

Giada Petringa^{1,4}, Giuliana Milluzzo¹, Pablo Cirrone^{1,5}, Dario Giove², Luca Labate³, Leonida A. Gizzi³

Nuove prospettive per l'adroterapia con gli acceleratori laser-plasma

New perspectives for hadron therapy with laser-plasma accelerators

¹ Istituto Nazionale di Fisica Nucleare, Laboratori nazionali del Sud, Catania (Italia)

² Istituto Nazionale di Fisica Nucleare, LASA, Segrate (MI) (Italia)

³ Consiglio Nazionale delle Ricerche, Istituto Nazionale di Ottica (CNR-INO), Pisa (Italia)

⁴ ELI Beamlines, Institute of Physics (IoP), Czech Academy of Sciences (CAS), Dolní Břežany (ELI), Prague, Repubblica Ceca

⁵ Dipartimento di Fisica ed Astronomia "E Majorana", Università di Catania, Catania (Italia)

Riassunto. Tra le applicazioni mediche principali dei fasci di ioni, di particolare interesse è il loro impiego nella radioterapia oncologica, denominata adroterapia. L'adroterapia è oggi disponibile in pochi centri specializzati presso i quali sono installati grandi, complessi e costosi acceleratori di particelle, inizialmente sviluppati per studi di fisica fondamentale. Dagli anni 2000, la ricerca di base ha portato allo sviluppo di nuove tecniche di accelerazione di ioni basate sulla interazione di impulsi laser ultra intensi con la materia, potenzialmente in grado di accelerare protoni ad energie di interesse per le applicazioni mediche ed radioterapiche. Studi recenti, capaci di integrare queste tecniche di accelerazione con siste-

Abstract. Among the main medical applications of ion beams, of particular interest is their use in oncological radiotherapy, called hadron therapy. Nowadays, this treatment is only available at a few specialized centers where large, complex and expensive particle accelerators have been installed, which were originally developed for fundamental physics research. Since the 2000's, basic research has led to the development of new techniques of ion acceleration based on the interaction of ultra-intense laser pulses with matter, which is potentially able to accelerate protons up to the energy needed for medical and radiotherapy applications. Recent studies showed the possibility of coupling these novel acceleration techniques to particle beam transport lines; these studies thus open to the usage of such beams for radiobiology experiments, for research into the fundamental mechanisms of the interaction of radiation with biological systems, and for medical applications.

Keywords. Intense lasers, plasma acceleration, radiotherapy.



mi di trasporto dei fasci prodotti, stanno dimostrando che è possibile, a partire da queste sorgenti, realizzare fasci con caratteristiche di interesse per la radiobiologia, per lo studio dei meccanismi fondamentali nell'interazione della radiazione con i sistemi biologici e per le applicazioni mediche.

Parole chiave. Laser alta intensità, accelerazione a plasma, radioterapia.

La radioterapia rappresenta uno degli approcci più importanti, insieme alla chirurgia ed alla chemioterapia, per la cura del cancro: in base a dati recenti, si stima che circa il 50% dei pazienti oncologici vengano sottoposti, durante il decorso della malattia, ad un trattamento radioterapico, anche se questa percentuale presenta grandi variazioni tra le diverse aree geografiche.

La radioterapia si avvale di radiazioni ionizzanti in grado, cioè, di ionizzare gli atomi dei tessuti attraversati e indurre un danno letale alle cellule tumorali. L'entità del danno indotto dipende dal rilascio di energia, usualmente descritta in termini di *dose*, ovvero energia assorbita dal tessuto per unità di volume. Dato che tutti i tessuti, in generale, sono suscettibili al danno da radiazione, il principale fattore limitante della radioterapia è rappresentato dalla necessità di contenere il danno ai tessuti sani che circondano il tumore. Un trattamento radioterapico mira, dunque, a indurre nelle cellule che costituiscono la massa tumorale "bersaglio" il maggior danno possibile, minimizzando al contempo il danno al tessuto circostante.

Along with surgery and chemotherapy, radiology represents one of the most important approaches for treating cancer. According to recent studies, it can be estimated that 50% of cancer patients undergo radiotherapy treatments during the course of the illness, although this percentage shows great variation among geographic areas.

Radiotherapy uses ionizing radiation to ionize the atoms of the traversed tissues, in order to cause lethal damage to tumor cells. The extent of the induced damage depends on the release of energy, which is normally described in terms of doses, that is, the amount of energy absorbed by the tissue per unit of volume. Given that all tissues are generally susceptible to radiation damage, the main limiting factor of radiotherapy consists in the need to limit the damage to the healthy tissue which surrounds the tumor. Radiotherapy, then, aims to cause as much damage as possible to the cells which make up the "target" tumor mass, while at the same time minimizing damage to the surrounding tissue.

