



Technika FLASH – nowe możliwości radioterapii

FLASH technology – new possibilities of radiotherapy

Krzysztof Ślosarek

Narodowy Instytut Onkologii – im. Marii Skłodowskiej-Curie, Państwowy Instytut Badawczy, Oddział Gliwice, Zakład Planowania Radioterapii, ul. Wybrzeże AK 15, 41-100 Gliwice

Wprowadzenie

Radioterapia, czyli terapia promieniowaniem jonizującym, stosowana jest u zdecydowanej większości pacjentów z chorobami onkologicznymi. Ponadstuletnia tradycja w tym zakresie pozwoliła na zebranie danych, które umożliwiają dostosowanie dawek terapeutycznych do rodzaju nowotworu, z uwzględnieniem

dawek tolerancji narządów zdrowych (organów krytycznych). Uwzględnia się nie tylko wartości dawek całkowitych, ale i dawki frakcyjne, sposób jej podania, przerwy pomiędzy frakcjami, całkowity czas prowadzenia terapii. Ponieważ promieniowanie jonizujące wywołuje niepożądane efekty (powikłania: wczesne i późne) w narządach krytycznych, konieczne jest planowanie rozkładu dawki w celu podania dawki terapeutycznej w guzie

280

Streszczenie

Technika napromieniania z mocą dawki rzędu 100 Gy/s została nazwana techniką FLASH. Wiązką promieniowania mogą być fotony, protony, elektrony, jony. Każdy z rodzajów promieniowania będzie wymagał różnych akceleratorów, ale wspólnym mianownikiem jest moc dawki, bardzo duża jak na obecne standardy obowiązujące w praktyce klinicznej radioterapii. Duża moc dawki wywołuje nieznane dotychczas efekty radiobiologiczne związane z oddziaływaniem promieniowania jonizującego z materią. Prawdopodobnie po raz pierwszy można powiedzieć, że istnieje różnica w odpowiedzi komórek nowotworowych i zdrowych na promieniowanie jonizujące. To daje nadzieję, ale również, stawia przed fizykami, radiobiologami i lekarzami wyzwania, nowe problemy do rozwiązania. Metody pomiaru dawki, jej rozkładu muszą być dostosowane do dużych mocy dawek. Pod uwagę bierze się detektory mierzące ładunek elektryczny, detektory chemiczne czy też luminescencyjne. Pojawiły się pierwsze rozwiązania z komorami jonizacyjnymi typu Markus. Systemy planowania leczenia muszą uwzględniać nie tylko efekty fizyczne, ale również radiobiologiczne. Radiobiolodzy muszą znaleźć jednoznaczny odpowiedź na pytanie, jakie zjawiska są odpowiedzialne za różnice w odpowiedzi komórek nowotworowych i zdrowych na promieniowanie jonizujące wysokiej mocy dawki. A lekarze muszą ponownie zdefiniować wartość dawek tolerancji i terapeutycznych, uwzględniając jednorazowe podanie dawki w bardzo krótkim czasie. Nie ulega jednak wątpliwości, że metoda FLASH w radioterapii to zupełnie nowe podejście do radioterapii, powiew świeżości.

Słowa kluczowe: FLASH-RT, efekt tlenowy, detektory promieniowania.

Abstract

The technique of irradiation with a dose rate of 100 Gy / sec has been called the FLASH technique. The following types of radiation may be used in FLASH therapy: photons, protons, electrons, and ions. Each type of radiation will require different accelerators, but the common denominator is the dose rate, which is very high compared to the current standards in clinical radiotherapy practice. The high dose rate causes previously unknown radiobiological effects related to the interaction of ionizing radiation with matter. Perhaps, for the first time, it can be said that there is a difference in the response of cancer cells and healthy cells to ionizing radiation. This is very promising, but it also generates new challenges and problems for physicists, radiobiologists and doctors that need to be solved. The methods of measuring the dose and its distribution must be adapted to high dose rates. Detectors that measure electric charge, chemical and luminescent detectors are considered. The first solutions with Markus ionization chambers appeared. Treatment planning systems must take into account not only physical but also radiobiological effects. Radiobiologists must find an unambiguous answer to the question of what phenomena are responsible for the differences in the response of neoplastic and healthy cells to high dose ionizing radiation. Doctors have to redefine the value of the tolerance and therapeutic doses, taking into account a single dose administration in a very short time. There is no doubt, however, that the FLASH method in radiotherapy is a completely new approach to radiotherapy, a breath of fresh air.

