

УДК 616-085.849.19

DOI: 10.34215/1609-1175-2025-1-5-9



## Обзор современных разработок в области X-лучевой фотодинамической терапии

О.В. Шевченко<sup>1</sup>, В.Б. Шуматов<sup>1</sup>, Е.В. Елисеева<sup>1</sup>, К.А. Юрьева<sup>1</sup>, М.А. Медков<sup>2</sup>, М.В. Белобелецкая<sup>2</sup><sup>1</sup> Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Россия<sup>2</sup> Институт химии ДВО РАН, Владивосток, Россия

Дополнением к традиционному методу фотодинамической терапии выступает разработка и применение фотосенсибилизаторов, возбуждающихся высокоэнергетическими X-лучами. Применение таких материалов способно обойти серьезный недостаток фотодинамической терапии – лечение поверхностно расположенных опухолей, доступных для лазера. В обзоре представлены современные достижения относительно способов получения, безопасности и эффективности биодоступных соединений для фотодинамической терапии, индуцированной X-лучами. Определены потенциал и перспективы будущего применения таких конструкций в клинической практике.

**Ключевые слова:** фотосенсибилизатор, фотодинамическая терапия, X-лучи, клеточные линии, опухолевые клетки

Поступила в редакцию: 14.01.2025. Получена после доработки: 19.01.2025. Принята к публикации: 31.01.2025

**Для цитирования:** Шевченко О.В., Шуматов В.Б., Елисеева Е.В., Юрьева К.А., Медков М.А., Белобелецкая М.В. Обзор современных разработок в области X-лучевой фотодинамической терапии. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2025;1:5–9. doi: 10.34215/1609-1175-2025-1-5-9

**Для корреспонденции:** Шевченко Ольга Вячеславовна – научный сотрудник Междисциплинарного лабораторного центра Тихоокеанского государственного медицинского университета (690002, Приморский край, Владивосток, пр-т Острякова, 2); ORCID: 0000-0002-3113-3995; тел.: +7 (924) 428-17-91; e-mail: shevchenko.ov@tgmu.ru

## Review of modern advances in X-ray photodynamic therapy

O.V. Shevchenko<sup>1</sup>, V.B. Shumatov<sup>1</sup>, E.V. Eliseeva<sup>1</sup>, K.A. Yuryeva<sup>1</sup>, M.A. Medkov<sup>2</sup>, M.V. Belobeletskaya<sup>2</sup><sup>1</sup> Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia<sup>2</sup> Institute of Chemistry, Far Eastern Branch of the Russian Academy of Sciences, Vladivostok, Russia

The development and application of photosensitizers excited by high-energy X-rays represent an addition to the standard method of photodynamic therapy. The use of such materials can overcome a serious disadvantage of photodynamic therapy, i.e., a treatment of superficially located tumors accessible to laser. This review presents current advances in the production methods, safety, and effectiveness of bioavailable compounds for X-ray-induced photodynamic therapy. The potential and prospects for the future application of such constructs in clinical practice are determined.

**Keywords:** photosensitizer, photodynamic therapy, X-rays, cell lines, tumor cells

Received 14 January 2025; Revised 19 January 2025; Accepted 31 January 2025

**For citation:** Shevchenko O.V., Shumatov V.B., Eliseeva E.V., Yuryeva K.A., Medkov M.A., Belobeletskaya M.V. Review of modern advances in X-ray photodynamic therapy. *Pacific Medical Journal*. 2025;1:5–9. doi: 10.34215/1609-1175-2025-1-5-9

**Corresponding author:** Olga V. Shevchenko – researcher at the Multidisciplinary laboratory center of the Pacific State Medical University (2 Ostryakova Ave., Vladivostok, Primorsky Territory, 690002, Russia); ORCID: 0000-0002-3113-3995; tel.: +7 (924) 428-17-91; e-mail: shevchenko.ov@tgmu.ru

Традиционным методом лечения рака по-прежнему остается хирургическая резекция, зачастую дополняемая химиотерапией или лучевой терапией [1]. Однако эти вспомогательные методы имеют ряд серьезных побочных эффектов, а высокие дозы X-лучей вызывают повреждение нормальных тканей. В связи с этим научный интерес представляет изучение новых терапевтических методик. Преимущества метода фотодинамической терапии (ФДТ) заключаются в сравнительно меньшей инвазивности, более коротком необходимом времени лечения и высокой селективности препаратов к опухолевым клеткам [2]. Определены три ключевых фактора для проведения

эффективной ФДТ: применяемый препарат – фотосенсибилизатора (ФС), источник излучения и уровень генерируемых активных форм кислорода (АФК) [2].