In this regard, a first consideration consists in the observation that, following radiation damage which is not immediately lethal, cells are able to activate chemical and biological processes that repair the damage in question. With the same administered dose, tumor cells have a reduced capacity and/or velocity of repairing compared to healthy cells, at least in most tumors. In particular, practitioners speak of an interval of radiation doses, the so-called "therapeutic window", within which resulting damage to healthy tissue is relatively limited, contrary to what happens in the tumor mass. Ultimately, this leads to so-called "fractioning" of doses, to be administered in several sessions spread out over time.

A questo riguardo, una prima considerazione consiste nell'osservare che le cellule sono in grado di mettere in atto, in seguito ad un danno da radiazione non immediatamente letale, processi chimico-biologici di riparazione del danno stesso; a parità di dose ricevuta, le cellule tumorali possiedono, almeno nella maggior parte dei tumori, una ridotta capacità e/o velocità di riparazione in confronto alle cellule sane. In particolare, esiste un intervallo di dose di radiazione, la cosiddetta "finestra terapeutica", entro la quale il danno risultante al tessuto sano è relativamente limitato, contrariamente a quanto accade alla massa tumorale; questo porta, in ultima analisi, al cosiddetto "frazionamento" della dose da impartire in più sessioni distribuite nel tempo.

La ricerca biomedica punta in generale ad accrescere questa finestra terapeutica, cercando meccanismi biologici che risultino, a parità di dose rilasciata, in un maggior danno alle cellule tumorali o ad un minore danno alle cellule sane. Il cosiddetto "effetto FLASH" osservato di recente [1] si inserisce in questo contesto e verrà descritto in maggior dettaglio nel seguito. Un secondo metodo per accrescere l'efficacia dei trattamenti radioterapici consiste nel massimizzare il rapporto tra la dose depositata nel tessuto tumorale e quella depositata nel tessuto sano. Questo è possibile sia variando il tipo e l'energia delle particelle ionizzanti che impiegando complesse configurazioni di irraggiamento del tumore.

A oggi, la radioterapia è effettuata mediante l'utilizzo di radiazioni aventi caratteristiche differenti. In *radioterapia convenzionale* vengono utilizzati elettroni e fotoni mentre, nella cosiddetta *adroterapia* si utilizzano particelle quali protoni e ioni. La scelta nell'utilizzo di una radioterapia convenzionale piuttosto che

Biomedical research generally aims to expand this therapeutic window by searching for biological mechanisms that produce greater damage to tumor cells or less damage to healthy ones, at the same dose level. The so-called FLASH effect that has recently been observed [1] can be framed in this context; it will be described in more detail below. A second method for increasing the effectiveness of radiotherapy treatments consists in maximizing the ratio between the dose reaching the tumor tissue and that reaching healthy tissue. This is made possible by both varying the type and energy of the ionized particles and using complex irradiation configurations on the tumor.

Today, radiotherapy is applied by means of the use of radiations with different characteristics. *Conventional radiotherapy* uses electrons and photons; by contrast, *hadron therapy* uses particles, such as protons and ions. The decision to use conventional radiotherapy rather than hadron therapy is made on the basis of the anatomical region to be treated – whether, for example, it is close to a vital organ – and of the radio resistance of the tumor.

Hadron therapy takes advantage of the particular pattern of energy loss of charged particles in physiological material, and in particular of the so-called Bragg peak. This allows for energy to be deposited deep into tumors with extreme precision while minimizing damage to the surrounding healthy tissue. In addition, ions have the advantage, from a biological point of view, of having a greater biological effectiveness with respect to conventional radiation (electrons and photons) at the same dosage level; they prove to be essential in the case of particularly resistant neoplasia and/or ones which are close to particularly radiosensitive critical organs.

dell'adroterapia viene compiuta tenendo conto della regione anatomica da trattare, ad esempio, se vicina ad un organo vitale, e della radioresistenza della patologia tumorale.

L'adroterapia sfrutta il peculiare andamento della perdita di energia delle particelle cariche nella materia in funzione della profondità, la cosiddetta curva o "picco" di Bragg, che consente di depositare l'energia in modo estremamente preciso in profondità, minimizzando il danno ai tessuti sani circostanti. Gli ioni mostrano, inoltre, un vantaggio dal punto di vista biologico rispetto alle radiazioni convenzionalmente adoperate, quali fotoni ed elettroni, in quanto presentano una superiore efficacia biologica a parità di dose rilasciata e risultano quindi essenziali nel caso di forme neoplastiche particolarmente radioresistenti e/o vicine ad organi critici particolarmente radiosensibili.

