



FLASH-терапия: перспективное направление в борьбе с опухолью

Карташев А.В.^{1, 2}, Бочкарева Т.Н.^{2, 1}, Анохина А.С.¹

¹ ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. академика А.М. Гранова» Минздрава России,

ул. Ленинградская, 70, пос. Песочный, Санкт-Петербург, 197758, Российская Федерация

² ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, ул. Кирочная, 41, Санкт-Петербург, 191015, Российская Федерация

Карташев Артем Владимирович, к. м. н., врач-радиотерапевт, ст. науч. сотр. отдела лучевых и комбинированных методов лечения ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. академика А.М. Гранова» Минздрава России, доцент кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России; <http://orcid.org/0000-0002-6714-6413>

Бочкарева Татьяна Николаевна, к. б. н., доцент кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России; <http://orcid.org/0000-0002-6660-4806>

Анохина Анастасия Сергеевна, врач-радиотерапевт отдела лучевых и комбинированных методов лечения ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. академика А.М. Гранова» Минздрава России; <http://orcid.org/0000-0002-8217-0462>

Резюме

На современном этапе научно-технического прогресса высокодозная лучевая терапия стала распространенным средством борьбы с тяжелыми онкологическими заболеваниями. Однако данный метод лечения ограничен радиочувствительностью нормальных тканей. Разработанная технология ультракороткой импульсной доставки дозы ионизирующего излучения в зону интереса (FLASH-терапия, или импульсная лучевая радиотерапия) позволяет достичь высокого уровня местного контроля над ростом опухоли при щажении здоровых тканей. В настоящем обзоре обобщены полученные экспериментальные данные, обосновывающие возможность перехода к клиническим исследованиям FLASH-терапии.

Ключевые слова: лучевая терапия; FLASH-терапия; защита здоровых тканей; обзор.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Статья выполнена в рамках подготовки госзадания № 37.8-2021 № 121040200139-1 «Разработка функционально-адаптивной радиохирургии опухолей головного мозга путем применения методики функциональной диагностики зон топического представительства скелетных мышц».

Для цитирования: Карташев А.В., Бочкарева Т.Н., Анохина А.С. FLASH-терапия: перспективное направление в борьбе с опухолью. Вестник рентгенологии и радиологии. 2021; 102(4): 240–6. <https://doi.org/10.20862/0042-4676-2021-102-4-240-246>

Для корреспонденции: Карташев Артем Владимирович, e-mail: arxiator@mail.ru

Статья поступила 17.03.2021

После доработки 12.04.2021

Принята к печати 13.04.2021

FLASH Radiotherapy: a Promising Direction in the Fight Against Cancer

Artem V. Kartashev^{1, 2}, Tatiana N. Bochkareva², Anastasiya S. Anokhina¹

¹ Granov Russian Research Center for Radiology and Surgical Technologies, ul. Leingradskaya, 70, Saint-Petersburg, 197758, Russian Federation

² Mechnikov North-Western State Medical University, ul. Kirochnaya, 41, Saint-Petersburg, 191015, Russian Federation

Artem V. Kartashev, Cand. Med. Sc., Radiotherapist, Senior Researcher, Department of Radiation and Combined Methods of Treatment, Granov Russian Research Center for Radiology and Surgical Technologies; Associate Professor, Chair of Radiation Diagnostics and Radiation Therapy, Mechnikov North-Western State Medical University; <http://orcid.org/0000-0002-6714-6413>

Tatiana N. Bochkareva, Cand. Biol. Sc., Associate Professor, Chair of Radiation Diagnostics and Radiation Therapy, Mechnikov North-Western State Medical University;
<http://orcid.org/0000-0002-6660-4806>

Anastasia S. Anokhina, Radiotherapist, Department of Radiation and Combined Methods of Treatment, Granov Russian Research Center for Radiology and Surgical Technologies;
<http://orcid.org/0000-0002-8217-0462>

Abstract

At the present stage of scientific and technological progress, high-dose radiotherapy has become a common way to combat severe cancers. However, this treatment option is limited by normal tissues radiosensitivity. The developed technology of ultrashort pulse delivery of a dose of ionizing radiation to the zone of interest (FLASH radiotherapy) can achieve a high local control over tumor growth while sparing healthy tissues. This review summarizes the experimental findings supporting the possibility of transitioning to clinical studies of FLASH radiotherapy.