Известно, что фотосенсибилизатор при облучении длиной волны ( $\lambda$ ) света, соответствующей максимуму поглощения ФС, продуцирует цитотоксические АФК, а именно синглетный кислород ( $^1O_2$ ), что приводит к апоптозу или некрозу опухолевых клеток [2]. Однако диапазон таких длин волн расположен в ультрафиолетовой (10–390 нм) или видимой (390–770 нм) областях спектра, которые характеризуются ограниченной проникаемостью в биологические ткани (< 5 мм), что обуславливает возможность применения ФДТ только

для лечение опухолей в поверхностных областях тканей и затрудняет выполнение неинвазивного лечения глубоких или объемных опухолей [2, 3].

X-лучи представляют электромагнитную волну высокой проникающей способности в сравнении с ультрафиолетовым, видимым или ближним инфракрасным светом [4]. Разработаны методики применения X-лучей как источника возбуждающего света для фотодинамической терапии (X-ФДТ) [4–6]. Однако большинство фотосенсибилизаторов (ФС) не способны напрямую поглощать энергию X-лучей [7].

В настоящей работе приведен критический анализ исследований новых материалов, их биологических свойств и потенциала применения в X-ФДТ, а также дальнейшие перспективы развития и становления этого направления лучевой терапии.

Одним из способов решения задачи по неспособности ФС поглощать высокоэнергетические X-лучи непосредственно от источника является создание и применение люминесцентных наночастиц-сцинтилляторов (X-ray excited luminescent nanoparticles, XLNP), которые используются в качестве преобразователей энергии высокоэнергетических фотонов X-лучей в низкоэнергетические фотоны (рис. 1). К этим последним относятся ультрафиолет (УФ)/видимый свет, возбуждающие ФС с генерацией активных форм кислорода (АФК).

Существует ряд требований, которым должен соответствовать XLNP [6–8]:

- спектры люминесценции XLNP должны соответствовать спектрам поглощения ФС для обеспечения эффективной активации  $^1\text{O}_2$ ;
- XLNP должен иметь высокую эффективность люминесценции при возбуждении X-лучами, достаточную, для активации ФС, осуществляемой посредством флуоресцентного резонансного переноса энергии

(Förster resonance energy transfer, FRET) от молекулы-сцинтиллятора к фотосенсибилизатору;

- высокая растворимость вещества для обеспечения биосовместимости;
- низкая токсичность.

В настоящее время созданы материалы на основе комплексов металлов и органических сцинтилляторов, которые можно напрямую активировать X-лучами при радиодинамической терапии. Основная их задача заключается в производстве  $^1\text{O}_2$  и других активных радикалов [6, 9]. В этом случае для достижения терапевтического эффекта требуется высокая доза облучения из-за неэффективного преобразования энергии, не позволяющей интенсивно продуцировать АФК [9].

Перспективным способом разработки материалов для X-ФДТ является возможность создания комплексного соединения, содержащего фотосенсибилизатор и редкоземельный элемент. Для него характерна люминесценция в диапазонах длин волн от УФ и видимого до ближнего инфракрасного света за счет переходов 4f–4f или 4f–5d [10]. Широко применимы для биовизуализации наночастицы на основе лантанидов, возбуждаемые X-лучами, поскольку им свойственны узкие спектральные линии и длительный срок жизни флуоресценции [10]. В настоящее время были успешно синтезированы различные наносцинтилляционные частицы путем легирования лантаноидами различных матриц-хозяев, в основном, включая фториды редкоземельных металлов ( $\text{LaF}_3$ ,  $\text{CeF}_3$ ,  $\text{GdF}_3$  и т. д.), оксиды редкоземельных металлов ( $\text{Y}_2\text{O}_3$ ,  $\text{Tb}_2\text{O}_3$  и т. д.), сульфид-оксиды редкоземельных металлов ( $\text{Gd}_2\text{O}_2\text{S}$ ) и вольфраматы редкоземельных металлов ( $\text{Gd}_2(\text{WO}_4)_3$ ) и другие [10].