L'adroterapia, tuttavia, richiede una strumentazione particolarmente complessa, ossia acceleratori di particelle quali ciclotroni e sincrotroni, i cui costi di costruzione, installazione ed esercizio sono ad oggi proibitivi per diversi Paesi e sistemi sanitari nazionali e ne limitano la diffusione nelle strutture ospedaliere.

Nel corso degli ultimi due decenni è emerso un campo di ricerca, la cosiddetta accelerazione laser-plasma, che ha portato a risultati molto rilevanti ed entusiasmanti anche per le prospettive di impiego in radioterapia. Un acceleratore laser-plasma si basa sull'impiego di impulsi laser di durata estremamente breve, pari a poche decine di femtosecondi, ed energia per impulso di qualche Joule. Impulsi laser con queste caratteristiche vengono generati utilizzando la tecnica nota come "Chirped Pulse Amplification" dimostrata per la prima volta nel 1985 da G.

Nonetheless, hadron therapy requires quite complex equipment, namely accelerators of particles such as cyclotrons and synchrotrons, whose construction, installation and operational costs are prohibitive for various countries and national health care systems today, thereby limiting their use in hospitals.

Over the last two decades, a new field of research has emerged, the so-called laser-plasma acceleration, which has led to some quite significant and encouraging results, including potential uses in radiotherapy. A laser-plasma accelerator is based on the use of laser pulses of extremely short duration, equal to only several tens of femtoseconds, and pulse energy of just a few Joules. Laser pulses with these characteristics are generated using the technique known as "Chirped Pulse Amplification," which was demonstrated for the first time in 1985 by G. Mourou and D. Strickland [2], who received the Nobel Prize for Physics in 2018 [3]. These pulses are focused, using reflective optics consisting of off-axis parabolic mirrors, onto a suitable target, within a focal spot with typical micrometer size. At the focal point, the intensity – that is, the power per unit surface – reaches extremely high levels, up to 10^{20} W/cm². This interaction immediately leads to the formation of a plasma and activates physical processes in the plasma which cause the acceleration of beams of electrons and protons/ions [4]. The accelerated fields allow the acceleration of particles on very small distances, up to three orders of magnitude smaller than those required on conventional radiofrequency accelerators, such as LINACs in the case of electrons or cyclotrons/synchrotrons in the case of hadrons. This approach allows particle beams with the typical energy required for radiotherapy applications

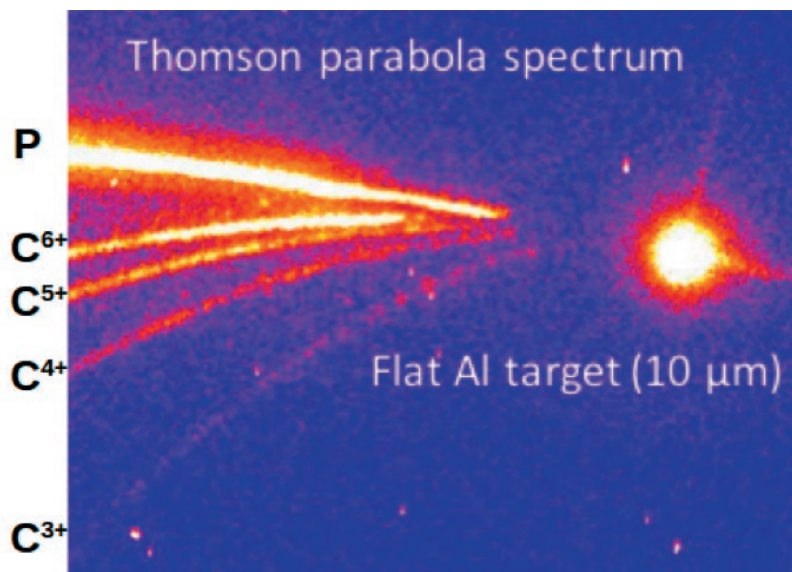


Figura 1. Un tipico segnale di adroni accelerati da irraggiamento di un bersaglio di alluminio di 10 μm di spessore con il laser ultra intenso del laboratorio ILIL durante una campagna di misura in preparazione all'esperimento LPA2 [5]. L'immagine mostra l'analisi ottenuta con la tecnica della parabola Thomson che consente di distinguere le varie specie ioniche e i relativi stati di carica e permette di ottenere una misura dell'energia di questi ioni.

