

癌症治疗的创新方法：当前观点和新挑战

嘉娜朴兹，嘉乐马蒂内里，加拉左范尼
癌症研究中心，马尼拉，菲律宾

摘要：每年，癌症导致全球数百万人死亡，尽管医学取得了很大进展，但仍有许多问题需要解决，以改善癌症治疗。出于这个原因，肿瘤学研究正在努力寻找新的有效疗法，以减轻传统疗法引起的严重副作用。不同的技术目前正在临床试验中进行评估或已被引入临床实践。虽然纳米医学有助于开发用于诊断和治疗目的的生物相容性材料，但细胞外囊泡和来自患者的细胞的生物工程允许设计特设系统和单一靶向策略。在这篇综述中，我们将对基础和应用癌症研究中最具创新性的进展进行深入分析。

癌症是一个全球性的健康问题，导致全世界六分之一的死亡。治疗癌症是一个非常复杂的过程。传统的治疗方法，如手术、化学疗法和放射疗法，已经在使用，而最近取得了重大进展，包括干细胞疗法、靶向疗法、消融疗法、纳米粒子、天然抗氧化剂、放射学、化学动力学疗法、声动力学疗法治疗和基于铁死亡的治疗。目前的肿瘤学方法侧重于开发安全有效的癌症纳米药物。干细胞疗法通过靶向原发性和转移性癌症病灶，在再生和修复患病或受损组织方面带来了可喜的功效，而纳米颗粒带来了新的诊断和治疗选择。靶向治疗具有突破性潜力，可抑制特定癌细胞的生长和扩散，从而减少对健康细胞的损害。消融疗法已成为一种微创手术，无需开腹手术即可燃烧或冷冻癌症。天然抗氧化剂表现出追踪自由基和中和其有害影响从而治疗或预防癌症的潜力。目前有几项新技术正在临床试验中进行研究，其中一些已经获得批准。这篇综述介绍了癌症治疗的最新进展和突破。

关键词：癌症；纳米医学；细胞外囊泡；靶向治疗；免疫治疗；基因治疗；热消融；放射组学；病理组学

Innovative approaches for cancer treatment: current perspectives and new challenges

Gianni Pucci, Carlotta Martinelli, and Chiara Ciofani
Cancer Research Center, Manila, Philippines

Abstract: Every year, cancer is responsible for millions of deaths worldwide and, even though much progress has been achieved in medicine, there are still many issues that must be addressed in order to improve cancer therapy. For this reason, oncological research is putting a lot of effort towards finding new and efficient therapies which can alleviate critical side effects caused by conventional treatments. Different technologies are currently under evaluation in clinical trials or have been already introduced into clinical practice. While nanomedicine is contributing to the development of biocompatible materials both for diagnostic and therapeutic purposes, bioengineering of extracellular vesicles and cells derived from patients has allowed designing ad hoc systems and univocal targeting strategies. In this review, we will provide an in-depth analysis of the most innovative advances in basic and applied cancer research.

Cancer is a global health problem responsible for one in six deaths worldwide. Treating cancer has been a highly complex process. Conventional treatment approaches, such as surgery, chemotherapy, and radiotherapy, have been in use, while significant advances are being made in recent times, including stem cell therapy, targeted therapy, ablation therapy, nanoparticles, natural antioxidants, radionics, chemodynamic therapy, sonodynamic therapy, and ferroptosis-based therapy. Current methods in oncology focus on the development of safe and efficient cancer nanomedicines. Stem cell therapy has brought promising efficacy in regenerating and repairing diseased or damaged tissues by targeting both primary and metastatic cancer foci, and nanoparticles brought new diagnostic and therapeutic options. Targeted therapy possessed breakthrough

potential inhibiting the growth and spread of specific cancer cells, causing less damage to healthy cells. Ablation therapy has emerged as a minimally invasive procedure that burns or freezes cancers without the need for open surgery. Natural antioxidants demonstrated potential tracking down free radicals and neutralizing their harmful effects thereby treating or preventing cancer. Several new technologies are currently under research in clinical trials, and some of them have already been approved. This review presented an update on recent advances and breakthroughs in cancer therapies.