Keywords: radiation therapy; FLASH radiotherapy; protection of healthy tissues; review.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The article was fulfilled as part of the preparation of the State Task No. 37.8-2021 No. 121040200139-1 "Development of functional-adaptive radiosurgery of brain tumors by applying the method of functional diagnostics of areas of topical representation of skeletal muscles".

For citation: Kartashev AV, Bochkareva TN, Anokhina AS. FLASH radiotherapy: a promising direction in the fight against cancer. Journal of Radiology and Nuclear Medicine. 2021; 102(4): 240–6 (in Russian). <https://doi.org/10.20862/0042-4676-2021-102-4-240-246>

For corresponding: Artem V. Kartashev, e-mail: arxiator@mail.ru

Received March 17, 2021

Revised April 12, 2021

Accepted April 13, 2021

Введение

Лучевая терапия (ЛТ) представляет собой один из основных методов в лечении онкологических заболеваний.

Как известно, биологическое действие ионизирующего излучения базируется на абсолютной величине поглощенной дозы, мощности дозы, а также распределении поглощенной дозы во времени. Указанные три параметра воздействия на биологические объекты находятся под пристальным вниманием радиотерапевтов. Кроме того, развитие технологий доставки дозы к мишени с появлением и эволюцией многолепестковых коллиматоров предоставляет дополнительные возможности для реализации запланированных (или желаемых) эффектов от облучения. Конформная лучевая терапия, управляемая по изображению с использованием портальной, рентгеновской и ультразвуковой визуализации, позволяет реализовать эскалацию дозы на мишень с приемлемыми дозовыми ограничениями для нормальных тканей и критических органов. Выбирая технологию облучения, можно задавать изменение таких параметров, как величина дозы за фракцию (стереотаксическая радиохирurgia (SRT), стереотаксическая радиотерапия (SBRT)), интенсивность фотонного пучка (IMRT), мощность дозы (модулированная по объему ротационная лучевая терапия (VMAT, RapidArc)). Не прекращаются работы по исследованию и реализации облучения с помощью протонов, быстрых и тепловых нейтронов, других ядерных частиц. Основной целью этих

исследований было и остается создание максимума дозы в опухолевом очаге при ее минимизации в окружающих тканях.

На настоящий момент, основываясь на богатом (более чем вековом) опыте лучевых терапевтов, выделяют несколько методик реализации: однократное, фракционное, фракционно-протяженное, непрерывное облучение. При однократном облучении всю предписанную дозу сразу же подводят к опухоли. При фракционном методе суммарную дозу делят на отдельные части. Это наиболее распространенный способ лучевой терапии. При фракционно-протяженном методе проводят разделение суммарной дозы на части и одновременно за счет снижения мощности дозы удлиняют время каждой фракции облучения (до 60 мин). Непрерывное облучение (в течение нескольких часов, дней) осуществляется при проведении внутритканевой и интритуполостной лучевой терапии.

Лимитирующим фактором в эскалации разовой и суммарной очаговых доз является толерантность здоровой ткани, повреждение которой в большой степени зависит от энергии ионизирующего излучения. Используемая первоначально для лечения опухолей рентгенотерапия, при которой максимум поглощенной дозы приходился на поверхность кожи, вызывала в зоне облучения местные лучевые реакции. По мере разработки и внедрения в клиническую практику электронов, тормозного рентгеновского излучения высоких энергий произошло смещение максимума погло-

щенной энергии в глублежащие ткани, что привело к снижению частоты местных лучевых реакций со стороны кожи и слизистых.

