

## BIOLOŠKI UČINCI BRZIH NEUTRONA

D. WINTERHALTER

Zavod za fiziku Medicinskog fakulteta i Institut »Ruđer Bošković«, Zagreb

(Primljeno 29. IX 1981)

Prikazan je razvojni put primjene brzih neutrona u terapiji. Opisana su biološka svojstva brzih neutrona koja uvjetuju njihovu kliničku primjenu. Istaknute su prednosti neutronskog zračenja pred konvencionalnim fotonskim i elektronskim zračenjima. Dani su izvori brzih neutrona koji se najčešće upotrebljavaju u radioterapiji, kao i bitni fizički i biološki parametri tih neutrona. Navedena su do sada stečena klinička iskustva i perspektive primjene neutrona u radioterapiji.

U posljednje vrijeme ispituju se razne vrste zračenja djelotvornijih od fotonskog X i gama-zračenja, koje se donedavno isključivo primjenjivalo u radioterapiji. Posebna pažnja pridaje se izučavanju biološkog i terapijskog djelovanja brzih neutrona.

Reakcije na djelovanje neutronskog zračenja vrlo su slične reakcijama nastalim nakon X-zračenja. Međutim, za niske energije neutrona prodiranje u tkivo je neznatno i reakcije se dešavaju na površini kože, a uzrokovane su pogrešnim doziranjem.

Radiobiološka ispitivanja 1936. god. (1), dakle vrlo brzo nakon otkrića neutrona 1932. god. (2), upozorila su na mogućnost primjene brzih neutrona u liječenju tumora. Između 1938. i 1943. god. eksponirano je brzim neutronima iz ciklotrona Sveučilišta u Berkleyu, Kalifornija, 250 pacijenata s različitim vrstama tumora (3—5). Rezultati nisu zadovoljavali, jer su nastala znatna oštećenja kože i mekog tkiva prouzrokovana prevelikom dozom neutrona, a zbog nedovoljnog poznavanja osnovnih bioloških svojstava neutrona (6).

Nakon gotovo tri decenija brzi su neutroni ponovno primijenjeni u terapiji tumora 1964. god. u Hammersmith Hospital u Londonu (7). Nisu primijećena nikakva oštećenja normalnog tkiva, pa je uslijedila daljnja terapija (8). Uspjesi u liječenju tumora brzim neutronima u Hammersmith Hospital pridonijeli su da se do danas brojni centri u Evropi, Japanu i Sjedinjenim Američkim Državama bave radioterapijom brzim neutronima.

Ponovnu upotrebu brzih neutrona u radioterapiji omogućila su istraživanja bioloških svojstava neutrona koja im daju prednost pred fotonim zračenjima, kao što su efekt kisika, regeneracija oštećenja i frakcioniranje doza.

### BIOLOŠKA SVOJSTVA BRZIH NEUTRONA

Interakcija zračenja i materije ovisi o vrsti i energiji zračenja, kao i o sastavu i svojstvima materijala koji se zrači. Neutrone možemo prema energiji podijeliti u tri glavne grupe: spori neutroni energija od 0 do 1 keV; neutroni srednjih energija od 1 keV do 500 keV i brzi neutroni energija većih od 0,5 MeV (9). Nuklearni procesi kojima neutroni bilo kakvih energija prenose energiju biološkom sredstvu, stvaraju u tom sredstvu nabijene čestice i gama-kvante koji proizvode ionizaciju u tkivu (10). Neutroni svih energija proizvode u tkivu vrlo gustu ionizaciju, što rezultira velikim linearnim prijenosom energije (Linear Energy Transfer — LET) koja se mjeri u keV/ $\mu$ m (11). Spori se neutroni brzo zaustavljaju u tkivu, pa je njihovo djelovanje ograničeno i nisu prikladni za terapiju (12).

Biološko sredstvo sastoji se prvenstveno od lakih elemenata. U tablici 1. dan je maseni udio u postocima glavnih elemenata masnog tkiva, mišića i kostiju (13). Glavna nuklearna reakcija kojom brzi neutroni prenose energiju tkivu jest elastični sudar neutrona i protona, dakle n-p raspršenje, jer dominantna interakcija neutrona nastaje na vodik (14, 15). Rezultat te interakcije jest taj da 85%, pa čak i 95% energije brzih neutrona prenose tkivu odbijeni protoni.