Keywords: cancer, nanomedicine, extracellular vesicles, targeted therapy, immunotherapy, gene therapy, thermal ablation, radiomics, pathomics

引言:

癌症是全球死亡的主要原因之一,在过去十年中,许多研究都集中在寻找新疗法以减少传统疗法引起的副作用。

在癌症进展过程中,肿瘤变得高度异质,产生了具有不同分子特征和对治疗的不同反应性的混合细胞群。这种异质性可以在空间和时间水平上得到体现,并且是导致治疗给药时选择压力促进耐药表型发展的关键因素。通常,癌症被视为一种全球性和同质的疾病,而肿瘤被视为整个细胞群。因此,深入了解这些复杂现象对于设计精确有效的疗法至关重要。

Nanomedicine 提供了一个多功能的生物相容性和可生物降解系统平台,能够在体内递送常规化疗药物,提高它们在肿瘤组织周围的生物利用度和浓度,并改善它们的释放曲线。纳米粒子可用于不同的应用,从诊断到治疗。

最近,负责癌症发展、微环境改变和转移进展所需的细胞外囊泡(EV)已被广泛研究为有效的药物输送载体。

天然抗氧化剂和许多植物化学物质最近被引入作为抗癌辅助疗法,因为它们具有抗增殖和促凋亡特性。

靶向治疗是癌症治疗的另一个分支,旨在靶向特定部位,例如肿瘤脉管系统或细胞内细胞器,而不影响周围环境。这极大地增加了治疗的特异性,减少了它的缺点。

另一个有希望的机会依赖于基因治疗和触发细胞凋亡和野生型肿瘤抑制基因的基因表达,或由 siRNA 介导的靶向沉默,目前正在全球许多临床试验中进行评估。

肿瘤的热消融和磁热疗为精准医疗开辟了新的机会,使治疗局限于非常狭窄和精确的区域。这些方法可能是更具侵入性的做法的潜在替代品,例如手术。

此外,放射组学和病理组学等新领域正在促进创新方法的发展,以收集大量数据并制定新的治疗策略并预测准确的反应、临床结果和癌症复发。

综上所述,这些策略将能够为癌症患者提供最佳的

个性化治疗,突出结合多学科以获得最佳结果的重要性。

在这篇综述中,我们将概述最先进的基础和应用癌症治疗方法,以及目前正在研究阶段的新提出的方法,这些方法应克服传统疗法的局限性;将讨论癌症诊断和治疗的不同的方法及其在临床环境中的现状,强调它们作为创新抗癌策略的影响。

一、癌症治疗方式

我们可以通过将癌症治疗方式分为传统(传统)和先进或新颖或现代类别来查看它们。在这个世界范围内,超过一半的正在进行的医学治疗试验都集中在癌症治疗上。实体,如癌症的类型、部位和严重程度,指导选择治疗方案及其进展。最广泛使用的传统治疗方法是手术、化学疗法和放射疗法,而现代方法包括激素疗法、抗血管生成疗法、干细胞疗法、免疫疗法和基于树突状细胞的免疫疗法。

二、常规癌症疗法

最推荐的常规癌症治疗策略包括手术切除肿瘤,然后进行 X 射线放疗和/或化疗。在这些方式中,手术在疾病进展的早期最有效。放射治疗会损害健康的细胞、器官和组织。尽管化疗降低了发病率和死亡率,但几乎所有化疗药物都会损害健康细胞,尤其是快速分裂和生长的细胞。耐药性是化疗的一个主要问题,是一种最初被抗癌药物抑制的癌细胞发展的现象对药物的抵抗力。这主要是由于药物摄取减少和药物流出增加造成的。常规化疗方式的局限性,例如剂量选择困难、缺乏特异性、药物代谢快以及主要是有害的副作用。

三、先进和创新的癌症疗法

在癌症的障碍中,耐药性及其传递系统是癌症治愈和减轻体征和症状的最大问题;但目前,有许多批准的治疗方法和药物。由于肿瘤病理和肿瘤组织血管的结构异常,传统癌症的效率会降低。以下是先进和创新的癌症治疗类型及其优势和挑战。

四、干细胞疗法

干细胞是存在于骨髓(BM)中的未分化细胞,能够分化成任何类型的体细胞。干细胞治疗策略也是被认为

安全有效的癌症治疗选择之一。干细胞的应用尚处于实验性临床试验阶段；例如，正在探索它们在其他受损组织再生中的用途。间充质干细胞（MSC）目前正用于从BM、脂肪组织和结缔组织输送的试验中。