Figure 1. A typical signal of accelerated hadrons obtained by the focusing an ultra-intense laser pulse on an aluminum target of 10 μm thickness, during a measurement campaign in preparation for an LPA2 experiment at the ILIL laboratory [5]. The image shows the analysis obtained with the Thomson parabola technique, which allows the various ionic types and relative charge states to be distinguished and the energy of these ions to be measured.

to be obtained using accelerators of reduced dimensions; for this reason they are also referred to as "tabletop" accelerators.

The characteristics of these beams, however, are peculiar when compared to those produced by conventional acceleration machines. In particular, particle beams accelerated via laser-matter interaction features more ionic species (see Figure 1), are more intense and of much shorter duration. In order to translate these beams to the medical practice, therefore, these characteristics require preliminary studies of their radiobiological effects, which are potentially different from those of conventional beams. In addition, techniques and devices which are commonly used to measure quantities necessary for their application – such as doses, flux and energy spectrum – require innovative approaches and new protocols.

In particular, what is needed is a beam transport and delivery system able, first of all, to eliminate undesired particles so as to assure that the beam's energy, intensity and geometric characteristics are such that they convey the required dose for each specific use. Once these critical points regarding generation, acceleration and transport have been addressed and resolved, we must consider that the clinical application of radiotherapy requires precise dosimetric control. The most suitable dosimeters for absolute dosimetry are those based on ionization chambers. Detectors using semiconductors, meanwhile, are employed to monitor relative doses. Finally, sometimes different types of passive dosimeters are used, such as films: these are detectors based on thermally or optically stimulated luminescence. Beams generated by lasers are very short and very intense; their dosimetric characterization requires the development of

Mourou e D. Strickland [2], insigniti del Premio Nobel per la Fisica nel 2018 [3]. Questi impulsi vengono focalizzati su un bersaglio con un'ottica in riflessione costituita da un paraboloide fuori asse, in uno *spot* di dimensioni micrometriche. Nel punto di fuoco l'intensità, ovvero la potenza per unità di superficie, raggiunge valori elevatissimi, fino a 10^{20} W/cm². Questa interazione porta immediatamente alla formazione di un plasma e consente di attivare nel plasma dei processi fisici che portano all'accelerazione di fasci di elettroni o protoni/ioni [4]. I campi acceleranti sono tali da permettere l'accelerazione di particelle su distanze molto contenute, fino a tre ordini di grandezza più piccole, a parità di energia finale della particella, rispetto al caso degli acceleratori convenzionali a radiofrequenza, come i LINAC nel caso degli elettroni o i ciclotroni/sincrotroni nel caso degli adroni. Questo approccio consente di ottenere fasci di particelle con energia di interesse per la radioterapia con acceleratori di dimensioni ridotte, per questo motivo anche denominati "table-top".

Le caratteristiche di questi fasci sono, però, peculiari, rispetto a quelli prodotti dalle macchine acceleratrici convenzionali. I fasci di particelle accelerati da interazione laser-materia contengono più specie ioniche (vedi Figura 1) e sono molto più intensi e temporalmente estremamente più brevi. Queste caratteristiche richiedono dunque, ai fini della traslazione nella pratica medica, lo studio preliminare dei loro effetti radiobiologici, potenzialmente diversi rispetto ai fasci convenzionali. Inoltre, le tecniche e i dispositivi che comunemente si utilizzano per la misura di quantità fondamentali per le applicazioni, come ad esempio la dose, la fluenza e lo spettro energetico, necessitano di innovativi approcci e nuovi protocolli.

new instruments rather than adaptation of existing equipment.

The delivery of dose in clinical irradiation with conventional beams is essentially based on two different methodologies: a precise scan of the volume in question using well confined beams, or a diffusion technique. The former method is quite complex, although it allows the area in question to be irradiated with great precision once it has been reconstructed by means of thousands of elements with defined volumes. This technique takes advantage of various parameters, such as an optimal definition of the energy and of the spatial distribution of the beam.

The temporal structure of laser-driven particle beams, which currently involves relatively low pulse frequency repetition rates, requires a new strategy for delivering the dose, given that it must be delivered within the same (or perhaps a shorter) time used for conventional treatment by a much lower number of pulses compared to conventional ion beams.

At the same time, acceleration by lasers generates single pulses which are quite intense and brief. Since each pulse releases a high dose, this may result in a different radiobiological effect compared to that caused by conventional beams. These elements must be studied in advance, first through *in vitro* studies with different lines of tumor cells and healthy tissues, and then by means of preclinical *in vivo* studies with irradiation of an animal model.