Tablica 1  
*Karakteristike glavnih elemenata tkiva*

Element	Atomski broj Z	Maseni udio u postocima		
		Masti	Mišići	Kosti
Vodik	1	12,21	10,2	3,39
Ugljik	6	76,08	12,3	15,5
Dušik	7	—	3,5	3,97
Kisik	8	11,71	72,893	4,41
Natrij	11		0,08	0,06
Magnezij	12		0,02	0,21
Fosfor	15		0,2	10,2
Sumpor	16		0,5	0,31
Kalij	19		0,3	—
Kalcij	20		0,007	22,2

Ekperimentalna istraživanja ovisnosti energije i biološkog efekta brzih neutrona pokazala su da se maksimalni biološki efekt postiže brzim neutronima energije veće od 1 MeV, jer neutroni takvih energija prodiru dovoljno duboko u tkivo i mogu djelovati na dubinske tumore (16). Odbijeni protoni koji nastaju interakcijom brzih neutrona energija većih od 1 MeV i tkiva imaju LET do oko 100 keV/ $\mu$ m (17).

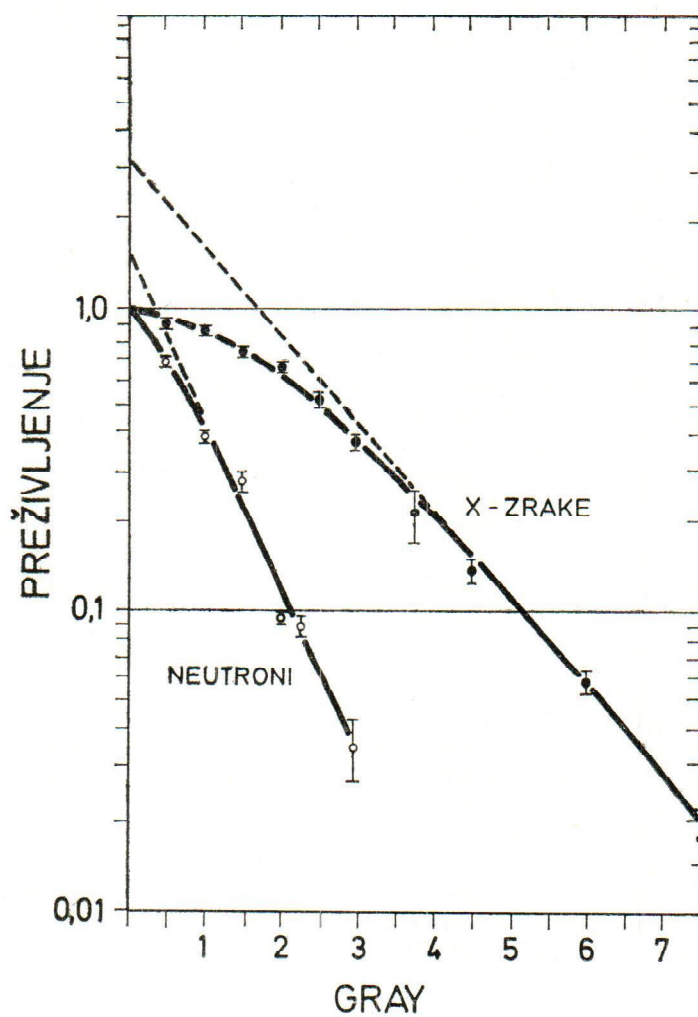
Biološki efekti zračenja niskog LET-a kao što su X i gama-zrake, bitno se razlikuju od djelovanja brzih neutrona, dakle zračenja visokog LET-a. Postoje tri bitne razlike između tih zračenja. Ponajprije, sve stanice sisavaca pokazuju veću osjetljivost za brze neutrone nego za zračenja niskog LET-a, zatim smanjenu sposobnost oporavka subletalnog oštećenja nakon ozračivanja brzim neutronima i konačno, djelovanje brzih neutrona na biološki sistem neznatno ovisi o njegovu zasićenju kisikom.