Дальнейшее совершенствование лучевого лечения было направлено на уменьшение объемов облучения за счет максимально возможного исключения нормальных тканей из области высокой дозы, сопоставимой с дозой в опухоли. Этот подход обеспечивается, с одной стороны, расширяющимися возможностями диагностики (функциональная диагностика), с другой – современными технологическими решениями в области дозиметрического планирования и реализации плана. Уменьшение объемов облучения позволяет подводить существенно более высокую поглощенную дозу к опухоли и укрупнить фракционирование, вплоть до однократного облучения. Широкое внедрение таких методов оценки распространенности опухолевого процесса, как спиральная компьютерная томография, магнитно-резонансная томография с контрастным усилением и другими опциями (спектроскопия, сосудистый режим и т.д.), усовершенствованные варианты ультразвукового исследования и позитронно-эмиссионной томографии, позволяют с высоким разрешением дифференцировать объемы «опухоль – нормальная ткань» и в результате более точно определять границы как самого новообразования (gross tumor volume, GTV), так и зоны субклинического его распространения (clinical target volume, CTV).

В дополнение к данному «визуально конформному» сохранению здоровых тканей для сокращения общей продолжительности лучевой нагрузки стала разрабатываться так называемая импульсная лучевая радиотерапия (ИмЛТ) [1, 2], которая может в скором времени стать основным фактором, способным повысить толерантность здоровой ткани. Это позволит проводить облучение более высокими терапевтическими дозами, а также откроет новые возможности для преодоления радиационной резистентности опухоли.

Что означает воздействие импульсного излучения?

Импульсная лучевая радиотерапия представляет собой сверхбыстрое облучение при дозах, которые, как правило, в несколько тысяч раз превышают дозы, применяемые в настоящее время в клинической практике [3]. Несмотря на то что и ИмЛТ, и стандартная лучевая терапия (СЛТ) первоначально характеризовались применением дозы средней мощности (более 40 Гр/с для ИмЛТ против 0,01 Гр/с для СЛТ) [3], всеобъемлющее определение будет более сложным, т.к. оно включает целый ряд взаимозависимых физических параметров: частота повторения, импульсы (количество

и ширина), а также общая продолжительность воздействия [4–6].

В новейших исследованиях указано, что ИмЛТ воспроизводится с применением 1–10 импульсов за 1,8–2 мкс, при этом общая продолжительность составляет менее 200 мкс, а мощность дозы в импульсе – выше $1,8 \times 10^5$ Гр/с. Кроме того, важно отметить, что в ходе всех данных исследований доза ЛТ применялась однофракционно [4–6].

По результатам изучения воздействия ИмЛТ на жировую ткань было показано, что данная методика обеспечивает высокий уровень щажения здоровых тканей. Подобное снижение повреждения нормальных тканей впервые было описано в 1960–70-х гг. на примере образца кишечника и кожи в эксперименте на мышах [7, 8]. В работах J.H. Hendry et al. также показано снижение степени повреждения здоровых тканей [9], связанного с применением импульсного излучения с частотой 50 импульсов в секунду и мощностью дозы выше 10^5 Гр/с. Это позволило снизить некротизацию тканей в хвосте мыши по сравнению с аналогичными дозами, подведенными при мощности дозы 10^3 Гр/с.

Таким образом, исследователям потребовалось более четырех десятилетий, чтобы в 2014 г. «вновь открыть» данное явление [1]. В дополнение к уже известным данным было показано избирательное влияние на опухоль и здоровые ткани, т.к. под воздействием ИмЛТ отмечен аналогичный противоопухолевый эффект по сравнению с СЛТ на примере образцов опухолевых тканей легких, молочной железы, головы и шеи. Кроме того, была продемонстрирована возможность увеличения дозы для воздействия на опухоль с помощью ИмЛТ без индукции повреждений здоровой ткани легких [1]. Результаты были аналогичны и в других исследованиях [10, 11].

Первое очевидное различие между ИмЛТ и СЛТ – это интервал времени, который необходим для доставки дозы: он варьирует от микросекунды до сотен миллисекунд при ИмЛТ и от секунд до десятков минут при СЛТ. По мнению исследователей [8, 9], подобный чрезвычайно короткий промежуток времени воздействия при ИмЛТ позволяет обеспечить на раннем этапе модуляцию радиохимических процессов, зависящих от концентрации кислорода в объеме облучаемой ткани. ИмЛТ способна вызывать быстрое потребление кислорода в облучаемых тканях и временную радиационно-индуцированную гипоксию, на что указано в ряде публикаций на примере образцов бактерий и эукариотических клеток [12–15], а также на мышах [8, 9]. В ходе исследований была определена зависимость между содержанием кислорода и действием импульсного излучения, т.е. установлено, что чрезмерное насыщение кислородом спо-

собно нивелировать воздействие импульсного излучения.