Different research lines on laser-plasma particle acceleration are being pursued at the Pisa section of the CNR's National Institute of Optics, based on the use of a laser system delivering ultra-short, ultra-intense pulses with power greater than 200 TW. In this context, the LPA2 experiment, funded by the National Institute of Nuclear Physics (INFN), is linked to the devel-

Risulta necessario un sistema di trasporto ed erogazione del fascio in grado, in primo luogo, di eliminare le particelle indesiderate e quindi garantire che l'energia del fascio, la sua intensità e le sue caratteristiche geometriche siano tali da erogare la dose richiesta per lo specifico utilizzo. Affrontati e risolti i punti critici legati al fenomeno di generazione, accelerazione e trasporto, si deve considerare che l'applicazione clinica della radioterapia richiede un controllo dosimetrico preciso. I dosimetri maggiormente adottati per la dosimetria assoluta sono quelli basati su camere a ionizzazione. Rivelatori basati sui semiconduttori vengono, invece, adoperati per monitorare la dose relativa. Infine, vengono talvolta utilizzati diverse tipologie di dosimetri passivi, inclusi film, rivelatori a luminescenza stimolata termica e ottica. I fasci generati dal laser sono fasci molto brevi e molto intensi, e la loro caratterizzazione dosimetrica richiede lo sviluppo di nuovi strumenti, più che un adattamento della strumentazione preesistente.

La somministrazione della dose nell'irradiazione clinica con fasci convenzionali fa riferimento sostanzialmente a due metodologie differenti: una scansione puntuale del volume d'interesse utilizzando fasci ben collimati oppure una tecnica di diffusione. Il primo metodo è piuttosto complesso ma consente di irradiare la zona di interesse con estrema precisione dopo una sua ricostruzione sulla base di migliaia di elementi di volume definiti, sfruttando parametri quali un'ottima definizione dell'energia e della distribuzione spaziale del fascio.

La struttura temporale dei fasci accelerati dal laser, caratterizzata ora da una bassa frequenza di ripetizione dell'impulso richiede una nuova strategia per l'erogazione della dose, poiché la dose deve essere erogata entro lo stesso (o forse

opment of initiatives within the research line devoted to the laser-plasma acceleration of ions, which has been carried over the last four years [4]. The goal is to transport proton beams in order to carry out studies on dosimetry and radiobiology with this type of beam. In a recent experimental campaign carried out in the context of this experiment, for the first time a proton beam with energy up to around 7 MeV has been transported and characterized from a dosimetric point of view. These results make possible the use of beams for studying radiobiological damage in controlled conditions; as such they are of great interest for future applications in radiotherapy.

Concerning the beam transport line, the involved scientists have chosen to use permanent magnetic quadrupoles (see Fig. 2) with very high gradients (ca. 100 T/m) and limited dimensions (lengths of 40 to 80 mm), and with the possibility of transporting beams with transverse geometric envelopes up to 20mm. Methods involving the use of pulsed magnetic solenoids are also being studied, taking advantage of the pulsed nature of the phenomenon of laser emission so as to be able to reach extremely high magnetic fields (up to 50 T) with solenoids as well.

Because of the high rate of doses typical of the proton beams accelerated via laser-plasma acceleration, which can reach values of 10^9 Gy/s (as compared to conventional values of 10-20 Gy/min), most detectors recommended for dosimetry, such as ionization chambers or solid state detectors, suffer from effects of signal saturation, which lowers their collection efficiency and therefore compromises their responses. For this reason, accurate measurement of doses can be achieved by using devices whose responses do not depend on the beam dose

più breve) tempo di trattamento convenzionale da un numero molto inferiore di impulsi rispetto ai fasci ionici convenzionali.

Allo stesso tempo, l'accelerazione da laser determina la generazione di singoli impulsi molto intensi e brevi che rilasciano una dose elevata e questo può dar luogo ad un effetto radiobiologico differente rispetto a quello indotto dai fasci convenzionali. Questi aspetti devono essere preliminarmente studiati, dapprima mediante studi in vitro con differenti linee cellulari tumorali e di tessuto sano, seguiti da studi preclinici in vivo con irradiazioni di un modello animale.