Na sl. 1. prikazano je preživljenje HeLa stanica zračenih X-zrakama energije 250 kV i neutronima energije 14 MeV (18). Iz slike je vidljiva veća osjetljivost za brze neutrone nego za X-zrake, kao i smanjena sposobnost oporavka od subletalnog oštećenja nakon ozračivanja brzim neutronima, što pokazuje početni dio krivulja. Naime, krivulje preživljenja nakon zračenja X-zrakama imaju obično u području malih doza »koljeno«, koje označuje akumulaciju subletalnog oštećenja uzrokovano oporavkom stanica između frakcioniranih doza X-zraka. Kod neutronskog zračenja »koljeno« je smanjeno ili potpuno nestaje, što znači da je oporavak između frakcioniranih doza manji (19). Stoga povećanje broja frakcioniranih doza doprinosi manje ukupnoj dozi neutronskog zračenja nego za fotonsko zračenje, što predstavlja prednost za terapiju s brzim neutronima.

Relativna biološka efikasnost (RBE) je kvantitativni izraz biološkog djelovanja različitih zračenja i karakteristika tog zračenja uz određene uvjete. Za neutrone RBE je numerički definiran kao omjer doze X zraka prema dozi neutrona potrebnoj da izazove isto oštećenje pod istim uvjetima. Tako brzi neutroni energije 6 MeV imaju RBE oko 3 ili više ovisno o uvjetima mjerenja. Za male doze neutrona, oko 1 Gy (doza zračenja mjeri se jedinicom joule/kilogram = Jkg<sup>-1</sup> koja se zove 1 gray (1 Gy)), RBE je velik i iznosi 3—4, vjerojatno zbog znatnog oporavka stanica od subletalnog oštećenja X-zrakama, a neznatnog oporavka s neutronima. S rastućom dozom RBE pada na oko 2,3 (18).

#### EFEKT KISIKA

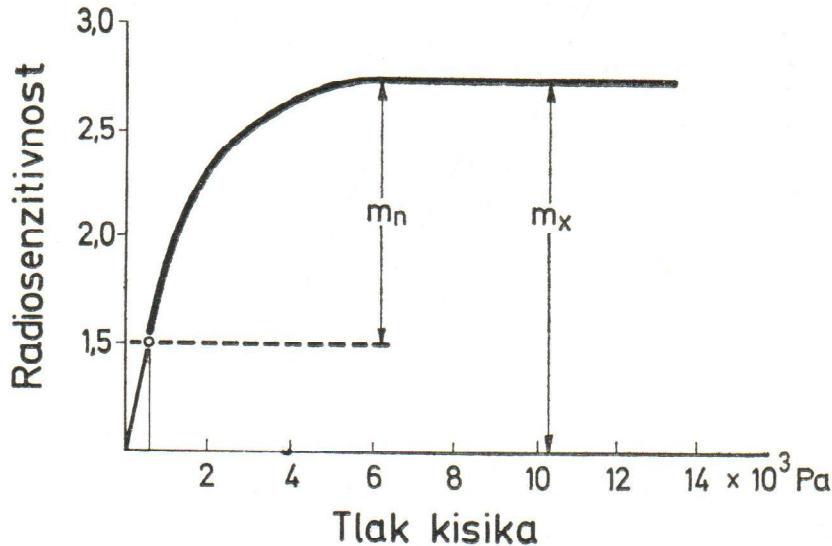
Ustanovljeno je da su biološki sistemi koji sadržavaju obilje molekularnog kisika mnogo osjetljiviji na zračenje od sistema u kome je sadržaj kisika malen (hipoksični uvjet), ili ga uopće nema (anoksični uvjet) (20). Omjer doze zračenja koja proizvede isti biološki učinak u tkivu bez kisika prema dozi u tkivu s kisikom kvantitativno određuje efekt kisika i označuje se OER, što je kratica za »Oxygen Enhancement



Sl. 1. Krivulja preživljenja HeLa stanica ozračenih X-zrakama i neutronima (18)

Ratio». Dokazana je prisutnost hipoksičnih stanica u tumorima što ih čini otpornim na zračenje (21), pa efekt kisika ima veliko kliničko značenje.

