای نوین در پی غلبه بر این مکانیسم‌ها برای افزایش کارایی PDT هستند (۹۴, ۹۶, ۱۰۹, ۱۱۰).

۴-۷-۱- مدیریت هیپوکسی تومور

هیپوکسی عامل اصلی مقاومت به PDT است، زیرا تولید ROS به اکسیژن وابسته است (۵۱). تومورهای مغزی اغلب نواحی هیپوکسیک دارند. رویکردهای نوین برای مقابله با هیپوکسی شامل:
افزایش اکسیژن‌رسانی به تومور: شامل اکسیژن درمانی هایپرباریک یا تزریق ترکیبات آزادکننده اکسیژن (۱۰۰).
استفاده از PS های مستقل از اکسیژن: توسعه PS هایی که برای اثرگذاری خود نیازی به اکسیژن ندارند (۱۱۱).

۴-۷-۲- هدف‌گیری سلول‌های بنیادی سرطانی (CSCs)

CSCs زیرمجموعه‌ای از سلول‌های توموری با قابلیت خودنوسازی و مقاومت بالا به درمان هستند (۶۸). رویکردهای هدف‌گیری CSCs عبارتند از:
PS های هدفمند CSCs: توسعه PS هایی که به طور اختصاصی گیرنده‌های CSCs را هدف قرار می‌دهند (۱۰۴).
ترکیب PDT با مهارکننده‌های مسیرهای CSCs: استفاده از داروهایی که مسیرهای بقای CSCs را مهار می‌کنند (۹۴).

۴-۷-۳- مهار مسیرهای ترمیم آسیب و بقای سلولی

سلول‌های توموری برای بقا در برابر آسیب‌های درمانی، مسیرهای ترمیم DNA و سیگنال‌دهی بقای سلولی را فعال می‌کنند. راهکارهای نوین شامل:
مهارکننده‌های ترمیم DNA: ترکیب PDT با داروهایی که مکانیسم‌های ترمیم DNA (مانند مهارکننده‌های PARP) را مسدود می‌کنند.
مهارکننده‌های مسیرهای بقای سلولی: هدف قرار دادن مسیرهای مهم بقای سلولی مانند PI3K/Akt/mTOR با داروهای هدفمند (۱۰۲, ۱۱۰).

نتیجه‌گیری

PDT به عنوان یک روش درمانی موضعی و هدفمند، پتانسیل قابل توجهی در درمان تومورهای مغزی، به ویژه گلیوبلاستوما (شایع‌ترین و تهاجمی‌ترین نوع تومور مغزی اولیه در بزرگسالان) نشان داده است. این روش با استفاده از PS ها و نور با طول موج خاص، منجر به تولید ROS می‌شود که به طور انتخابی سلول‌های توموری را از بین می‌برند

و به بافت‌های سالم اطراف آسیب کمتری وارد می‌کنند. یافته‌های کلیدی نشان می‌دهند که PDT می‌تواند به طور موثری باعث نکروز تومور، آسیب به رگ‌های خونی تغذیه‌کننده آن و تحریک پاسخ‌های ایمنی ضدتوموری شود.

پیشرفت‌های اخیر در توسعه PS های نسل جدید، به‌ویژه آن‌هایی که نور را در ناحیه نزدیک به فروسرخ جذب می‌کنند، امکان نفوذ عمیق‌تر نور به بافت مغز و درمان تومورهای بزرگ‌تر یا عمقی‌تر را فراهم کرده است. علاوه بر این، استفاده از نانوحامل‌های هدفمند، قابلیت تحویل انتخابی PS به سلول‌های توموری را افزایش داده و عبور از BBB را بهبود بخشیده است. این نانوحامل‌ها می‌توانند PS را به صورت کنترل‌شده و پاسخگو در محل تومور آزاد کنند.

نانوحامل‌هایی که توانایی عبور از BBB را دارند، راه‌حل‌های نویدبخشی برای رساندن عوامل درمانی به CNS و درمان بیماری‌هایی مانند تومورهای مغزی ارائه می‌دهند. این نانوحامل‌ها با محافظت از داروها در برابر تجزیه و تخریب، افزایش حلالیت آن‌ها، و تسهیل انتقال هدفمند PS ها برای PDT کارایی درمان را به طور قابل ملاحظه‌ای افزایش می‌دهند. برخی از انواع مهم این نانوحامل‌ها شامل نانوذرات لیپیدی (مانند لیپوزوم‌ها)، نانوذرات پلیمری مانند (PLGA) و میسل‌ها هستند که با روش‌های مختلفی مانند پوشش‌دهی با لیگاندهای هدفمند یا استفاده از مکانیسم انتقال فعال، موفق به عبور از BBB می‌شوند. این پیشرفت‌ها، زمینه را برای توسعه استراتژی‌های درمانی مؤثرتر، انتخابی‌تر و کم‌تهاجمی‌تر در آینده برای تومورهای مغزی فراهم می‌کنند.

رویکردهای ترکیبی نیز نتایج امیدوارکننده‌ای به همراه داشته‌اند. ترکیب PDT با شیمی‌درمانی و پرتودرمانی، اثرات هم‌افزایی در تخریب سلول‌های توموری ایجاد کرده و بر مکانیسم‌های مقاومت غلبه می‌کند. همچنین، مفهوم ایمونوفوتودینامیک تراپی (Immuno-PDT) نشان داده است که PDT می‌تواند علاوه بر اثر مستقیم، پاسخ ایمنی ضدتوموری سیستمیک را نیز تحریک کند که برای جلوگیری از عود بیماری بسیار مهم است. فناوری‌های نوین تحویل نور و پایش حین عمل، مانند فیبرهای نوری پیشرفته و تصویربرداری لحظه‌ای، به افزایش دقت و ایمنی درمان کمک کرده‌اند.