Key words: FLASH-RT, oxygen effect, radiation detectors.

otrzymano / received:

12.09.2022

poprawiono / corrected:

15.09.2022

zaakceptowano / accepted:

19.09.2022



nowotworowym i zminimalizowania dawki poza objętością guza nowotworowego. W tym celu wprowadzano nowe techniki napromieniania. IMRT – została opracowana nie z myślą o zwiększeniu dawki w guzie nowotworowym, ale o zmniejszeniu dawki poza nim, w tkankach zdrowych. Technika ta umożliwiła również intencjonalne wprowadzenie niejednorodności rozkładu dawki w objętości guza nowotworowego. Daje to możliwość wprowadzenia techniki *boostu* jednoczasowego, która w znaczący sposób zwiększa prawdopodobieństwo miejscowego wyleczenia, oczywiście w określonych „grupach” nowotworów. Aparaty terapeutyczne typu Tomoterapia, CyberKnife czy GammaKnife zostały opracowane również w celu zminimalizowania dawki w narządach krytycznych. Rozwój informatyki i technologii umożliwił wprowadzenie radioterapii adaptacyjnej, również dlatego, aby zmniejszyć dawki w narządach krytycznych [1]. Przykładem nowych aparatów terapeutycznych spełniających te wymagania to MR-Linac [2] oraz akceleratory wykorzystujące obrazowanie RTG z bardzo rozbudowanym oprogramowaniem, które znacząco poprawia jakość obrazowania. To dlatego, że po stuletnim doświadczeniu ze stosowaniem promieniowania jonizacyjnego zdajemy sobie sprawę z faktu, że położenie i kształt guza nowotworowego, jak i otaczających go narządów zdrowych, zmienia się w czasie. Zmiany te związane są z czynnościami życiowymi organizmu, rozwojem choroby lub prowadzoną terapią. W wyniku prowadzonej terapii guz nowotworowy może się zmniejszyć, a narządy krytyczne przeciwnie – mogą się zwiększyć (np. obrzęk popromienny). Może zmienić się również ich wzajemne położenie. Rozważania te dotyczą nie tylko stosowania promieniowania fotonowego czy elektronowego w radioterapii. Wszystkie te problemy dotyczą również wiązek protonów czy też ciężkich jonów. To prawda, że wiązka protonów daje inne rozkłady dawek, np. mniejsza jest dawka integralna. Ale radiobiologia bazuje na tych samych zjawiskach biologicznych. Pomimo dużych wysiłków związanych z rozwojem technologii, nie nastąpił przełom. Rozwijane są technologie dostarczania dawki, precyzji jej podania, weryfikacji w czasie rzeczywistym. Rozwój radiobiologii koncentrował się na wyjaśnianiu obserwacji klinicznych, np. zjawisko przyspieszonej repopulacji, redystrybucji... Odkrycie efektu tlenowego nie przełożyło się na praktykę kliniczną.

Od co najmniej pięćdziesięciu lat znane jest radiobiologii zjawisko FLASH, które – w dużym uproszczeniu – polega na tym, że zastosowanie dużych mocy dawek, rzędu 100 Gy/s, powoduje różną odpowiedź na promieniowanie komórek nowotworowych i zdrowych. Około 8 lat temu (2014) na efekt ten zwrócili uwagę radiobiolodzy związani z praktyką kliniczną [3]. Pojawiło się światło w tunelu na zdecydowanie inne podejście do radioterapii [4]. To nie jest rozwój wcześniejszej technologii, ale nowa jakość w radioterapii [5, 6, 7]. Dlaczego? Ponieważ tak duża moc dawki pozwoli na podanie dawki terapeutycznej rzędu kilkunastu grejów w czasie jednej frakcji trwającej sekundy. Co to oznacza? Problem ruchomości narządowej będzie nieistotny. Z punktu widzenia radiobiologii – repopulacja również nie będzie istotna, ponieważ podajemy jedną frakcję (robimy to już teraz, stosując

radiochirurgię, a problem ruchomości w czasie frakcji trwającej kilka/kilkanaście minut rozwiązujemy, stosując np. bramkowanie oddechowe czy też śledzenie zmiany położenia). Stosowanie bardzo dużej mocy dawki powoduje, że komórki chore i zdrowe reagują w inny sposób na promieniowanie. Komórki zdrowe są bardziej promieniooporne w stosunku do „klasycznej” mocy dawki. Ten efekt nie występuje w komórkach nowotworowych. Wydaje się, że radioterapia otrzymała zupełnie nowe narzędzie. W dodatku wiele współczesnych akceleratorów biomedycznych (myślę o liniowych przyspieszaczach elektronów) może być przystosowanych do FLASH-RT.