Наличие этой зависимости и связанная с ней защита здоровых тканей вызвали стремление провести исследования в клинической практике. Важное наблюдение, которое потенциально дает предпосылки к клиническому применению, – это доклиническое исследование на четырех группах подопытных животных: рыбки данио-рерио, мыши, карликовые свиньи и кошки, на которых была подтверждена гипотеза о том, что использование ИмЛТ значительно снижает лучевые повреждения в здоровых тканях по сравнению с СЛТ, обеспечивая при этом эффективное противоопухолевое воздействие [1, 8, 16].

Вторым значимым наблюдением, показавшим наиболее релевантный результат, стало исследование эскалации дозы. Были доставлены однократные дозы облучения в диапазоне от 22 до 34 Гр в режиме электронов с диаметром поля облучения 2,6 см на коже одного и того же животного в рамках одного и того же интервала времени. В результате отсутствовал некроз кожи на позднем этапе (спустя 9 мес). Облучение дозой 25 Гр со стандартной мощностью показало тот же эффект, что и при облучении дозой 34 Гр с применением ИмЛТ. Это позволило авторам предположить, что коэффициент корректировки дозы для ИмЛТ составляет по крайней мере 1,36 по сравнению со стандартной мощностью дозы. Примечательно, что, продолжив период наблюдения, исследователи не отметили изменений на позднем этапе на участках кожи при облучении ИмЛТ, на которых кожа выглядит макроскопически нормальной спустя 28 мес после облучения.

В работе KJ Harrington et al. [2] было изучено влияние ИмЛТ при большом поле облучения. В исследовании применили облучение ИмЛТ участка кожи карликовой свиньи размером $8 \times 8 \text{ см}^2$ дозой 31 Гр/с. В результате была отмечена поверхностная эритема с участками изъязвления спустя 5–7 мес после ИмЛТ с последующим полным регрессом поражений (7,5 мес после СЛТ) и без дальнейшей реакции спустя 11 мес. Данные результаты свидетельствуют о том, что эффект воздействия ИмЛТ может быть сопоставимым в случае облучения даже на большом объеме облучаемой ткани. Подобная повышенная толерантность здоровых тканей по сравнению с СЛТ предполагает возможность использования более высоких терапевтических доз ИмЛТ, что потенциально может привести к улучшенному локальному контролю в ряде клинических радиорезистентных опухолевых образований.

Дальнейшие исследования по оценке терапевтического эффекта в зависимости от объема и мощности дозы были проведены на кош-

ках со спонтанным плоскоклеточным раком кожи носа. В ходе увеличения однократных доз облучения в диапазоне от 25 до 41 Гр не было отмечено повреждений нормальных тканей [16], которые ограничивали бы дозу, при этом значения максимально переносимой дозы не было достигнуто. Отмечены лишь минимальные или слабые реакции слизистой оболочки и кожи. Также достигнут высокий уровень контроля опухоли, который был больше на 84% (за период наблюдения 12 мес) по сравнению с СЛТ. В ходе сравнения результатов после проведения ИмЛТ с исследованиями, в которых применялась фракционированная ЛТ, соотношение толерантности к эффективности оказалось заметно выше при ИмЛТ [17]. Это согласуется с улучшением дифференцированного воздействия на здоровые и опухолевые ткани в случае применения чрезвычайно высокой дозы ИмЛТ за фракцию [10].

Третьим наблюдением, которое поддерживает целесообразность перехода к клиническому применению, является выраженный туморицидный эффект от применения ИмЛТ наряду с сохранением здоровой ткани. Все имеющиеся в настоящее время данные указывают на то, что ИмЛТ является изоэффективным методом по сравнению с СЛТ для лечения опухолей, что также показано с использованием глиобластомы человека U87, имплантированной подкожно мышам. Туморицидная эффективность ИмЛТ в сравнении с СЛТ была также доказана опытным путем на различных образцах опухолей у мышей (включая ксенотрансплантаты, ортотопические и трансгенные модели) в таких органах, как молочная железа, легкие, голова, шея, яичники и головной мозг. Это указывает на возможности значительного увеличения дифференцированного воздействия на здоровые и опухолевые ткани [1, 10].