Presso il Laboratorio di Irraggiamento con Laser Intensi della sede di Pisa dell'Istituto Nazionale di Ottica del CNR sono attive linee di ricerca sull'accelerazione di particelle laser-plasma basate sull'impiego di un sistema laser ad impulsi ultracorti ed ultra intensi di potenza superiore a 200 TW. In questo contesto, l'e-

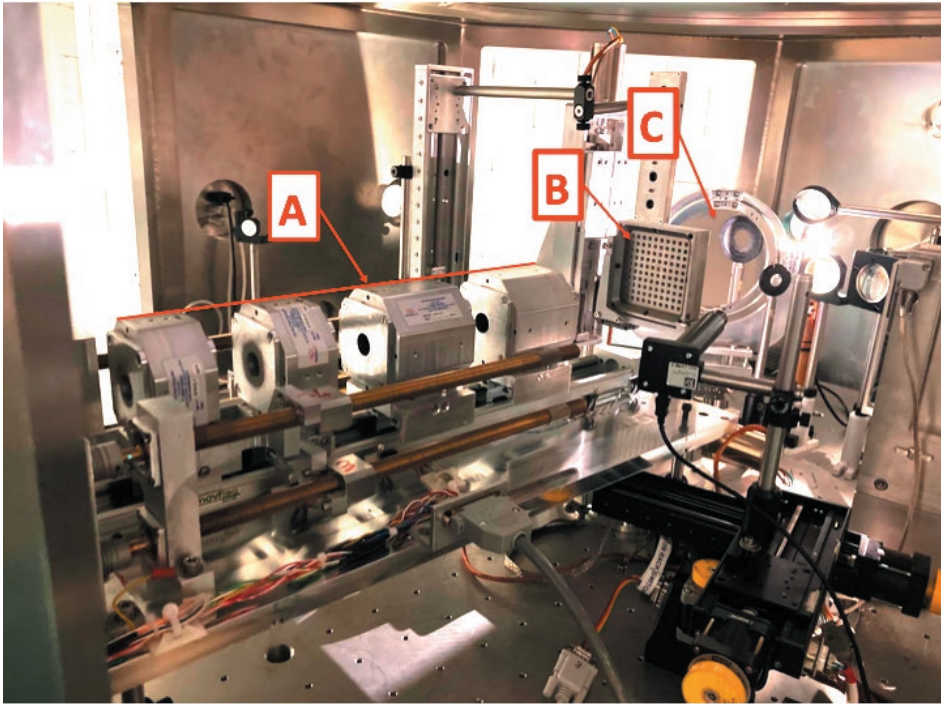


Figura 2. L'acceleratore laser-plasma di protoni sviluppato nell'ambito del progetto LPA2 e operante presso il Laboratorio di Irraggiamento Laser intensi (ILIL) del CNR-INO di Pisa. In primo piano è visibile il sistema di quadrupoli magnetici (A) per il trasporto del fascio di protoni sviluppati dall'INFN (Laboratori Nazionali del Sud e Sezione di Milano). I protoni vengono generati dall'interazione dell'impulso laser di 200 TW focalizzato sul target (B) dal sistema di focalizzazione costituito da un paraboloide fuori asse (C).

Figure 2. The laser-plasma proton accelerator developed in the context of the LPA2 project, used at the Intense Laser Irradiation Laboratory (ILIL) of the Pisa section of CNR-INO. The magnetic quadrupole system is visible in the foreground (A): this instrument, developed by the INFN (National Laboratories of the South and the Section of Milan), is used to transport the proton beam. The protons are generated by the interaction of the 200 TW laser pulse focused on the target (B) by the focusing system, which consists of an off-axis paraboloid.

sperimento "LPA2" finanziato dall'Istituto Nazionale di Fisica Nucleare (INFN) si collega all'attività di sviluppo della linea di ioni accelerati mediante interazione laser-plasma condotta negli ultimi anni [4] e si propone di trasportare il fascio di protoni per effettuare studi di dosimetria e radiobiologia con questo tipo di fasci. In una recente campagna sperimentale condotta nell'ambito di questo esperimento, è stato per la prima volta trasportato e caratterizzato dal punto di vista dosimetrico un fascio di protoni con energia fino a circa 7 MeV. Questi risultati aprono la strada alla possibilità di impiegare il fascio per misure di danno radiobiologico in condizioni controllate e di grande interesse per le future applicazioni in radioterapia.

Per quanto riguarda la linea di trasporto del fascio, si è scelto di utilizzare quadrupoli a magneti permanenti (vedi Figura 2) con gradienti elevatissimi (circa 100 T/m) e con dimensioni ridotte (lunghezze da 40 a 80 mm) con possibilità di trasportare fasci con involucri geometrici trasversali fino a 20 mm. Sono anche allo studio schemi che prevedono l'uso di solenoidi magnetici impulsati, per trarre vantaggio dalla natura pulsata del fenomeno di emissione laser così da poter raggiungere campi magnetici estremamente elevati (sino a 50 T) anche con solenoidi.