آینده PDT در درمان تومورهای مغزی بسیار روشن و نویدبخش است. با توجه به پیشرفت‌های اخیر، PDT این پتانسیل را دارد که به یک گزینه درمانی استاندارد یا مکمل مهم در کنار جراحی، پرتودرمانی و شیمی‌درمانی تبدیل شود. یکی از نقاط قوت کلیدی آن، قابلیت هدف‌گیری دقیق و کاهش آسیب به بافت‌های حیاتی مغز است که می‌تواند کیفیت زندگی بیماران را به طور قابل توجهی بهبود بخشد.

توسعه PS های هوشمندتر با نیمه‌عمر کوتاه‌تر و انتخابگری بیشتر به سلول‌های توموری، در کنار نانوحامل‌های چندمنظوره (ترانوستیک) که همزمان با درمان، امکان تصویربرداری و پایش پاسخ را فراهم می‌کنند، چشم‌انداز PDT را متحول خواهد کرد. توانایی ترکیب PDT با ایمونوتراپی برای ایجاد یک پاسخ ایمنی پایدار، می‌تواند مقاومت درمانی و عود بیماری را به حداقل برساند و بقای طولانی‌مدت بیماران را افزایش دهد.

برای تحقق پتانسیل کامل PDT در درمان تومورهای مغزی، چندین حوزه تحقیقاتی کلیدی باید مورد توجه قرار گیرند:

توسعه PS های بهینه‌تر: تحقیقات بیشتر برای طراحی و سنتز PS هایی با جذب بهینه در ناحیه NIR، بازده کوانتومی بالاتر برای تولید اکسیژن منفرد، و پاکسازی سریع‌تر از بدن ضروری است.

نانوواسطه‌های پیشرفته: تمرکز بر ساخت نانوحامل‌هایی با قابلیت عبور کارآمدتر از BBB، هدف‌گیری دقیق‌تر سلول‌های بنیادی سرطانی (CSCs) و آزادسازی کنترل‌شده PS در پاسخ به محرک‌های ریزمحیط تومور.

بررسی مکانیسم‌های مقاومت و غلبه بر آن‌ها: شناسایی دقیق مکانیسم‌های مقاومت سلول‌های توموری به PDT و توسعه استراتژی‌های ترکیبی (مانند ترکیب با مهارکننده‌های مسیرهای ترمیم DNA یا مسیرهای بقای سلولی) برای غلبه بر این مقاومت‌ها.

بهینه‌سازی درمان‌های ترکیبی: انجام کارآزمایی‌های پیش‌بالینی و بالینی بیشتر برای تعیین پروتکل‌های بهینه ترکیب PDT با سایر روش‌های درمانی (شیمی‌درمانی، پرتودرمانی، ایمونوتراپی و درمان‌های هدفمند).

فناوری‌های تحویل و پایش هوشمند: پیشبرد تحقیقات در زمینه سیستم‌های تحویل نور خودکار و هدایت‌شونده با تصویربرداری دقیق، و همچنین ابزارهای پایش لحظه‌ای و غیرتهاجمی پارامترهای حیاتی درمان (مانند اکسیژن تومور و دوز نور) در حین عمل.

کارآزمایی‌های بالینی گسترده‌تر: انجام کارآزمایی‌های بالینی فاز II و III در مقیاس بزرگتر با جمعیت بیماران متنوع‌تر برای تأیید ایمنی و اثربخشی PDT به عنوان یک درمان مستقل یا ترکیبی در انواع مختلف تومورهای مغزی.

با ادامه این تحقیقات چندرشته‌ای، PDT می‌تواند به یک ابزار قدرتمند و مؤثر در مجموعه روش‌های درمانی سرطان‌های مغز تبدیل شود و امیدهای جدیدی برای بیماران فراهم آورد.

پیشنهادات

با توجه به مطالعات انجام گرفته در این مقاله، به منظور ارتقای PDT در درمان تومورهای مغزی، پژوهش‌های آینده می‌بایست بر تدوین پروتکل‌های درمانی بهینه متمرکز شوند.

- تعیین دوز دقیق نور و غلظت مناسب PS ها با در نظر گرفتن ویژگی‌های اختصاصی هر تومور و همچنین بررسی تأثیر زمان‌بندی دقیق بین تزریق دارو و تابش نور، از جمله عوامل کلیدی در افزایش کارایی درمان و کاهش عوارض جانبی محسوب می‌شوند.
- توسعه PS های نسل سوم با قابلیت جذب در محدوده فروسرخ نزدیک، از دیگر زمینه‌های پژوهشی ضروری است. این ترکیبات نوین می‌توانند عمق نفوذ نور در بافت مغز را افزایش داده و امکان هدف‌گیری تومورهای عمقی‌تر را فراهم کنند. همچنین، مهندسی ساختار شیمیایی این PS ها برای دستیابی به پاکسازی سریع‌تر از بدن و کاهش دوره حساسیت پوستی به نور، از اولویت‌های تحقیقاتی به شمار می‌رود.
- کاربرد فناوری نانو در قالب نانوحامل‌های هوشمند می‌تواند نقش تعیین‌کننده‌ای در بهبود هدف‌گیری و رهاسازی کنترل‌شده دارو در بافت تومور ایفا کند. توسعه این نانوحامل‌ها نه تنها به عبور مؤثرتر از BBB کمک می‌نماید، بلکه امکان تلفیق تشخیص و درمان را در یک سامانه یکپارچه فراهم می‌سازد.