Первым этапом при переходе к клиническому применению было бы логичным проведение оценки возможности реализации ИмЛТ с применением электронов малой энергии в условиях, максимально приближенных к тем, которые ранее использовались в ходе доклинических испытаний. Это дало бы возможность первоначально оценить и подтвердить концепцию о дифференциальном воздействии импульсного излучения на примере облучения опухолей у пациентов в клинике. Несмотря на то что пучки электронов малой энергии, которые можно было бы использовать для проведения ИмЛТ, являются широкодоступными, в настоящее время в мире существуют лишь единичные экспериментальные научные центры, где возможно проведение таких исследований.

Технически возможно провести настройку стандартных клинических линейных ускорителей для получения электронных пучков с мощ-

ностью дозы, превышающей 200 Гр/с, однако их дозиметрия и геометрические параметры подходят только для проведения испытаний на животных небольшого размера (размер поля для проведения ЛТ в несколько квадратных сантиметров на расстоянии нескольких сантиметров от источника). Данная конфигурация была успешно испытана при проведении биологических тестов в Стэнфордском университете (Калифорния) с модифицированным линейным ускорителем компании Varian [18], а модифицированный линейный ускоритель фирмы Elekta в настоящее время используется в Лундском университете (Швеция) [19]. В Больнице Университета Лозанны аппарат eRT6 Oriatron (5,6 МэВ, электронный линейный ускоритель, PMB, производитель – компания Peuplier, Франция) способен проводить ИмЛТ с размером поля до 20 см на расстоянии 100 см от источника [19]. Все указанные характеристики соответствуют требованиям процедуры клинического лечения поверхностного рака кожи, и в настоящее время проводится проверка возможности применения ИмЛТ на пациентах.

Второй прототип линейного ускорителя электронов, предназначенный для проведения ИмЛТ в контексте интраоперационной лучевой терапии, находится в стадии разработки и сможет работать при более высоких энергиях электронов – 10 МэВ. Данное устройство должно отвечать требованиям дальнейшего тестирования концепции ИмЛТ для пациентов с неполной резекцией неизлечимых онкозаболеваний (к примеру, опухолей поджелудочной железы). Основное преимущество такого подхода состоит в использовании условий, аналогичных тем, которые, как правило, применялись до настоящего момента, с целью демонстрации воздействия импульсного облучения, т.е. облучения высокой разовой дозой ЛТ с применением электронов малой энергии общей продолжительностью воздействия менее 200 мс.

Для лечения глубоколежащих опухолей необходимо разрабатывать методику ИмЛТ с применением электронов высокой энергии, альтернативную методике ИмЛТ с использованием рентгеновских лучей высокой энергии или протонов. Исследователи воспроизвели эффект воздействия ИмЛТ с помощью экспериментальной рентгеновской установки синхротронного излучения [17]. Эксперименты проводились с параметрами и мощностью дозы, аналогичными тем, которые были использованы в экспериментах с электронами малой энергии [10]. Однако создание клинического устройства, способного проводить импульсную терапию с применением рентгеновских лучей, подразумевает решение целого ряда задач технического характера. Одна из них состоит в обеспечении мощности пуч-

ка ускорителя по крайней мере в 100 раз выше, чем мощность, получаемая при генерации импульсных электронов и фотонов. Одним из проектов в стадии реализации является перспективная программа «Многонаправленная высокоэнергетическая гибкая сканирующая электронная лучевая терапия» (Pluridirectional High-energy Agile Scanning Electron Radiotherapy, PHASER). Другим возможным вариантом перехода к клиническому применению ИмЛТ может быть использование протонных пучков. В недавнем времени были разработаны специальные устройства получения протонов для ИмЛТ (средняя мощность дозы 40 Гр/с, площадь лечебного поля $1,2 \times 1,2 \text{ см}^2$) в экспериментальных целях [20]. Кроме того, быстрые сканирующие протонные пучки могут иметь даже более высокие мгновенные мощности дозы в каждом отдельном месте (выше 200 Гр/с), при этом общая продолжительность воздействия на всю опухоль может составлять несколько секунд. Генерируемая же средняя мощность дозы, может быть слишком низкой для того, чтобы вызвать импульсное излучение.