A causa dell'elevato rateo di dose dei fasci di protoni accelerati da laser, che può raggiungere valori di 10^9 Gy/s contro i valori convenzionali di 10-20 Gy/min, la maggior parte dei rivelatori raccomandati per la dosimetria, come le camere a ionizzazione o i rivelatori a stato solido, soffrono di effetti di saturazione del segnale che ne abbassano l'efficienza di raccolta e ne pregiudicano, quindi, la risposta. Per tale motivo, una misura accurata della dose può essere effettuata uti-

rate, such as the so-called Faraday Cup, radiochromic films or ionization chambers, as long as suitable correction factors are applied to the last mentioned. In this regard, the scientific community, and in particular the group of researchers at the National Laboratories of the South of the National Institute of Nuclear Physics (Catania, Italy), is developing innovative devices able to measure doses released by protons and ions produced by laser-plasma interaction, with an accuracy similar to that required for clinical applications. This development is of great importance in the context of future prospects for using such beams for multidisciplinary applications, such as radiobiology and perhaps also radiotherapy.

As we have already mentioned, an unexpected and particularly relevant biological effect for controlling damage to healthy tissues and side effects in radiotherapy has been recently observed and studied with beams with much higher dose rates than those traditionally used for clinical applications. To date, these observations show that this biological effect, known as the "FLASH" effect, is triggered with beams with a dose rate >40 -100 Gy/s, affecting in particular the response of healthy tissue cells, which show a greater survival rate compared to irradiation with beams with standard dose rates, typically 10-20 Gy/min. At the same time, experiments show that beams with these high dose rates maintain their effectiveness on tumor tissue. The use of these beams in the clinical practice of hadron therapy, then, could produce enormous advantages, in that it would allow for a reduction of damage to healthy tissues located near the tumor and for the simultaneous increase in the effectiveness of treatment of radio resistant tumors. For this reason, the study of the FLASH effect and the related

lizzando dispositivi la cui risposta non dipende dal rateo di dose del fascio, come la cosiddetta *Faraday Cup*, i film radiocromici o le camere a ionizzazione, a condizione di applicare a queste ultime opportuni fattori di correzione. A tal proposito la comunità scientifica, ed in particolare un gruppo di ricercatori dei Laboratori Nazionali del Sud dell'Istituto Nazionale di Fisica Nucleare (Catania, Italia), sta sviluppando dei dispositivi innovativi capaci di misurare la dose rilasciata da protoni e ioni prodotti da interazione laser-plasma con una precisione analoga a quella richiesta per applicazioni cliniche. Questo è di fondamentale importanza nella prospettiva futura di utilizzare tali fasci per applicazioni multidisciplinari come la radiobiologia e, in prospettiva, la radioterapia.

Come già anticipato, un effetto biologico inaspettato e particolarmente rilevante per il controllo del danno ai tessuti sani e degli effetti collaterali in radioterapia è stato recentemente osservato e studiato con fasci aventi ratei di dose molto più elevati di quelli tradizionalmente utilizzati per le applicazioni cliniche. Le osservazioni attuali mostrano che questo effetto radiobiologico, denominato effetto "FLASH", si innesca con fasci aventi un rateo di dose $>40-100$ Gy/s, ed ha un particolare impatto sulla risposta delle cellule dei tessuti sani che mostrano una maggiore sopravvivenza rispetto all'irraggiamento con fasci con rateo di dose standard, tipicamente $10-20$ Gy/min. D'altra parte, la sperimentazione sta dimostrando che i fasci con alto rateo di dose mantengono la loro efficacia sul tessuto tumorale. L'utilizzo di questi fasci nella pratica clinica della adroterapia, quindi, costituirebbe un enorme vantaggio in quanto permetterebbe la riduzione del danneggiamento dei tessuti sani situati in prossimità del tumore e il contempo-

basic biological and physical mechanisms has recently attracted the attention of the scientific community, leading researchers to specifically investigate to what extent the dose rate, temporal duration of the irradiation, and total released dose affect biological effectiveness. In this context, laser-accelerated proton beams, such as those studied by the scientists involved in the LPA2 experiment at the LLNL laboratory – which are characterized by very high dose rates, different orders of magnitudes (greater than those for which the FLASH effect has been observed) and extremely reduced temporal durations – make possible the study of a completely new and unexplored radiobiological regime, which cannot be achieved with conventional acceleration techniques.