- بررسی اثرات هم‌افزایی PDT در ترکیب با سایر روش‌های درمانی از قبیل شیمی‌درمانی، پرتودرمانی، ایمونوتراپی و فوتوترمال تراپی می‌تواند به غلبه بر مقاومت درمانی و بهبود پیامدهای بالینی بینجامد.
- ایجاد سامانه‌های پیشرفته پایش پاسخ به درمان، از جمله تصویربرداری فلورسانس حین عمل و پایش زیست‌نشانگرهای موجود در مایعات بدن، می‌تواند ارزیابی سریع اثربخشی درمان و شناسایی به موقع عود بیماری را میسر سازد. در کنار این موارد، مدیریت عوارض جانبی نظیر اِدم مغزی و حساسیت پوستی از طریق راهبردهای دارویی و پایش طولانی‌مدت عوارض عصبی باید مد نظر قرار گیرد.
- انجام مطالعات بالینی گسترده، چندمرکزی و تصادفی‌شده با حجم نمونه کافی و دوره پیگیری بلندمدت به منظور مقایسه مستقیم PDT با روش‌های استاندارد فعلی، برای تبیین جایگاه واقعی این روش در پروتکل‌های درمانی تومورهای مغزی ضروری است.

این پیشنهادات می‌تواند به عنوان نقشه راه پژوهشی برای محققان حوزه سرطان‌شناسی عصبی و PDT مورد استفاده قرار گرفته و بستر‌ساز تحولات آتی در عرصه درمان تومورهای مغزی باشد.

تشکر و قدردانی

نویسندگان مراتب سپاس و قدردانی خود را از دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران مرکزی، برای فراهم آوردن زیرساخت‌ها و تسهیلات لازم (از جمله دسترسی به منابع اطلاعاتی و کتابخانه‌ای) که انجام این پژوهش مروری را ممکن ساخت، اعلام می‌دارند. این پژوهش از هیچ‌گونه حمایت مالی خارجی برخوردار نبوده است.

References

1. Zhang J. Secrets of the brain: an introduction to the brain anatomical structure and biological function. *arXiv preprint arXiv:190603314*. 2019:1-34.
2. Schiavi S, Ocampo-Pineda M, Barakovic M, Petit L, Descoteaux M, Thiran JP, et al. A new method for accurate in vivo mapping of human brain connections using microstructural and anatomical information. *Sci Adv*. 2020;**6**(31):eaba8245. **doi:** 10.1126/sciadv.aba8245 **pmid:** 32789176
3. Wang X, Yu Y, Zang L, Zhang P, Ma J, Chen D. Targeting Clusterin Induces Apoptosis, Reduces Growth Ability and Invasion and Mediates Sensitivity to Chemotherapy in Human Osteosarcoma Cells. *Curr Pharm Biotechnol*. 2020;**21**(2):131-139. **doi:** 10.2174/1389201020666190821151120 **pmid:** 31433751
4. Zumel-Marne A, Kundi M, Castano-Vinyals G, Alguacil J, Petridou ET, Georgakis MK, et al. Clinical presentation of young people (10-24 years old) with brain tumors: results from the international MOBI-Kids study. *J Neurooncol*. 2020;**147**(2):427-440. **doi:** 10.1007/s11060-020-03437-4 **pmid:** 32124185
5. Bhaduri A, Di Lullo E, Jung D, Muller S, Crouch EE, Espinosa CS, et al. Outer Radial Glia-like Cancer Stem Cells Contribute to Heterogeneity of Glioblastoma. *Cell Stem Cell*. 2020;**26**(1):48-63 e46. **doi:** 10.1016/j.stem.2019.11.015 **pmid:** 31901251
6. Brat DJ, Aldape K, Colman H, Holland EC, Louis DN, Jenkins RB, et al. cIMPACT-NOW update 3: recommended diagnostic criteria for "Diffuse astrocytic glioma, IDH-wildtype, with molecular features of glioblastoma, WHO grade IV". *Acta Neuropathol*. 2018;**136**(5):805-810. **doi:** 10.1007/s00401-018-1913-0 **pmid:** 30259105
7. Nakamura K, Smyth MJ. Myeloid immunosuppression and immune checkpoints in the tumor microenvironment. *Cell Mol Immunol*. 2020;**17**(1):1-12. **doi:** 10.1038/s41423-019-0306-1 **pmid:** 31611651
8. Nicolaides T, Nazemi KJ, Crawford J, Kilburn L, Minturn J, Gajjar A, et al. Phase I study of vemurafenib in children with recurrent or progressive BRAF(V600E) mutant brain tumors: Pacific Pediatric Neuro-Oncology Consortium study (PNOC-002). *Oncotarget*. 2020;**11**(21):1942-1952. **doi:** 10.18632/oncotarget.27600 **pmid:** 32523649
9. Stewart CA, Gay CM, Xi Y, Sivajothi S, Sivakamasundari V, Fujimoto J, et al. Single-cell analyses reveal increased intratumoral heterogeneity after the onset of therapy resistance in small-cell lung cancer. *Nat Cancer*. 2020;**1**:423-436. **doi:** 10.1038/s43018-019-0020-z **pmid:** 33521652
10. Arvanitis CD, Ferraro GB, Jain RK. The blood-brain barrier and blood-tumour barrier in brain tumours and metastases. *Nat Rev Cancer*. 2020;**20**(1):26-41. **doi:** 10.1038/s41568-019-0205-x **pmid:** 31601988
11. Wojcicki AV, Kadapakkam M, Frymoyer A, Lacayo N, Chae HD, Sakamoto KM. Repurposing Drugs for Acute Myeloid Leukemia: A Worthy Cause or a Futile Pursuit? *Cancers (Basel)*. 2020;**12**(2). **doi:** 10.3390/cancers12020441 **pmid:** 32069925
12. Blake Z, Marks DK, Gartrell RD, Hart T, Horton P, Cheng SK, et al. Complete intracranial response to talimogene laherparepvec (T-Vec), pembrolizumab and whole brain radiotherapy in a patient with melanoma brain metastases refractory to dual checkpoint-inhibition. *J Immunother Cancer*. 2018;**6**(1):25. **doi:** 10.1186/s40425-018-0338-6 **pmid:** 29622046
13. Li X, Lovell JF, Yoon J, Chen X. Clinical development and potential of photothermal and photodynamic therapies for cancer. *Nat Rev Clin Oncol*. 2020;**17**(11):657-674. **doi:** 10.1038/s41571-020-0410-2 **pmid:** 32699309
14. Jain KK. A Critical Overview of Targeted Therapies for Glioblastoma. *Front Oncol*. 2018;**8**:419. **doi:** 10.3389/fonc.2018.00419 **pmid:** 30374421
15. El Demerdash N, Kedda J, Ram N, Brem H, Tyler B. Novel therapeutics for brain tumors: current practice and future prospects. *Expert Opin Drug Deliv*. 2020;**17**(1):9-21. **doi:** 10.1080/17425247.2019.1676227 **pmid:** 31971041
16. Jena L, McErlean E, McCarthy H. Delivery across the blood-brain barrier: nanomedicine for glioblastoma multiforme. *Drug Deliv Transl Res*. 2020;**10**(2):304-318. **doi:** 10.1007/s13346-019-00679-2 **pmid:** 31728942
17. Rosenblum D, Joshi N, Tao W, Karp JM, Peer D. Progress and challenges towards targeted delivery of cancer therapeutics. *Nat Commun*. 2018;**9**(1):1410. **doi:** 10.1038/s41467-018-03705-y **pmid:** 29650952
18. Ma F, Zhang X, Yin KJ. MicroRNAs in central nervous system diseases: A prospective role in regulating blood-brain barrier integrity. *Exp Neurol*. 2020;**323**:113094. **doi:** 10.1016/j.expneurol.2019.113094 **pmid:** 31676317
19. Mukhtar M, Bilal M, Rahdar A, Barani M, Arshad R, Behl T, et al. Nanomaterials for Diagnosis and Treatment of Brain Cancer: Recent Updates. *Chemosensors*. 2020;**8**(4). **doi:** 10.3390/chemosensors8040117
20. Kwiatkowski S, Knap B, Przystupski D, Saczko J, Kedzierska E, Knap-Czop K, et al. Photodynamic therapy - mechanisms, photosensitizers and combinations. *Biomed Pharmacother*. 2018;**106**:1098-1107. **doi:** 10.1016/j.biopha.2018.07.049 **pmid:** 30119176
21. Niculescu A-G, Grumezescu AM. Photodynamic Therapy—An Up-to-Date Review. *Applied Sciences*. 2021;**11**(8). **doi:** 10.3390/app11083626
22. Rostami M, Sadeghi E, Zahedifar M. Fabrication, structure, and optical properties of graphene quantum dots and investigation of their possibility of use as a photosensitizer in cancer treatment using photodynamic therapy. *Advances in Skin, Wound and Tissue Repair*. 2025;**22**(1):2-9. **doi:** 10.61882/aswtr.22.1.2
23. Hadizadeh M. Effect of Radachlorin-mediated photodynamic therapy on breast cancer cells (MDA-MB-231). *Adv Skin Wound Tissue Repair*. 2024;**21**(4):2-9.
24. Afroozeh A. Investigation of laser diode systems for photodynamic therapy. *Laser in Medicine Journal*. 2024;**21**(2):59-65.