五、多能干细胞

从胚胎的均匀内部团块细胞中分离出的胚胎干细胞（ESC）具有向除胎盘内的细胞外的任何或所有类型的细胞施用上升的灵活性。2006年，Yamanaka因子从培养物中的物理细胞中诱导出多能干细胞（iPSC）的发明标志着细胞生物学的突破。避免胚胎破坏引起的伦理问题，iPSCs和ESC具有相同的特征。造血胚胎干细胞（hESC）和iPSCs目前用于诱导效应T细胞和自然杀伤（NK）细胞，以及制备抗肿瘤疫苗。

六、成体干细胞

常用于肿瘤治疗的成体干细胞（ASC）组包括造血干细胞（HSC）、MSC和神经干细胞（NSC）。位于BM中的HSC可以形成体内所有成熟的血细胞。目前，仅获得美国食品药品监督管理局（FDA）批准的是输注来自脐带血的HSC以治疗多发性骨髓瘤和白血病。间充质干细胞存在于许多组织和器官中，在组织修复和再生细胞中发挥重要作用，例如骨细胞、脂肪细胞和软骨细胞。间充质干细胞具有特殊的生物学特性，可与其他治疗肿瘤的方法互补。NSCs可以自我更新并产生新的神经元和神经胶质细胞，用于治疗原发性和转移性乳腺肿瘤和其他肿瘤。

七、癌症干细胞

癌症干细胞（CSC）通过表观遗传突变过程在正常干细胞或前体/祖细胞中产生。它们在肿瘤治疗中的作用包括癌症的生长、转移和复发，因此它可以为实体瘤的治疗带来希望。干细胞在治疗肿瘤方面有几种作用机制。归巢过程是一种机制，它是HSC快速迁移到BM中确定的干细胞壁龛中，之后移植物经历植入过程，然后产生专门的血细胞。这种机制依赖于干细胞CXCR4受体之间的主动相互作用，需要它们通过LFA-1、VLA-4/5、CD44与内皮细胞相互作用，以及基质可降解酶MMP-2/9的分泌。第二种机制是肿瘤向肿瘤效应，其中MSCs在被肿瘤细胞分泌的CXCL16、SDF-1、CCL-25和IL-6吸引后向肿瘤微环境（TM）迁移并在肿瘤细胞内分化这有助于肿瘤基质的发育。干细胞还通过分泌旁分泌因子起作用，包括细胞外囊泡（EV）和可溶性物质，它们的分化能力，例如移植的HSC，可以产生所有血细胞类型。

通常，通过各种策略使用干细胞疗法治疗癌症，包括移植HSC、MSC输注、治疗载体、免疫效应细胞的产生和疫苗生产。干细胞癌治疗方法面临以下副作用：（1）肿瘤发生，（2）同种异体HSC移植的不良事件，（3）药物毒性和耐药性，（4）免疫反应和自身免疫增加，以及（5）病毒感染。尽管取得了一些成功，但仍存在一些挑战，例如治疗剂量控制、低细胞靶向性和肿瘤部位的保留，这些挑战应该在未来进行研究和克服。此外，干细胞技术的现有成果对于肿瘤治疗非常令人鼓舞，但在进入临床试验之前仍需要进一步努力提高安全性和有效性。

八、靶向药物治疗

靶向癌症疗法是药物或其他物质，有时可互换用作“分子靶向药物”、“分子靶向治疗”和“精准药物”。这些药物的作用机制是干扰生长分子，从而阻止癌症的生长和扩散。肿瘤的发生和进展由非典型肿瘤的TM决定，该肿瘤包括内皮细胞、周细胞、平滑肌细胞、成纤维细胞、各种炎症细胞、树突状细胞和CSC。TM形成细胞与适合维持相当高的细胞增殖的癌细胞动态相互作用有多种信号机制和途径。因此，使用TM条件介导癌症治疗的有效靶向措施是研究兴趣的领域。

用常规化学疗法选择性地治疗癌细胞是困难的，因为它与正常细胞相似。因此，这些问题受到细胞机制的干预，例如细胞周期停滞、细胞凋亡诱导、增殖预防以及靶向药物治疗药物干扰代谢重编程。修改TM和靶向TM以进行有效治疗是可用于治疗癌症的两种策略。靶向治疗药物确实以不同于标准化疗药物治疗的方式起作用，例如攻击癌细胞，同时对正常细胞造成的损害较小，这是一种将它们与正常、健康细胞区分开来的程序。

使用靶向治疗显著提高了某些疾病的存活率，例如晚期胰腺癌患者的存活率从17%提高到24%，在标准化疗中加入厄洛替尼。伊马替尼对慢性粒细胞白血病有显著疗效，利妥昔单抗、舒尼替尼和曲妥珠单抗分别彻底改变了肾细胞癌和乳腺癌的治疗。