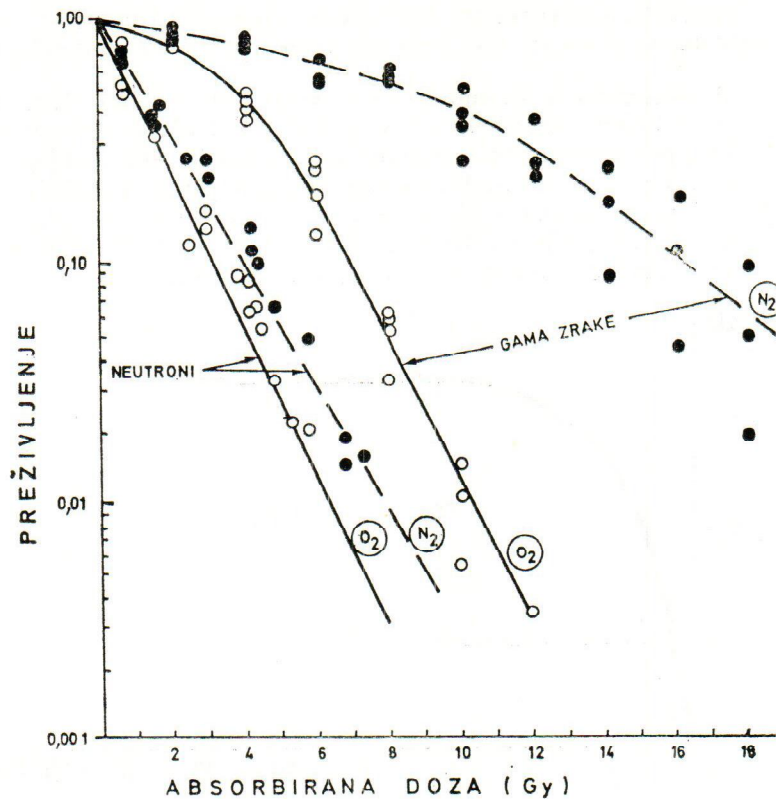
Na sl. 2. prikazana je ovisnost radiosenzitivnosti o tlaku kisika (22). Uz normalne uvjete, relativna radiosenzitivnost u oksigeniranim kapilarama tkiva približava se maksimumu, koji se postiže kod manjeg tlaka ( $m_n$  na slici 2) za ozračivanje brzim neutronima nego za X-zrake ( $m_x$  na slici 2). Radiosenzitivnost naglo pada ako se tlak kisika smanji ispod  $6 \times 10^3$  Pa. Oblik krivulje je isti za X-zrake i brze neutrone, premda je OER za brze neutrone mnogo manji nego za X-zrake.



Sl. 2. Ovisnost radiosenzitivnosti stanica sisavaca o tlaku kisika (22)

Učinak X-zraka u oksigeniranim uvjetima je oko tri puta veći od učinka u atmosferi dušika, dok se djelovanje brzih neutrona mijenja samo oko 1,6 puta (20). Prema tome, djelovanje brzih neutrona na biološki sistem neznatno ovisi o njegovu zasićenju kisikom. Omjer OER za X-zrake prema OER za brze neutrone zove se »faktor učinka« (23) i kvantitativno određuje porast efektivnosti brzih neutrona za odumiranje hipoksičnih stanica tumora. Efekt kisika stoga je jedna od najvažnijih prednosti brzih neutrona u liječenju tumora.

Sl. 3. pokazuje krivulje preživljenja stanica sisavaca ozračenih gama-zrakama i brzim neutronima u oksigeniranim ( $O_2$ ) i hipoksičnim ( $N_2$ ) uvjetima (24). Krivulje pokazuju senzitivirajući efekt kisika, kao i mnogo veće razlike u preživljenju između hipoksičnih i oksigeniranih stanica kod gama-zraka nego kod neutronskega zračenja.



Sl. 3. Krivulje preživljenja stanica sisavaca ozračenih gama zrakama i brzim neutronima u oksigeniranim (O<sub>2</sub>) i hipoksičnim (N<sub>2</sub>) uvjetima (24)

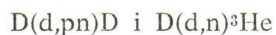
#### IZVORI NEUTRONA

Energija neutrona koji služe u terapiji mora biti oko 10 MeV (20) kako bi sposobnost prodiranja bila dovoljno velika i omogućila liječenje dubinskih tumora. Osim toga, da bi vrijeme ozračivanja bilo dovoljno kratko, potrebna je brzina doze od najmanje 0,1 Gy/min na udaljenosti 1 m od izvora (25), što na 100 cm<sup>2</sup> ozračene površine zahtijeva više od 10<sup>12</sup> neutrona/(sr. s) (26). Maleni izvor olakšava zaštitu i kolimaciju; čitav sistem mora biti jednostavan, što prikladniji za održavanje i jeftin (26).