25. Ilchi M, Nezameslami S, Sajjad B, Montazerghaem M. The effect of photodynamic treatment of photosensitizing drug ALA-5 on the viability of glioblastoma cancer cells (6C). *Laser in Medicine Journal*. 2024;**21**(1):15-22.
26. Mokhtari-Dizaji M. Cellular pathways of cancer treatment by photodynamic therapy. *Adv Skin Wound Tissue Repair*. 2023;**19**(4):24-34.
27. Huis In 't Veld RV, Heuts J, Ma S, Cruz LJ, Ossendorp FA, Jager MJ. Current Challenges and Opportunities of Photodynamic Therapy against Cancer. *Pharmaceutics*. 2023;**15**(2). **doi:** 10.3390/pharmaceutics15020330 **pmid:** 36839652
28. Bapat P, Singh G, Nobile CJ. Visible Lights Combined with Photosensitizing Compounds Are Effective against Candida albicans Biofilms. *Microorganisms*. 2021;**9**(3). **doi:** 10.3390/microorganisms9030500 **pmid:** 33652865
29. Agostinis P, Berg K, Cengel KA, Foster TH, Girotti AW, Gollnick SO, et al. Photodynamic therapy of cancer: an update. *CA Cancer J Clin*. 2011;**61**(4):250-281. **doi:** 10.3322/caac.20114 **pmid:** 21617154
30. Mahmoudi K, Garvey KL, Bouras A, Cramer G, Stepp H, Jesu Raj JG, et al. 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy for the treatment of high-grade gliomas. *J Neurooncol*. 2019;**141**(3):595-607. **doi:** 10.1007/s11060-019-03103-4 **pmid:** 30659522
31. Correia JH, Rodrigues JA, Pimenta S, Dong T, Yang Z. Photodynamic Therapy Review: Principles, Photosensitizers, Applications, and Future Directions. *Pharmaceutics*. 2021;**13**(9). **doi:** 10.3390/pharmaceutics13091332 **pmid:** 34575408
32. Quirk BJ, Brandal G, Donlon S, Vera JC, Mang TS, Foy AB, et al. Photodynamic therapy (PDT) for malignant brain tumors--where do we stand? *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2015;**12**(3):530-544. **doi:** 10.1016/j.pdpdt.2015.04.009 **pmid:** 25960361
33. Park W, Cho S, Han J, Shin H, Na K, Lee B, et al. Advanced smart-photosensitizers for more effective cancer treatment. *Biomater Sci*. 2017;**6**(1):79-90. **doi:** 10.1039/c7bm00872d **pmid:** 29142997
34. McFarland SA, Mandel A, Dumoulin-White R, Gasser G. Metal-based photosensitizers for photodynamic therapy: the future of multimodal oncology? *Curr Opin Chem Biol*. 2020;**56**:23-27. **doi:** 10.1016/j.cbpa.2019.10.004 **pmid:** 31759225
35. Cramer SW, Chen CC. Photodynamic Therapy for the Treatment of Glioblastoma. *Front Surg*. 2019;**6**:81. **doi:** 10.3389/fsurg.2019.00081 **pmid:** 32039232
36. Dhanalekshmi KI, Sangeetha K, Magesan P, Johnson J, Zhang X, Jayamoorthy K. Photodynamic cancer therapy: role of Ag- and Au-based hybrid nano-photosensitizers. *J Biomol Struct Dyn*. 2022;**40**(10):4766-4773. **doi:** 10.1080/07391102.2020.1858965 **pmid:** 33300461
37. Mfouo-Tynga IS, Dias LD, Inada NM, Kurachi C. Features of third generation photosensitizers used in anticancer photodynamic therapy: Review. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2021;**34**:102091. **doi:** 10.1016/j.pdpdt.2020.102091 **pmid:** 33453423
38. Setaro F, Wennink JWH, Makinen PI, Holappa L, Trohopoulos PN, Yla-Herttuala S, et al. Amphiphilic phthalocyanines in polymeric micelles: a supramolecular approach toward efficient third-generation photosensitizers. *J Mater Chem B*. 2020;**8**(2):282-289. **doi:** 10.1039/c9tb02014d **pmid:** 31803886
39. Gualdesi MS, Vara J, Aiassa V, Alvarez Igarzabal CI, Ortiz CS. New poly(acrylamide) nanoparticles in the development of third generation photosensitizers. *Dyes and Pigments*. 2021;**184**. **doi:** 10.1016/j.dyepig.2020.108856
40. Guo HW, Lin LT, Chen PH, Ho MH, Huang WT, Lee YJ, et al. Low-fluence rate, long duration photodynamic therapy in glioma mouse model using organic light emitting diode (OLED). *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2015;**12**(3):504-510. **doi:** 10.1016/j.pdpdt.2015.04.007 **pmid:** 25936596
41. Domka W, Bartusik-Aebisher D, Rudy I, Dynarowicz K, Pieta K, Aebisher D. Photodynamic therapy in brain cancer: mechanisms, clinical and preclinical studies and therapeutic challenges. *Front Chem*. 2023;**11**:1250621. **doi:** 10.3389/fchem.2023.1250621 **pmid:** 38075490