我们可以根据它们的工作机制或它们的目标站点对目标细胞代理进行分类。一些酶作为癌细胞生长的信号。一些靶向疗法会抑制作为癌细胞生长信号的酶。这些药物称为酶抑制剂。阻断这些细胞信号可以抑制癌症变大和扩散。

一些靶向疗法被称为细胞凋亡诱导药物，因为它们针对的是控制细胞生死的细胞部分。例子是丝氨酸/苏氨酸激酶、蛋白激酶B（PKB/Akt）它们促进细胞存活，而

这种蛋白质的抑制剂处于临床前阶段。

这些药物阻止肿瘤制造新血管，从而帮助切断肿瘤的血供，使肿瘤无法生长。此外，它们通过抑制血管生成因子（如血管内皮生长因子（VEGF）或其受体）来阻止肿瘤的生长，从而减少对肿瘤的血供。研究表明，在使用阿瓦斯汀（贝伐单抗）联合基于5-氟尿嘧啶的化疗后，晚期结直肠癌患者的生存期延长了数月。

九、纳米医学

纳米颗粒是小系统（尺寸为1-1,000 nm），由于其尺寸和高表面积体积比而具有特殊的物理化学性质。生物相容性纳米粒子用于癌症医学以克服与常规疗法相关的一些问题，例如药物或造影剂的低特异性和生物利用度。因此，将活性剂包裹在纳米颗粒中将增加它们的溶解度/生物相容性、它们在体液中的稳定性和在肿瘤血管系统中的保留时间。此外，纳米粒子可以设计为对精确目标具有极高的选择性（参见“靶向治疗和免疫治疗”部分），并通过响应特定刺激以受控方式释放药物。ThermoDox就是这种情况，这是一种脂质体制剂，可以释放多柔比星作为对温度升高的反应。

无机纳米粒子通常用作诊断目的的造影剂。其中，量子点是一种小型发光半导体纳米晶体，具有特殊的电子和光学特性，使其具有高荧光、耐光漂白、检测和成像敏感等特点。结合活性成分，它们可以成为治疗诊断应用的有前途的工具。在最近的一项研究中，涂有聚乙二醇（PEG）的量子点与抗HER2抗体结合并定位于特定的肿瘤细胞中。

超顺磁性氧化铁纳米颗粒（SPION）通常被用作磁共振成像（MRI）中的造影剂，因为它们与磁场相互作用。已对五种类型的SPION进行了MRI测试：ferumoxides（美国的Feridex，欧洲的Endorem）、ferucarbotran（Resovist）、ferucarbotran C（Supravist，SHU 555 C）、ferumoxtran-10（Combidex）和NC100150（Clariscan）。Ferucarbotran目前在少数国家有售，而其他的已从市场上撤出。SPIONs也被研究用于通过磁热治疗癌症（参见“热消融和磁热疗”部分），一种名为Nanotherm的涂有氨基硅烷的氧化铁制剂已被批准用于治疗胶质母细胞瘤。

金纳米粒子因其光学和电学特性以及低毒性而引起了人们的兴趣。它们主要用作X射线成像、计算机断层扫描、光声成像和光动力治疗的造影剂。由二氧化硅核和涂有PEG的金壳制成的纳米壳于2012年获得美国食品和药物管理局（FDA）的批准，并以AuroShell

（Nanospectra）商业化，用于通过光动力疗法治疗乳腺癌。

有机纳米颗粒主要用作药物的递送系统。脂质体和胶束都由磷脂制成，但它们的形态不同。脂质体是具有至少一个脂质双层的球形颗粒，类似于细胞膜的结构。它们主要用于将亲水性药物封装在其水核中，但疏水性药物也可以容纳在双层中或化学附着在颗粒上。相反，胶束拥有一个可以包裹疏水药物的疏水核心。Doxil是一种负载多柔比星的聚乙二醇化脂质体，是FDA于1995年批准的第一个用于治疗与艾滋病相关的卡波西肉瘤的纳米颗粒。这种配方大大减少了多柔比星的副作用。从那时起，其他脂质体制剂已被FDA批准用于癌症治疗，例如Myocet和DaunoXome。聚合物纳米粒子由生物相容性或天然聚合物制成，例如聚（丙交酯-共-乙交酯）、聚（ ϵ -己内酯）、壳聚糖、藻酸盐和白蛋白。一些配方已被FDA接受，例如Abraxane（白蛋白-紫杉醇颗粒，用于治疗转移性乳腺癌和胰腺导管腺癌）和Ontak（一种结合白介素2和白喉毒素的工程蛋白，用于治疗非霍奇金氏症）外周T细胞淋巴瘤。