В 2021 году появились сообщения о создании 80-нм наночастиц  $\text{SrAl}_2\text{O}_4:\text{Eu}^{2+}$  (SAO) [11]. На поверхности наночастиц формировался слой плотного кремнезема

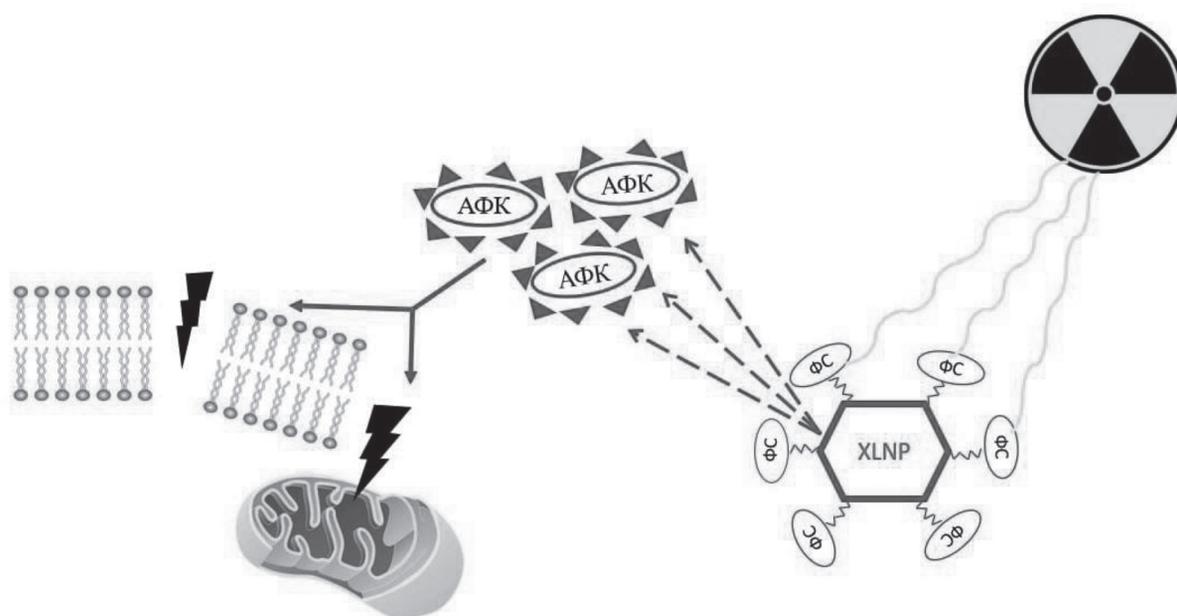


Рис. 1. Схема действия X-лучей как источника возбуждающего света для фотодинамической терапии (X-ФДТ) с участием наночастиц-сцинтилляторов (XLNP). АФК – активные формы кислорода, ФС – фотосенсибилизаторы.