42. Stylli SS, Kaye AH, MacGregor L, Howes M, Rajendra P. Photodynamic therapy of high grade glioma - long term survival. *J Clin Neurosci*. 2005;**12**(4):389-398. **doi:** 10.1016/j.jocn.2005.01.006 **pmid:** 15925768
43. Muller PJ, Wilson BC. Photodynamic therapy of brain tumors--a work in progress. *Lasers Surg Med*. 2006;**38**(5):384-389. **doi:** 10.1002/lsm.20338 **pmid:** 16788926
44. Stummer W, Pichlmeier U, Meinel T, Wiestler OD, Zanella F, Reulen HJ, et al. Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: a randomised controlled multicentre phase III trial. *Lancet Oncol*. 2006;**7**(5):392-401. **doi:** 10.1016/S1470-2045(06)70665-9 **pmid:** 16648043
45. Eljamel MS, Goodman C, Moseley H. ALA and Photofrin fluorescence-guided resection and repetitive PDT in glioblastoma multiforme: a single centre Phase III randomised controlled trial. *Lasers Med Sci*. 2008;**23**(4):361-367. **doi:** 10.1007/s10103-007-0494-2 **pmid:** 17926079
46. Kostron H, Fiegele T, Akatuna E. Combination of FOSCAN® mediated fluorescence guided resection and photodynamic treatment as new therapeutic concept for malignant brain tumors. *Medical Laser Application*. 2006;**21**(4):285-290. **doi:** 10.1016/j.mla.2006.08.001
47. Muragaki Y, Akimoto J, Maruyama T, Iseki H, Ikuta S, Nitta M, et al. Phase II clinical study on intraoperative photodynamic therapy with talaporfin sodium and semiconductor laser in patients with malignant brain tumors. *J Neurosurg*. 2013;**119**(4):845-852. **doi:** 10.3171/2013.7.JNS13415 **pmid:** 23952800
48. Dong X, Zeng Y, Zhang Z, Fu J, You L, He Y, et al. Hypericin-mediated photodynamic therapy for the treatment of cancer: a review. *J Pharm Pharmacol*. 2021;**73**(4):425-436. **doi:** 10.1093/jpp/rgaa018 **pmid:** 33793828
49. Kostron H. Photodynamic diagnosis and therapy and the brain. *Methods Mol Biol*. 2010;**635**:261-280. **doi:** 10.1007/978-1-60761-697-9_17 **pmid:** 20552352
50. Allison RR, Downie GH, Cuenca R, Hu XH, Childs CJ, Sibata CH. Photosensitizers in clinical PDT. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2004;**1**(1):27-42. **doi:** 10.1016/S1572-1000(04)00007-9 **pmid:** 25048062
51. Dolmans DE, Fukumura D, Jain RK. Photodynamic therapy for cancer. *Nat Rev Cancer*. 2003;**3**(5):380-387. **doi:** 10.1038/nrc1071 **pmid:** 12724736
52. Zhou HZ, Wang DX, Qian YQ, Wei JQ, Ma S, Feng YJ, et al. Large animal models for investigating the applications of photodynamic therapy. *Zool Res*. 2025;**46**(3):551-575. **doi:** 10.24272/j.issn.2095-8137.2024.445 **pmid:** 40259735
53. Guimarães TG, Cardoso KM, Marto CM, Teixo R, Serambeque B, Silva FCe, et al. Oncological Applications of Photodynamic Therapy in Dogs and Cats. *Applied Sciences*. 2022;**12**(23). **doi:** 10.3390/app122312276
54. Lin B, Lin P, Zhang X, Liao Y, Yu Y, Xu X, et al. Carrier-Free, Hyaluronic Acid-Modified Self-Assembled Doxorubicin, and Chlorin e6 Nanoparticles Enhance Combined Chemo- and Photodynamic Therapy in vivo. *Int J Nanomedicine*. 2024;**19**:14105-14124. **doi:** 10.2147/IJN.S490485 **pmid:** 39764187
55. Souris JS, Leoni L, Zhang HJ, Pan A, Tanios E, Tsai HM, et al. X-ray Activated Nanoplatforms for Deep Tissue Photodynamic Therapy. *Nanomaterials (Basel)*. 2023;**13**(4). **doi:** 10.3390/nano13040673 **pmid:** 36839041
56. Mohiuddin TM, Zhang C, Sheng W, Al-Rawe M, Zeppernick F, Meinhold-Heerlein I, et al. Near Infrared Photoimmunotherapy: A Review of Recent Progress and Their Target Molecules for Cancer Therapy. *Int J Mol Sci*. 2023;**24**(3). **doi:** 10.3390/ijms24032655 **pmid:** 36768976
57. Dhillon SS, Demmy TL, Yendamuri S, Loewen G, Nwogu C, Cooper M, et al. A Phase I Study of Light Dose for Photodynamic Therapy Using 2-[1-Hexyloxyethyl]-2 Devinyl Pyropheophorbide-a for the Treatment of Non-Small Cell Carcinoma In Situ or Non-Small Cell Microinvasive Bronchogenic Carcinoma: A Dose Ranging Study. *J Thorac*