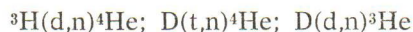
U radijacijskoj terapiji upotrebljavaju se dvije vrste neutronske izvora, i to ciklotroni i neutronske generatori. Nuklearne reakcije kojima se dobivaju brzi neutroni pomoću ciklotrona jesu:



Najčešće se upotrebljava d-Be reakcija, koja daje kontinuirani spektar neutrona srednje energije manje od 10 MeV. Ovom se reakcijom dobivaju brzi neutroni u M.R.C. (Medical Research Council) ciklotronu u Hammersmith Hospital u Londonu. Berilijeva meta bombardira se deuteronom energije 16 MeV, srednja energija neutrona je 7,5 MeV, a brzina doze 0,4 Gy/min (27). Osim berilijeve mete upotrebljavaju se u ciklotronima i plinske deuterijeve mete (28), pa se brzi neutroni dobivaju ovim reakcijama:



Ciklotroni su izvori intenzivnog kontinuiranog spektra brzih neutrona, pa je doprinos niskoenergetskih neutrona velik, što nije idealno, jer ti neutroni mogu štetno djelovati na normalno tkivo. Osim toga, ciklotroni su velikih dimenzija i skupi, a zbog njihove upotrebe za proizvodnju izotopa, teško dostupni radioterapeutu, stoga mnoge klinike i instituti upotrebljavaju za dobivanje brzih neutrona deuterij-tricij generatore. Ovi generatori proizvode monoenergetske neutrone energije 14 MeV i prinosa od  $10^{12}$  neutrona u sekundi, što daje brzinu doze od oko 0,05 Gy/min na udaljenosti 75 cm od mete, a to su minimalni zahtjevi za radioterapiju (16). Nuklearne reakcije koje se najčešće rabe za dobivanje brzih neutrona pomoću neutronske generatore jesu:



Nedostatak D-T generatora je kratak život mete od tricija (oko 100 sati), pa se u novije vrijeme upotrebljava  $\text{H}(t,n){}^3\text{He}$  reakcija koja daje veći tok neutrona nego D-T reakcija (29). Energija neutrona iz ove reakcije iznosi između 10 i 17,5 MeV.

U tablici 2. dani su izvori brzih neutrona koji se najčešće upotrebljavaju u radioterapiji, kao i njihovi bitni fizički i biološki parametri. Brzina doze određena je za udaljenost od izvora oko 1 m i za ozračenu površinu od  $100 \text{ cm}^2$  (16,29).

#### PRIMJENA BRZIH NEUTRONA

Neutronska terapija prikladna je za tumore koji su rezistentni za X-zrake. Izbor neutrona u kliničkoj radioterapiji odlučuje »faktor terapijskog učinka« TGF (Therapeutic Gain Factor), koji je dan jednadžbom (17):

$$\text{TGF} = \text{RBE}_{\text{tumora}} / \text{RBE}_{\text{normalnog tkiva}}$$

Ako je TGF veći od jedan, neutroni se smatraju povoljnim za radioterapiju, u protivnom, prednost ima fotonsko zračenje. Neutroni će, dakle,

biti najefikasniji za tumore velike RBE u usporedbi s RBE okolnog zdravog tkiva. O RBE tumora odlučuju brojni faktori, kao npr. energija neutrona, doza, efekt kisika, struktura tumora i dr., pa je istraživanje radiosenzitivnosti stanica tumora predmet studija eksperimentalne onkologije, radioterapije i radiobiologije.

Brzi će neutroni imati prednost pred fotonima ili brzim elektronima pod uvjetom, da uz manje ili uz isto oštećenje zdravog tkiva prouzroče veće odumiranje tumoroznih stanica, ili ako bar uz isto djelovanje na stanice tumora izazovu manje oštećenje normalnog zdravog tkiva. Iz gornjih razloga u kliničkoj primjeni veoma je važno odrediti doze kojima će se postići naprijed istaknuti efekat. Na žalost još nedostaju komparativni studiji na brojnijim istraživačkim centrima, pa se do sada postignuti rezultati moraju kritičnije interpretirati.