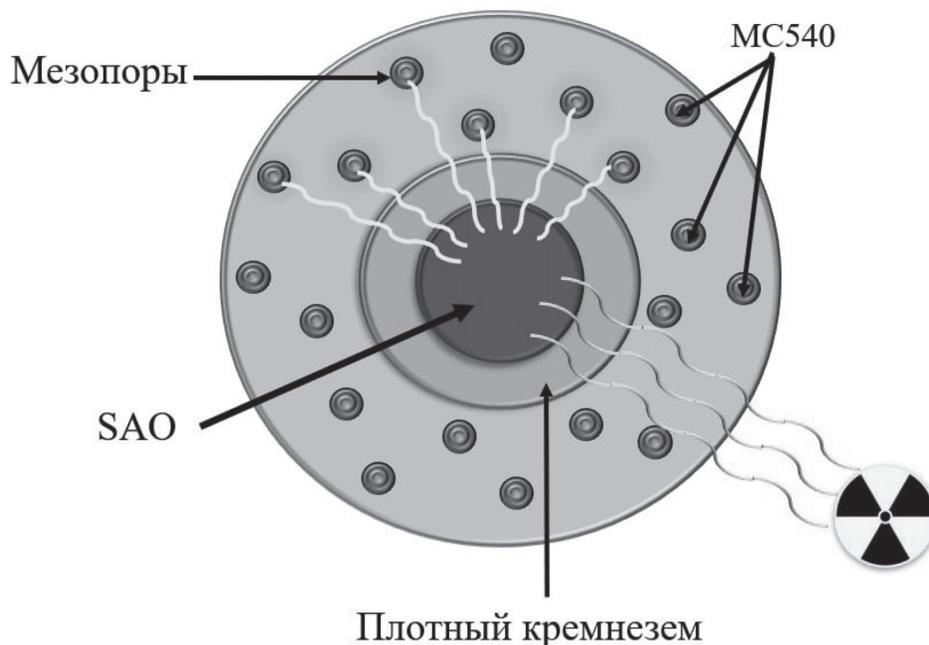


Рис. 2. Схема X-ФДТ с участием нанокompозита SAO@SiO<sub>2</sub>-MC540.

и мезопористого кремнезема, а затем Merocyanine 540 (MC540) загружался в мезопоры (рис. 2). Итоговый размер материала M-SAO@SiO<sub>2</sub> составил  $407,4 \pm 152,5$  нм.

В экспериментах *in vitro* и *in vivo* показано, что низкодозовое облучение в 0,5 Гр в присутствии SAO@SiO<sub>2</sub>-MC540 значительно снижает жизнеспособность клеток на  $62,0 \pm 9,0\%$ . На модели мышинного ксенографта U87MG отмечена значительная остановка роста опухоли, тогда как нормальные ткани не были затронуты.

В 2024 году разработана новая платформа Eu-PPIX@Hemin для лечения раковых клеток в условиях гипоксии после воздействия X-излучением [7]. В процессе синтеза фотосенсибилизатор протопорфирин IX (PpIX) был допирован Eu (III) в составе NaYF<sub>4</sub> (NaYF<sub>4</sub>:Eu) посредством гидрофобных взаимодействий. Далее наночастицы, содержащие NaYF<sub>4</sub>:Eu и PpIX, были конъюгированы с гидроксисукцинимидом (N-Hydroxysuccinimide, NHS)-активированном геминном (hemin-NHS) для создания финальной конструкции Eu-PpIX@Hemin. В этом исследовании трехвалентный европий выбран в качестве сцинтиллятора для введения в NaYF<sub>4</sub> поскольку известно, что материалы на основе фторида широко используются в качестве основы для легирования ионами металлов [10]. В данном случае Eu<sup>3+</sup> поглощает падающее излучение и передает энергию фотонов для возбуждения PpIX и генерации цитотоксического <sup>1</sup>O<sub>2</sub> в препаратах Eu-PpIX@Hemin.

Включение гемина значительно повышает эффективность X-ФДТ в условиях гипоксии (например, при 2% O<sub>2</sub>) за счет прямого генерирования кислорода, тем самым преодолевая ограничения, связанные с низкой доступностью O<sub>2</sub>. Имеются данные о синтезе биодоступного вещества с включением плохо

растворимого ФС в структуру Eu-PPIX@Hemin [7]. Полученное вещество после облучения в дозе 0,5 Гр обеспечивает двойную генерацию как синглетного кислорода, так и гидроксильных радикалов ( $\bullet$ OH), что приводит к повреждению двухцепочечной ДНК клеток эпителиального рака молочной железы (4T1-Luc).

P. Ge и др. [12] представили результаты получения липосом, содержащих вертепорфин (VP) и наночастиц золота 10 или 5 нм (Lipo-VP-10Au и Lipo-VP-5Au), а также состоящих только из VP (Lipo-VP) [12]. Показано, что Lipo-VP-10Au продуцировали наибольшее количество <sup>1</sup>O<sub>2</sub> с увеличением примерно на 186%, в то время как для Lipo-VP-5Au на 129% в сравнении с липосомами, содержащими только VP (91%) после облучения в дозе 4 Гр. Такое увеличение продукции <sup>1</sup>O<sub>2</sub> в присутствии наночастиц золота и объясняется радиосенсибилизирующими свойствами Au как тяжелого металла, т. е. способностью увеличивать дозы облучения в опухолевой ткани. Таким образом, молекулы VP в присутствии наночастиц золота способны эффективнее взаимодействовать с ионизирующим излучением, чем сам по себе VP, вызывая усиленную генерацию <sup>1</sup>O<sub>2</sub>. Авторами также были проведены исследования типа клеточной гибели клеток колоректальной карциномы линии HCT116. Определено, что после контакта с Lipo-VP-10Au и после облучения 4 Гр через 10 дней процент апоптотических и некротических составляет 26 и 19% соответственно [12].