Oncol. 2016;**11**(2):234-241. **doi:** 10.1016/j.jtho.2015.10.020 **pmid:** 26718878
58. Furuse K, Fukuoka M, Kato H, Horai T, Kubota K, Kodama N, et al. A prospective phase II study on photodynamic therapy with photofrin II for centrally located early-stage lung cancer. The Japan Lung Cancer Photodynamic Therapy Study Group. *J Clin Oncol.* 1993;**11**(10):1852-1857. **doi:** 10.1200/JCO.1993.11.10.1852 **pmid:** 8410109
59. Lilge L, Wilson BC. Photodynamic therapy of intracranial tissues: a preclinical comparative study of four different photosensitizers. *J Clin Laser Med Surg.* 1998;**16**(2):81-91. **doi:** 10.1089/clm.1998.16.81 **pmid:** 9663099
60. Allison RR, Sibata CH. Oncologic photodynamic therapy photosensitizers: a clinical review. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2010;**7**(2):61-75. **doi:** 10.1016/j.pdpdt.2010.02.001 **pmid:** 20510301
61. Eljamel S. Photodynamic applications in brain tumors: a comprehensive review of the literature. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2010;**7**(2):76-85. **doi:** 10.1016/j.pdpdt.2010.02.002 **pmid:** 20510302
62. Whelan HT, Schmidt MH, Segura AD, McAuliffe TL, Bajic DM, Murray KJ, et al. The role of photodynamic therapy in posterior fossa brain tumors. A preclinical study in a canine glioma model. *J Neurosurg.* 1993;**79**(4):562-568. **doi:** 10.3171/jns.1993.79.4.0562 **pmid:** 8410226
63. Picart T, Pallud J, Berthiller J, Dumot C, Berhouma M, Ducray F, et al. Use of 5-ALA fluorescence-guided surgery versus white-light conventional microsurgery for the resection of newly diagnosed glioblastomas (RESECT study): a French multicenter randomized phase III study. *J Neurosurg.* 2024;**140**(4):987-1000. **doi:** 10.3171/2023.7.JNS231170 **pmid:** 37856381
64. Castano AP, Demidova TN, Hamblin MR. Mechanisms in photodynamic therapy: part one-photosensitizers, photochemistry and cellular localization. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2004;**1**(4):279-293. **doi:** 10.1016/S1572-1000(05)00007-4 **pmid:** 25048432
65. Dougherty TJ, Gomer CJ, Henderson BW, Jori G, Kessel D, Korbelik M, et al. Photodynamic therapy. *J Natl Cancer Inst.* 1998;**90**(12):889-905. **doi:** 10.1093/jnci/90.12.889 **pmid:** 9637138
66. Hosokawa S, Takebayashi S, Takahashi G, Okamura J, Mineta H. Photodynamic therapy in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Lasers Surg Med.* 2018;**50**(5):420-426. **doi:** 10.1002/lsm.22802 **pmid:** 29399863
67. Cheng G, Li B. Nanoparticle-based photodynamic therapy: new trends in wound healing applications. *Materials Today Advances.* 2020;**6**. **doi:** 10.1016/j.mtadv.2019.100049
68. Peng Q, Warloe T, Berg K, Moan J, Kongshaug M, Giercksky K-E, et al. 5-Aminolevulinic acid-based photodynamic therapy. *Cancer.* 1997;**79**(12):2282-2308. **doi:** 10.1002/(sici)1097-0142(19970615)79:12<2282::aid-cncr2>3.0.co;2-o
69. Uehlinger P, Zellweger M, Wagnieres G, Juillerat-Jeanneret L, van den Bergh H, Lange N. 5-Aminolevulinic acid and its derivatives: physical chemical properties and protoporphyrin IX formation in cultured cells. *J Photochem Photobiol B.* 2000;**54**(1):72-80. **doi:** 10.1016/s1011-1344(99)00159-1 **pmid:** 10739146
70. Yu T, Gao X, Zheng Z, Zhao X, Zhang S, Li C, et al. Intratumor Heterogeneity as a Prognostic Factor in Solid Tumors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Oncol.* 2021;**11**:744064. **doi:** 10.3389/fonc.2021.744064 **pmid:** 34722299
71. Li S, Li Q. Cancer stem cells and tumor metastasis (Review). *Int J Oncol.* 2014;**44**(6):1806-1812. **doi:** 10.3892/ijo.2014.2362 **pmid:** 24691919
72. Rong P, Yang K, Srivastan A, Kiesewetter DO, Yue X, Wang F, et al. Photosensitizer loaded nano-graphene for multimodality imaging guided tumor photodynamic therapy. *Theranostics.* 2014;**4**(3):229-239. **doi:** 10.7150/thno.8070 **pmid:** 24505232
73. Lima-Sousa R, Melo BL, Alves CG, Moreira AF, Mendonça AG, Correia IJ, et al. Combining Photothermal-Photodynamic Therapy Mediated by Nanomaterials with Immune Checkpoint Blockade for Metastatic Cancer Treatment and Creation of Immune Memory. *Advanced Functional Materials.* 2021;**31**(29). **doi:** 10.1002/adfm.202010777