除了这些已被接受或正在进行临床研究的系统外，值得一提的是一些目前正在研究阶段进行测试的新型纳米颗粒，它们应该会提高治疗性能。例如，与其他系统相比，固体脂质纳米颗粒由在体温下为固体的脂质制成，用于装载疏水性药物，已被证明具有更高的药物稳定性和更长的释放时间；然而，由于它们的高结晶度，封装效率通常较低。为了克服这个问题，配方中包含一种或多种脂质，在室温下为液体（例如油酸）。脂质纳米颗粒是脑肿瘤治疗的良好候选者，因为它们能够穿过血脑屏障（BBB）。最近的一项研究表明，载有SPION和替莫唑胺的脂质纳米颗粒可有效治疗胶质母细胞瘤，因为它们结合了常规化疗和热疗的效果。树枝状大分子是另一类纳米粒子，由具有重复分支结构的聚合物组成，其特征在于球状形态。它们的架构可以很容易地控制，使得它们的结构在许多应用中都非常通用。例如，最近的一些研究表明，负载多柔比星的聚L-赖氨酸（PLL）树枝状大分子在体内肿瘤模型中诱导抗血管生成反应。目前，只有一项名为ImDendrim的制剂的临床试验，该制剂基于树枝状大分子和与咪唑配体偶联的铼络合物，用于治疗对常规疗法无反应的无法手术的肝癌。

十、基因治疗

基因疗法是在基因组中插入缺陷基因的正常拷贝以治愈特定疾病。第一个应用可以追溯到1990年，当时利

用逆转录病毒载体将腺苷脱氨酶 (ADA) 基因传递给严重联合免疫缺陷 (SCID) 患者的 T 细胞。目前正在进行大约 2900 项基因治疗临床试验, 其中三分之二与癌症有关。诸如促凋亡基因和化学增敏基因的表达、野生型肿瘤抑制基因的表达、能够引起特异性抗肿瘤免疫反应的基因的表达以及癌基因的靶向沉默等策略正在评估中用于癌症基因治疗。

胸苷激酶 (TK) 基因递送对于施用前药更昔洛韦以激活其表达并诱导特异性细胞毒性是有效的。作为载体的 p53 抑癌基因最近已被评估用于临床目的。ONYX-015 已在 NSCLC 患者中进行了测试, 当单独使用或与化疗联合使用时, 反应率很高。Gendicine 是一种携带野生型 p53 的重组腺病毒, 可诱导头颈部鳞状细胞癌的疾病完全消退, 与放疗联合使用时也取得了类似的成功。

基因治疗面临的一些挑战是选择合适的条件和选择最佳的递送机制。这种疗法的已确定缺点是基因组整合、对特定患者亚群的疗效有限, 以及被免疫系统中和的可能性很高。基础研究和医学翻译使用 RNA 干扰 (RNAi) 作为能够产生靶向基因沉默的有效技术。RNA 诱导沉默复合物 (RISC) 通过切割信使 RNA (mRNA) 和干扰蛋白质合成来介导靶向基因沉默过程。可以设计 siRNA 来阻断所需的靶标, 包括细胞增殖和转移侵袭; 因此, 精确的分子机制是肿瘤形成的触发因素。该方法依赖于 siRNA 介导的抗凋亡蛋白、转录因子 (即 c-myc 基因) 或癌症突变基因 (即 K-RAS) 的基因沉默。

基于 siRNA 的药物的优点是安全、高效、特异性、副作用少、生产成本低。然而, 偶尔, 它们可以诱导脱靶效应或引发先天免疫反应, 然后是特定的炎症。目前正在研究的递送方法是化学修饰 (在 3' 末端插入硫代磷酸酯、引入 2' O-甲基和通过 2, 4-二硝基苯酚修饰) 和脂质封装, 或与有机分子 (聚合物、肽、脂质、抗体、小分子) 有效地靶向自发穿过裸 siRNA 的细胞膜。阳离子脂质体与带负电荷的核酸的相互作用通过简单的静电相互作用促进了容易的转染。它们可以由 1, 2-二油酰基-3-三甲胺丙烷 (DOTAP) 和 N-[1-(2, 3-二油酰氧基) 丙基]-N, N 三甲甲基硫酸铵 (DOTMA) 构成。目前, 一项 I 期临床试验正在招募患者, 以评估 Eph 受体 A2 (EphA2) 靶向 1, 2-二油酰-sn-甘油-3-磷酸胆碱 (DOPC) 封装的 siRNA (siRNA-EphA2-DOPC) 在患有以下疾病的患者中的安全性。晚期和复发性癌症。siRNA 可以浓缩在阳离子聚合物中, 例如壳聚糖、环糊精和聚乙烯亚胺 (PEI)。CALAA-01 是一种与人转铁蛋