Tablica 2  
Izvori neutrona za radioterapiju

Izvor	Reakcija	Srednja energija neutrona MeV	Brzina doze Gy/min
Ciklotron	${}^9\text{Be} (d, n) {}^{10}\text{B}$	7,5	0,40
	${}^9\text{Be} ({}^3\text{He}, n) {}^{11}\text{C}$	5,0	0,20
Generator	${}^3\text{H} (d, n) {}^4\text{He}$	14,0	0,10
	${}^1\text{H} (t, n) {}^3\text{He}$	14,0	0,10

Neutroni se upotrebljavaju u mnogim svjetskim centrima. Do sada je ozračeno brzim neutronima oko 4 000 pacijenata (28) s raznim vrstama tumora i u literaturi nema spomena o incidentima. U bolnici u Hammersmithu uspješno se liječe tumori u području glava-vrat (30, 31). Iz drugih centara javlja se o dobrim rezultatima postignutim u liječenju tumora bronhija (28, 32) i karcinoma mjehura (33). Smatra se da su karcinomi prostate i ginekološki tumori naročito prikladni za neutronske terapije (34, 35). Posebno se ističu uspjesi u liječenju sarkoma mekog tkiva (28, 36—38), što je razumljivo, jer se ti sarkomi nisu do sada uspješno liječili konvencionalnim zračenjima. Općenito, svi dosadašnji rezultati ohrabruju, što dokazuje i sve veća primjena brzih neutrona u terapiji u brojnim svjetskim centrima.

Međutim, postoje i druga iskustva, tako iz Sveučilišta u Washingtonu, u liječenju brzim neutronima multiformnih glioblastoma i karcinoma ždrijela i usne šupljine (39). Ustanovljeno je da ne postoji nikakva biološka prednost neutrona pred konvencionalnim fotonskim zračenjem pri liječenju tih tumora. Kriterij za uspoređivanje efikasnosti neutrona i fotona bilo je dvogodišnje preživljenje liječenih pacijenata, srednje trajanje njihovog života i naknadna oštećenja, dok su pozitivni rezultati navedeni u našem prikazu temeljeni na lokalnoj kontroli tumora.



Bitno je ustanoviti da su klinički rezultati dobiveni liječenjem nekih vrsta tumora brzim neutronima povoljniji od liječenja konvencionalnim zračenjem. Daljnji će se napredak postići sve većom kliničkom primjenom i što užom suradnjom raznih istraživačkih centara. U našoj zemlji također postoji mogućnost primjene brzih neutrona u liječenju tumora, jer naši nuklearni centri posjeduju D-T generatore koji se upotrebljavaju u tu svrhu, a postoje i ekipe stručnjaka (24) koje se bave ispitivanjem bioloških svojstava brzih neutrona.

#### ZAKLJUČAK

Povoljni rezultati dobiveni liječenjem tumora brzim neutronima potpuno su jasni s radiobiološkog stajališta. Oni se temelje na velikoj relativnoj biološkoj efikasnosti neutrona, maloj vrijednosti OER i smanjenoj sposobnosti oporavka stanica tumora od subletalnog oštećenja nakon ozračivanja brzim neutronima.

Potrebno je još istaći činjenicu da će saznanja stečena kliničkom primjenom brzih neutrona biti od velike važnosti za primjenu ostalih zračenja visokog LET-a, kao što su negativni pioni i teški ioni, koji imaju slična biološka svojstva kao i brzi neutroni, a s njima se postiže veća biološka doza (40).

Neutronska terapija, iako se još uvijek nalazi u stadiju istraživanja, usprkos svim teškoćama, uznapredovala je u kliničkoj primjeni, pa su postignuti znatni uspjesi u liječenju mnogih vrsta tumora. Daljnja istraživanja osnovnih bioloških svojstava neutrona i usporedba s X-zrakama, kao i s ostalim zračenjima, pridonijet će boljem razumijevanju osnovnih principa radijacijske terapije. Bez sumnje će kombinacija svih raspoloživih tehnika, uključivši i neutronske terapije, pridonijeti napretku u liječenju tumora.