74. Woznicki P, Bartusik-Aebisher D, Przygorzewska A, Aebisher D. Molecular mechanisms of the effects of photodynamic therapy on the brain: A review of the literature. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2025;**52**:104536. **doi:** 10.1016/j.pdpdt.2025.104536 **pmid:** 40023269
75. Didamson OC, Abrahamse H. Targeted Photodynamic Diagnosis and Therapy for Esophageal Cancer: Potential Role of Functionalized Nanomedicine. *Pharmaceutics.* 2021;**13**(11). **doi:** 10.3390/pharmaceutics13111943 **pmid:** 34834358
76. Hazarika D, Sarma S, Shankarishan P. Nanotechnology in cancer therapeutics, diagnosis, and management. *BioTechnologia (Pozn).* 2024;**105**(3):287-303. **doi:** 10.5114/bta.2024.141807 **pmid:** 39439717
77. Gavas S, Quazi S, Karpinski TM. Nanoparticles for Cancer Therapy: Current Progress and Challenges. *Nanoscale Res Lett.* 2021;**16**(1):173. **doi:** 10.1186/s11671-021-03628-6 **pmid:** 34866166
78. Kim HS, Lee DY. Nanomedicine in Clinical Photodynamic Therapy for the Treatment of Brain Tumors. *Biomedicines.* 2022;**10**(1). **doi:** 10.3390/biomedicines10010096 **pmid:** 35052776
79. Zhang Q. Gold Nanoparticles: A Versatile Platform for Cancer Diagnosis, Imaging and Therapy. The World Scientific Encyclopedia of Nanomedicine and Bioengineering II. Frontiers in Nanobiomedical Research2017. p. 83-137.
80. Vagena I-A, Malapani C, Gatou M-A, Lagopati N, Pavlatou EA. Enhancement of EPR Effect for Passive Tumor Targeting: Current Status and Future Perspectives. *Applied Sciences.* 2025;**15**(6). **doi:** 10.3390/app15063189
81. Zhang J, Li C, Zhang X, Huo S, Jin S, An FF, et al. In vivo tumor-targeted dual-modal fluorescence/CT imaging using a nanoprobe co-loaded with an aggregation-induced emission dye and gold nanoparticles. *Biomaterials.* 2015;**42**:103-111. **doi:** 10.1016/j.biomaterials.2014.11.053 **pmid:** 25542798
82. Wankhede M, Bouras A, Kaluzova M, Hadjipanayis CG. Magnetic nanoparticles: an emerging technology for malignant brain tumor imaging and therapy. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2012;**5**(2):173-186. **doi:** 10.1586/ecp.12.1 **pmid:** 22390560
83. Farinha P, Coelho JMP, Reis CP, Gaspar MM. A Comprehensive Updated Review on Magnetic Nanoparticles in Diagnostics. *Nanomaterials (Basel).* 2021;**11**(12). **doi:** 10.3390/nano11123432 **pmid:** 34947781
84. Huang Y, Mao K, Zhang B, Zhao Y. Superparamagnetic iron oxide nanoparticles conjugated with folic acid for dual target-specific drug delivery and MRI in cancer theranostics. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl.* 2017;**70**(Pt 1):763-771. **doi:** 10.1016/j.msec.2016.09.052 **pmid:** 27770953
85. Zhou B, Zhu J, Shi X. Gold Nanoparticles for X-ray Computed Tomography Imaging. 2016. p. 1-27.
86. Trehin R, Figueiredo JL, Pittet MJ, Weissleder R, Josephson L, Mahmood U. Fluorescent nanoparticle uptake for brain tumor visualization. *Neoplasia.* 2006;**8**(4):302-311. **doi:** 10.1593/neo.05751 **pmid:** 16756722
87. Hu Y, Wang X, Niu Y, He K, Tang M. Application of quantum dots in brain diseases and their neurotoxic mechanism. *Nanoscale Adv.* 2024;**6**(15):3733-3746. **doi:** 10.1039/d4na00028e **pmid:** 39050959
88. Ou H, Li J, Chen C, Gao H, Xue X, Ding D. Organic/polymer photothermal nanoagents for photoacoustic imaging and photothermal therapy in vivo. *Science China Materials.* 2019;**62**(11):1740-1758. **doi:** 10.1007/s40843-019-9470-3
89. Caraway CA, Gaitsch H, Wicks EE, Kalluri A, Kunadi N, Tyler BM. Polymeric Nanoparticles in Brain Cancer Therapy: A Review of Current Approaches. *Polymers (Basel).* 2022;**14**(14). **doi:** 10.3390/polym14142963 **pmid:** 35890738
90. Yang L-L, Li H, Liu D, Li K, Li S, Li Y, et al. Photodynamic therapy empowered by nanotechnology for oral and dental science: Progress and perspectives. *Nanotechnology Reviews.* 2023;**12**(1). **doi:** 10.1515/ntrev-2023-0163