Выраженность дифференцированного эффекта от облучения при применении ИмЛТ диктует необходимость перехода к ее клиническому использованию. При этом важно обеспечить клиническую разработку ИмЛТ в глобальной перспективе с целью совершенствования методик лучевой терапии в целом, а также интеграции других важных факторов, к которым относятся, в частности, фракционирование и оптимизация объема. Практически все доклинические исследования, которые были проведены до настоящего момента, были выполнены путем облучения с применением однократной дозы.

В экспериментальном исследовании на примере кошек самая высокая доза 41 Гр выявила эквивалентное воздействие по сравнению с дозой 25 Гр, при этом значение максимальной переносимой дозы не было достигнуто. Этот факт убедительно свидетельствует о том, что клиническое применение ИмЛТ терапии даст возможность использования высоких доз на фракцию, однако это не означает, что все лечение должно проводиться однофракционно. Клиническое применение ИмЛТ может быть выполнено в качестве «повышения» дозы в диапазоне 20–25 Гр, она может использоваться на начальном этапе терапии и сопровождаться высокоточной традиционной по мощности СЛТ. Большая часть опухолей пребывает в состоянии гипоксии и, следовательно, не будет защищена переходной гипоксией, вызванной применением ИмЛТ, в то время как на прилегающие здоровые ткани будет усилено дифференцированное воздействие.

Другая важная задача при переходе к клиническому применению ИмЛТ заключается в разработке оптимальных технологий с точки зрения высокой точности доставки дозы ионизирующего излучения к опухоли, аналогичных технологиям, используемым в современных коммерческих аппаратах. Действительно, биологическая защита здоровой ткани, которая обеспечивается посредством ИмЛТ, должна рассматриваться как дополнение к защите здоровых тканей, достигаемой путем высокой точности доставки дозы.

В будущем еще до клинического использования необходимо провести анализ потенциальных рисков, связанных со сверхбыстрой доставкой ИмЛТ. Принцип ИмЛТ заключается в выпуске ограниченного количества импульсов (10 и менее). Безопасное облучение может быть достигнуто с помощью системы контроля и остановки подачи дозы путем ее контроля импульс за импульсом. Необходимые высокоскоростные детекторы, электронные технологии быстрого сбора и обработки сигналов, как правило, применяются в лабораториях физики высоких энергий для управления ускорителями частиц и могут быть адаптированы к системам лечения методом ИмЛТ.

Заключение

Обеспечение доставки высоких доз и, как результат, больший кумулятивный эффект от воздействия ионизирующего излучения на клетки опухоли зависят от нашей способности защитить здоровые ткани в процессе облучения. За последние более чем 100 лет такие параметры облучения, как фракционирование и оптимизация объема, стали мощными инструментами для увеличения дифференцированного воздействия на опухоль и здоровые ткани. ИмЛТ выступает в качестве дополнительного потенциально эффективного метода. Постоянство эффекта при воздействии на ткани и виды живых организмов наряду с преимуществами, которые мы наблюдаем в ходе целого ряда доклинических исследований ИмЛТ, подтверждают обоснованность перехода к клиническому применению. Это открывает новые возможности для совершенствования имеющихся методик лучевой терапии, в особенности при лечении резистентных опухолей. Первым шагом в реализации этих возможностей будет решение вопросов технического характера для того, чтобы обеспечить применение электронов высокой энергии, рентгеновских лучей или протонов при мощности дозы ИмЛТ.

Литература [References]