#### Literatura

1. Lawrence, J. H., Aehersold, P. C., Lawrence, E. O.: Comparative Effects of X-Rays and Neutrons on Normal and Tumour Tissue. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 22 (1936) 543.
2. Chadwick, J.: Possible Existence of a Neutron Particle. Nature, 129 (1932) 312.
3. Stone, R. S., Lawrence, J. H., Aehersold, P. C.: A Preliminary Report on the Use of Fast Neutrons in the Treatment of Malignant Disease. Radiology, 35 (1940) 322.
4. Stone, R. S., Larkin, J. C.: The Treatment of Cancer with Fast Neutrons. Radiology, 39 (1942) 608.
5. Stone, R. S.: Neutron Therapy and Specific Ionisation, Janeway Memorial Lecture. Am. J. Roentgenol., 59 (1948) 771
6. Sheline, G. E., Field, S. B., Brennan, J. T., Philipps, T. L.: Human Tissues Changes Following Neutron Therapy. Am. J. Roentgenol., 111 (1971) 31.
7. Fowler, J. F., Morgan, R. L., Wood, C.A.P.: The Biological and Physical Advantages and Problems in Fast Neutron Therapy. A Symposium on Pre-therapeutic Experiments with the Fast Neutron Beam from the Medical Research Council Cyclotron. Br. J. Radiol., 36 (1963) 77.

8. *Catterall, M., Bewley, D. K.*: Radiotherapy with Fast Neutron Beams, Academic Press, New York, 1979.
9. *Feld, B. T.*: The Neutron Classification According to Energy. U: Experimental Nuclear Physics, ur. E. Segrè, John Wiley and Sons, Inc., New York 1953, Vol. 2, str. 222.
10. *Winterhalter, D.*: Fizički principi interakcije neutrona i biološkog tkiva, Arh. hig. rada toksikol., 19 (1968) 567.
11. *Zirkle, R. E.*: Radiation Biology, McGraw-Hill Book Comp. Inc., New York 1954, Vol. 1, Part 1, Chap. 6.
12. *Brownell, G. L., Soloway, A. H., Sweet, W. H.*: Neutron Capture Therapy. U: Modern Trends in Radiotherapy, ur. T. J., Deeley, C.A.P. Wood, Butterworths, London 1967.
13. *White, D. R.*: An Analysis of the Z-dependence of Photon and Electron Interactions. Phys. Med. Biol., 22 (1977) 219.
14. *Ham, W. T. Jr.*: Fast Neutron Radiation Hazards. U: Fast Neutron Physics, ur. J. B. Marion, J. L., Fowler, Intersci. Publ. Inc., New York 1960, Part 1, str. 841.
15. *Rossi, H. H.*: Neutrons and Mixed Radiations, U: Radiation Dosimetry, ur. G. J. Hine, G. L. Brownell, Academic Press Inc., New York 1956, str. 667.
16. *Duncan, W.*: Fast Neutrons in Radiotherapy, U: Recent Advances in Cancer and Radiotherapeutics: Clinical Oncology, ur. K. E. Halnan, Churchill Livingstone, Edinburgh and London 1972, str. 251.
17. *Field, S. B.*: An Historical Survey of Radiobiology and Radiotherapy with Fast Neutrons. Curr. Top. Radiat. Res., 11 (1976) 1.
18. *Nias, A. W. H., Greene, D., Fox, M., Thomas, R. L.*: Effect of Monoenergetic Neutrons on HeLa Cells and P. 388F Cells in Vitro. Int. J. Radiat. Biol., 13, No 5 (1967) 4493.
19. *Field, S. B., Hornsey, S.*: Aspects of OER and RBE Relevant to Neutron Therapy. U: Advances in Radiation Biology, ur. J. T. Lett, H. Adler, Academic Press, New York 1979, Vol. 8 str. 1.
20. *Gray, L. H., Conger, A. D., Ebert, M., Hornsey, Scott, O. C. A.*: The Concentration of Oxygen Dissolved in Tissues at the Time of Irradiation as a Factor in Radiotherapy. Br. J. Radiol., 26 (1953) 638.
21. *Powers, W. E., Tolmach, L. J.*: A Multicomponent X-Ray Survival Curve for Mouse Lymphosarcoma Cells Irradiated in Vivo. Nature, 197 (1963) 710.
22. *Alper, T., Moore, J. L.*: The Interdependence of Oxygen Enhancement Ratios for 250 kV X-Rays and Fast Neutrons. Br. J. Radiol., 40 (1967) 843.
23. *Alper, T.*: Comparison between the Oxygen Enhancement Ratios of Neutrons and X-Rays, as Observed with *Escherichia Coli* B. Br. J. Radiol., 36 (1963) 97.
24. *Petrović, D., Ferle-Vidović, A., Osmak, M.*: Brzi neutroni u liječenju tumora. U: Boranić, M. i sur.: Osnove suvremene onkologije II, Medic. knjiga Beograd—Zagreb, u štampi.
25. *Ullmaier, H., Behrisch, R., Barschall, H. H.*: High Energy-High Intensity Neutron Sources for Fusion Technology and Radiotherapy Applications. Nucl. Instrum. Method, 145 (1977) 1.
26. *Tsukada, K.*: Neutron Sources for Medical Use, IAEA Consultants 'Meeting on Neutron Source Properties, Debrecen, March 1980., Report INDC (JAP) — 49/L + Special, 1980.
27. *Bewley, D. K.*: Fast Neutron Sources for Radiotherapy. Curr. Top. Radiat. Res., 6 (1970) 248.
28. *Schnabel, K., Darai, S.*: Tumorthérapie mit schnellen Neutronen. Röntgenpraxis, Jahrg. 33, 11 (1980) 277.
29. *Drosg, M.*: Proposal of a Novel High Intense Neutron Source for Radiation Therapy. Z. Physik A-Atoms and Nuclei, 298 (1980) 297.