91. Bartusik-Aebisher D, Przygorzewska A, Woznicki P, Aebisher D. Nanoparticles for Photodynamic Therapy of Breast Cancer: A Review of Recent Studies. *Molecules*. 2025;**30**(7). **doi:** 10.3390/molecules30071571 **pmid:** 40286175
92. Christodoulou RC, Papageorgiou PS, Pitsillos R, Woodward A, Papageorgiou SG, Solomou EE, et al. A Narrative Review of Theranostics in Neuro-Oncology: Advancing Brain Tumor Diagnosis and Treatment Through Nuclear Medicine and Artificial Intelligence. *Int J Mol Sci*. 2025;**26**(15). **doi:** 10.3390/ijms26157396 **pmid:** 40806525
93. d'Angelo M, Castelli V, Benedetti E, Antonosante A, Catanesi M, Dominguez-Benot R, et al. Theranostic Nanomedicine for Malignant Gliomas. *Front Bioeng Biotechnol*. 2019;**7**:325. **doi:** 10.3389/fbioe.2019.00325 **pmid:** 31799246
94. Lucky SS, Soo KC, Zhang Y. Nanoparticles in photodynamic therapy. *Chem Rev*. 2015;**115**(4):1990-2042. **doi:** 10.1021/cr5004198 **pmid:** 25602130
95. Tuchin VV. Tissue Optics and Photonics: Biological Tissue Structures. *Journal of Biomedical Photonics & Engineering*. 2015;**1**(1):3-21. **doi:** 10.18287/jbpe-2015-1-1-3
96. Awuah SG, You Y. Boron dipyrromethene (BODIPY)-based photosensitizers for photodynamic therapy. *RSC Advances*. 2012;**2**(30). **doi:** 10.1039/c2ra21404k
97. Li X, Lee S, Chen X. Near-infrared light-activatable nanomaterials for cancer therapeutics. *Advanced Functional Materials*. 2018;**28**:1705851.
98. Biel MA. Photodynamic therapy and the treatment of head and neck neoplasia. *Laryngoscope*. 1998;**108**(9):1259-1268. **doi:** 10.1097/00005537-199809000-00001 **pmid:** 9738739
99. Pardridge WM. The blood-brain barrier: bottleneck in brain drug development. *NeuroRx*. 2005;**2**(1):3-14. **doi:** 10.1602/neurorx.2.1.3 **pmid:** 15717053
100. Nasseri B, Alizadeh E, Bani F, Davaran S, Akbarzadeh A, Rabiee N, et al. Nanomaterials for photothermal and photodynamic cancer therapy. *Applied Physics Reviews*. 2022;**9**(1). **doi:** 10.1063/5.0047672
101. Maeda H, Wu J, Sawa T, Matsumura Y, Hori K. Tumor vascular permeability and the EPR effect in macromolecular therapeutics: a review. *J Control Release*. 2000;**65**(1-2):271-284. **doi:** 10.1016/s0168-3659(99)00248-5 **pmid:** 10699287
102. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 2011;**144**(5):646-674. **doi:** 10.1016/j.cell.2011.02.013 **pmid:** 21376230
103. Park DJ, Min KH, Lee HJ, Kim K, Kwon IC, Jeong SY, et al. Photosensitizer-loaded bubble-generating mineralized nanoparticles for ultrasound imaging and photodynamic therapy. *J Mater Chem B*. 2016;**4**(7):1219-1227. **doi:** 10.1039/c5tb02338f **pmid:** 32262977
104. Chen J, Fan T, Xie Z, Zeng Q, Xue P, Zheng T, et al. Advances in nanomaterials for photodynamic therapy applications: Status and challenges. *Biomaterials*. 2020;**237**:119827. **doi:** 10.1016/j.biomaterials.2020.119827 **pmid:** 32036302
105. Qiang YG, Yow CM, Huang Z. Combination of photodynamic therapy and immunomodulation: current status and future trends. *Med Res Rev*. 2008;**28**(4):632-644. **doi:** 10.1002/med.20121 **pmid:** 18161883
106. Schupper AJ, Rao M, Mohammadi N, Baron R, Lee JYK, Acerbi F, et al. Fluorescence-Guided Surgery: A Review on Timing and Use in Brain Tumor Surgery. *Front Neurol*. 2021;**12**:682151. **doi:** 10.3389/fneur.2021.682151 **pmid:** 34220688
107. Motekallemi A, Jeltema HR, Metzemaekers JD, van Dam GM, Crane LM, Groen RJ. The current status of 5-ALA fluorescence-guided resection of intracranial meningiomas-a critical review. *Neurosurg Rev*. 2015;**38**(4):619-628. **doi:** 10.1007/s10143-015-0615-5 **pmid:** 25736455
108. van Duijnhoven FH, Aalbers RI, Rovers JP, Terpstra OT, Kuppen PJ. The immunological consequences of photodynamic treatment of cancer, a literature review. *Immunobiology*. 2003;**207**(2):105-113. **doi:** 10.1078/0171-2985-00221 **pmid:** 12675268
109. Longley DB, Johnston PG. Molecular mechanisms of drug resistance. *J Pathol*. 2005;**205**(2):275-292. **doi:** 10.1002/path.1706 **pmid:** 15641020
110. Mroz P, Yaroslavsky A, Kharkwal GB, Hamblin MR. Cell death pathways in photodynamic therapy of cancer. *Cancers (Basel)*. 2011;**3**(2):2516-2539. **doi:** 10.3390/cancers3022516 **pmid:** 23914299
111. Li X, Liu Y, Fu F, Cheng M, Liu Y, Yu L, et al. Single NIR Laser-Activated Multifunctional Nanoparticles for Cascaded Photothermal and Oxygen-Independent Photodynamic Therapy. *Nanomicro Lett*. 2019;**11**(1):68. **doi:** 10.1007/s40820-019-0298-5 **pmid:** 34137996