Aby jednak ta metoda została wprowadzona do praktyki klinicznej, wymagane jest rozwiązanie szeregu problemów: fizycznych, radiobiologicznych i medycznych.

Zagadnienia fizyczne

Podstawowym problemem dużych mocy dawki jest brak detektorów dedykowanych do pomiarów w radioterapii [8]. Zagadnienie nie jest trywialne, ponieważ każdy miernik promieniowania musi mieć proporcjonalną odpowiedź na dawkę promieniowania. Najlepiej, aby była to zależność liniowa. Powinien mieć również dobrą rozdzielczość czasową i przestrzenną. Rozdzielczość czasowa to najmniejszy przedział czasu pomiędzy pomiarami. To bardzo ważne w przypadku akceleratorów, ponieważ pracują one „w impulsach”. Częstotliwość impulsów jest w zakresie 150-400 Hz, szerokość impulsu jest rzędu 5 mikrosekund, a moc w impulsie dochodzi do ok. 5 MW. Rozdzielczość przestrzenna – to nic innego, jak dokładność pomiaru położenia, w którym nastąpiło przekazanie energii. Dla przypomnienia, konwencjonalna radioterapia dysponuje mocami dawek od 1 do 24 Gy na minutę, czyli od 0,02 do 0,4 Gy/s. FLASH to rząd 100 Gy/s. Prace prowadzone są w kierunku wykorzystania dawkomierzy, które bazują na pomiarze ładunków elektrycznych (komory jonizacyjne, półprzewodniki), detektory chemiczne (filmy dozymetryczne, żele) czy też detektory luminescencyjne (DTL, scyntylatory). Wiemy, że podstawowym dawkomierzem w radioterapii są komory jonizacyjne, stosowane do pomiarów dawek bezwzględnych. Dawkomierze półprzewodnikowe – dominują w pomiarach dawek względnych, rozkładach dawek. Dawkomierze termoluminescencyjne mają ugruntowaną pozycję w dozymetrii in-vivo, a filmy dozymetryczne (możemy mówić o detektorach chemicznych) w pomiarach kontrolnych parametrów fizycznych/geometrycznych aparatów terapeutycznych. Żele dozymetryczne próbują się przebić jako dawkomierze 3D. Podejmowane są również próby wykorzystania efektu Czerenkowa w QA radioterapii. Każdy z tych dawkomierzy ma swoje zalety i wady. Oprócz wymienionych wyżej cech: liniowości, rozdzielczości przestrzennej i czasowej ważny jest również czas, jaki upływa od pomiaru do informacji o wyniku pomiaru. Klisze dozymetryczne czy też DTL wymagają obróbki, czyli przede wszystkim czasu pomiędzy pomiarem a jego wynikiem. Komory jonizacyjne, dawkomierze półprzewodnikowe pozwalają na otrzymanie „natychmiast”



informacji o wyniku pomiaru. Ten element jest bardzo istotny, biorąc pod uwagę fakt, że czas trwania frakcji w technice FLASH to rząd sekundy. W tabeli 1 przedstawiono podstawowe różnice pomiędzy dawkomierzami bazującymi na pomiarze ładunku elektrycznego (ładunkowe), chemiczne i luminescencyjne.

Tabela 1 Podstawowe parametry korelacji odpowiedzi z mocą dawki, rozdzielczości przestrzennej i czasowej dla dawkomierzy „ładunkowych”, chemicznych i luminescencyjnych

Detektory	Korelacja moc dawki – odpowiedź	Rozdzielczość przestrzenna	Rozdzielczość czasowa
Ładunkowe	do 10^2 Gy/s	rzędu milimetrów	rzędu mikrosekund
Chemiczne	do 10^5 Gy/s	rzędu mikrometrów	powyżej sekundy
Luminescencyjne	do 10^5 Gy/s	w przedziale: milimetry - mikrometry	rzędu nanosekund

Źródło: Opracowanie własne.