1. Favaudon V, Caplier L, Monceau V, et al. Ultrahigh dose-rate FLASH irradiation increases the differential response between normal and tumor tissue in mice. *Sci Transl Med*. 2014; 6(245): 245ra93. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3008973>.
2. Harrington KJ. Ultrahigh dose-rate radiotherapy: next steps for FLASH-RT. *Clin Cancer Res*. 2019; 25(1): 3–5. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-18-1796>.
3. Zhou S, Zheng D, Fan Q, et al. Minimum dose rate estimation for pulsed flash radiotherapy: a dimensional analysis. *Med Phys*. 2020; 47(7): 3243–9. <https://doi.org/10.1002/mp.14181>.
4. Bourhis J, Montay-Gruel P, Gonçalves Jorge P, et al. Clinical translation of FLASH radiotherapy: why and how? *Radiother Oncology*. 2019; 139: 11–7. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2019.04.008>.
5. Buchsbaum JC, Coleman CN, Espey MG, et al. FLASH radiation therapy: new technology plus biology required. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2021; 110(4): 1248–9. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2021.01.053>.
6. de Kruijff RM. FLASH radiotherapy: ultra-high dose rates to spare healthy tissue. *Int J Radiat Biol*. 2020; 96(4): 419–23. <https://doi.org/10.1080/09553002.2020.1704912>.
7. Field SB, Bewley DK. Effects of dose-rate on the radiation response of rat skin. *Int J Radiat Biol Relat Stud Phys Chem Med*. 1974; 26(3): 259–67. <https://doi.org/10.1080/09553007414551221>.
8. Hornsey S, Alper T. Unexpected dose-rate effect in the killing of mice by radiation. *Nature*. 1966; 210(5032): 212–3. <https://doi.org/10.1038/210212a0>.
9. Hendry JH, Moore JV, Hodgson BW, Keene JP. The constant low oxygen concentration in all the target cells for mouse tail radionecrosis. *Radiat Res*. 1982; 92(1): 172–81. <https://doi.org/10.2307/3575852>.
10. Montay-Gruel P, Petersson K, Jaccard M, et al. Irradiation in a flash: unique sparing of memory in mice after whole brain irradiation with dose rates above 100 Gy/s. *Radiother Oncol*. 2017; 124(3): 365–9. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2017.05.003>.
11. Omyan G, Musa AE, Shabeeb D, et al. Efficacy and toxicity of FLASH radiotherapy: a systematic review. *J Cancer Res Ther*. 2020; 16(6): 1203–9. https://doi.org/10.4103/jcrt.JCRT_180_20.
12. Dewey DL, Boag JW. Modification of the oxygen effect when bacteria are given large pulses of radiation. *Nature*. 1959; 183(4673): 1450–1. <https://doi.org/10.1038/1831450a0>.
13. Dewey DL. An oxygen-dependent X-ray dose-rate effect in *Serratia marcescens*. *Radiat Res*. 1969; 38(3): 467–74. <https://doi.org/10.2307/3572606>.
14. Epp ER, Weiss H, Djordjevic B, Santomaso A. The radiosensitivity of cultured mammalian cells exposed to single high intensity pulses of electrons in various concentrations of oxygen. *Radiat Res*. 1972; 52(2): 324–32.
15. Weiss H, Epp ER, Heslin JM, et al. Oxygen depletion in cells irradiated at ultra-high dose-rates and at conventional dose-rates. *Int J Radiat Biol Relat Stud Phys Chem Med*. 1974; 26(1): 17–29. <https://doi.org/10.1080/09553007414550901>.
16. Huang CC, Mendonca MS. News FLASH-RT: to treat GBM and spare cognition, fraction size and total dose matter. *Clin Cancer Res*. 2021; 27(3): 662–4. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-20-4067>.

17. Montay-Gruel P, Bouchet A, Jaccard M, et al. X-rays can trigger the FLASH effect: ultra-high dose-rate synchrotron light source prevents normal brain injury after whole brain irradiation in mice. *Radiother Oncol.* 2018; 129(3): 582–8. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2018.08.016>.
18. Loo BW, Schuler E, Lartey FM, et al. (P003) Delivery of ultra-rapid flash radiation therapy and demonstration of normal tissue sparing after abdominal irradiation of mice. *Int J Radiat Oncol.* 2017; 98(2 Suppl.): E16. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2017.02.101>.
19. Jaccard M, Durán MT, Petersson K, et al. High dose-per-pulse electron beam dosimetry: commissioning of the Oriatron eRT6 prototype linear accelerator for preclinical use: commissioning. *Med Phys.* 2018; 45(2): 863–74. <https://doi.org/10.1002/mp.12713>.
20. Lempart M, Blad B, Adrian G, et al. Modifying a clinical linear accelerator for delivery of ultra-high dose rate irradiation. *Radiother Oncol.* 2019; 139: 40–5. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2019.01.031>.