Помимо наносцинтилляционных частиц на основе редкоземельных элементов некоторые наночастицы состава «оксид металла/сульфид металла-полупроводник» также способны возбуждаться X-лучами для преобразования в длины волн света, активирующие фотосенсибилизаторы, с дальнейшей генерацией АФК [13].

Наночастицы ZnO после возбуждения X-лучами испускают интенсивную флуоресценцию, а их длины волн испускания совпадают со спектром поглощения фотосенсибилизаторов на основе порфиринов [8]. Известной исследовательской группой, работающей в области получения новых фотосенсибилизаторов под руководством профессора Chen, подготовлены наночастицы оксида цинка (ZnO), конъюгированные с мезо-тетра(о-аминофенил) порфирином (meso-tetra(o-amino phenyl) porphyrin, МТАР). Обнаружено, что эффективность передачи энергии от наночастиц ZnO к МТАР достигала 83%. Связанная система ZnO-МТАР имела более низкую темновую цитотоксичность по сравнению с отдельно взятыми МТАР и ZnO. Та же группа исследовала свойства длительной люминесценции наночастиц ZnS:Cu, Co и сравнила интенсивность для разных концентраций введенных ионов  $\text{Cu}^{2+}$  и  $\text{Co}^{2+}$  [13]. Было обнаружено, что после воздействия X-лучами интенсивность люминесценции наночастиц ZnS:Cu была наиболее высокой. Концентрация легирующего иона  $\text{Cu}^{2+}$  составила 0,07%, а  $\text{Co}^{2+}$  – 0,03%, что свидетельствует о передаче энергии даже при малом содержании. После прекращения возбуждения эффективность сцинтиллятора достаточна для применения в качестве источника энергии для ФС, что значительно сокращает дозу и время облучения.

Получен стабильный люминесцентный материал  $\text{Zn}_3\text{Ga}_2\text{GeO}_8\text{:Cr}^{3+}, \text{Yb}^{3+}$  [14]. Наночастицы  $\text{Er}^{3+}$  в сочетании с мезопористыми силикатами являются новым нанотерапевтическим средством для визуализации и лечения опухолей печени *in situ*. Монодисперсные, однородные по размеру сферические 100 нм частицы  $\text{Zn}_3\text{Ga}_2\text{GeO}_8\text{:Cr}^{3+}, \text{Yb}^{3+}, \text{Er}^{3+}$  (mZGGOs) после воздействия X-лучами демонстрировали постоянную люминесценцию в ближнем инфракрасном диапазоне с  $\lambda = 706$  нм. Показано, что после загрузки фотосенсибилизатора фталоцианина кремния (Si-PC), mZGGOs могут эффективно возбуждать ФС для производства  $^1\text{O}_2$ .

В аналогичных условиях молекула, в которой носителем является полимер полиэтиленгликоль (PEG) Si-PC@PEG-mZGGOs, после облучения показала значительное снижение жизнеспособности опухолевых клеток в сравнении с контрольными группами фосфатно-солевого буфера, mZGGOs и Si-PC, что указывает на эффективность X-ФДТ в отношении гибели клеток гепатоцеллюлярной карциномы человека HepG2. На модели *in vivo* продемонстрирован устойчивый сигнал люминесценции в изолированной области опухоли печени через 24 часа после внутривенного введения наночастиц Si-PC@PEG-mZGGOs.

Коллективом авторов под руководством Rossi предложена гибридная наносистема на основе биосовместимых нанопроводов (nanowires, NW) SiC/SiO<sub>x</sub>, функционализированных с применением методов клик-химии ФС тетра(N-пропинил-4-аминокарбонилфенил) порфирином ( $\text{H}_2\text{TPACPP}$ ) [15].