Z dotychczasowych dokonań w zakresie dozymetrii promieniowania jonizującego naturalnym wyborem wydaje się być detektor mierzący ładunek elektryczny. Najmniejszy przedział liniowości detektora ładunkowego nie jest problemem, ponieważ dawka w impulsie w technice FLASH oscyluje wokół 10 Gy. Badania koncentrują się na modyfikacji komory typu Markus. Opracowano detektory, które korelują odpowiedź z mocą dawki do wartości 10 Gy/s w impulsie. Algorytmy obliczające rozkłady dawek – to kolejny problem fizyczny do rozwiązania. Pojawiły się już pierwsze dostępne programy, które bazują na modelowaniu MonteCarlo [9, 10]. Wymagają one dużych mocy obliczeniowych, co jak się wydaje, nie powinno być przeszkodą w przyszłości ze względu na rozwój techniki informatycznej. Jednak sam model Monte Carlo to jedno, a poprawne opisanie zjawisk zachodzących w przekazywaniu energii dla tak dużych mocy dawek to zupełnie inna sprawa. W tym zakresie nie poznaliśmy jeszcze dokładnie efektów przekazywania energii, nie wiemy, które zjawiska dominują, z jakim prawdopodobieństwem. Niewątpliwie połączenie możliwości protonoterapii z techniką FLASH pozwoli na wykorzystanie zalet obu tych technik napromieniania [11, 12]. Pomimo że ruchomość narządowa w technice FLASH jest „nieistotna”, to dokładne zdefiniowanie położenia objętości do leczenia i narządów krytycznych – jak najbardziej. Wprawdzie problem adaptacyjnej radioterapii wydaje się mało znaczący, to jakość obrazowania jest bardzo istotna. Dlatego badania prowadzone są również w kierunku poprawy obrazowania w tej technice [13].

Zagadnienie radiobiologiczne

Niewątpliwie wyjaśnienia wszystkich efektów biologicznych związanych z techniką FLASH spoczywa na radiobiologach. To zupełnie nowe zjawiska, wywołane tak dużą mocą dawki. Wydaje się, kluczową rolę odgrywa tlen, a raczej jego niedobór w komórkach nowotworowych, który wywołany jest dużą mocą dawki. Prawdopodobnie efekt tlenowy jest głównym powodem różnic pomiędzy odpowiedzią na napromienienia komórek

nowotworowych i zdrowych. Efekt tlenowy odkryto w latach sześćdziesiątych ubiegłego wieku. Badania na komórkach wskazywały, że komórki (hodowle komórkowe) z większą zawartością tlenu są bardziej promieniowrażliwe na promieniowanie jonizujące w stosunku do tych, które zawierały mniejszy procent tlenu (hipoksja). Wytłumaczenie tego zjawiska wydaje się dość jednoznaczne: wytworzone w czasie oddziaływania promieniowania z materią wolne rodniki, z dużym prawdopodobieństwem wchodzi w reakcje z atomami tlenu, przez co nie wracają do poprzedniego stanu. Brak tlenu umożliwia wolnym rodnikom, przynajmniej w dużej części, wrócić do stanu podstawowego. Nie następuje uszkodzenie komórek, czyli są promieniooporne. Ten efekt próbowano wykorzystać w praktyce klinicznej, podając pacjentom tlen przed seansem terapeutycznym, aby zwiększyć promieniowrażliwość komórek. Niestety, efekt, który obserwowano w hodowli komórek, nie zadziałał w praktyce klinicznej. Obecnie znamy ten efekt raczej ze strony negatywnego wpływu na efekty leczenia. Lite guzy w środkowej części są „mocno” niedotlenione, co powoduje wzrost ich promieniooporności.