The experimental platform which has been set up will allow researchers to pursue this type of study in the context of a wide-range multidisciplinary collaboration and connecting to similar initiatives which are currently being developed throughout the world [3], thanks to the availability of more and more advanced CPA laser technologies. Such initiatives include the European Extreme Light Infrastructure, which was recently inaugurated and established as a European consortium (ERIC), of which Italy is a founding member. The principal aim of these studies is to measure the biological damage caused by radiation, also in conditions that allow the biological bases of the FLASH effect to be investigated. To this purpose, a number of elements will turn out to be of fundamental importance: the stability of the laser-plasma source and the collection, transport and spectral selection of protons, on the one hand, and the dosimetry of the beam on the biological sample, on the other. The experimental campaigns car-

aneo aumento dell'efficacia del trattamento dei tumori radioresistenti. Per tale motivo lo studio dell'effetto FLASH e dei relativi meccanismi biologici e fisici di base ha recentemente attirato l'attenzione nella comunità scientifica e ha spinto ad investigare, nello specifico, quanto il rateo di dose, la durata temporale dell'irraggiamento e la dose totale rilasciata possano incidere sull'efficacia biologica. In questo contesto i fasci di protoni accelerati da laser come quelli studiati presso il laboratorio ILIL dalla collaborazione LPA2, caratterizzati da ratei di dose elevatissimi, diversi ordini di grandezza più elevati di quelli per i quali è stato osservato l'effetto FLASH, e da durate temporali estremamente ridotte, permettono di investigare un regime radiobiologico completamente nuovo e inesplorato, che non può essere raggiunto con le tecniche di accelerazione convenzionale.

La piattaforma sperimentale messa a punto consentirà questo tipo di studi nel quadro di ampie collaborazioni multidisciplinari e il collegamento con analoghe iniziative attualmente in fase di sviluppo in tutto il mondo [3] grazie alla disponibilità di tecnologie laser CPA sempre più avanzate, come l'Europea *Extreme Light Infrastructure* recentemente inaugurata e costituita come consorzio europeo (ERIC) di cui l'Italia tra i membri fondatori. Obiettivo principale di questi studi è la misura di danno biologico da radiazione, anche in condizioni tali da poter esplorare le basi biologiche dell'effetto FLASH. A questo scopo, fondamentali saranno la stabilità della sorgente laser-plasma, la raccolta, il trasporto e la selezione spettrale dei protoni da una parte e la dosimetria del fascio sul campione dall'altra, risultati acquisiti nella sperimentazione condotta in questi anni e che ha messo a frutto le competenze espresse dalla collaborazione tra il CNR e l'INFN.

ried out in the frame of the ongoing collaboration between CNR and INFN allowed insights on all these issues to be gained over the past few years.

References

- [1] Ultrahigh dose-rate FLASH irradiation increases the differential response between normal and tumor tissue in mice, Vincent Favaudon et al. *Sci Transl Med* 6, 245ra93 (2014).
- [2] Compression of amplified chirped optical pulses, D.Strickland, G.Mourou, *Optics Comm.*, 56, 219 (1985).
- [3] Gerard Mourou, Nobel Lecture: Extreme light physics and application", *Rev. Mod. Phys.*, 91, 030501 (2019).
- [4] Laser-Driven Sources of High Energy Particles and Radiation, Lecture Notes of the "Capri" Advanced Summer School, Leonida Antonio Gizzi et al., Editors, Springer Proceedings in Physics book series, SPPHY, volume 231, (2019).
- [5] Light Ion Accelerating Line (L3IA): Test experiment at ILIL-PW, L.A. Gizzi, F. Baffigi, F. Brandia, G. Bussolino, G. Cristoforetti, A. Fazzi, L. Fulgentini, D. Giove, P. Koester, L. Labate,b, G. Maero, D. Palla, M. Romé, P. Tomassini *NIM A* 909, 160 (2018).

Bibliografia

- [1] *Ultrahigh dose-rate FLASH irradiation increases the differential response between normal and tumor tissue in mice*, Vincent Favaudon et al. *Sci Transl Med* 6, 245ra93 (2014).
- [2] *Compression of amplified chirped optical pulses*, D.Strickland, G.Mourou, *Optics Comm.*, 56, 219 (1985).
- [3] *Gerard Mourou, Nobel Lecture: Extreme light physics and application*, *Rev. Mod. Phys.*, 91, 030501 (2019).
- [4] *Laser-Driven Sources of High Energy Particles and Radiation*, Lecture Notes of the “Capri” Advanced Summer School, Leonida Antonio Gizzi et al., Editors, *Springer Proceedings in Physics* book series, SPPHY, volume 231, (2019).
- [5] *Light Ion Accelerating Line (L3IA): Test experiment at ILIL-PW*, L.A. Gizzi, F. Baffigi, F. Brandia, G. Bussolino, G. Cristoforetti, A. Fazzi, L. Fulgentini, D. Giove, P. Koester, L. Labate, G. Maero, D. Palla, M. Romé, P. Tomassini *NIM A* 909, 160 (2018).