30. Catterall, M., Vonberg, D. D.: Treatment of Advanced Tumors of Head and Neck with Fast Neutrons. *Br. Med. J.*, 3 (1974) 137.
31. Catterall, M., Sutherland, I., Bewley, D. K.: First Results of a Randomized Clinical Trial of Fast Neutrons Compared with X or Gamma Rays in Treatment of Advanced Tumors of the Head and Neck. *Br. Med. J.*, 21 (1975) 653.
32. Eichhorn, H. J., Lessel, A.: Four years' Experience with Combined Neutron-Telecobalt Therapy. Investigations on Tumor Reaction of Lung Cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 3 (1977) 277.
33. Batterman, J. J.: State of Affairs, Vortrag Meeting of the EORTC High LET Therapy Group, Essen, April 1980.
34. Peters, L. J., Hussey, D. H., Fletcher, G. H., Baumann, P. A., Olson, M. H.: Preliminary Report of the MD Anderson Hospital/Texas A and M. Variable Energy Cyclotron Fast Neutron Therapy Pilot Study. *Am. J. Roentgenol.*, 132 (1979) 637.
35. Parker, R. G., Berry, H. C., Caderao, J. B., Gerdes, A. J., Hussey, D. H., Ornitz, R., Rogers, Ch. C.: Preliminary Clinical Results from US Fast Neutron Teletherapy Studies. *Cancer*, 40 (1977) 1434.
36. Franke, H. D.: Two Years of Experience with Fast Neutrons (DT.14 MeV) in Clinical Tumor Therapy at Hamburg—Eppendorf, *Progress in Radiation Oncology*, Int. Symp. Baden (Austria), ur: K. H. Kärcher, H. D. Kogelnik, H. J. Meyer, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York 1980, str. 8.
37. Salinas, R., Hussey, D. H., Fletcher, G. H., Lindberg, R. D., Martin, R. G., Peters, L. J., Sinkovics, J. G.: Experience with Neutron Therapy for Locally Advanced Sarcomas. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 6 (1980) 267.
38. Schmitt, G., Scherer, E.: Neutronen Therapie am Radiologischen Zentrum des Westdeutschen Tumorzentrums des Universitätsklinikums Essen. *Onkologie*, 3 (1980) 72.
39. Geraci, J. P.: Efficacy of Neutrons in Radiotherapy. *Health Phys.*, 40 (1981) 41.
40. Todd, P.: Biological Aspects of High LET Radiation Therapy. *Radiology*, 125 (1977) 493.

#### Summary

#### BIOLOGICAL EFFECTS OF FAST NEUTRONS

The paper is a review of the development of the therapeutic application of fast neutrons. Biological properties of fast neutrons are described in view of their clinical application and advantages of neutron radiation over conventional photon and electron radiation are emphasized. The fast-neutron sources most widely used in radiotherapy are described and their physical and biological parameters are discussed. The results of the clinical application of fast neutrons are given and further possibilities of such application indicated.

*Institute of Physics, Medical Faculty,  
and »Ruđer Bošković« Institute, Zagreb*

*Received for publication  
September 29, 1981*