Эффективность гибридной системы NW- $\text{H}_2\text{TPACPP}$  в качестве источника синглетного кислорода была исследована в растворе после воздействия излучением линейного ускорителя Linac Varian, мощностью 6 МВ, с помощью зонда Singlet Oxygen Sensor Green (SOSG). Установлено, что концентрация  $^1\text{O}_2$  резко возрастает в зависимости от дозы воздействия (в Гр) и в 5 раз превышает по интенсивности значения, полученные для свободной молекулы порфирина  $\text{H}_2\text{TPACPP}$ . Исследования *in vitro* были проведены на линии клеток карциномы легкого A549. Показано, что через 24 часа контакта наблюдается полное поглощение NW- $\text{H}_2\text{TPACPP}$  клетками. Таким образом, клетки после суточного контакта облучали 2 Гр в соответствии со стандартными условиями клинической лучевой терапии (однократный сеанс). Далее оценивали жизнеспособность опухолевых клеток на основании клонированного анализа. Через 12 ч отмечено ингибирование пролиферации клеток как после облучения, так и без него. Для подтверждения этого результата в рамках дополнительного эксперимента провели однократное облучение в дозе 2 Гр после контакта клеток A549 с увеличенными до 100 и 500 мг/мл концентрациями. Подтверждено снижение уровня аденозинтрифосфата в клетках, что напрямую коррелирует с их снижающейся жизнеспособностью. Результаты получены при времени облучения в 20 сек против 90 сек для стандартного клинического лечения. В перспективе это важное обстоятельство может сократить время облучения и нахождения пациента в условиях психологического и физического дискомфорта внутри процедурной комнаты.

В качестве носителей ФС для X-ФДТ в последнее время также привлекают внимание квантовые точки (quantum dots, QDs) [16]. Авторы сообщили о QDs, способных к возбуждению X-лучами и состоящих из ядра CdSe и оболочки ZnS с размером частиц всего 2,1 нм, с включением фотосенсибилизатора Фотофрин [8]. Показана передача энергии по механизму FRET от QD к Фотофрину после воздействия X-лучами (6 МэВ). Эффективность этого процесса зависит от соотношения Фотофрин/QD: при молярном соотношении 291:1 эффективность передачи энергии была близка к 100%. Эксперимент по воздействию X-лучей на культуру клеток H460, находившуюся в контакте с Фотофрин/QD, показал меньшее количество жизнеспособных клеток в сравнении с контрольной облученной группой.

#### Заключение

X-ФДТ обладает преимуществами высокой проникающей способности, неинвазивности и избирательности. Применение такой методики способно привести к усилению терапевтических эффектов при использовании низких доз воздействия (0,5 Гр). Однако метод X-ФДТ еще не нашел клинического применения и находится на стадии разработки. Для успешного развития метода необходимо учесть при разработке новых материалов следующие аспекты.

1. Длительность и интенсивность люминесценции – для более эффективной активации фотосенсибилизатора и, как следствие, повышения эффективности Х-ФДТ, а также возможности биовизуализации.

2. Необходимость разработки биодоступных материалов, т. е. в виде раствора или наноразмерных веществ с равномерным распределением частиц.

3. Выяснение точного механизма передачи энергии от сцинтиллятора к фотосенсибилизатору после воздействия Х-лучами.

4. Введение таргетных молекул в разрабатываемые структуры для адресной доставки к месту опухоли.

Таким образом, исследования в области Х-ФДТ обла- дают большим научным потенциалом и при развитии биомедицинского материаловедения могут привести к созданию эффективной технологии в лечении рака.

**Конфликт интересов:** авторы декларируют отсут- ствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Источник финансирования:** работа выполнена в рам- ках Программы стратегического академического лидер- ства «Приоритет 2030» (ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России) и государственного задания ФГБУН Инсти- тута химии ДВО РАН, тема «Направленный синтез и исследование строения и свойств новых веществ, материалов и покрытий (включая наноразмерные) для морских технологий и техники и различного функцио- нального назначения» (FWFN(0205)-2022-0003).

#### Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования – ЕЕВ, ММА, ШОВ

Сбор и обработка материала – ШОВ, БМВ

Написание текста – ШОВ, ЮКА

Редактирование – ЕЕВ, ММА, БМВ

#### Литература / References

1. Kaur R, Bhardwaj A., Gupta S. Cancer treatment therapies: traditional to modern approaches to combat cancers. *Molecular biology reports*. 2023;50(11):9663–76. doi: 10.1007/s11033-023-08809-3
2. Gunaydin G, Gedik ME, Ayan, S. Photodynamic therapy— current limitations and novel approaches. *Frontiers in Chemistry*. 2021;9:691697. doi: 10.3389/fchem.2021.691697
3. Algorri JF, López-Higuera JM, Rodríguez-Cobo L, Cobo A. Advanced light source technologies for photodynamic therapy of skin cancer lesions. *Pharmaceutics*. 2023;15(8):2075. doi:10.3390/pharmaceutics15082075
4. Vollmer M. Physics of the electromagnetic spectrum. *Electromag- netic technologies in food science*. 2021:1–32. doi:10.1002/9781119759522.ch1
5. Hosseini FS, Naghavi N, Sazgarnia A. A physicochemical model of X-ray induced photodynamic therapy (X-PDT) with an emphasis on tissue oxygen concentration and oxygenation. *Scientific Reports*. 2023;13(1):17882. doi: 10.1038/s41598-023-44734-y
6. He L, Yu X, Li W. Recent progress and trends in X-ray-induced photodynamic therapy with low radiation doses. *ACS nano*. 2022; 16(12): 19691–721. doi:10.1021/acsnano.2c07286
7. Maiti D, Yu H, An JS, Yamashita S, Naito M, Miyata K, Kim HJ. Dual Porphyrin-Loaded Scintillating Nanoparticles Enhanced Photodynamic Therapy in Hypoxic Cancer Cells under X-ray Irradiation. *ChemBioChem*. 2024: e202400838. doi: 10.1002/cbic.202400838
8. Yao B, Liu X., Zhang W, Lu H. X-ray excited luminescent nanoparticles for deep photodynamic therapy. *RSC advances*. 2023;13(43): 30133–50. doi: 10.1039/D3RA04984A
9. Lu L, Sun M, Lu Q, Wu T, Huang B. High energy X-ray radiation sensitive scintillating materials for medical imaging, cancer diag- nosis and therapy. *Nano Energy*. 2023;79:105437. doi: 10.1016/j.nanoen.2020.105437
10. Hossain MK, Hossain S, Ahmed MH, Khan MI, Haque N, Raihan, GA. A review on optical applications, prospects, and chal- lenges of rare-earth oxides. *ACS Applied Electronic Materials*. 2021;3(9):3715–46. doi: 10.1021/acsaem.1c00682
11. Mushtaq A, Iqbal MZ, Tang J, Sun W. The wonders of X-PDT: an ad- vance route to cancer theranostics. *Journal of Nanobiotechnology*. 2024; 22(1): 655. doi: 10.1186/s12951-024-02931-5
12. Gu X, Shen C, Li H, Goldys EM, Deng W. X-ray induced photo- dynamic therapy (PDT) with a mitochondria-targeted liposome delivery system. *J Nanobiotechnology*. 2020;18(1):87. doi: 10.1186/s12951-020-00644-z
13. Pashootan P, Saadati F, Fahimi H, Rahmati M, Strippoli R, Zarrabi A, Moosavi MA. Metal-based nanoparticles in cancer therapy: explor- ing photodynamic therapy and its interplay with regulated cell death pathways. *International Journal of Pharmaceutics*. 2024;649:123622. doi: 10.1016/j.ijpharm.2023.123622
14. Ge P, Yang X, Guo X, Tian Y, Liu S, Yue X, Li T. Up-converted and persistent luminescence properties of Zn<sup>1+</sup> xGa<sup>2+</sup>- 2xSnxO<sub>4</sub>: Cr<sup>3+</sup>, Yb<sup>3+</sup>, Er<sup>3+</sup> phosphors. *Journal of the Ceramic Society of Japan*. 2023;131(1):1–7. doi: 10.1039/C9TC03882E
15. Rossi F, Bedogni E, Bigi F, Rimold T, Cristofolini L, Pinelli S, Salviati G. Porphyrin conjugated SiC/SiOx nanowires for X-ray- excited photodynamic therapy. *Scientific reports*. 2015;5(1):7606. doi: 10.1038/srep07606
16. Lin L, Song X, Dong X, Li B. Nano-photosensitizers for enhanced photodynamic therapy. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*. 2021;36: 102597. doi: 10.1016/j.pdpdt.2021.102597