Już w 1939 r. [6] Sax opublikował artykuł, w którym opisał różnice pomiędzy pęknięciami podwójnymi i pojedynczymi w łańcuchu DNA w zależności od mocy dawki. Zauważył, że kiedy promieniowanie przy „ultrawysokiej mocy dawki” 600 R/min porównano z mocą dawki 2 R/min, podwójne pęknięcia nici chromosomów zwiększyły się wraz z dawką, ale pojedyncze pęknięcia nie uległy znaczącej zmianie. W 1971 r. Hornsey i Bewley wykazali, że terapia elektronami o bardzo wysokich mocach dawek powodowała miejscowe niedotlenienie jelit i postawili hipotezę, że powoduje to względną odporność na promieniowanie, która w normalnej tkance może być postrzegana jako ochrona. Jednak ówczesne publikacje nie były w stanie wskazać, że ubytek tlenu jest podstawą tak zwanego efektu FLASH. Przed 2014 r. FLASH-RT był określane jako efekt błysku, który po raz pierwszy został zgłoszony przez Deweya i Boaga w 1959 r. Wówczas do napromieniania bakterii *Serratia marcescens* zastosowano promieniowanie rentgenowskie (1,5 MV). Badanie to wykazało, że w mieszaninie azotowo-tlenowej zawierającej 1% tlenu komórki są bardziej wrażliwe na promieniowanie niż w czystym azocie (bez tlenu) dla mocy dawki napromieniania ok. 1000 rad/min. Jednakże gdy zastosowano ultrawysoką moc dawki rzędu 10 kiloradów/mikrosekundę, w tej samej mieszaninie azotowo-tlenowej wykazywały niższą wrażliwość na promieniowanie, odpowiadającą napromienowaniu beztlenowemu. Podsumowując, badanie Deweya i Boaga wykazało, że napromienianie z bardzo wysoką mocą dawki może chronić bakterie w porównaniu z konwencjonalną mocą dawki [14]. W 2014 r. Favaudon poinformował, że stosowanie FLASH-RT do leczenia guzów płuc może prowadzić do całkowitej odpowiedzi i zmniejszenia wczesnej i późnej toksyczności wpływającej na normalną tkankę płuc.

FLASH-RT może zmienić teorie radiobiologii w następujący sposób. Pierwsza zmiana może dotyczyć pięciu R radiobiologii. Czas dostarczenia FLASH-RT jest zbyt krótki, aby nastąpiła



reoksygenacja, repopulacja i redystrybucja. Repopulacja może wystąpić, ale nie może wpłynąć na efekt radioterapii, ponieważ FLASH-RT wykonuje się tylko raz. Dlatego FLASH-RT może być związany z dwoma R: naprawą DNA i wewnętrzną wrażliwością na promieniowanie. Drugą zmianą może być wartość dawek granicznych dla zdrowych tkanek. Badania przedkliniczne potwierdziły, że w porównaniu z konwencjonalnym napromienianiem FLASH-RT wymaga wyższej dawki, aby wywołać ten sam stopień toksyczności. W rezultacie, gdy zdrowa tkanka zostanie napromieniana techniką FLASH-RT, zmieni się jej wartość α/β . Wygląda na to, że duża moc dawki powoduje, iż tkanki zdrowe w wyniku niedotlenienia są bardziej odporne na promieniowanie niż komórki nowotworowe, w których efekt niedotlenienia nie występuje z tak dużym prawdopodobieństwem. Rola stężenia tlenu w komórkach wydaje się być kluczowa w zrozumieniu FLASH-RT. Z dotychczasowych badań wynika, że zastosowanie techniki FLASH powoduje zmniejszenie prawdopodobieństwa odczynów popromiennych w tkankach zdrowych, co w konsekwencji może prowadzić do zwiększenia prawdopodobieństwa miejscowego wyleczenia. Istnieje również możliwość podania większych dawek w guzie nowotworowym, bez zwiększania ryzyka powikłań w tkankach zdrowych. Niewątpliwie połączenie możliwości protonoterapii czy też terapii jonami (węgla, helu) z techniką FLASH pozwoli na wykorzystanie zalet obu tych technik napromieniania [15].

Praktyka kliniczna

Niewiele można na ten temat powiedzieć, poza bardzo optymistycznym stwierdzeniem, że pierwszy pacjent został napromieniony techniką FLASH już w 2018 r. w Lozannie w Szwajcarii. Obecnie prowadzone są dwa badania kliniczne. Pierwsze rozpoczęło się w 2021 r. i dotyczy przerzutów do kości. Drugie rozpoczęło się w czerwcu 2022 r. w USA i również dotyczy przerzutów do kości. Warto jednak zwrócić uwagę na aspekt radioterapii adaptacyjnej, którą obecnie „żyje” świat radioterapii. Nowe aparaty terapeutyczne ukierunkowane są głównie na obrazowanie, tak aby zaadoptować aktualne wymiary i położenie guza oraz narządów krytycznych do wartości „referencyjnych”. Jeżeli uzmysłowimy sobie, że czas trwania jednego seansu terapeutycznego i całej radioterapii to rząd sekundy, to problem radioterapii adaptacyjnej przestanie istnieć [16].