白结合的环糊精聚合物, 目前正在进入 I 期临床试验。PEI 通过形成小的阳离子纳米颗粒并负载人表皮生长因子受体 2 (HER-2 受体) 特异性 siRNA 已被用作抗癌剂。II 期临床试验已开始评估针对突变的 Kirsten 大鼠肉瘤 (K-RAS) 癌基因的局部药物 EluteR (siG12D LODER) 用于治疗晚期胰腺癌。与肽、抗体和适体结合可提高循环过程中的稳定性并增强细胞对 siRNA 的吸收。纳米载体的引入大大提高了 siRNA 的稳定性、药代动力学和生物分布特性以及靶向特异性。聚烯丙胺磷酸盐纳米载体已被开发用于在低内体 pH 下分解后在细胞质中释放 siRNA。

十一、结论

目前的肿瘤学方法侧重于开发安全有效的癌症纳米药物。有针对性的医疗帮助提高了近期或已经测试过的化学治疗剂在要治疗的特定组织周围的生物分布; 不同的方法, 如序列医疗、siRNA 递送、治疗和抑制剂分子, 为癌症患者提供了新的潜力。基因治疗通过将外源基因直接原位插入良性肿瘤而起作用。值得注意的是, 干细胞由于对其他细胞具有独特的生物学作用, 可用作再生医学、治疗载体、药物靶向和免疫细胞的产生。另一方面, 热消融和磁热疗是生长手术过程的有希望的替代方案。最后, 放射学和病理组学方法有助于管理来自癌症患者的大量知识集, 以提高预后和结果。已经取得了很大进展, 但许多其他的可能很快就会出现, 产生越来越多的临时个性化疗法。药物输送系统的进一步开发和改进对于改善治疗结果至关重要。

参考文献:

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al.. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2021; 71: 209 - 249.
- [2] Ganesh K, Massagué J. Targeting metastatic cancer. *Nat Med* 2021; 27: 34 - 44.
- [3] Merriel SWD, Ingle SM, May MT, et al.. Retrospective cohort study evaluating clinical, biochemical and pharmacological prognostic factors for prostate cancer progression using primary care data. *BMJ Open* 2021; 11: e044420.
- [4] GlobalSurg Collaborative and National Institute for Health Research Global Health Research Unit on Global Surgery. Global variation in postoperative mortality and complications after cancer surgery: a multicentre, prospective

cohort study in 82 countries. *Lancet* 2021; 397: 387 – 397.

[5]Roy A, Li SD. Modifying the tumor microenvironment using nanoparticle therapeutics. *Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol* 2016; 8(6): 891 – 908.

[6]Waghmare AS, Grampurohit ND, Gadhave MV, et al. Solid lipid nanoparticles: a promising drug delivery system. *Int Res J Pharmacy*. 2012;3(4):100 – 107.

[7]Liu J, Xiao Y, Allen C. Polymer–drug compatibility: a guide to the development of delivery systems for the anticancer agent, ellipticine. *J Pharm Sci*. 2004;93(1):132 – 143. doi: 10.1002/jps.10533.

[8]Ganesan P, Narayanasamy D. Lipid nanoparticles: different preparation techniques, characterization, hurdles, and

strategies for the production of solid lipid nanoparticles and nanostructured lipid carriers for oral drug delivery. *Sustainable Chemistry and Pharmacy*. 2017;6:37 – 56. doi: 10.1016/j.scp.2017.07.002.

[9]Müller RH, Radtke M, Wissing SA. Nanostructured lipid matrices for improved microencapsulation of drugs. *Int J Pharm*. 2002;242(1–2):121 – 128. doi: 10.1016/S0378–5173(02)00180–1.

[10]Tapeinos C, Marino A, Battaglini M, et al. Stimuli-responsive lipid-based magnetic nanovectors increase apoptosis in glioblastoma cells through synergic intracellular hyperthermia and chemotherapy. *Nanoscale*. 2018;11(1):72 – 88. doi: 10.1039/C8NR05520C.