Podsumowanie

FLASH-RT od 2014 r. jest rozwijana jako nowa metoda radioterapii, bazująca na nowych możliwościach radiobiologii. Bazuje ona na szybkim wyczerpaniu tlenu, wywołując przejściową hipoksję. Jednak dokładny mechanizm odpowiedzi pomiędzy tkankami zdrowymi oraz nowotworowymi ciągle pozostaje niejasny. FLASH-RT może przynieść zmiany w radioterapii, ograniczyć dawkę promieniowania deponowaną w tkankach zdrowych oraz

promować nowe metody łączenia radioterapii z innymi terapiami przeciwnowotworowymi. Może od nowa zdefiniować rolę leczenia promieniowaniem jonizującym w onkologii. Zanim FLASH-RT stanie się główną technologią radioterapii w zastosowaniach klinicznych, potrzeba więcej doświadczeń na zwierzętach. Tym niemniej, pierwsze badania kliniczne już się rozpoczęły. Należy opracować nowe metody dozimetrii promieniowania, zdefiniować poziomy reakcji oraz opracować wiarygodne algorytmy obliczania rozkładu dawki, w tym takie, które będą uwzględniały efekty radiobiologiczne. Wartości dawek krytycznych i terapeutycznych będą musiały być zdefiniowane od nowa. Podsumowując, dla FLASH-RT droga jest kręta, ale przyszłość wydaje się być pozytywna.

Piśmiennictwo

1. C. Foulada, M. Vozenin, V. Favaudona: *Radiothérapie «flash» à très haut débit de dose: un moyen d'augmenter l'indice thérapeutique par minimisation des dommages aux tissus sains?*, *Cancer/Radiothérapie*, 19, 2015, 526-531.
2. R. Khedri: *MR-Linac: Advances in Radiation Therapy*, 2021.
3. F. Geao, Y. Yang, B. Lin: *FLASH Radiotherapy: History and Future*, *Front. Oncol.*, 2021.
4. K. Peterson: *FLASH radiotherapy: What, how, and why?*, *Health & Medicine*, 2020.
5. A. Mazal, E. Diffender, B. Sorensen: *The current status of preclinical proton FLASH radiation and future directions*, *Medical Physics*, 2022, 2039-2054.
6. J. Moran, D. Jaffray, P. Taylor: *A roadmap to clinical trials for FLASH*, *Medical Physics*, 49, 2022, 4099-4108.
7. C. Bailat, P. Jorge, F. Romano: *Ultra-high dose rate dosimetry: Challenges and opportunities for FLASH radiation therapy*, *Medical Physics*, 49, 2022, 4912-4932.
8. M. Rahman, R. Zhang, M. Ashraf: *Dosimetry for FLASH Radiotherapy: A review of tools the role of radioluminescence and Cherenkov emission*, *Froniterin Physics*, 8, 2020.
9. H. Gao, J. Liu, Y. Lin: *Simultaneous dose and dose rate optimization (SDDRO) of the FLASH effect for pencil-beam-scanning proton therapy*, *Medical Physics*, 49, 2022, 2014-2025.
10. M. Ashraf, D. Gladstone, M. Rahman: *Treatment Planning System for Electron FLASH Radiotherapy: Open-source for Clinical Implementation*, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 4, 2022, 1023-1031.
11. J. Parsons, J. Hughes: *FLASH Radiotherapy: Current Knowledge and Future Insights Using Proton-Beam Therapy*, *Int. J. Mol. Sci.*, 21, 2020, 1-14.
12. S. Vande Water, M. Folkerts, M. Krieger: *A quantitative FLASH effectiveness model to reveal potentials and pitfalls of dose rate proton therapy*, *Medical Physics*, 49, 2022, 2026-2038.
13. B. Pogue, R. Zhang, E. Naqa: *Image guidance for FLASH radiotherapy*, *Medical Physics*, 49, 2022, 4109-4122.
14. K. Prise, K. Butterwirth, A. Friedl: *Radiobiology of the FLASH effect*, *Medical Physics*, 49, 2022, 1993-2013.
15. E. Hammond, G. Higgins, J. Wilson: *Ultra-High Dose Rate (FLASH) Radiotherapy: Silver Bullet or Fool's Gold?*, *Frontiers in Oncology*, 9, 2020.
16. K. Parodi, D. Carison, J. Farr: *FLASH: Current status and the transition to clinical uses*, *Medical Physics*, 49, 2022, 1972-1973.